

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.028

# 血清 OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$ 与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗敏感性和预后的关系\*

朱淑敏<sup>1</sup> 马进<sup>2</sup> 耿玉兰<sup>1</sup> 代丽丽<sup>1</sup> 赵小洁<sup>1</sup> 魏从真<sup>1</sup> 刘金锋<sup>3</sup>

(1 河北医科大学第一医院检验中心 河北石家庄 050030; 2 河北医科大学第三医院检验科 河北石家庄 050051; 3 河北医科大学第一医院胸外科 河北石家庄 050030)

**摘要 目的:** 探讨血清骨桥蛋白(OPN)、野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)、热休克蛋白 90 $\alpha$ (HSP90 $\alpha$ )与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者一线化疗敏感性和预后的关系。**方法:** 选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月在河北医科大学附属第一医院接受一线化疗方案治疗的晚期 NSCLC 患者 137 例,根据化疗疗效分为化疗不敏感组(38 例)和化疗敏感组(99 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 OPN、HSP90 $\alpha$  水平,实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 Wip1 mRNA 水平。多因素 Logistic 回归分析影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的因素。随访 3 年,Kaplan-Meier 法分析高/低血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平晚期 NSCLC 患者一线化疗后的预后情况。**结果:** 与化疗敏感组比较,化疗不敏感组血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平升高( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,低分化、TNM 分期 IV 期和血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平升高为影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的独立危险因素( $P<0.05$ )。随访 3 年,137 例晚期 NSCLC 患者总生存率为 15.33%(21/137)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  高水平组 3 年总生存率低于血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  低水平组( $P<0.05$ )。**结论:** 血清 OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$  水平升高与晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性下降和预后不良有关。

**关键词:** 晚期非小细胞肺癌; OPN; Wip1; HSP90 $\alpha$ ; 化疗敏感性; 预后

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)24-4740-06

## Relationship between Serum OPN, Wip1, HSP90 $\alpha$ and the Sensitivity and Prognosis of First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer\*

ZHU Shu-min<sup>1</sup>, MA Jin<sup>2</sup>, GENG Yu-lan<sup>1</sup>, DAI Li-li<sup>1</sup>, ZHAO Xiao-jie<sup>1</sup>, WEI Cong-zhen<sup>1</sup>, LIU Jin-feng<sup>3</sup>

(1 Inspection Center, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050030, China;

2 Department of Clinical Laboratory, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China;

3 Department of Thoracic Surgery, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050030, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum osteopontin (OPN), wild-type p53-induced phosphatase 1 (Wip1), heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) and the sensitivity and prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** 137 advanced NSCLC patients who received first-line chemotherapy in the First Affiliated Hospital of Hebei Medical University from January 2018 to January 2020 were selected, patients were divided into chemotherapy insensitive group (38 cases) and chemotherapy sensitive group (99 cases) according to the efficacy of chemotherapy. Serum OPN and HSP90 $\alpha$  levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and serum Wip1 mRNA level was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The factors affecting the sensitivity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. After 3 years of follow-up, the prognosis of advanced NSCLC patients with high/low serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  levels after first-line chemotherapy were analyzed by Kaplan-Meier method. **Results:** Compared with chemotherapy sensitive group, the levels of serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  in chemotherapy insensitive group were increased ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, poor differentiation, TNM stage IV and elevated serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  levels were independent risk factors affecting the sensitivity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC patients ( $P<0.05$ ). After 3 years follow-up, the overall survival rate of 137 advanced NSCLC patients was 15.33% (21/137). Kaplan-Meier survival curve showed that, the 3-year overall survival rate in high-level serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  group was lower than that in low-level serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Serum OPN, Wip1 and HSP90 $\alpha$  levels increase are associate with decrease sensitivity to first-line chemotherapy and poor prognosis in advanced NSCLC patients.

**Key words:** Advanced non-small cell lung cancer; OPN; Wip1; HSP90 $\alpha$ ; Chemotherapy sensitivity; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R734.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)24-4740-06

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20201185)

作者简介:朱淑敏(1984-),女,本科,主管检验技师,研究方向:肿瘤免疫学,E-mail: 15200033993@163.com

(收稿日期:2023-06-10 接受日期:2023-06-31)

## 前言

肺癌是我国乃至全球最常见且死亡率最高的恶性肿瘤之一,2020年我国肺癌新发和死亡81.6万例和71.5万例,是全球肺癌负担最高的国家<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌的80%以上,其中75%的患者在初诊时已处于晚期,此时已不具备手术治疗机会<sup>[2]</sup>。含铂联合化疗是晚期NSCLC的主要治疗方法,随着化疗次数的增加,部分患者对化疗耐药,导致化疗敏感性低,预后较差<sup>[3]</sup>。因此寻找可早期预测晚期NSCLC患者一线化疗敏感性和预后相关的血清标志物对改善患者预后至关重要。研究表明,NSCLC肿瘤细胞的增殖、侵袭、周期调节、凋亡等与化疗耐药密切相关<sup>[4]</sup>。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种磷酸化蛋白,能通过调节炎症反应、细胞粘附等促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移<sup>[5]</sup>。野生型p53诱导磷酸酶1(wild-type p53-induced phosphatase 1, Wip1)是一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,能通过下调p53参与肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等过程<sup>[6]</sup>。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)90 $\alpha$ 是一种细胞质蛋白质,能通过调控多条信号通路参与肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移过程<sup>[7]</sup>。既往研究指出<sup>[8-10]</sup>,血清OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$ 可能作为NSCLC的辅助诊断指标。但关于血清OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$ 与晚期NSCLC一线化疗敏感性和预后的关系尚无相关报道。本研究探讨血清OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$ 与晚期NSCLC一线化疗敏感性和预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2018年1月~2020年1月在河北医科大学附属第一医院接受一线化疗方案治疗的晚期NSCLC患者137例。本研究经河北医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准。其中女64例、男73例;年龄范围28~76岁, $\geq 60$ 岁77例、 $< 60$ 岁60例;吸烟65例;病理类型:腺癌86例、鳞癌51例;肿瘤原发部位:左侧72例、右侧65例;分化程度:低分化49例、中高分化88例;TNM分期<sup>[11]</sup>:IIIB~IIIC期74例、IV期63例;美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分:0分61例、1分65例、2分11例;远处转移63例。纳入标准:(1)经病理检查确诊为NSCLC;(2)患者或家属自愿签署知情同意书;(3)年龄 $\geq 18$ 岁;(4)TNM分期IIIB~IV期;(5)接受一线化疗;(6)预计寿命 $\geq 3$ 个月。排除标准:(1)联合手术或其他治疗方式;(2)资料不全;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并严重的脑和心肝肾等脏器损害;(5)对化疗药物过敏、存在禁忌证;(6)非初次确诊、复发性NSCLC或入院前已接受任何抗肿瘤治疗;(7)精神疾病不能配合治疗;(8)伴有感染、免疫性疾病;(9)不能接受随访。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$ 水平检测** 采集晚期NSCLC患者化疗前3 mL空腹静脉血,以1500 $\times$  g离心5 min,离心半径8 cm,留取上层血清待测。取部分血清通过使用酶联免疫吸附法试剂盒检测OPN(上海暄科生物科技有限公司)、HSP90 $\alpha$ (上海羽喙生物科技有限公司)水平。取剩余部分血清使用Trizol法提取血清总核糖核酸,再以TaKaRa法逆转录为互补脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA),使用梯度聚合酶

链式反应扩增仪(美国ABI公司,型号:ProFlex<sup>TM</sup>)以实时荧光定量聚合酶链式反应检测Wip1(北京百奥莱博科技有限公司,编号:M00577)水平,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示。Wip1上游引物5'-GCACAACCAAGTGCAGAAGA-3',下游引物5'-GCCTG-GTTCAGGAGAAGATG-3';内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶上游引物5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3',下游引物5'-AC-CACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。由苏州泓迅生物科技股份有限公司完成引物设计合成。反应体系:模板DNA 1  $\mu$ L、Hieff<sup>®</sup> qPCR SYBR Green Master Mix (No Rox) 10  $\mu$ L、上游引物 1  $\mu$ L、下游引物 1  $\mu$ L、无菌超纯水加至总体积 20  $\mu$ L;扩增程序:预变性 95 $^{\circ}$ C 10 min 1次,变性 95 $^{\circ}$ C 10 s、退火 60 $^{\circ}$ C 20 s、延伸 72 $^{\circ}$ C 20 s 40次。

**1.2.2 化疗方案** 本组晚期NSCLC患者入院后均参考《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》<sup>[12]</sup>接受第3代含铂联合化疗方案治疗,包括长春瑞滨+顺铂方案:酒石酸长春瑞滨注射液[云南植物药业有限公司,国药准字:H20093475,规格:1 mL:10 mg(以C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>计),剂量:25 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1、d8]+注射用顺铂(冻干型)(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,国药准字:H20023460,剂量:80 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1),时间及周期:q21d $\times$  4-6。吉西他滨+顺铂/卡铂方案:注射用盐酸吉西他滨(哈尔滨誉衡制药有限公司,国药准字:H20063675,规格:1.0g,剂量:1250 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1、d8)+注射用顺铂(冻干型)(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,国药准字:H20023460,剂量75 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1)或卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字:H20020180,规格:10 mL:100 mg,剂量:曲线下面积5~6,用药时间d1),时间及周期:q21d $\times$  4-6。多西他赛+顺铂/卡铂方案:多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20030561,规格:2 mL:80 mg,剂量:75 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1)+注射用顺铂(冻干型)(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,国药准字:H20023460,剂量75 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1)或卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字:H20020180,规格:10 mL:100 mg,剂量:曲线下面积5~6,用药时间d1),时间及周期:q21d $\times$  4-6。紫杉醇+顺铂/卡铂方案:紫杉醇注射液(海南紫杉园制药有限公司,国药准字:H20066558,规格:5 mL:30 mg,剂量:135~175 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1)+注射用顺铂(冻干型)(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,国药准字:H20023460,剂量75 mg/m<sup>2</sup>,用药时间d1)或卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字:H20020180,规格:10 mL:100 mg,剂量:曲线下面积5~6,用药时间d1),时间及周期:q21d $\times$  4-6。

### 1.3 疗效判定和分组

晚期NSCLC患者完成一线化疗方案6周后,以实体瘤疗效评价标准1.1版评估化疗疗效,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展<sup>[13]</sup>。根据化疗疗效将患者分为化疗不敏感组(疾病稳定和疾病进展)和化疗敏感组(完全缓解和部分缓解)。

### 1.4 随访及预后分组

晚期NSCLC患者完成一线化疗方案6周后,通过电话、门诊等方式进行为期3年的随访,随访终止事件为随访到期或死亡/失访。以晚期NSCLC患者血清OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$ 水平均值为OPN高水平组和OPN低水平组、Wip1 mRNA高水平组和Wip1 mRNA低水平组、HSP90 $\alpha$ 高水平组和

HSP90 $\alpha$  低水平组。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS28.0 统计学软件处理本研究数据。计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料均正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 t 检验。多因素 Logistic 回归分析晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的影响因素;Kaplan-Meier 法分析高/低血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平晚期 NSCLC 患者一线化疗后的预后情

况。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$ 水平比较

化疗不敏感组血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平高于化疗敏感组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90 $\alpha$  levels between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	OPN(ng/mL)	Wip1 mRNA	HSP90 $\alpha$ (ng/mL)
Chemotherapy insensitive group	38	42.00 $\pm$ 3.84	9.14 $\pm$ 1.05	75.38 $\pm$ 8.82
Chemotherapy sensitive group	99	37.11 $\pm$ 4.56	7.94 $\pm$ 0.89	64.61 $\pm$ 9.46
t value	-	5.858	6.714	6.076
P value	-	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组一般资料比较

根据化疗疗效将患者分为化疗不敏感组(疾病稳定和疾病进展,38 例)和化疗敏感组(完全缓解和部分缓解,99 例)。化疗

不敏感组低分化、TNM 分期 IV 期、远处转移比例高于化疗敏感组( $P < 0.05$ ),两组性别、年龄、吸烟、病理类型、肿瘤原发部位、ECOG 评分、化疗方案等资料比较无差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between two groups

Projects	Chemotherapy insensitive group(n=38)	Chemotherapy sensitive group(n=99)	$\chi^2$ value	P value
Gender [n(%)]				
Male	22(57.89)	51(51.52)	0.449	0.503
Female	16(42.11)	48(48.48)		
Age [n(%)]				
$\geq 60$ years	24(63.16)	53(53.54)	1.033	0.309
<60 years	14(36.84)	46(46.46)		
Smoke [n(%)]				
Yes	20(52.63)	45(45.45)	0.567	0.451
No	18(47.37)	54(54.55)		
Pathology type [n(%)]				
Adenocarcinoma	23(60.53)	63(63.64)	0.114	0.736
Squamous cell carcinoma	15(39.47)	36(36.36)		
Primary site of the tumor [n(%)]				
Left side	21(55.26)	51(51.52)	0.155	0.694
Right side	17(44.74)	48(48.48)		
Degree of differentiation [n(%)]				
Poor differentiation	21(55.26)	28(28.28)	8.701	0.003
Middle to high differentiation	17(44.74)	71(71.72)		
TNM stage [n(%)]				
IIIB~IIIC stage	18(47.37)	69(69.70)	5.907	0.015
IV stage	20(52.63)	30(30.30)		
ECOG scores [n(%)]				
0 score	12(31.58)	49(49.49)	4.380	0.112
1 scores	21(55.26)	44(44.44)		
2 scores	5(13.16)	6(6.07)		

Distance transfer [n(%)]				
Yes	20(52.63)	30(30.30)	5.907	0.015
No	18(47.37)	69(69.70)		
Chemotherapy regimen [n(%)]				
Vinorelbine+cisplatin	8(21.05)	17(17.17)	1.067	0.785
Gemcitabine+cisplatin/carboplatin	21(55.26)	50(50.51)		
Docetaxel+cisplatin/carboplatin	4(10.53)	13(13.13)		
Paclitaxel+cisplatin/carboplatin	5(13.16)	19(19.19)		

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的因素

以化疗敏感性为因变量(赋值:化疗不敏感 / 化疗敏感=1/0),以分化程度、TNM 分期、远处转移、血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90α 为自变量,因 TNM 分期与远处转移存在强共线

性,因此剔除远处转移,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示:低分化、TNM 分期Ⅳ期和血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90α 水平升高为影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the sensitivity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC patients

Variables	Assignment	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Degree of differentiation	Poor differentiation/middle to high differentiation=1/0	1.001	0.456	4.810	0.028	2.720	1.112~6.653
TNM stage	IV stage/III B~III C stage=1/0	1.025	0.464	4.869	0.027	2.786	1.121~6.924
OPN	Original value entry	0.241	0.074	10.620	0.001	1.272	1.101~1.470
Wip1 mRNA	Original value entry	1.129	0.349	10.456	0.001	3.091	1.560~6.126
HSP90α	Original value entry	0.108	0.033	10.824	0.001	1.114	1.045~1.188

### 2.4 血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90α 水平与晚期 NSCLC 患者一线化疗后预后的关系

137 例晚期 NSCLC 患者随访 3 年,无失访病例,死亡 116 例,总生存率为 15.33%(21/137)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,OPN 高水平组 ( $\geq 38.47$  ng/mL, 67 例)3 年总生存率 8.96%(6/67)低于 OPN 低水平组 ( $< 38.47$  ng/mL, 70 例)的 21.43%

(15/70); Wip1 mRNA 高水平组 ( $\geq 8.27$ , 70 例)3 年总生存率 10.00%(7/70)低于 Wip1 mRNA 低水平组 ( $< 8.27$ , 67 例)的 20.90%(14/67); HSP90α 高水平组 ( $\geq 67.60$  ng/mL, 72 例)3 年总生存率 8.33%(6/72)低于 HSP90α 低水平组 ( $< 67.60$  ng/mL, 65 例)的 23.08%(15/65), 差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2$  值分别为 9.565、10.852、10.288,  $P$  分别为 0.002、0.001、0.001)。见图 1。

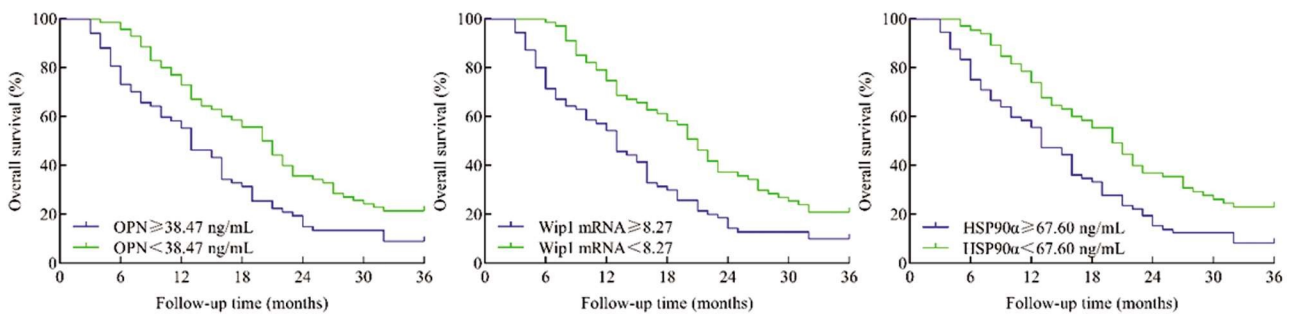


图 1 高/低血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90α 水平晚期 NSCLC 患者一线化疗后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curve of high/low serum OPN, Wip1 mRNA and HSP90α levels in advanced NSCLC patients after first-line chemotherapy

## 3 讨论

NSCLC 早期并无特异 / 明显的临床表现, 尽管近年来随着健康宣教和社区肺癌高危人群(长期重度吸烟、长期环境油烟) 低剂量胸部计算机断层扫描 (computerized tomographic scanning, CT) 检查的开展, NSCLC 早期诊断率有所提升, 但绝大多数患者在诊断时仍处于晚期<sup>[4]</sup>。以铂类为基础的双药联合化

疗方案对晚期 NSCLC 患者的疗效有限, 5 年生存率低于 5%<sup>[2]</sup>。传统评价化疗疗效的方法是根据实体肿瘤临床疗效评价标准, 观察和测量化疗前后胸部 CT 上肿瘤病灶变化<sup>[13]</sup>。但影像学技术并不能检测到化疗后的细微和早期变化(通常于治疗后几周进行), 且影像学评估严重依赖于个人的主观判断。因此, 还需寻找其他有效的指标早期预测化疗疗效, 以指导临床制定其他治疗方案, 改善患者预后。

OPN 是最先于骨基质里发现的磷蛋白,在牙齿、骨骼、心脏、上皮等多个组织器官均有表达,在器官形态发生、钙化、伤口愈合、炎症反应等多种病理生理过程中发挥重要作用,近年研究发现 OPN 还参与恶性肿瘤发生发展<sup>[15]</sup>。相关研究显示,OPN 能通过上皮-间充质转化促进甲状腺癌增殖、分化、迁移和侵袭,并影响患者预后<sup>[16]</sup>。乳腺癌中,OPN 能通过引起骨形态发生蛋白 4 磷酸化促进乳腺癌细胞骨转移<sup>[17]</sup>。曾强等<sup>[18]</sup>研究指出,敲低 OPN 能抑制 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡。同时有学者报道,OPN 异常表达能促进卵巢癌、肝细胞癌耐药,进而影响化疗或免疫治疗疗效<sup>[19,20]</sup>。因此推测 OPN 可能影响晚期 NSCLC 患者一线化疗疗效。本研究结果显示,化疗不敏感组血清 OPN 水平高于化疗敏感组,且血清 OPN 水平升高为影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的独立危险因素,这说明血清 OPN 水平升高会增加晚期 NSCLC 患者一线化疗不敏感风险。分析其机制可能是,OPN 水平升高能激活磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路,抑制细胞凋亡,减轻化疗药物对 NSCLC 细胞的杀伤作用,从而降低一线化疗敏感性<sup>[21]</sup>。

Wip1 是镁离子 / 锰离子依赖性蛋白激酶 1D 编码并由多因素激活的核磷酸酶,能通过使 p53、p38、共济失调毛细血管扩张突变基因、尿嘧啶 DNA 糖苷酶、检控点同源物 2、双微体同源基因 2、细胞周期检测点激酶 1、丝裂原活化蛋白激酶等靶蛋白去磷酸化,直接或间接引起抑癌基因 "p53" 降解,进而参与肿瘤进程<sup>[6]</sup>。研究报道,敲除 Wip1 能降低卵巢癌、急性淋巴细胞白血病细胞对化疗药物的耐药性,促进癌细胞凋亡,同时 Wip1 过表达与患者预后不良有关<sup>[22,23]</sup>。同时实验指出,Wip1 能促进癌 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[24]</sup>。然而关于血清 Wip1 与晚期 NSCLC 患者一线化疗后疗效的关系尚不清楚。本研究结果显示,化疗不敏感组血清 Wip1 mRNA 水平高于化疗敏感组,且血清 Wip1 水平升高为影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的独立危险因素,这说明血清 Wip1 水平升高会增加晚期 NSCLC 患者一线化疗不敏感风险,分析其机制可能与 Wip1 升高会抑制 p53 表达有关。p53 是经典抑癌基因之一,p53 丢失或突变不仅能引起多种致癌基因异常表达和信号通路激活,还能通过改变肿瘤微环境、修复癌细胞损伤、激活免疫逃逸等途径促进 NSCLC 细胞耐药<sup>[25]</sup>。Wip1 水平升高通过直接或间接途径影响 p53 表达,并通过使其 N 端去磷酸化引起 p53 失活,导致 p53 表达下调,进而增加 NSCLC 患者一线化疗不敏感风险<sup>[6]</sup>。

HSP 是细胞在某些环境因素或应激条件下产生的热应激蛋白质,能通过调节多种蛋白激酶和转录因子表达,维持多种细胞内信号蛋白的稳定性,从而促进细胞存活和生长<sup>[26]</sup>。HSP90 $\alpha$  作为 HSP90 亚型之一,参与蛋白质折叠和活化等过程,其底物蛋白多为过表达或突变表皮生长因子受体、p53、人表皮生长因子受体 2、c-Met、快速加速纤维肉瘤蛋白等与肿瘤生成和发展相关的蛋白,因此成为癌症研究领域的热点<sup>[27]</sup>。研究报道,HSP90 $\alpha$  在卵巢癌、尿路上皮癌、睾丸精原细胞瘤等恶性肿瘤中高表达,与铂类药物化疗疗效和预后密切相关<sup>[28]</sup>。同时有学者指出,HSP90 $\alpha$  能作为肺癌诊断及治疗后复发的预测指标<sup>[29]</sup>。因此推测 HSP90 $\alpha$  可能影响晚期 NSCLC 患者一线化疗疗效。本研究结果显示,化疗不敏感组血清 HSP90 $\alpha$  水平高于化疗敏感组,且血清 HSP90 $\alpha$  水平升高为影响晚期 NSCLC

患者一线化疗敏感性的独立危险因素,这说明血清 HSP90 $\alpha$  水平升高会增加晚期 NSCLC 患者一线化疗不敏感风险。分析原因如下,血清 HSP90 $\alpha$  水平升高能维持细胞内信号蛋白稳定,保护和维持肿瘤细胞稳定性,减少化疗所致肿瘤细胞凋亡,因此一线化疗不敏感风险更高<sup>[30]</sup>。同时 HSP90 $\alpha$  还能激活蛋白激酶 B / 糖原合酶激酶 3 $\beta$  /  $\beta$ - 连环蛋白信号通路,抑制化疗药物对癌细胞的杀伤作用,增加一线化疗不敏感风险<sup>[30]</sup>。

本研究结果还显示,低分化和 TNM 分期 IV 期是影响晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的独立危险因素,考虑原因可能是,低分化和 TNM 分期 IV 期的肿瘤恶性程度更高,可通过降低化疗药物杀伤作用增加不敏感风险<sup>[3]</sup>。最后本研究通过随访分析预后发现,高血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平组 3 年总生存率低于低血清 OPN、Wip1 mRNA、HSP90 $\alpha$  水平组,这提示血清 OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$  水平升高还与晚期 NSCLC 患者一线化疗后预后不良密切相关。分析原因可能是,血清 OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$  水平升高会增加患者化疗不敏感性,促使癌细胞持续恶性进展,因此预后更差。

综上所述,晚期 NSCLC 患者血清 OPN、Wip1、HSP90 $\alpha$  水平升高与一线化疗不敏感性差和预后不良有关,可能成为晚期 NSCLC 患者一线化疗疗效和预后评价指标。

#### 参考文献 (References)

- 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13
- 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识 (2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819-3835
- 章树祥. 纤维蛋白原、血红蛋白水平与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗敏感性的关系 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(3): 366-369
- Wu J, Lin Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15056
- 谢莹莹,岳红梅,王嘉琪,等. 骨桥蛋白与非小细胞肺癌相关性研究进展 [J]. 中国临床研究, 2023, 36(6): 832-836
- 张然,顾笑梅. 原癌基因 Wip1 与恶性肿瘤发生发展关系的研究进展 [J]. 现代医学, 2023, 51(5): 718-723
- 王雅轩,王小林. HSP90 生物学特征及其在泌尿系统肿瘤中作用机制的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4200-4203
- 吴树强,廖中和,王甲林,等. 肺癌患者血清骨桥蛋白、腺苷激酶 1 和 Dkkop1 表达水平及其临床意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(3): 149-153
- 朱小鹏. Wip1、p53 在非小细胞肺癌及癌旁组织中的表达及临床意义 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2012, 39(11): 878-880
- 范亚峰,虞中平,崔晓燕,等. 异常糖链糖蛋白、热休克蛋白 90 $\alpha$  及双皮质素样激酶 1 表达与非小细胞肺癌患者临床分期的关系 [J]. 中国临床实用医学, 2022, 13(6): 37-42
- Amin MB, Mahul B, Amin Stephen B, et al. American Joint Committee on Cancer Staging Manual [M]. 8th ed, New York: Springer, 2017: 103-111
- 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response

- evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247
- [14] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识 (2023 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(1): 1-18
- [15] Liang KH, Yeh CT. OPN sesame[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3(3): 112-114
- [16] Viana BPPB, Gomes AVP, Gimba ERP, et al. Osteopontin expression in thyroid cancer: deciphering EMT-related molecular mechanisms [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1372
- [17] Zuo H, Yang D, Wan Y. Fam20C regulates bone resorption and breast cancer bone metastasis through osteopontin and BMP4 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5242-5254
- [18] 曾强, 张宇, 陈辉, 等. 富含亮氨酸的  $\alpha 2$  糖蛋白 1 通过 RUNX1/OPN 信号调节非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(6): 562-567
- [19] Qian J, LeSavage BL, Hubka KM, et al. Cancer-associated mesothelial cells promote ovarian cancer chemoresistance through paracrine osteopontin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16): e146186
- [20] Zhu Y, Yang J, Xu D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1653-1666
- [21] 刘迪, 龙谦, 罗猛, 等. 骨桥蛋白介导 PI3K/AKT 通路促进非小细胞肺癌顺铂耐药 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2020, 49(1): 17-23
- [22] Yin S, Yang L, Zheng Y, et al. MS: Wip1 suppresses angiogenesis through the STAT3-VEGF signalling pathway in serous ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 5(1): 56
- [23] Zanjirband M, Rahgozar S, Aberuyi N. miR-16-5p enhances sensitivity to RG7388 through targeting PPM1D expression (WIP1) in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(2): 242-256
- [24] Yang S, Dong S, Qu X, et al. Clinical significance of Wip1 overexpression and its association with the p38MAPK/p53/p16 pathway in NSCLC[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 719-723
- [25] 丁笠, 张新跃. 靶向突变型 p53 的抗肿瘤药物研究进展[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2020, 41(6): 57-63
- [26] 胡琳, 王钰, 舒畅, 等. 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 $\alpha$  检测对早期原发性肝癌的诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(1): 103-107
- [27] Birbo B, Madu EE, Madu CO, et al. Role of HSP90 in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10317
- [28] Sottile ML, Cuello-Carrión FD, Gómez LC, et al. DNA damage repair proteins, HSP27, and phosphorylated-HSP90 $\alpha$  as predictive/prognostic biomarkers of platinum-based cancer chemotherapy: an exploratory study [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2022, 30(6): 425-434
- [29] Wang Y, Seyed Barghi SM, Yang Y, et al. Value of HSP90 $\alpha$  in lung cancer diagnosis and recurrence prediction: a cohort study [J]. *Oncol Res Treat*, 2021, 44(11): 583-589
- [30] Du Y, Wu J, Luo L. Secreted heat shock protein 90 $\alpha$  attenuated the effect of anticancer drugs in small-cell lung cancer cells through AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling [J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274818804489

(上接第 4691 页)

- [17] Lange T, Valentiner U, Wicklein D, et al. Tumor cell E-selectin ligands determine partialefficacy of bortezomib on spontaneous lung metastasis formation of solid human tumors in vivo [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1536-1552
- [18] Evsyutina E P, Dinikina Y V, Smirnova A Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child with central nervous system tumor [J]. *Oncohematology*, 2021, 16(2): 81-85
- [19] 张霄, 王立凤, 王洪娟, 等. 出生时血清维生素 A 水平与极低出生体质量早产儿预后相关性分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(2): 266-269
- [20] 刘恋红. 维生素 A 辅助治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及其对血清炎症因子和 T 淋巴细胞水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(6): 1014-1019
- [21] 林桐梅, 赵慧艳, 郝亲薄. 冠心病 PCI 术后肺部感染病人血清 E 选择素、IL-6、IL-8、CRP 水平表达及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(20): 3553-3555
- [22] Wu L, Ross A C. Inflammation induced by lipopolysaccharide does not prevent the vitamin A and retinoic acid-induced increase in retinyl ester formation in neonatal rat lungs [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(10): 1739-1745
- [23] 张建新, 汪琪, 黄建安, 等. 血小板膜糖蛋白 I b $\alpha$ 、II b/IIIa 和 P-选择素在肺癌患者中的表达及意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(1): 67-71
- [24] Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, et al. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(4): 393-397
- [25] Ales E, Sackstein R. The biology of E-selectin ligands in leukemogenesis[J]. *Adv Cancer Res*, 2023, 157: 229-250