

# Meta Analysis of Hsp90 in the Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer in Chinese Population

Xiaoyu Wang<sup>1</sup>, Yanhong Yang<sup>2</sup>, Zhenzhen Wang<sup>2</sup>, Wenwen Zhou<sup>2</sup>, Zishu Zhao<sup>1</sup>, Haixia Wang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical College, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao Hebei

<sup>3</sup>Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

Email: wxy\_victory@foxmail.com

Received: Jul. 4<sup>th</sup>, 2018; accepted: Jul. 20<sup>th</sup>, 2018; published: Jul. 27<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical significance of Hsp90 in diagnosis and treatment of NSCLC by Meta analysis. **Methods:** The databases including Pubmed, Web of Science, Medline, Cochrane Library, Google, Scholar, CNKI, CBM, Wanfang and viper were searched by computer, and the clinical diagnosis and treatment of Hsp90 in NSCLC were collected. **Results:** A total of 8 literatures on the clinical diagnosis and treatment of Hsp90 in NSCLC were included for Meta analysis. The data were analyzed from the aspects of Hsp90 difference in lung cancer level between the control group and non-small cell lung cancer, expression difference in different TNM stages, and difference in different pathological types. The clinical significance of Hsp90 in diagnosis and treatment of NSCLC was comprehensively analyzed. **Conclusion:** Hsp90 plays an important role in the diagnosis and treatment of NSCLC.

## Keywords

Lung Cancer, Hsp90, Diagnosis and Treatment, Heat Shock Protein 90, Meta Analysis

---

# Hsp90在中国人群非小细胞肺癌临床诊治应用的Meta分析

王小玉<sup>1</sup>, 杨雁鸿<sup>2</sup>, 王真真<sup>2</sup>, 周文文<sup>2</sup>, 赵子舒<sup>1</sup>, 王海霞<sup>3</sup>

<sup>1</sup>承德医学院研究生院, 河北 承德

<sup>2</sup>秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛

<sup>3</sup>河北医科大学研究生院, 河北 石家庄

Email: wxy\_victory@foxmail.com

收稿日期: 2018年7月4日; 录用日期: 2018年7月20日; 发布日期: 2018年7月27日

## 摘要

**目的:**采用Meta分析方法评价Hsp90在非小细胞肺癌诊治的临床意义。**方法:**计算机检索Pubmed、Web of Science、Medline、Cochrane Library、Google Scholar、CNKI、CBM、万方和维普等数据库,收集关于Hsp90在非小细胞肺癌临床诊治的研究,采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。**结果:**共纳入8篇关于Hsp90在非小细胞肺癌临床诊治的文献用于Meta分析。从Hsp90在对照组和非小细胞肺癌的水平差异、在不同TNM分期的表达差异、在不同病理类型的差异等方面进行数据分析。全面的分析Hsp90在非小细胞肺癌诊治中的临床意义。**结论:**Hsp90在非小细胞肺癌诊治中具有极其重要的临床意义及影响。

## 关键词

肺癌, Hsp90, 诊治, 热休克蛋白90, Meta分析

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90)是维持细胞内多种致癌蛋白构造稳定和发挥功能的重要分子伴侣,在肺癌的发生、发展中起到重要作用,通过抑制 Hsp90 能够干扰肿瘤的增殖和转移,是目前具有巨大潜力的抗肿瘤药物[1]。Hsp90 不仅可以作为肺癌治疗的靶点,其在血中的含量高低对肺癌治疗疗效评价和肿瘤进展情况评估同样具有重要意义。

目前尚无相关领域的 Meta 分析,本文作者全面检索 Hsp90 与肺癌临床诊治的关系,评价 Hsp90 在非小细胞肺癌诊治中价值的评估。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 检索数据库和检索策略

检索 Pubmed、Medline、Cochrane Library、Scholar、CNKI、CBM、Web of Science、万方、知网和维普等数据库,采纳其已公开发表的关于 Hsp90 的高表达与肺癌预后的关联性研究,检索关键词为“肺癌、非小细胞肺癌、Lung cancer、NSCLC、Hsp90、热休克蛋白 90、临床研究、Clinical Investigation、clinical research、中国人群和诊断(diagnosis)语种限定为中文和英文,并对检索到的文献所引用的参考文献进行检索。由 2 名研究者独立地对文献进行检索,出现分歧时通过双方讨论达成一致。

### 2.2. 文献纳入标准

① RCT 实验; ② 基于人的病例研究; ③ 关于 Hsp90 在非小细胞肺癌中表达情况的研究; ④ 数据信息完整; ⑤ 随访时间 > 1 年; ⑥ 经病理或细胞学检查诊断非小细胞肺癌明确者。

### 2.3. 文献排除标准

① 非 RCT; ② 综述、个案报道等, 重复发表的仅保留样本大、信息全的一篇; ③ 实验室基础研究; ④ 缺少可以计算出风险比(hazard ratio, HR)、95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)和 P 值等效应指标的原始数据或图形; ⑤ 对照组、治疗组设立不合理或者不符合纳入标准; ⑥ 结局指标的描述形式不能行 Meta 分析。

### 2.4. 文献质量评价及 Meta 分析评价指标

关于 Hsp90 在非小细胞肺癌临床诊治文献的质量评价参照 Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)的评价标准, 提取以下数据信息: ① 第一作者姓名和发表日期; ② 研究样本量、样本来源、分期和组织学类型; ③ Hsp90 的检测方法及其表达水平的截点值; ④ 随访时间; ⑤ 总生存率、无复发生存率或肿瘤相关生存率的 HR 值及 95%CI。

### 2.5. 数据提取

根据检索策略, 在浏览文献的标题和摘要后, 筛检出所需的合格的文献, 阅读全文判断是否符合文献纳入标准, 再进行质量评价, 确定文献最终是否纳入。之后从纳入的文献中提取相关信息, Hsp90 在非小细胞肺癌临床诊治的文献主要包括第一作者姓名、发表日期、被研究者的国籍、文献总数、随访时间、Hsp90 表达水平的检测方法等。上述过程由 2 名研究者独立完成, 并交叉核对, 出现分歧后经协商达成一致。

### 2.6. 统计学处理

对收集的数据采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。分别对有效率, 总生存期(overall survival, OS)、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS), 腹腔内 VEGF 的水平, 不良反应做统计学分析。二分类变量采用比值比(odds risk, OR), 连续性变量采用均数差(mean difference, MD)为疗效分析效应量。效应量以 95%的可信区间(confidence interval, CI)表示, 采用  $\chi^2$  检验分析各资料的异质性, 检验水准为  $\alpha = 0.1$  用  $I^2$  对异质性进行定量分析。 $I^2 < 25\%$ , 表示存在低异质性;  $I^2$  在 25%~50%, 表示存在中异质性;  $I^2 > 50\%$ , 表示存在高异质性。 $I^2 < 50\%$ , 采用固定效应模型;  $I^2 > 50\%$ , 采用随机效应模型。

## 3. 结果

### 3.1. 检索结果

依照纳入和排除标准进行文献筛选, 一共检测到 16 篇文献, 剔除不符合标准 8 篇文献, 最终入选文献 8 篇, 病例数共 1085 例, 其中中文文献 8 篇。

### 3.2. 纳入者的基本特征

8 项研究的第一作者均是中国学者, 研究人群亦为中国患者。共有 1085 名患者纳入本项 Meta 分析。具体文献特征见表 1。

### 3.3. 纳入研究的质量评价

纳入的 8 项研究, 第一作者分别为王明慧[2]、杨银忠[3]、孙英[4]、周密[5]、董鹏飞[6]、贺丽亚[7]、张智光[8]、朱静[9], 质量评价均为“B”级, 但未明确描述分配隐藏和盲法。综合评价 Meta 分析发生相应偏倚的可能性较低, 可信度尚可, 见表 1。

**Table 1.** Basic features of the included literatures**表 1.** 纳入研究的文献特征

第一作者(发表时间)	实验组(例)		对照组(例)	研究方向	实验方法
	肺鳞癌	肺腺癌	正常肺组织		
王明慧(2016)	66	147	213	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	免疫组化半定量分析
				不同TNM分期差异	免疫组化半定量分析
				是否伴有淋巴结转移差异	免疫组化半定量分析
				不同组织类型的差异	免疫组化半定量分析
杨银忠(2017)	52		44	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	酶联免疫吸附法
				联合诊断阳性率	酶联免疫吸附法
孙英(2017)	94		20	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	酶联免疫吸附法
				联合诊断阳性率	酶联免疫吸附法
周密(2013)	49	75	0	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	免疫组化半定量分析
董鹏飞(2015)	80		30	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	酶联免疫吸附法
				不同TNM分期差异	酶联免疫吸附法
贺丽亚(2014)	23	27	0	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	免疫组化半定量分析
				不同TNM分期差异	免疫组化半定量分析
				是否伴有淋巴结转移差异	免疫组化半定量分析
				不同组织类型的差异	免疫组化半定量分析
张智光(2017)	43	19	30	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	免疫组化半定量分析
				不同TNM分期差异	免疫组化半定量分析
				是否伴有淋巴结转移差异	免疫组化半定量分析
				不同组织类型的差异	免疫组化半定量分析
朱静(2017)	33		40	HSP90 $\alpha$ 蛋白表达水平	酶联免疫吸附法

### 3.4. Meta 分析结果

#### 3.4.1. Hsp90 在肺癌组和对照组的水平差异研究

4 项 RCT 研究予以报道, 且各项报道均采用酶联免疫吸附法分析 Hsp90 在肺癌组及对对照组 Hsp90 水平差异, 两组间异质性检验显示, 差异有统计学异质性( $\chi^2 = 240.22$ ,  $df = 3$ ,  $P < 0.00001$ ), 因此采用随机效应模型进行数据分析, 合并效应值 MD 为 101.51 ng/ml, (95%CI: 42.19~160.83), 两组间差异有统计学意义( $Z = 3.35$ ,  $P < 0.01$ ), 肺癌组 Hsp90 水平高于对照组, 森林图见图 1。

#### 3.4.2. Hsp90 在不同 TNM 分期差异性的研究

3 项 RCT 研究予以报道, 且各项报道均采用免疫组化半定量分析 Hsp90 在 I + II 期组和 III + IV 期组之间 Hsp90 水平差异, 两组间异质性检验显示, 差异有统计学异质性( $\chi^2 = 7.86$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.02$ ), 因此采用固定效应模型进行数据分析,  $RR = 1.14$ , 95%CI: 0.90~1.44,  $P = 0.27$ , 森林图见图 2, 可以看出, 尚不能认为 Hsp90 水平在不同分期的肺癌组织中有无明显差异, 漏斗图见图 3, 可以看出, 该结果可能存在发表偏倚。

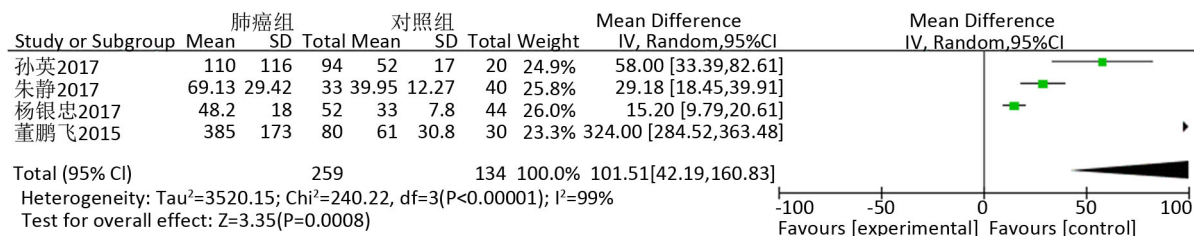


Figure 1. Forest map of Hsp90 difference between lung cancer group and control group

图 1. Hsp90 在肺癌组和对照组的水平差异研究森林图

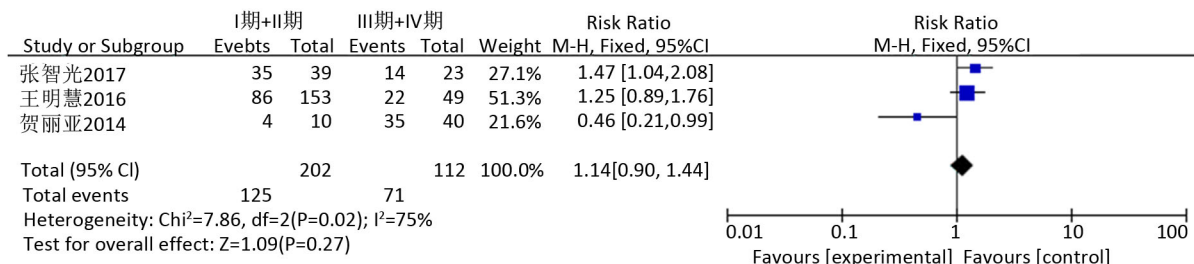


Figure 2. Forest map of Hsp90 in different TNM stages

图 2. Hsp90 在不同 TNM 分期差异性的研究森林图

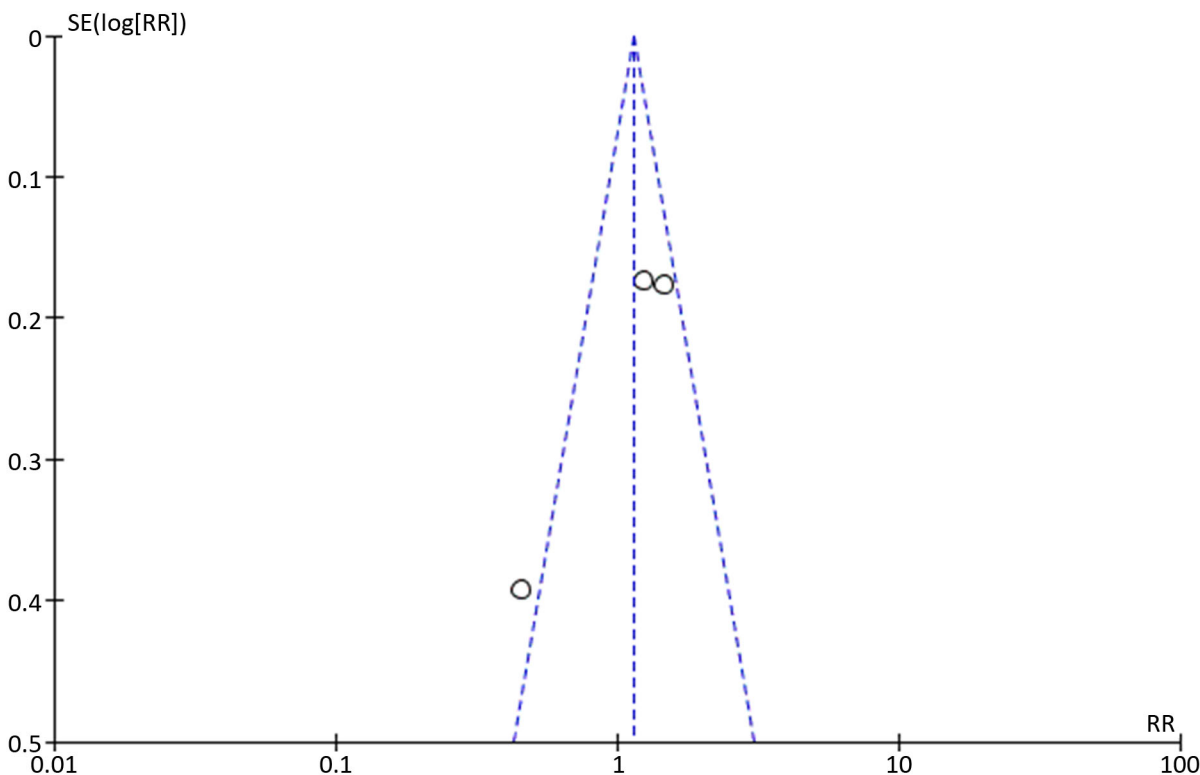


Figure 3. Funnel plot of Hsp90 in different TNM stages

图 3. Hsp90 在不同 TNM 分期差异性的研究漏斗图

### 3.4.3. Hsp90 在不同组织类型的差异的研究

3 项 RCT 研究予以报道，且各项报道均采用免疫组化半定量分析 Hsp90 在肺腺癌组及肺鳞癌组表达有无差异，两组间异质性检验显示，差异无统计学异质性( $\chi^2 = 12.84, df = 2, P = 0.002$ )，因此采用随机效



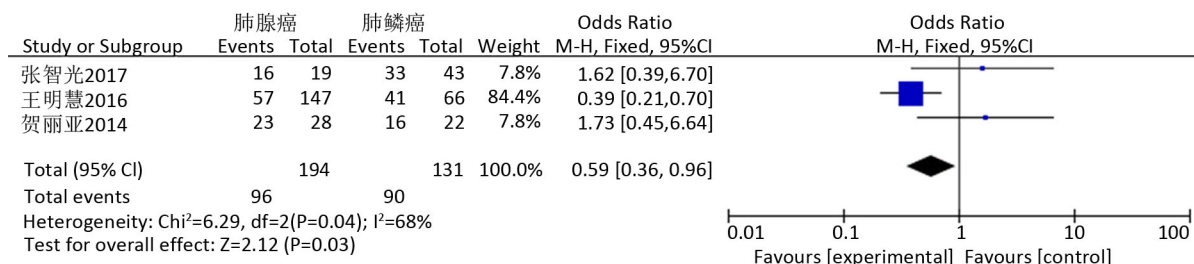


Figure 4. Forest map of Hsp90 differences among different tissue types

图 4. Hsp90 在不同组织类型的差异的研究森林图

应模型进行数据分析,  $\text{OR} = 0.59$ ,  $95\% \text{CI}: 0.36 \sim 0.96$ ,  $P = 0.03$ , 两组间差异有统计学意义, Hsp90 肺腺癌的表达水平要高于肺鳞癌, 森林图见图 4。

#### 4. 讨论

热休克蛋白是一类功能性蛋白质, 它是细胞在应激原特别是情况高温刺激下所产生的一类蛋白质, 当细胞受到升高温度或其他刺激时它们的表达就会增长, 这种表达的增长是受到转录调控的。从细菌到人类几近全部生物中都发现了热休克蛋白。

Hsp90 是细胞内最活跃的分子伴侣蛋白之一, 在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要的变化。肺癌的发生、发展是一种多因素、多步骤的过程, 其中参与调节的因子和环节很多, Hsp90 已经成为肿瘤治疗的新靶点, 研究 Hsp90 抑制剂为肺癌及其他恶性肿瘤的预防、诊断和治疗提供了新的思路。

本实验数据分析表明 Hsp90 蛋白在肺癌组织、肺良性病变组织和肺正常组织中均有表达, 且 Hsp90 蛋白在肺癌组织中表达的水平显著高于肺良性病变组织。两者之间有显著性差异, 尽管样本数量较少, 在一定程度上表明, 血液中 Hsp90 蛋白作为一种新型肿瘤标志物是有一定价值的。近年来, 多项研究表明 Hsp90 蛋白在多种肿瘤中有较高表达, 考虑 Hsp90 蛋白可能参与了肿瘤多种蛋白的合成, 在一定程度上成为肿瘤快速生长的帮凶, 并且对生长不佳的肿瘤细胞提供保护, 同时还可能通过与信号蛋白结合, 对肿瘤细胞的生长行为进行调控[10][11][12][13], 本研究通过数据汇总, 统计发现其在肺癌中的表达较高, 和相关报道较为一致。

目前关于 Hsp90 在肺癌不同病理类型组织中表达情况的研究较少。本研究汇总数据发现, Hsp90 在肺腺癌组织中的阳性表达率高于在肺鳞癌中的表达。这可能是由于 EGFR 在肺腺癌中的突变率高, 而 EGFR 是 Hsp90AB1 的一种底物蛋白, 据相关研究[14]显示 EGFR 在白种人群肺腺癌中的突变率约为 15%~20%, 在亚洲人群肺腺癌中的突变率高达 50%, 间接导致了 Hsp90 在不同病理类型表达的差异, 因此 Hsp90 有望成为检测肺癌新型的血液肿瘤标志物。

本 Meta 分析未能发现 Hsp90 在非小细胞肺癌不同 TNM 分期中的表达的差异性。其可能的原因为: 1、纳入的 8 个研究均为公开发表的中文文献, 时间跨度在 2013~2017 年之间, 只注重了对已发表文献的检索和纳入, 忽视了未发表文献的研究, 可能产生发表偏倚。2、其中纵向比较的 3 个研究未描述具体的随机方法或未使用分配隐藏, 可能产生选择性偏倚。3、绝大部分研究结果认为 Hsp90 在非小细胞肺癌不同 TNM 分期中的表达是有差异的, 而极少数的研究结果认为并没有关联, 因此, 研究 Hsp90 在非小细胞肺癌不同 TNM 分期中的表达是否有差异, 仍需加大样本量进行研究。这几方面的不足可能使本研究没有足够的统计功效来发现 Hsp90 在非小细胞肺癌不同 TNM 分期之间的关系。在未来的研究中, 我们要进一步提高随机对照试验的实施和报告质量。

综上所述, 本研究对目前已完成的 8 个探讨 Hsp90 与非小细胞肺癌相关性的研究试验进行了 Meta

分析, 得出以下结论:

1) 研究表明 Hsp90 蛋白在肺癌组织和肺良性病变组织中均有表达, 且 Hsp90 蛋白在肺癌组织中表达的水平显著高于肺良性病变组织, 同时 Hsp90 在不同病理类型表达具有差异, Hsp90 在肺腺癌组织中的阳性表达率高于在肺鳞癌中的表达, 我们可以将目光转向 Hsp90 作用于肺癌初筛的应用上, Hsp90 有望成为检测肺癌新型的血液肿瘤标志物。

2) 目前的研究尚未能证实 Hsp90 在肺癌不同 TNM 分期之间的关系之间存在因果关系, 尚需大量大规模的临床试验来验证。

## 参考文献

- [1] 陈美霓, 许静洪, 赵菊梅, 等. 热休克蛋白 90 与肿瘤的研究进展[J]. 延安大学学报:医学科学版, 2015, 13(2): 62-64.
- [2] 王明慧, 冯林, 李萍, 等. Hsp90AB1 在非小细胞肺癌中高表达并且与肺腺癌患者不良预后相关[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(2): 64-69.
- [3] 杨银忠, 张建英, 程文霞, 等. 血液 HSP90 $\alpha$ 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(12): 60-64.
- [4] 孙英, 李林, 贺子琮, 等. 肺癌患者血液中 Hsp90 $\alpha$  的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1737-1739.
- [5] 周密, 倪正义, 许俊, 等. HSP90 和 GRP78 与非小细胞肺癌完全切除术后吉西他滨化疗预后的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2013, 30(3): 548-551.
- [6] 董鹏飞, 邓晓明. 非小细胞肺癌患者血清热休克蛋白 90 $\alpha$  的临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2015(19): 2354-2356.
- [7] 贺丽亚, 房保栓, 邱刚, 等. NSCLC 组织中 Hsp90 $\alpha$  的表达及其临床意义[J]. 河北医学, 2014(5): 717-720.
- [8] 张智光, 任民, 胡芸海, 等. NSCLC 组织中 MMP-9、bcl-2 及 HSP 90 $\alpha$  表达及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(1): 36-38.
- [9] 朱静. 新型肿瘤标志物 Hsp90 $\alpha$  在肺癌患者中的应用探索[C]//2015 浙江省检验医学学术年会论文汇编. 2015.
- [10] 孔巧巧. 热休克蛋白 90 与原发肝癌关系的研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2016, 39(4): 289-290.
- [11] Chen, M.N., Xu, J.H., Zhao, J.M., et al. (2015) Research Progress of Heat Shock Protein 90 and Tumor. *Journal of Yanan University (MedSci)*, 13, 62-64.
- [12] 刘海玲, 李旦, 孙帅. 热休克蛋白与肺癌相关性的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 151-155.
- [13] 营巧玲, 李前文, 杜云翔. 热休克蛋白 90 在肿瘤、食管癌中的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1750-1752.
- [14] Shi, Y., Au, J.S., Thonqpraserts, S., et al. (2014) A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, 9, 154-162. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000033>

## 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrpo@hanspub.org](mailto:acrpo@hanspub.org)