

文章编号: 1005-8982(2016)01-0069-07

临床论著

## 热休克蛋白 27、60 和 90 在胃癌中的表达及其临床价值

周高见

(中信湘雅生殖与遗传专科医院, 湖南 长沙 410078)

**摘要:目的** 探讨热休克蛋白(HSP-27)、HSP-60 和 HSP-90 在胃癌中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组织化学法检测 66 例胃癌组织 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 的表达,并结合临床病理特征、肿瘤增殖能力和患者生存期,分析 3 种热休克蛋白(HSPs)表达的临床意义。**结果** HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 在胃癌组织中异常高表达。HSP-27 表达与肿瘤大小、器官转移及病理分期相关,而 HSP-27 染色强度与淋巴转移显著相关。HSP-60 表达与患者性别相关,而 HSP-60 染色强度与患者年龄和肿瘤病理组织学分级相关。HSP-90 染色强度与肿瘤大小显著相关( $P=0.020$ )。单因素分析表明,HSP-90 高表达与生存期更长显著相关,多因素分析证实 HSP-90 高表达是胃癌独立预后因素。**结论** HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 与具有治疗胃癌疗效评估价值的临床病理参数相关。HSP-90 高表达是胃癌的独立预后指标。

**关键词:** 胃癌;热休克蛋白;预后

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Expression of HSP-27, 60 and 90 in gastric cancer and its clinical significance

Gao-jian Zhou

(Reproductive and Genetic Hospital of China International Trust and Investment Company-Xiangya, Changsha, Hunan 410078, China)

**Abstract: Objectives** To evaluate the clinical significance of heat shock protein (HSP)-27, HSP-60 and HSP-90 expression in gastric carcinoma. **Methods** HSP-27, HSP-60 and HSP-90 expression was assessed immunohistochemically in tumoral samples of 66 gastric adenocarcinoma patients and was statistically analyzed in relation to various clinicopathological characteristics, tumor proliferative capacity and patients' survival. **Results** HSP-27, HSP-60, HSP-90 were abundantly expressed in the gastric adenocarcinoma tissues. HSP-27 expression was significantly associated with tumor size, the presence of organ metastases and pathological stage, while HSP-27 staining intensity was significantly correlated with nodal status. HSP-60 expression was significantly correlated with patients' sex, while HSP-60 staining intensity with patients' age and tumor histopathological grade. HSP-90 expression was not associated with any of the clinicopathological parameters examined; however, HSP-90 staining intensity was significantly associated with tumor size. High HSP-90 expression was significantly associated with longer overall survival time in univariate analysis, and was also identified as an independent prognostic factor in multivariate analysis. **Conclusions** HSP-27, HSP-60 and HSP-90 are correlated with certain clinicopathological parameters which are crucial for the management of gastric adenocarcinoma patients. HSP-90 expression may also be an independent prognostic indicator in gastric adenocarcinoma patients.

**Keywords:** gastric cancer; heat shock protein; prognosis

收稿日期: 2015-10-16

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是在所有物种中广泛存在、高度保守的蛋白,通常由热休克、环境变化及生理病理压力诱导引起,HSPs 由几种不同基因产物组成,通常根据其分子质量命名<sup>[1]</sup>。HSPs 的主要功能是作为分子伴侣,能够维持其他多肽稳定性和转移功能,热休克蛋白的这一功能在保持正常细胞完整性和在恶性细胞生长中的作用十分重要。没有外界压力时,HSPs 与热休克转录因子形成复合物,维持失活状态<sup>[2]</sup>;压力状态下,HSPs 抑制分子伴侣,与错误折叠蛋白质连接,通过蛋白激酶 C 和丝氨酸/酪氨酸激酶等蛋白激酶磷酸化使热休克转录因子激活<sup>[3]</sup>。由此,热休克转录因子在胞浆内形成同源三聚体结构,并与热休克元素结合,激活热休克诱导基因。

除了应答热休克、化学或物理因素刺激,HSPs 在乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌和前列腺癌等多种人类肿瘤中过表达<sup>[4]</sup>。多种 HSPs 表达与肿瘤细胞增殖和分化、多种类型肿瘤中凋亡相关分子调控密切相关。目前,已有数种针对 HSPs 的抗肿瘤药物在进行临床前期实验。例如,靶向 HSP-90 药物 17AAG 和 SNX2112 能够选择性抑制表达 HSP-90 的肿瘤细胞,而影响正常细胞功能<sup>[5]</sup>。

胃癌是中国及其他亚洲国家发病率较高的消化道恶性肿瘤。幽门螺旋杆菌感染和吸烟被认为是胃癌发生的环境因素。近来有研究表明,HSPs 与胃癌密切相关<sup>[6]</sup>。但是关于 HSPs 表达与胃癌治疗和患者预后相关性的研究较为少见。

本研究主要评估胃癌组织中 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 的表达,并探讨其与胃癌患者临床参数和生存期的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2007 年 1 月-2008 年 12 月于湘雅医院普外科接受外科手术的 66 例原发性胃腺癌患者纳入本研究。其中,男性 47 例,女性 19 例;年龄 34~86 岁,中位年龄 56 岁。患者术前经胃镜活检病理、CT 或 MRI 检查确诊,临床和病理资料完整。接受胃癌根治术者 31 例,接受非根治性手术者 35 例。同时选择胃癌组织和癌旁正常胃黏膜组织作为对照组。

### 1.2 免疫组织化学法检测 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达

HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 抗体购自美国

Santa Cruz 公司,免疫组织化学试剂[PV6000 和二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色液]购自北京中杉金桥生物技术有限公司。主要实验步骤:石蜡切片常规脱蜡、水化,用 3%双氧水 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。去离子水孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶。微波抗原热修复后,滴加一抗,置入 4℃冰箱保存过夜。滴加二抗,37℃保温箱孵育 15 min。滴加 DAB 溶液显色、复染、脱水、封片,光镜下观察。以磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)代替一抗为阴性对照,以出现棕黄色或棕色颗粒的细胞作为阳性细胞,HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 阳性部位在细胞浆。阳性强弱的标准判断按光镜下观察阳性染色的细胞比例(5 个高倍视野下的均数):①染色细胞数 <10%为阴性;②染色细胞数 10%~50%为阳性;③染色细胞数 >50%为强阳性。显微摄像并用图像分析仪进行光密度值检测。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,用单因素方差分析(One-way, ANOVA)HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 蛋白表达水平与性别、年龄、癌细胞分化程度及临床分期等各临床病理参数间的相关性;对胃癌 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达进行分层比较,用单因素和多因素分析研究各因素对预后的影响, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

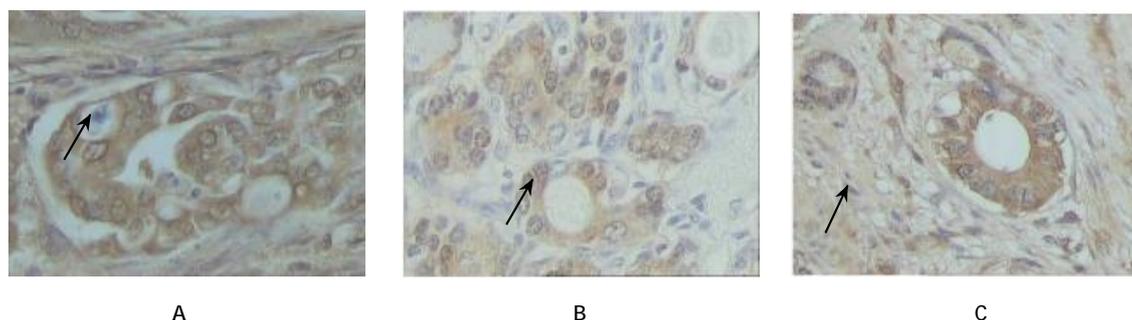
### 2.1 免疫组织化学结果

HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 在胃癌中的表达明显高于正常组织。HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 典型免疫染色见图 1A~C。

### 2.2 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达的临床意义

HSP-27 表达平均值为 52%,而在胃癌组织中 HSP-27 高表达(50%)。HSP-27 的免疫染色强度分为轻度 20 例(30%)、中度 40 例(61%)及重度 6 例(9%)。HSP-27 表达与肿瘤大小、器官转移及病理分期相关( $P=0.026$ 、 $0.046$  和  $0.041$ )。HSP-27 染色强度与淋巴结阳性显著相关( $P=0.042$ )。见表 1。

HSP-60 表达平均值为 52%,而在胃癌组织中 HSP-60 高表达(55%)。HSP-60 免疫染色强度分为轻度 21 例(32%)、中度 32 例(48%)及重度 13 例(20%)。HSP-60 表达与患者性别( $P=0.011$ )相关。HSP-60 染色强度与患者年龄及肿瘤组织学分级显著相关( $P=0.027$  和  $0.031$ )。见表 2。



A:HSP-27;B:HSP-60;C:HSP-90,箭头显示为阳性表达颗粒

图 1 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 在胃癌组织中的表达 (×200)

表 1 66 例胃癌患者 HSP-27 表达、染色强度和临床病理特点 例(%)

临床病理特点	HSP-27 表达			HSP-27 强度			P 值
	<52%	≥52%	P 值	+	++	+++	
所有病例	33(50)	33(50)		20(30)	40(61)	6(9)	
年龄							
<67 岁	12(18)	11(17)	0.796	10(15)	13(20)	0(0)	0.070
≥67 岁	21(32)	22(33)		10(15)	27(41)	6(9)	
性别							
男	22(33)	25(38)	0.415	15(23)	28(43)	4(6)	0.892
女	11(17)	8(12)		5(7)	12(18)	2(3)	
病理组织学类型							
肠型	15(23)	15(23)	0.460	8(12)	20(30)	2(3)	0.628
弥漫型	18(27)	18(27)		12(18)	20(31)	4(6)	
组织学分级							
高度分化	1(2)	2(3)	0.566	1(2)	2(3)	0(0)	0.266
中度分化	17(25)	13(20)		7(10)	22(34)	1(2)	
不良分化	15(23)	18(27)		12(18)	16(24)	5(7)	
pT 分型							
T <sub>1</sub>	7(11)	2(3)	0.026	5(7)	4(6)	0(0)	0.661
T <sub>2</sub>	10(15)	12(18)		6(9)	14(21)	2(3)	
T <sub>3</sub>	16(24)	13(20)		8(12)	18(28)	3(4)	
T <sub>4</sub>	0(0)	6(9)		1(2)	4(6)	1(2)	
pN 分型							
N <sub>0</sub>	13(20)	11(17)	0.078	6(9)	16(24)	2(3)	0.042
N <sub>1</sub>	16(24)	22(33)		10(15)	24(37)	4(6)	
N <sub>2</sub>	4(6)	0(0)		4(6)	0(0)	0(0)	
pM 分型							
M <sub>0</sub>	32(48)	27(41)	0.046	17(26)	37(57)	5(7)	0.593
M <sub>1</sub>	1(2)	6(9)		3(4)	3(4)	1(2)	
病理分期							
I	14(21)	6(9)	0.041	8(12)	12(18)	0(0)	0.162
II	7(11)	10(15)		2(3)	11(17)	4(6)	
III	11(17)	19(29)		7(11)	13(20)	1(2)	
IV	1(2)	7(10)		3(4)	4(6)	1(2)	

续表 1

临床病理特点	HSP-27 表达			HSP-27 强度			P 值
	<52%	≥52%	P 值	+	++	+++	
Ki-67 蛋白表达							
<75	26(39)	22(33)	0.269	14(21)	30(45)	4(6)	0.865
≥75	7(11)	11(17)		6(9)	10(16)	2(3)	

表 2 66 例胃腺癌患者的 HSP-90 表达、染色强度和临床病理特点 例(%)

临床病理特点	HSP-60 表达			HSP-60 强度			P 值
	<52%	≥52%	P 值	+	++	+++	
所有病例	30(45)	36(55)		21(32)	32(48)	13(20)	
年龄							
<67 岁	13(20)	10(15)	0.187	10(15)	6(9)	7(11)	0.027
≥67 岁	17(25)	26(40)		11(17)	26(39)	6(9)	
性别							
男	26(40)	21(32)	0.011	17(26)	22(33)	8(12)	0.436
女	4(5)	15(23)		4(6)	10(15)	5(8)	
病理组织学类型							
肠型	11(16)	19(29)	0.191	10(15)	15(22)	5(8)	0.851
弥漫型	19(29)	17(26)		11(17)	17(26)	8(12)	
组织学分级							
高度分化	3(4)	0(0)	0.053	3(4)	0(0)	0(0)	0.031
中度分化	10(15)	20(30)		7(11)	19(28)	4(6)	
不良分化	17(26)	16(25)		11(17)	13(20)	9(14)	
pT 分型							
T <sub>1</sub>	5(7)	4(5)	0.239	4(6)	5(8)	0(0)	0.298
T <sub>2</sub>	8(12)	14(22)		8(12)	10(15)	4(6)	
T <sub>3</sub>	16(24)	13(21)		9(14)	14(21)	6(10)	
T <sub>4</sub>	1(2)	5(7)		0(0)	3(4)	3(4)	
pN 分型							
N <sub>0</sub>	14(21)	10(15)	0.250	10(15)	11(17)	3(4)	0.213
N <sub>1</sub>	14(21)	24(37)		9(14)	19(28)	10(16)	
N <sub>2</sub>	2(3)	2(3)		2(3)	2(3)	0(0)	
pM 分型							
M <sub>0</sub>	27(41)	32(49)	0.884	20(30)	29(45)	10(17)	0.230
M <sub>1</sub>	3(4)	4(6)		1(2)	3(3)	3(3)	
病理分期							
I	10(15)	10(15)	0.114	8(12)	9(14)	3(4)	0.649
II	4(5)	13(21)		5(7)	10(15)	2(3)	
III	13(21)	8(12)		7(11)	9(14)	5(9)	
IV	3(4)	5(7)		1(2)	4(5)	3(4)	
Ki-67 蛋白表达							
<75	25(38)	23(34)	0.077	15(23)	24(36)	9(14)	0.913
≥75	5(7)	13(21)		6(9)	8(12)	4(6)	

HSP-90 表达平均值为 48%，而胃癌组织中 HSP-90 高表达(55%)。HSP-90 免疫染色强度分为轻度 30 例(45%)、中度 31 例(47%)及重度 5 例(8%)。HSP-90 表达与本研究所分析的临床病理参数无关。HSP-90 染色强度与肿瘤大小显著相关( $P=0.020$ )。见表 3。

### 2.3 胃癌 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达的

### 相关性

本研究采用斯皮尔曼等级相关系数评估 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达的相关性，结果表明，HSP-27 表达与 HSP-60 和 HSP-90 表达呈正相关( $r_{s1}=0.47, P_1=0.000; r_{s2}=0.32, P_2=0.008$ )，HSP-60 和 HSP-90 表达程度也呈正相关( $r_s=0.25, P=0.044$ )。见表 4。

表 3 66 例胃癌患者的 HSP-90 表达、染色强度和临床病理特点 例(%)

临床病理特点	HSP-90 表达			HSP-90 强度			
	<48%	≥48%	P 值	+	++	+++	P 值
所有病例	33(50)	33(50)		30(45)	31(47)	5(8)	
年龄							
<67 岁	14(21)	9(14)	0.196	12(18)	10(15)	1(2)	0.629
≥67 岁	19(29)	24(36)		18(27)	21(32)	4(6)	
性别							
男	23(35)	24(36)	0.786	22(33)	23(35)	2(3)	0.276
女	10(15)	9(14)		8(12)	8(12)	3(5)	
病理组织学类型							
肠型	14(21)	16(24)	0.621	13(20)	17(25)	0(0)	0.070
弥漫型	19(29)	17(26)		17(25)	14(22)	5(8)	
组织学分级							
高度分化	2(3)	1(2)	0.834	2(3)	1(2)	0(0)	0.661
中度分化	15(22)	15(24)		14(21)	15(22)	1(2)	
不良分化	17(25)	15(24)		14(21)	15(23)	4(6)	
pT 分型							
T <sub>1</sub>	7(11)	2(3)	0.240	8(12)	1(2)	0(0)	0.020
T <sub>2</sub>	9(14)	13(20)		7(10)	14(22)	1(2)	
T <sub>3</sub>	15(22)	14(21)		13(20)	14(21)	1(2)	
T <sub>4</sub>	2(3)	4(6)		2(3)	2(3)	2(4)	
pN 分型							
N <sub>0</sub>	13(20)	11(17)	0.873	11(17)	11(17)	2(3)	0.985
N <sub>1</sub>	18(27)	20(30)		17(25)	18(27)	3(5)	
N <sub>2</sub>	2(3)	2(3)		2(3)	2(3)	0(0)	
pM 分型							
M <sub>0</sub>	29(44)	30(46)	0.689	26(40)	29(44)	4(6)	0.530
M <sub>1</sub>	4(6)	3(4)		4(5)	2(3)	1(2)	
病理分期							
I	12(18)	8(12)	0.250	10(15)	10(15)	0(0)	0.114
II	5(8)	12(18)		7(10)	7(11)	3(5)	
III	12(18)	9(14)		9(14)	12(18)	0(0)	
IV	4(6)	4(6)		4(6)	2(3)	2(3)	
Ki-67 蛋白表达							
<75	24(36)	24(36)	1.000	23(35)	20(30)	5(8)	0.260
≥75	9(14)	9(14)		7(10)	11(17)	0(0)	

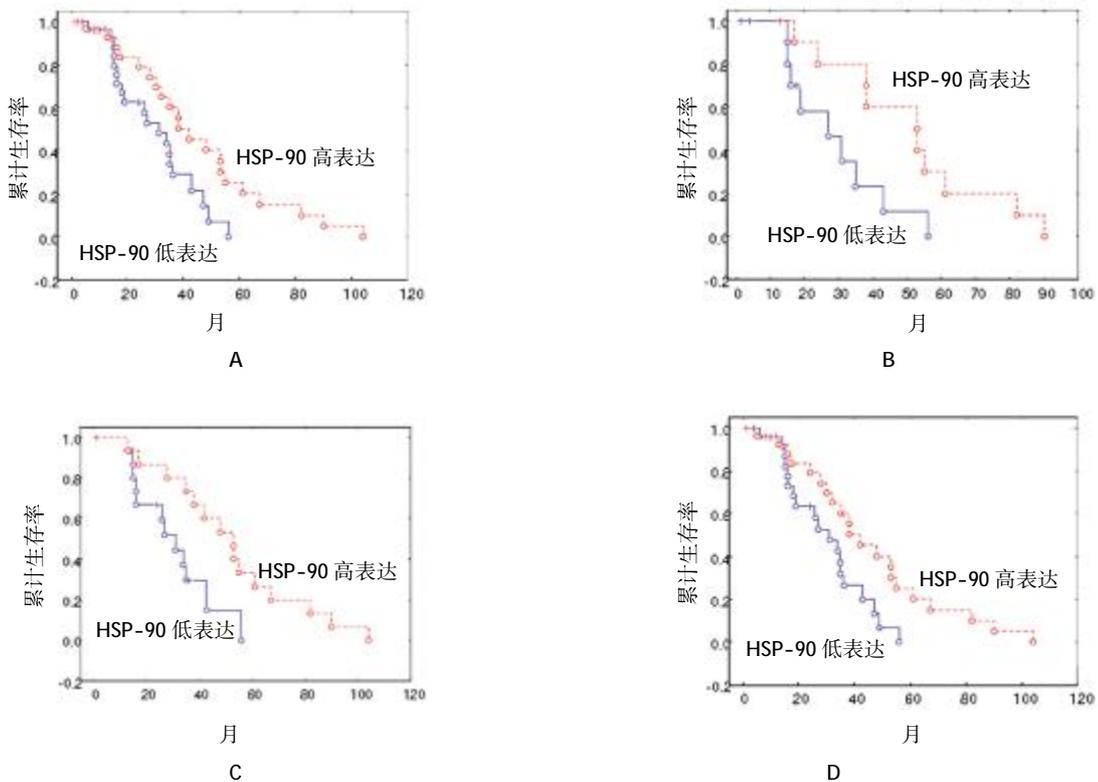
表 4 66 例胃癌患者的 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 蛋白质表达程度的斯皮尔曼等级相关性

指标	HSP-27		HSP-60		HSP-90	
	$r_s$ 值	$P$ 值	$r_s$ 值	$P$ 值	$r_s$ 值	$P$ 值
HSP-27	-	-	0.47	0.000	0.032	0.008
HSP-60	0.47	0.000	-	-	0.025	0.044
HSP-90	0.32	0.008	0.25	0.044	-	-

## 2.4 胃癌中 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达的预后意义

Kaplan-Meier 生存曲线分析表明,胃癌中 HSP-27、HSP-60 表达与患者总体生存期无关( $P=0.478$  和

0.953), 而单因素分析表明, HSP-90 高表达与低表达胃癌患者生存率比较差异有统计学意义( $P=0.033$ ) (见图 2A), 多元回归分析也证实 HSP-90 表达具有预后意义( $P=0.026$ )。HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 免疫染色强度与患者生存率无关 ( $P=0.577$ 、0.094 和 0.299)。多元回归分析还发现, 淋巴结阴性胃癌患者 ( $pN_0$ ) HSP-90 高表达与生存率相关 ( $P=0.042$ ) (见图 2B); 高度及中度分化 ( $G_1/G_2$ ) 胃癌患者 HSP-90 高表达与较长整体生存时间显著相关 ( $P=0.036$ ) (见图 2C)。未发生脏器转移的胃癌患者 ( $pM_0$ ) HSP-90 高表达与较长生存时间显著相关 ( $P=0.027$ ) (见图 2D), 多因素分析证实 HSP-90 高表达是胃癌



A: 所有病例; B:  $pN_0$  患者组; C:  $G_1/G_2$  患者组; D:  $pM_0$  患者组

图 2 HSP-90 表达对胃癌患者生存期的影响

患者独立预后因素( $P=0.032$ )。

## 3 讨论

HSPs 在多种人类肿瘤细胞中过表达, 本研究进一步证实 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 表达在胃癌发展中的临床意义。本研究结果表明, HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 在胃癌组织中阳性表达。TAKANO<sup>[7]</sup> 和 KAPRANOS 等<sup>[8]</sup> 研究表明 HSP-27 的发生率分别为 52.4%(22/42) 和 62.7%(54/86)。另外,

HSP-70 和 HSP-40 在胃癌中阳性染色百分率分别为 67.9%(55/81) 和 22.2%(18/81)。

本研究发现, 胃癌组织中 HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 的阳性表达率分别 52%、52% 和 48%。一项仅含 10 例胃癌标本的蛋白质组学研究分析表明, HSP-60、HSP-70 及含 TCP1 伴侣蛋白亚基 1(chaperonin containing TCP1, CCT) 在胃癌组织中呈过表达, CCT 属于 HSP-60 家族成员。该研究表明, HSP-60、HSP-70 和 CCT 过表达可能是由恶性转化期间

细胞的胁迫应答和自我保护机制引起<sup>[9]</sup>。

研究发现,HSP-27 表达程度与 HSP-60 和 HSP-90 蛋白质的表达程度呈正相关(斯皮尔曼等级相关),并得出 HSP-60 与 HSP-90 的表达有较低的相关性(斯皮尔曼等级相关)。本研究发现,HSP-27 表达及免疫染色强度与患者治疗时重要临床病理特征存在相关性。本结果与之前的一项证据一致,该研究在 86 例人类胃癌样本中证实 HSP-27 表达与淋巴转移存在相关性<sup>[9]</sup>。本研究也发现,HSP-27 强度与免疫染色表达和淋巴腺状态分别存在着显著及边界相关性。另外,HSP-27 表达与器官转移的出现、肿瘤大小和病理分期显著相关。然而,HSP-27 表达和染色强度与患者生存不相关。Isomoto<sup>[10]</sup>和 Maehara 等<sup>[11]</sup>也都未发现 HSP 表达与患者生存的任何相关性。事实上,组织病理分化与 HSP-70 的表达显著相关,然而 HSP-70 和 HSP-40 表达对任何推测预后及生存的因素都没有影响。

HSP-60 表达与患者性别显著相关,而与 Ki-67 标记指数反映的肿瘤病理组织学分级和增殖能力仅有边界相关性。事实上,女性患者体内发现的 HSP-60 表达要高于男性患者,而不良分化肿瘤中 HSP-60 的表达频率则高于高度和中度分化肿瘤。另外,HSP-60 的染色强度与患者年龄及肿瘤病理组织学分级显著相关。

根据本研究结果,HSP-90 与临床病理特征无关。然而,HSP-90 免疫染色强度与肿瘤大小显著相关,与病理组织学类型边界相关。总体来说,已经在几种类型癌症中对 HSP-90 表达值进行检测;关于胃癌,Flandrin 等<sup>[13]</sup>报告 HSP-90 $\alpha$  与淋巴转移有显著相关性。

目前,尚无关于胃癌中 HSP-90 表达预后价值的研究报道。本研究为检查胃腺癌患者预后方面 HSP-90 表达的临床意义的第一份报道。单因素生存分析中,较高的 HSP-90 蛋白质表达与较长的整体生存时间相关。另外,单因素生存分析显示,HSP-90 蛋白质表达对于胃腺癌患者是一个重要并独立的预后因素。在淋巴结阴性的不同临床亚组中,高度和中度分化、器官转移阴性和 HSP-90 高蛋白质表达与预后良好相关。此外,HSP-90 表达和免疫染色强度显示出在肠型中与整体生存时间相关的趋势,但该趋势并不存在于弥漫型胃癌病例中。弥漫型和肠型胃癌患者之间对立的 HSP-90 过表达

预后值可以归因于肿瘤微环境和每个肿瘤病理组织学类型的个体细胞特点所产生的不同信号。这样明显的不同能够触发肿瘤样细胞来上调或下调与肿瘤病理组织学类型相关的 HSP-90 信号。总之,HSP-27、HSP-60 和 HSP-90 与部分胃癌临床病理参数有关,该参数对评估胃腺癌患者的疗效具有重要价值。HSP-90 高表达是胃腺癌患者的独立预后指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] 黄焱,李灼日. 热休克蛋白 27、70 与恶性肿瘤[J]. 中国现代手术学杂志, 2012, 1(12): 29-31.
- [2] 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(2): 62-64.
- [3] 连莉莎,苟冬梅,吴永梅. 热休克蛋白与常见消化道肿瘤相关性的研究进展[J]. 山东医药, 2012, 52(39): 89-91.
- [4] 刘春梅,丁依玲. 热休克蛋白家族与肿瘤的相关性及其临床应用的研究进展[J]. 中国现代手术学杂志, 2011, 15(4): 316-320.
- [5] 沈艳丽,高向东,顾觉奋. Hsp90 抑制剂的研究[J]. 国外医药:抗生素分册, 2013(4): 145-148.
- [6] 赖永坚,蒙宏学,李春. 胃癌相关因素调查对胃癌早期诊断的研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(9): 360-361.
- [7] Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer[J]. Annals of Surgical Oncology, 2001, 8(3): 215-221.
- [8] Kapranos N, Kominea A, Konstantinopoulos P, et al. Expression of the 27 kD heat shock protein (HSP27) in gastric carcinomas and adjacent normal, metaplastic, and dysplastic gastric mucosa, and its prognostic significance[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2002, 128(8): 426-432.
- [9] He QY, Cheung YH, Leung SY, et al. Diverse proteomic alterations in gastric adenocarcinoma[J]. Proteomics, 2004, 4 (10): 3276-3287.
- [10] Isomoto H, Oka M, Yano Y, et al. Expression of heat shock protein (Hsp) 70 and Hsp 40 in gastric cancer[J]. Cancer Letters, 2003, 198(2): 219-228.
- [11] Maehara Y, Oki E, Abe T, et al. Overexpression of the heat shock protein HSP70 family and p53 protein and prognosis for patients with gastric cancer[J]. Oncology, 2000, 58(2): 144-151.
- [12] Cappello F, David S, Rappa F, et al. The expression of HSP60 and HSP10 in large bowel carcinomas with lymph node metastase[J]. BMC Cancer, 2005, 5(1): 139-141.
- [13] Flandrin P, Guyotat D, Duval A, et al. Significance of heat-shock protein (HSP) 90 expression in acute myeloid leukemia cells[J]. Cell Stress and Chaperones, 2008, 13(3): 357-364.

(申海菊 编辑)