维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)01-0042-03

热休克蛋白(HSP70)在肺癌中的表达及其临床意义

蒋幼凡、薛亚梅

（重庆医科大学第二临床学院肺科　重庆　400010）

【摘　要】目的：测定热休克蛋白(heat shock protein HSP)在肺癌组织及正常肺组织中的表达，藉以探讨其在肺癌增殖、分化中的作用。方法：采用S-P免疫组化法，观察HSP70和PCNA在43例非小细胞肺癌（NSCLC）及5例小细胞肺癌(SCLC)中的表达情况。结果：NSCLC中HSP70表达较正常肺组织高；HSP70表达与PCNA表达有正相关关系；有淋巴结转移组HSP70表达高于无转移组；NSCLC中吸烟组HSP70表达高于不吸烟组。结论：HSP70在NSCLC组织中的高表达与癌细胞的增殖、转移有关，可能是调控肿瘤细胞增殖及凋亡的重要基因，可作为NSCLC的辅助诊断及判断预后的参考指标。

【关键词】热休克蛋白；增殖细胞核抗原；肺肿瘤

【中国图书分类法分类号】R734　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2000-06-19

The clinical significance and expression of HSP70 in lung cancer

JIANG You-fan, et al

(Departament of Respiratory Disease, Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, 400010)

【Abstract】 *Objective*: To determine the expression of HSP in lung cancer tissues and normal control ,and to study the role of HSP70 in cancerous cell proliferation and various processes of cell differentation. *Methods*: S-P immunohistochemistry methods were used to evaluate the expression of HSP70 in lung cancer tissues. *Results*: The expression of HSP70 was much higher in cancerous tissues than that of normal control. HSP70 expression was significantly correlated to the expression of PCNA. The expression of HSP70 in patients of the lymph node with metastasis were higher than that without metastasis. The expression of HSP70 in smoker of lung cancer patients were higher than that of nonsmokers. *Conclusion*: The expression of HSP70 in NSCLC tissues were related to the proliferation and metastasis of cancer cells. It could be the important gene for regulation tumor cell proliferation and apoptosis, So the overexpression of HSP70 could be used as a useful marker of a supplementary diagnostic and prognosis for patients with NSCLC.

【Key words】 HSP; PCNA; Lung neoplasm

热休克蛋白(heat shock protein HSP)是生物细胞在受到各种理化因子刺激下产生的一类高度保守的蛋白质，它通过影响细胞增殖过程必须的蛋白构象而参与细胞周期调节，并与肿瘤细胞的增殖密切相关，在多种肿瘤中表达增高。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen PCNA)标志物可反映肿瘤细胞的增殖状态和所处的周期，与DNA复制和细胞增殖有关[1]。为了探索HSP在肺癌增殖、分化中的作用，我们用免疫组化方法研究HSP70在肺癌中的表达，并与PCNA相对比，观察二者的相关性，以进一步了解HSP70在肺癌发生、发展中的作用及临床意义。

1　对象与方法

1.1　对象

选择我院1994～1997年行外科手术切除或行纤维支气管镜活检的肺癌病理标本48例作为实验材料。男性39例，女性9例。其中鳞癌27例，腺癌16例，小细胞未分化癌5例。术前无放射及高温治疗史。按国际肺癌TNM分期标准(1987年)进行分期，Ⅰ期15例，Ⅱ期13例、Ⅲ～Ⅳ期20例。43例NSCLC按病理学分级标准分级，Ⅰ级5例，Ⅱ级26例、Ⅲ级12例、对照组选择10例上述手术病人远离癌组织的正常肺组织作对照。

1.2　方法

标本采用甲醛固定，石蜡包埋，4μm连续切片，常规脱蜡水化后采用0.01M pH为6.0的柠檬酸盐为缓冲剂，通过高温、高压进行抗原修复，后采用免疫组化S-P法染色，DAB显色，抗体及药盒由Maxim公司提供。具体操作按S-P免疫

作者介绍：蒋幼凡（1963-　），女，讲师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

组化染色步骤进行。

1.3 结果判定

染色阳性为棕色，HSP70主要在细胞浆着色，少数细胞核上可见表达，而在染色片上PCNA主要为细胞核着棕色，根据Ishida等[11]的阳性判断标准，按着色细胞多少分为HSP70、PCNA均未着色为(-)；HSP70≤30%、PCNA<20%为(+)；HSP70 31～50%、PCNA 20～49%为(++)；HSP70>50%、PCNA≥50%为(+++)。

1.4 数据处理

率间比较采用χ^2分析，HSP70与PCNA表达的相关性采用等级相关分析。

2 结 果

2.1 HSP70、PCNA在肺癌中的表达

HSP70在NSCLC组织中的阳性表达率为79%(34/43)，主要表达于细胞浆，少数在细胞核上可见表达。其表达阳性强度：鳞癌(+) 13例、(++) 6例、(+++) 2例、(-) 6例，腺癌(+) 6例、(+++) 7例、(-) 3例，5例SCLC无HSP70表达。PCNA在NSCLC组织中主要表达于细胞核，其阳性表达率为81%(35/43)，鳞癌和腺癌之间阳性强度无明显差别。5例SCLC的PCNA表达率为60%(3/5)。10例癌旁正常肺组织未见HSP70、PCNA表达。

2.2 NSCLC中HSP70与PCNA表达的关系(见表1)。

表1 NSCLC中HSP70与PCNA表达的相关性

HSP70	例数	PCNA			
		-	+	++	+++
-	9	3	6	0	0
+	19	3	8	2	6
++	6	1	1	3	1
+++	9	1	2	2	4

随着HSP70表达增强，PCNA表达增加，经等级相关分析，HSP70与PCNA表达呈正相关(r =0.393，P<0.05)。

2.3 NSCLC中HSP70表达与淋巴结转移的关系（见表2）。

表2 NSCLC中HSP70表达与淋巴结转移关系

组别	例数	HSP70		
		阴性	阳性	阳性率
淋巴结无转移	19	7	12	63.16%
淋巴结有转移	24	2	22	91.67%

有淋巴结转移组HSP70阳性表达率高于无淋巴结转移组，两组之间有显著性差异(χ^2=0.348，P<0.05)。

2.4 NSCLC中吸烟组与不吸烟组HSP70表达情况比较（见表3）。

表3 吸烟组与不吸烟组HSP70表达

	例数	HSP70		
		阴性	阳性	阳性率
不吸烟组	11	6	5	45.45%
吸烟组	32	3	29	90.44%

吸烟组HSP70阳性表达率高于不吸烟组，经四格表确切概率法统计分析(P<0.05)，有统计学意义。

3 讨 论

热休克蛋白(HSP)在细胞生长、发育、分化、蛋白合成、细胞骨架的功能等多方面发挥重要作用，与细胞的转化和恶变过程密切相关，HSP按分子量的大小和同源程度不同可分为HSP90、HSP70、小分子HSP及泛素4个家族，因HSP能与多种蛋白质在细胞中形成复合体，通过一系列过程调节靶蛋白的活性和功能，而又不参与靶蛋白的组成，故被称为“分子伴侣”[2]。在HSP家族中，HSP70在细胞内含量最多，它通过参与原癌基因c-myc、c-fos和抑癌基因P53及其蛋白产物的相互作用，调节细胞的增殖[3]。在多种肿瘤中，HSP70都有高表达，Yano等学者在对乳腺癌和卵巢癌的研究中发现，HSP70在乳腺癌细胞中表达增高。在卵巢癌中HSP70高表达者较HSP70无表达者无瘤生存期短，原因是由于肿瘤细胞中有突变的或异常的蛋白质存在，能使HSP90、HSP70基因核小体构象发生变化，促使HSP的mRNA增加，表达增强，因此，HSP70可作为卵巢癌预后评估的有效指标之一[4]。本文检测，在NSCLC中HSP70的阳性表达率为79%，正常对照组及5例SCLC无HSP70表达。且有淋巴结转移组HSP70的阳性表达率为91.67%显著高于无淋巴结转移组63.16%。此结果与yano等学者的研究相似。表明HSP70的表达对肺癌的诊断及预后的判断有意义。

Wei等[5]研究发现，在用H-ras或C-myc转化培养的细胞或用H-ras/p53共转化培养的细胞中，HSP70基因表达增强。经HSP70反义RNA处理的肿瘤细胞不仅表现增生抑制，而且诱导凋亡，但HSP70对相应的正常对照细胞无诱导凋亡的作用，提示HSP70可能作为一种重要的基因控制着肿瘤细胞的增生及凋亡。新近研究表明，HSP家族中HSP90a通过调节

维普资讯 http://www.cqvip.com

细胞周期，促进细胞增殖。泛素在细胞增殖周期G1早期有表达，HSP70高表达者，增殖细胞核抗原(PCNA)亦呈高表达。本文肺癌患者中，HSP70的表达与PCNA的表达有正相关关系($P<0.05$)。提示HSP70在肺癌细胞的增殖、分化中起重要作用，可作为判定肺癌增殖、分化指标。在对肺癌病人吸烟者与非吸烟者的观察中发现，吸烟组HSP70的表达明显高于不吸烟组，Volm等亦报告吸烟的年限与HSP70表达有关，吸烟年限长，每天超过20支，HSP70表达高，肺癌的发生率亦高[6]。其原因可能与细胞受到各种理化因素刺激后，发生应激反应，而诱导合成一种蛋白质有关，这种新合成的蛋白质即HSP。当烟草作为一种致癌物质刺激支气管粘膜上皮细胞时，易诱导细胞产生HSP，出现HSP70表达增高。

通过以上观察说明，HSP70高表达可能作为一种对NSCLC的诊断及预后判断有实用价值的参考指标。同时，HSP70也许可能作为一种重要的基因调控肿瘤细胞的增殖及凋亡。开发应用HSP抑制剂，抑制HSP合成，研究HSP反义RNA，阻断肿瘤细胞HSP70基因表达，有助于控制肿瘤生长。

参 考 文 献

[1] Ishidat T, Kaneko S, Akazawa K, et al. Proliferating cell nuclear antigen expression and argyrophilic nucleolar organzer regions as factors influencing prognosis of surgically treated lung cancer patients [J].Cancer Res.1993;53:5000-5003.

[2] Pelham HRB. Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins [J]. Cell.1986;46:959-961.

[3] Thmos MC. Friederike MP. Christoph W, et al. Differential expression of HSPs in pancreatic carcinoma [J].Cancer Res.1994; 54:547-549.

[4] Yano M, Naito Z. Tanaka S. et al. Expression and roles of heat shock proteins in human brest cancer [J]. Jpn J Cancer Res . 1996;87(9):908- 915.

[5] Wei YQ. Zhao X. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by abrogation HSP70 gene expression in tumor cells [J]. Cancer Immunol Immunother .1995;40:73-76.

[6] Vlo M. MathernJ. StammlerG. et al. UP-regulation of heat shock protein 70 in adonocarcinomas of the lung in smokers [J]. Anticancer Res. 1995;15(6):2607-2609.

（上接第41页）

3.2 超声波对胚胎细胞表达整合素的影响及其与胚胎着床的关系

着床是胚胎与子宫内膜同步发育、协调完成的过程，以往的研究显示超声波不仅能造成胚胎的损伤甚至死亡，还破坏子宫内膜的正常结构，从而影响胚泡着床[10]。本试验从胚胎的角度入手，着重研究超声波对胚胎的损害以及由此导致的对胚胎着床能力的影响。结果显示，超声波照射后胚胎的贴附率、滋养细胞外延生长率均显著低于正常胚胎，表明超声波照射使胚胎着床能力显著下降。与此同时超声波照射组胚胎整合素的表达与正常组胚胎比较也显现出差异：即超声波照射组胚胎 β_3 整合素的表达明显弱于正常组，且无 α_1 表达，α_5、β_1 的表达两组间无差异，提示 α_1、β_3 整合素在胚胎与子宫内膜贴附、滋养细胞侵入的过程中起重要作用，超声波照射使胚胎不能正常表达 α_1、β_3 整合素，从而影响其着床。

参 考 文 献

[1] Edwards RG. Physiological and molecular aspects of human implantation[J]. Hum Reprod, 1995; 10 (supple2) :1-13.

[2] 李 真，王智彪，顾美礼. 整合素在胚胎着床、生长发育及某些妇产科疾病中的作用[J]. 中华妇产科杂志，1999; 34:254-256.

[3] 于廷和，王智彪，蔡汉忠. 超声波对胚胎组织的生物学效应[J]. 中国超声医学杂志，1997;13(1):58-60.

[4] 李 真，王智彪，顾美礼. 胚胎着床体外培养模型的研究进展[J]. 国外医学·计划生育分册，1998;17(2):67-69.

[5] Clark EA & Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: The road taken[J]. Science. 1995; 268:233-239.

[6] Horwitz AF. Integrins and health[J]. Sci Am. 1997; 277: 68-75.

[7] Sueoka K. Kuji N. Shiokawa. et al. Integrins and reproductive phsiology: Expression and modulation in fertilization. embryogenesis. and implantation[J]. Fertil Steril. 1997; 67:799-811.

[8] Lessey BA & Arnold JT. Paracrine signaling in the endometrium: integrins and the establishment of uterine receptivity[J]. J Reprod Immunol. 1998;39(1,2):105-116.

[9] Sutherland AE. Calarco PG. Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo[J]. Development. 1993; 119:1175-1186.

[10] Wang Zhibiao. Gu Meili. Ling Luoda. et al. Effects of ultrasound on mouse blastocyst and endometria epithelial cells and on pregnant capacity of pseudopregnant mouse[J]. J.C.A.U. M.E. 1995;1:44-47.