

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250612.1846.004\(2025-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250612.1846.004(2025-06-13))

HSPB7 在胃癌中的表达及临床意义*

王倩文^{1,2}, 陈进^{2△}, 姜淮芜², 洪陈松柏^{1,2}, 冷俊^{1,2}

(1. 川北医学院, 四川南充 637000; 2. 绵阳四〇四医院普外科, 四川绵阳 621000)

[摘要] **目的** 探讨热休克蛋白 B7(HSPB7)在胃癌中的表达情况与预后价值。**方法** 采用免疫组化 SP 法检测 73 例胃癌组织及癌旁正常组织中 HSPB7 和 p53 表达,分析其与各临床病理参数间的关系;Spearman 秩相关分析二者的相关性;Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验进行生存分析,并采用 COX 风险比例模型分析胃癌预后的影响因素;应用 qPCR 测定 22 例胃癌及正常胃组织中的 HSPB7 mRNA 表达,并分析二者的差异性;利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的相关数据进一步分析 HSPB7 mRNA 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异及其与胃癌临床病理参数之间的关系。**结果** HSPB7 在胃癌组织中的阳性表达率明显低于癌旁正常组织($P<0.05$),在胃癌组织中的表达与肿瘤 TNM 分期、浸润深度、分化程度及淋巴结转移有关($P<0.05$);p53 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织($P<0.05$),在胃癌组织中的表达与肿瘤 TNM 分期、浸润深度及分化程度有关($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析显示,HSPB7 和 p53 在胃癌中的表达呈负相关($r=-0.351, P=0.002$)。HSPB7 阳性组患者 5 年生存率明显高于阴性组($\chi^2=10.611, P<0.001$)。相较于胃癌组织,癌旁正常组织中 HSPB7 mRNA 表达明显升高($t=-6.180, P<0.001$)。生物信息学分析结果显示,HSPB7 mRNA 在正常胃组织标本中的表达明显高于胃癌组织($P<0.001$),且与年龄、病理分期、T 分期有关($P<0.05$)。**结论** HSPB7 低表达于胃癌组织中,且与胃癌患者相关的临床病理参数及预后关联密切,可能作为胃癌恶性程度的预判指标;在胃癌进展中,HSPB7 和 p53 可能具有拮抗作用,其相关信号通路机制尚待进一步探索。

[关键词] 热休克蛋白 B7;p53;胃癌;免疫组织化学

[中图法分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)07-1623-08

Expression and clinical significance of HSPB7 in gastric cancer*

WANG Qianwen^{1,2}, CHEN Jin^{2△}, JIANG Huaiwu², HONGCHEN Songbai^{1,2}, LENG Jun^{1,2}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of General Surgery, Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and prognostic value of heat shock protein B7 (HSPB7) in gastric cancer. **Methods** Immunohistochemistry SP was used to detect HSPB7 and p53 protein expression in 73 cases of gastric cancer and adjacent normal tissues, and their relationships with clinicopathological parameters were analyzed. Spearman's rank correlation analysis was performed to analyze their correlation. Kaplan-Meier survival curves and Log-rank tests were used for survival analysis, and a Cox proportional hazards model was applied to analyze prognostic factors. qPCR was used to determine HSPB7 mRNA expression in 22 cases of gastric cancer and normal gastric tissues, and differences between cancer and normal tissues were analyzed. Data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were used to further analyze HSPB7 mRNA expression differences between gastric cancer and normal tissues and their relationship with clinicopathological parameters. **Results** HSPB7 was mainly localized in the cytoplasm, and its expression in gastric cancer tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues ($P<0.05$), and its expression in gastric cancer tissues was related to TNM stage, tumor invasion depth, differentiation degree and lymph node metastasis ($P<0.05$). The expression of p53 in gastric cancer was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P<0.05$), and the expression in gastric cancer tissues was correlated with TNM stage, tumor invasion depth and differentiation degree ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that the expressions of HSPB7 and p53 were negatively correlated in gastric cancer ($r=-0.351, P=0.002$). The 5-year survival rate of patients in the positive group was significantly higher than that in the negative group ($\chi^2=$

* 基金项目:四川省绵阳市卫生健康委员会 2020 年鼓励科研项目(202024)。△ 通信作者, E-mail:Chenjin404@sohu.com。

10.611, $P < 0.001$). Compared with gastric cancer tissues, the mRNA expression level of HSPB7 in adjacent normal tissues was significantly higher ($t = -6.180$, $P < 0.001$). The results of bioinformatics analysis showed that the mRNA expression of HSPB7 in normal gastric samples was significantly higher than that in gastric cancer samples ($P < 0.001$), and it was related to age, pathological stage and T stage ($P < 0.05$). **Conclusion** HSPB7 protein is expressed at low levels in gastric cancer tissues, and it is closely related to the clinicopathological parameters and prognosis of gastric cancer patients, which may be used as a predictive index of gastric cancer malignancy. In gastric cancer tissues, they may have antagonistic effects in tumor progression, and their related signaling pathways need to be further explored.

[Key words] heat shock protein B7; p53; gastric cancer; immunohistochemistry

胃癌对人类健康造成巨大威胁。在全球范围内,每年有近 100 万的新发胃癌病例,其发病率及死亡率均排第五位。在过去的几十年中,大多数人群胃癌发病率在总体上有一定的下降趋势,但在最近的研究中发现,胃癌的发病率在年轻群体中有所上升,尤其是在以往被认为的低发病率人群中^[1]。胃癌在中国的发病率有一定的递减趋势,但这种由多种因素引起的恶性肿瘤在被发现时大多数已处于中晚期状态,治疗难度大,其高致死率仍然不容小觑^[2]。针对胃癌,虽然手术是目前唯一有可能达到治愈效果的诊疗措施,但它并没有明显地改善进展期患者复发及转移的高风险状态,且随着与化疗相关的耐药现象的出现,使得胃癌的诊疗形势不容乐观。基于目前的研究热点探寻新的治疗靶点,可能为胃癌的早期诊断、病情评估及临床治疗带来新的希望。已有研究显示,热休克蛋白 B7(heat shock proteins B7, HSPB7)密切关联着一些癌症的进展^[3-5]。作为小热休克蛋白家族中的一员, HSPB7 在肾癌、前列腺癌、子宫内膜癌等中的抑癌作用被得到一定的证实。相关的机制研究发现, HSPB7 通过参与 p53 信号通路、组蛋白脱乙酰酶 1(histone deacetylase 1, HDAC1)/HSPB7 信号轴,调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来影响相关癌症的进展^[3-5]。随着研究的不断深化,近年来,小热休克蛋白家族中大多数成员在胃癌中的表达情况已被揭示,但 HSPB7 在胃癌中的表达状态及分子机制目前尚未被阐明。本研究分析胃癌患者癌组织及相应癌旁正常组织中 HSPB7 表达,探讨其与 p53 表达及胃癌患者临床病理特征之间相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在绵阳四〇四医院普外科行胃癌根治术切除的 73 例胃癌患者的癌组织及相应癌旁正常组织(癌旁组织距离癌组织至少 5 cm,且在术后的病理检查结果为阴性)进行回顾性收集,并通过电话及复诊的方式对患者进行随访。对 2023 年 7 月至 2024 年 5 月在绵阳四〇四医院普外科行胃癌根治术的 22 例胃癌患者的新鲜胃癌切除标本及相应癌旁正常组织进行前瞻性收集,其中男 9 例,女 13 例。对每例新鲜标本取实验量(约 100 g)快速

放置于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏柜中进行超低温保存,以备后续检测使用。纳入标准:(1)年龄 <75 岁,术前胃镜加组织活检确诊为原发胃癌,在排除绝对手术禁忌之后,根据具体病变部位进行胃癌根治术,术后病理检查提示有完整的阴性切缘;(2)术前未行放疗、免疫治疗、靶向治疗等针对性的肿瘤治疗或干预措施;(3)患者有完整的病历资料,且癌组织与阴性切缘组织的石蜡标本保存完善。排除标准:(1)既往有胃肠道手术史,包括早期的内镜治疗;(2)术前接受过放疗、化疗及其他相关的肿瘤辅助性治疗;(3)胃肠继发性肿瘤、胃癌术后复发、残胃癌等;(4)存在神经内分泌良恶性疾病;(5)有肝、脑、肺等重要器官转移。本研究经绵阳四〇四医院伦理委员会批准(审批号:2024-017),纳入患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂

PV-9000 试剂盒(中杉金桥生物技术有限公司);一抗:兔抗人 HSPB7(强耀生物有限公司),鼠抗人 p53(中杉金桥生物技术有限公司);无菌 PBS 溶液(无锡傲锐东源生物科技有限公司);UNLQ-10 柱式 Trizol 总 RNA 抽提试剂盒(中国生工生物工程有限公司,编号:B511321);琼脂糖 B(上海必艾生物技术有限公司,编号:A600014);4S Red Plus 核酸染色剂($10\ 000\times$ 水溶液,上海必艾生物技术有限公司,编号:A606695);DNA 分子量标准 Marker 250~10 000 bp(中国生工生物工程有限公司,编号:B600022);Maxima Reverse Transcriptase(美国 Thermo Scientific 公司,编号:EP0743);2 $\times$ SG Fast qPCR Master Mix(上海必艾生物技术有限公司,编号:B639271)。

1.2.2 免疫组化 SP 法检测胃癌组织及癌旁正常组织中的 HSPB7 和 p53 表达

参照 SP 试剂盒说明书对 73 例胃癌患者的癌组织及相应癌旁正常组织开展具体的实验操作。将石蜡切片脱蜡至水;PBS 浸泡 5 min,冲洗 3 次;将切片浸泡于缓冲液(HSPB7:pH 6.0 的枸橼酸,p53:pH 7.3 的 PBS 缓冲液),再行高压抗原修复;双氧水(3%)去除内源性过氧化物酶活性(室温下孵育 10 min);PBS 冲洗后滴加一抗(HSPB7 为 1:300,p53 为即用型)稀释,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;PBS 再次冲洗后滴加

二抗,37℃孵育25 min,PBS冲洗3次,每次5 min;进行DAB显色,显微镜观察满意后再用蒸馏水充分冲洗。镜检显示HSPB7以细胞质和部分核内呈现棕黄色颗粒为阳性,p53主要以细胞核呈现棕黄色颗粒为阳性。细胞染色强度:0分(阴性,即无阳性染色),1分(弱阳性,即淡黄色),2分(阳性,即棕黄色),3分(强阳性,即棕褐色);阳性细胞百分比:1分($\leq 25\%$),2分($> 25\% \sim 50\%$),3分($> 50\% \sim 75\%$),4分($> 75\%$);结果由两项评分相乘所得, < 3 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。由两名病理医师独立对免疫组化染色情况进行评分,若判定结果不一致则进行讨论,必要时可由第三名病理医师进行评分。

表 1 引物序列

基因	正向(5'-3')	反向(5'-3')	扩增片段
GAPDH(内参)	TGG GTG TGA ACC ATG AGA AGT	TGA GTC CTT CCA CGA TAC CAA	126 bp
HSPB7	GGA GAC GCC TAT GAG TTT GC	GTG AGC GAA GGT GTT CAT GAC	138 bp

1.2.4 生物信息学分析

利用癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)数据库验证HSPB7 mRNA在胃癌组织与正常胃组织中表达的差异及其与临床病理参数的关系。

1.3 统计学处理

采用SPSS26.0软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验;Spearman秩相关性分析进行分类变量的相关性分析;COX比例风险模型进行预后影响因素分析;Kaplan-Meier法的Log Rank(Mantel-Cox)检验进行生存预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.3 qPCR检测胃癌组织和癌旁正常组织中HSPB7 mRNA表达

收集22例新鲜的胃癌组织及癌旁正常组织标本后,将其放置于-78℃冷藏柜中进行超低温保存。将大约100 g的新鲜组织放置于研磨组织匀浆器中,再按照Trizol试剂盒的说明书步骤提取胃癌组织标本的RNA,提取后进行RNA浓度和纯度的测定。通过逆转录试剂盒合成cDNA第一链,合成所需引物见表1。qPCR预实验成功完成后,再通过qPCR正式实验对HSPB7 mRNA表达进行检测。循环条件:95℃ 3 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s;共循环45次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算HSPB7 mRNA表达。

2 结 果

2.1 HSPB7和p53表达与胃癌患者临床病理参数之间的关系

HSPB7表达与肿瘤TNM分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移有关,即分期越低、浸润深度越浅、无淋巴结转移、分化程度越高的HSPB7阳性表达率越高($P < 0.01$),而与患者性别、年龄及肿瘤大小无关($P > 0.05$);p53表达与一些主要临床病理参数相关,即肿瘤TNM分期越高、浸润深度越深、分化程度越低的p53阳性表达率越高($P < 0.01$),而与患者性别、年龄、肿瘤的大小及淋巴转移无关($P > 0.05$),见表2。

表 2 HSPB7、p53表达与胃癌患者临床病理参数之间的关系[n(%)]

项目	n	HSPB7				p53			
		阳性	阴性	χ^2	P	阳性	阴性	χ^2	P
性别				0.018	0.894			0.046	0.831
男	50	16(32.0)	34(68.0)			36(72.0)	14(28.0)		
女	23	7(30.4)	16(69.6)			16(69.6)	7(30.4)		
年龄				0.009	0.926			0.001	0.977
≥ 65 岁	28	9(32.1)	19(67.9)			20(71.4)	8(28.6)		
< 65 岁	45	14(31.1)	31(68.9)			32(71.1)	13(28.9)		
TNM分期				15.348	< 0.001			9.540	0.002
I期+II期	46	22(47.8)	24(52.2)			27(58.7)	19(41.3)		
III期+IV期	27	1(3.7)	26(96.3)			25(92.6)	2(7.4)		
浸润深度				11.532	0.001			9.540	0.002
T1~T2	46	21(45.7)	25(54.3)			27(58.7)	19(41.3)		
T3~T4	27	2(7.4)	25(92.6)			25(92.6)	2(7.4)		

续表 2 HSPB7、p53 表达与胃癌患者临床病理参数之间的关系[n(%)]

项目	n	HSPB7				p53			
		阳性	阴性	χ^2	P	阳性	阴性	χ^2	P
淋巴结转移				18.602	<0.001			0.971	0.325
有	48	7(14.6)	41(85.4)			36(75.0)	12(25.0)		
无	25	16(64.0)	9(36.0)			16(64.0)	9(36.0)		
大小				0.373	0.542			0.253	0.615
>3 cm	28	10(35.7)	18(64.3)			19(67.9)	9(32.1)		
≤3 cm	45	13(28.9)	32(71.1)			33(73.3)	12(26.7)		
分化程度				18.966	<0.001			15.209	<0.001
中+高分化	33	19(57.6)	14(42.4)			16(48.5)	17(51.5)		
低分化	40	4(10.0)	36(90.0)			36(90.0)	4(10.0)		

2.2 免疫组化染色结果

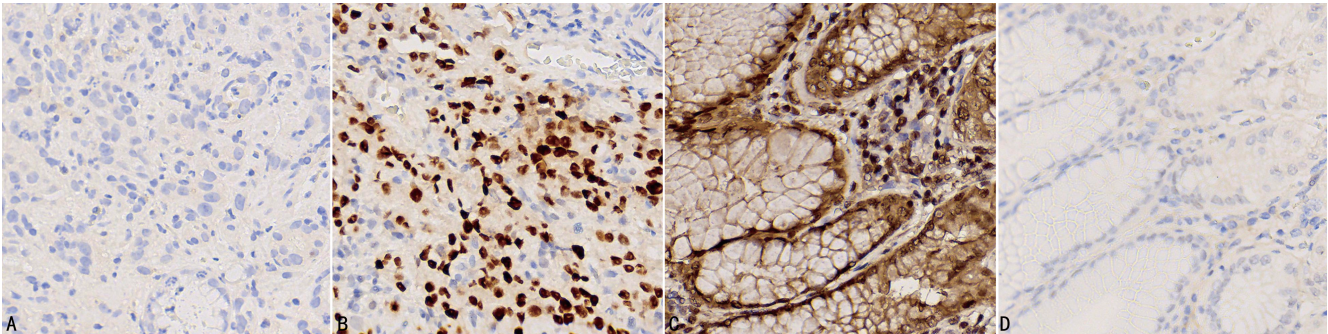
HSPB7 在胃癌组织中阳性表达率为 31.5%，在癌旁正常组织中阳性表达率为 74.0%，差异有统计学意义($P<0.001$)；p53 在癌旁正常组织中阳性表达率为 12.3%，但在胃癌组织中阳性表达率为 71.2%，差异有统计意义($P<0.001$)，见表 3、图 1。

2.3 相关性分析

Spearman 秩相关性分析显示，HSPB7 和 p53 表达在胃癌组织中呈负相关($P=0.002$)，见表 4。

表 3 HSPB7、p53 在癌旁正常组织和胃癌组织中的表达情况[n(%)，n=73]

项目	p53		HSPB7	
	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁正常组织	9(12.3)	64(87.7)	54(74.0)	19(26.0)
胃癌组织	52(71.2)	21(28.8)	23(31.5)	50(68.5)
χ^2	52.064		26.408	
P	<0.001		<0.001	



A:胃癌组织中 HSPB7 呈阴性表达；B:胃癌组织中 p53 呈阳性表达；C:癌旁正常组织中 HSPB7 呈阳性表达；D:癌旁正常组织中 p53 呈阴性表达。

图 1 胃癌组织及癌旁正常组织中的 HSPB7、p53 表达(SP,400×)

表 4 HSPB7 与 p53 表达在胃癌组织中的相关性分析(n)

HSPB7	p53		r	P
	阳性	阴性		
阳性	11	12	−0.351	0.002
阴性	41	9		

2.4 HSPB7 表达与胃癌患者预后的关系

对 65 例获得随访结果的胃癌患者进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析，结果显示 HSPB7 阴性患者的中位生存时间为 34.7(29.7~39.7)个月，HSPB7 阳性患者的中位生存时间为 50.2(45.5~55.0)个月，HSPB7 阴性表达组患者的总生存率明显低于阳性表达组($\chi^2=10.611$ ， $P<0.001$)，见图 2。

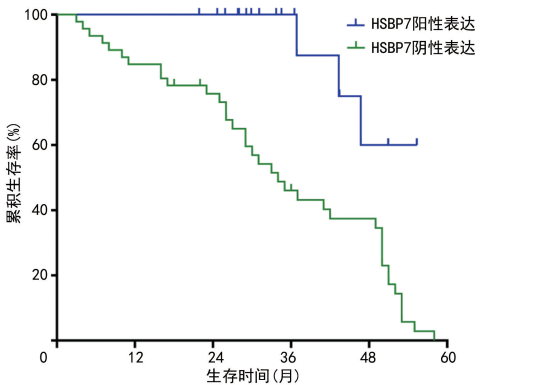


图 2 HSPB7 表达与胃癌患者生存期的关系

2.5 COX 比例风险模型分析影响因素

胃癌患者的不良预后与 HSPB7 表达、肿瘤分化

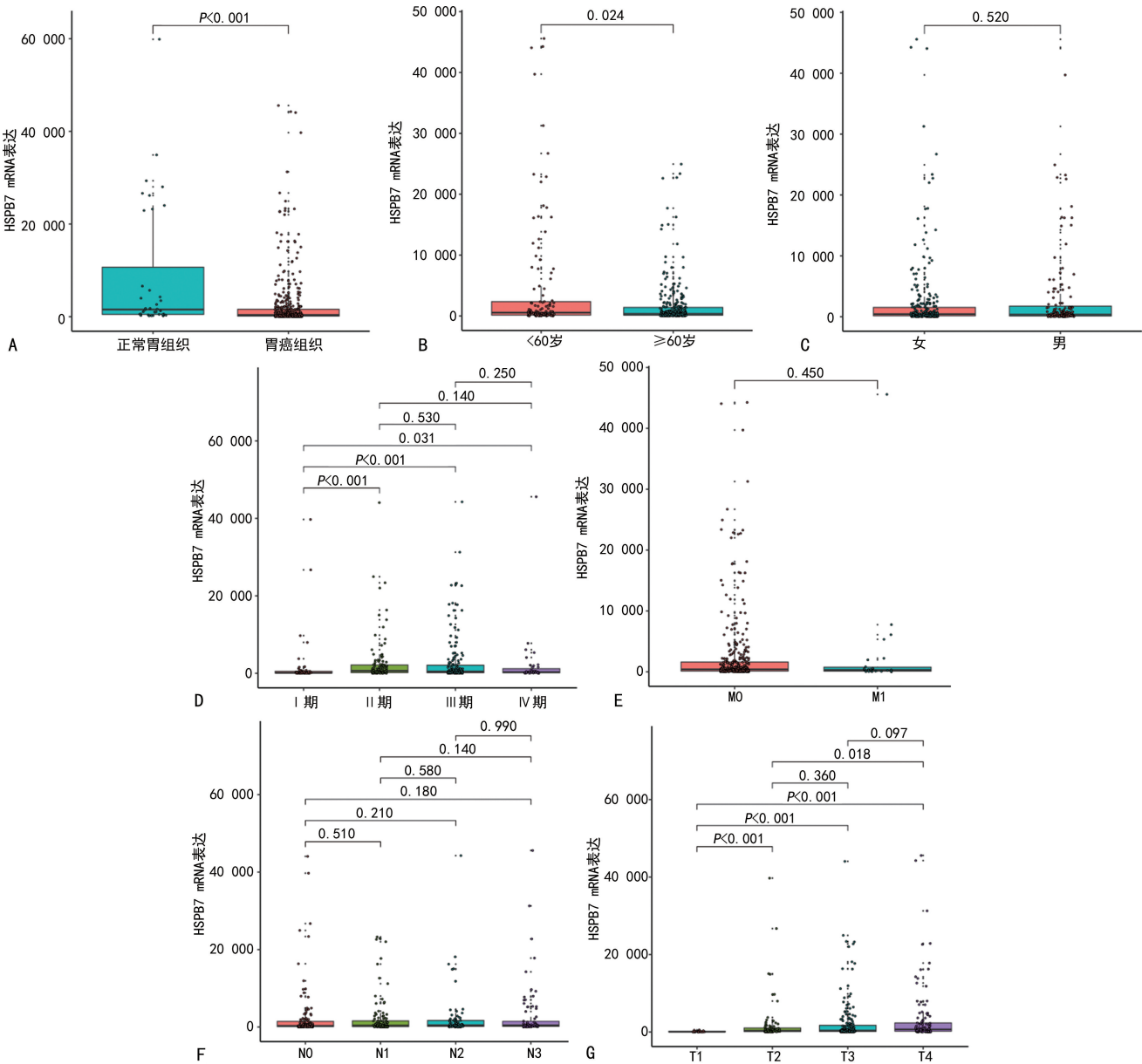
程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$),见表 5。

2.6 胃癌组织与癌旁正常组织中 HSPB7 mRNA 表达比较

对 22 例胃癌组织及癌旁正常组织中的 HSPB7 mRNA 表达进行检测,结果显示胃癌组织中的 HSPB7 mRNA 表达(3.83 ± 2.50)明显低于癌旁正常组织(23.66 ± 13.79),差异有统计学意义($t = -6.180, P < 0.001$)。

2.7 生物信息学分析 HSPB7 mRNA 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异及其与临床病理参数间的关系

基因表达的差异分析结果显示,HSPB7 mRNA 表达在胃癌组织和正常胃组织标本中有明显差异($P < 0.001$)。HSPB7 mRNA 表达与年龄有关($P < 0.05$),并且在病理分期 I 期和 II 期、II 和 III 期、I 期和 IV 期,以及 T 分期中 T1 和 T2、T1 和 T3、T1 和 T4、T2 和 T4 中 HSPB7 mRNA 表达有差异($P < 0.05$),见图 3。



A:不同组织;B:年龄;C:性别;D:病理分期;E:M分期;F:N分期;G:T分期。

图 3 基于公共数据库的 HSPB7 mRNA 的表达比较

表 5 影响胃癌患者预后的 COX 比例风险模型分析

项目	β	SE	Wald	P	HR	95%CI	
						下限	上限
HSPB7(阳性 vs. 阴性)	-1.736	0.602	8.324	0.004	0.176	0.054	0.573
分化程度(低分化 vs. 中+高分化)	1.048	0.386	7.394	0.007	2.853	1.340	6.073

续表 5 影响胃癌患者预后的 COX 比例风险模型分析

项目	β	SE	Wald	P	HR	95%CI	
						下限	上限
TNM 分期(Ⅲ期+Ⅳ期 vs. Ⅰ期+Ⅱ期)	0.699	0.324	4.657	0.031	2.011	1.066	3.794
浸润深度(T3~T4 vs. T1~T2)	0.700	0.327	4.568	0.033	2.013	1.060	3.823
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.092	0.387	7.971	0.005	2.980	1.396	6.361
年龄(≥ 65 岁 vs. < 65 岁)	0.004	0.333	< 0.001	0.991	1.004	0.523	1.927
性别(男 vs. 女)	0.029	0.340	0.007	0.933	1.029	0.528	2.005
大小(> 3 cm vs. ≤ 3 cm)	0.220	0.335	0.432	0.511	1.246	0.646	2.404

3 讨 论

HSPB7 由 KRIEF 于 1999 年首次报道发现,它主要定位于细胞质中,且在心血管组织中呈现出高表达的状态,故亦被称为心血管热休克蛋白(cardio-vascular heat shock protein,cvHSP)^[6-7]。作为小热休克蛋白家族中的一员,HSPB7 的染色体多位于 1p36.23-p34.3,蛋白分子量约为 20×10^3 ,其 N 端序列非同寻常,且具备高度保守的 α 晶体蛋白结构域和极短的 C 端结构域,总体包含约 169 个氨基酸残基^[8-9]。除心肌细胞外,HSPB7 也在骨骼肌、脂肪细胞中存在着一一定的分布^[10-13]。HSPB7 具有独特的分子伴侣作用,在蛋白质的合成、折叠、转运、降解等病理生理过程中扮演着重要的角色,密切关联着机体中正常蛋白的质量控制,具有保护细胞膜、稳定细胞骨架、调节细胞核内结构等重要的生理活性,使细胞能在复杂多变的体内外环境之中维持其正常的生物学功能^[14-16]。通过在心血管疾病、代谢综合征及肥胖相关疾病等方面的深入探究,人们对 HSPB7 的部分作用机制已经有了一些基本的认识^[17-18]。在随后的研究中,关于 HSPB7 与一些肿瘤的相关性被逐一提出、论证,目前研究的肿瘤有临床常见的肾癌、子宫内膜癌^[3]、肺癌^[4]、乳腺癌及前列腺癌^[5]等,表明 HSPB7 是一种有效的肿瘤遏制因子。有研究表明,针对肺癌细胞的增殖、侵袭、转化等恶性行为,HSPB7 有着极为重要的负向调控作用,其中所强调的主要过程就是基于 HSPB7 对糖酵解的抑制来降低肿瘤细胞的代谢能力,从而遏制肺癌的发展^[4]。NADERI^[19]证实,HSPB7 被敲除之后,人类乳腺癌细胞的增殖行为受到一定的促进,同时发现 HSPB7 与类固醇受体相关和调节蛋白(steroid receptor associated and regulated protein,SRARP)的相互作用对雄激素受体(androgen receptor,AR)阳性癌细胞的抑制产生积极的影响。YUE 等^[20]在探究 NaB 抑制口腔鳞状细胞癌的细胞增殖和侵袭特性的分子机制的过程中发现,相较于正常口腔角质形成细胞,HSPB7 在口腔鳞状细胞癌中呈现出相对低表达的状态。并且通过细胞及裸鼠实验进一步发现,HDAC1 通过组蛋白脱乙酰基修饰以达到限制 HSPB7 表达的目的,当然 NaB 的介入会对

HDAC1 的表达产生有效地抑制,从而上调 HSPB7,口腔鳞状细胞癌细胞的侵袭能力就会随着 HSPB7 的过表达而受到明显地抑制,反之,NaB 在口腔鳞状细胞癌所表现出来的抑癌效果会被 HSPB7 的沉默所消除。作为抑癌因子,HSPB7 的表达也会受到黑色素瘤的一些突变基因所影响^[21]。有研究分析了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)相关早期肝细胞癌中的一系列热休克蛋白,结果发现相较于癌组织,HSPB7 同 HSPB6、HSPA6、HSPB2 和 HSPB3 等家族蛋白一样,在非癌组织中表达上调^[22]。XING 等^[3]基于 TCGA 数据分析发现,HSPB7 在子宫内膜癌中表现出明显的低表达状态,同时 HSPB7 的高表达对子宫内膜癌存活率的提升至关重要,由此可见 HSPB7 在子宫内膜癌中的明显预后价值。一项关于肺鳞癌的研究证实,HSPB7 与 LINC01936 有着较高的结合率,能通过参与上皮-间充质转化和 PI3K/Akt/mTOR 通路来控制肿瘤细胞的恶性进展^[23]。在上皮-间充质转化这个复杂的生物学过程中,细胞失去了重要的上皮细胞-细胞接触,同时顶端基底极性消失,故而细胞本身骨架结构变得极不稳定,细胞的侵袭、转移等恶性能力得到明显提升便是其最终的结局^[24-26]。而上皮-间充质转化又是包括胃癌在内的多数肿瘤发展的必经之路^[27],HSPB7 可能通过上皮-间充质转化参与胃癌的进展确实是一种有根据的推断。与上述相关研究结果一致,本研究发现相较于癌旁正常组织,HSPB7 低表达于胃癌组织中,并且随着肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度和浸润深度的不同而呈现出不同的表达水平。生存分析显示,胃癌患者不良预后的相关危险因素之一便是 HSPB7 的阴性表达。以上结论能够提供一个相对明确的信息:在胃癌的侵袭、转移等发生和发展过程中,HSPB7 可能充当一个有效的抑制因素,能够为胃癌的诊疗及预后提供可观的临床价值。

作为最为熟知的肿瘤基因,p53 具有极大的突变性,超过一半的人类癌症中会出现以错义突变为主要的 p53 基因突变。这种具有致癌活性的突变型 p53 能够正向引导肿瘤的发展过程,加剧肿瘤细胞的恶性特质,增加治疗难度,从而促进不良后果的发生^[28-29]。

而这种极大可能突变及构象改变的蛋白质最可能引起热休克蛋白的特殊应答。本研究结果显示 p53 高表达于胃癌组织中,并且主要与肿瘤 TNM 分期、浸润深度和分化程度有关,因此,胃癌组织中的 p53 多为突变型,能够引导肿瘤的不良进展^[30-31]。HSPB7 通过 p53 的调控,对一些肿瘤的增殖、凋亡、侵袭转移等生物学行为产生了重要的影响。有研究发现,甲基化可使得 HSPB7 呈低表达状态,并且 HSPB7 在 p53 的调节下在肾细胞癌中充当抑癌基因^[3]。与此相关的还有张二伟等^[5]的研究,他们发现在前列腺癌组织中,HSPB7 被甲基化后出现其表达的特异性下调,而过表达 p53 后,HSPB7 在前列腺癌中的表达会明显升高,也正因 HSPB7 的过表达,前列腺癌的增殖、迁移受到有效地抑制。基于此,本研究也进一步分析了胃癌组织中 HSPB7 与 p53 的相互关系,Spearman 秩相关分析显示二者呈负相关($r = -0.351, P = 0.002$),提示 HSPB7 与 p53 存在某种拮抗作用而参与胃癌的进展之中。

本研究从蛋白与基因两个层面出发,对 HSPB7 在胃癌组织中的表达情况进行了初步的探索,结果发现胃癌的进展与 HSPB7 的低表达密切关联,且在胃癌患者中 HSPB7 阴性表达者的 5 年生存率更低,提示 HSPB7 能够负向调控胃癌的恶性进展,具有一定的诊疗及预后价值。并且发现了 HSPB7 与 p53 在胃癌中所表现出来的负相关性,二者的制约关系对胃癌的发生、发展影响重大,但所涉及的分子机制尚待进一步地探讨。生物信息学分析结果也从基因水平上对上述实验的主要结论给予了充分的支持,但可能是由于基因水平缺失和表观遗传沉默的高度调控^[19],或是由于自身试验样本量的有限性,使得 HSPB7 mRNA 与蛋白在一些临床病理参数之间的表达结果并不完全一致,值得后续深入探讨。当然,想要对 HSPB7 在胃癌中的诊治意义进行更为全面系统地评价,通过合理扩充样本量以降低偏倚是必不可少的,并且需要更多的基础实验去深入剖析这种癌症相关基因的翻译意义,这对后续治疗性研究的开展至关重要。总而言之,HSPB7 能够为胃癌的诊疗、预后提供相对重要的临床意义,有望成为一种确切有效的治疗靶点,通过对其表达的特异性扩增,而更好地助力于胃癌患者的个体化诊治。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] TRIANTAFILLIDIS J K, KONSTADOULAK-

IS M M, PAPALOIS A E. Immunotherapy of gastric cancer: present status and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(8): 779-793.

[3] XING M, WU B, WANG S. Heat shock protein B7 inhibits the progression of endometrial carcinoma by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Reprod Sci, 2023, 30(2): 590-600.

[4] CHEN Z, LI P, SHEN L, et al. Heat shock protein B7 (HSPB7) inhibits lung adenocarcinoma progression by inhibiting glycolysis[J]. Oncol Rep, 2023, 50(5): 196.

[5] 张二伟, 李冠儒, 李炎生, 等. 肿瘤抑制基因 p53 通过热休克蛋白 B7 抑制前列腺癌增殖、迁移从而抑制前列腺癌的进展[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(7): 1345-1348.

[6] SHATOV V M, MURANOVA L K, ZAMOTINA M A, et al. α -Crystallin domains of five human small heat shock proteins (sHsps) differ in dimer stabilities and ability to incorporate themselves into oligomers of full-length sHsps[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1085.

[7] ALRADI M, ASKARI H, SHAW M, et al. A long-term high-fat diet induces differential gene expression changes in spatially distinct adipose tissue of male mice [J]. Physiol Genomics, 2024, 56(12): 819-832.

[8] ZAMOTINA M A, MURANOVA L K, ZABOLOTSKII A I, et al. Interaction of small heat shock proteins with BAG3[J]. Biochimie, 2025, 232: 15-24.

[9] MURANOVA L K, VOSTRIKOVA V M, SHATOV V M, et al. Interaction of the C-terminal immunoglobulin-like domains (Ig22 - 24) of filamin C with human small heat shock proteins [J]. Biochimie, 2024, 219: 146-154.

[10] ZHANG S, VAN DE PEPPEL J, KOEDAM M, et al. HSPB7 oppositely regulates human mesenchymal stromal cell-derived osteogenesis and adipogenesis[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 126.

[11] GU C, FAN X, YU W. Functional diversity of mammalian small heat shock proteins: a review [J]. Cells, 2023, 12(15): 1947.

[12] WU Z, ZHU J, WEN Y, et al. Hmgal-overexpressing lentivirus protects against osteoporosis by activating the Wnt/ β -catenin pathway in the osteogenic differentiation of BMSCs [J]. FASEB J, 2023, 37(9): e22987.

- [13] HAN R, CHANG J Z, LIU Q Q, et al. Efficacy of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on jumping-injured muscle based on transcriptome sequencing and genes analysis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 43(2): 322-328.
- [14] MURANOVA L K, SHATOV V M, BUKACH O V, et al. Cardio-vascular heat shock protein (cvHsp, HspB7), an unusual representative of small heat shock protein family[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2021, 86(Suppl. 1): 1-11.
- [15] TEDESCO B, FERRARI V, COZZI M, et al. The role of small heat shock proteins in protein misfolding associated motoneuron diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11759.
- [16] TIMOFEEV Y S, KISELEV A R, DZHIOEVA O N, et al. Heat shock proteins (HSPs) and cardiovascular complications of obesity: searching for potential biomarkers [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(12): 9378-9389.
- [17] 杨祝歆, 黄思琴, 唐成林, 等. 基于转录组测序技术探讨电针对脊髓损伤小鼠的抗炎作用及相关分子机制[J]. *针刺研究*, 2023, 48(7): 672-680.
- [18] VAN MARION D M S, RAMOS K S, LANTEERS E A H, et al. Atrial heat shock protein levels are associated with early postoperative and persistence of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(10): 1790-1798.
- [19] NADERI A. SRARP and HSPB7 are epigenetically regulated gene pairs that function as tumor suppressors and predict clinical outcome in malignancies[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 724-755.
- [20] YUE H Q, XU P F, GUO Y D, et al. Sodium butyrate inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion by regulating the HDAC1/HSPB7 axis[J]. *Neoplasia*, 2022, 69(5): 1029-1040.
- [21] PUDJIHARTONO M, PUDJIHARTONO N, O'SULLIVAN J M, et al. Melanoma-specific mutation hotspots in distal, non-coding, promoter-interacting regions implicate novel candidate driver genes[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(10): 1644-1655.
- [22] SONG B, SHEN S, FU S, et al. HSPA6 and its role in cancers and other diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10565-10577.
- [23] TIAN Q, LIU X, LI A, et al. LINC01936 inhibits the proliferation and metastasis of lung squamous cell carcinoma probably by EMT signaling and immune infiltration[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16447.
- [24] GUO W, DUAN Z, WU J, et al. Epithelial-mesenchymal transition promotes metabolic reprogramming to suppress ferroptosis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 112: 20-35.
- [25] LIAO M, LI C, YANG R, et al. HNRNPC promotes progression of non-small cell lung cancer by maintaining TFAP2A mRNA stability[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 1-17.
- [26] QIAN Y, ZHAO X, WU F, et al. TGF- β -induced acetylation of KLF5 drives TNFAIP2 transcription and EMT in nasopharyngeal carcinoma; unveiling a novel regulatory mechanism[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 447(1): 114498.
- [27] ZHANG L, ZHAO X L, CAO Z J, et al. Ginsenoside CK inhibits EMT and overcomes oxaliplatin resistance in gastric cancer by targeting the PI3K/Akt pathway [J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156516.
- [28] PERRONE E, DURANTI S, GIANNARELLI D, et al. Are all mismatch repair deficient endometrial cancers created equal? A large, retrospective, tertiary center experience [J]. *Eur J Cancer*, 2025, 220: 115344.
- [29] ZHAO H G, DEININGER M. Always stressed but never exhausted; how stem cells in myeloid neoplasms avoid extinction in inflammatory conditions [J]. *Blood*, 2023, 141(23): 2797-2812.
- [30] FENG Y Y, JIN X, PAN M X, et al. LRP5 enhances glioma cell proliferation by modulating the MAPK/p53/cdc2 pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(4): 990.
- [31] YU Z, ZHANG H, LI S, et al. Novel combined tumor autoantibody detection in serological diagnosis of gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2025, 18(1): 23-29.

(收稿日期: 2024-09-18 修回日期: 2025-03-12)

(编辑: 唐 璞)