

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.025

鼻咽癌组织 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系研究 *

刘英香¹ 王丽辉² 李晓惠¹ 韦喜生¹ 唐育群¹ 郑晓君¹

(1 中国人民解放军陆军第七十四集团军医院肿瘤科 广东 广州 510320; 2 复旦大学附属浦东医院康复医学科 上海 200120)

摘要 目的:探讨鼻咽癌组织环氧化酶-2(COX-2)、琥珀酸脱氢酶(SDHB)、热休克蛋白 90 β (HSP90 β)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**应用免疫组织化学染色法对 78 例鼻咽癌组织和 65 例鼻咽部慢性炎症组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况进行检测,并分析鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征的关系及其相关性。所有患者随访 3 年,根据不同 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况将患者分为 COX-2 阳性组、COX-2 阴性组、SDHB 阳性组、SDHB 阴性组、HSP90 β 阳性组、HSP90 β 阴性组,比较各组患者生存情况。**结果:**鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于鼻咽部慢性炎症组织,SDHB 阳性率显著低于鼻咽部慢性炎症组织($P<0.05$)。TNM 分期为 III+IV 期、中低分化、有颈淋巴结转移者鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于 TNM 分期为 I+II 期、高分化、无颈淋巴结转移者,SDHB 阳性率显著低于 TNM 分期为 I+II 期、高分化、无颈淋巴结转移者($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,鼻咽癌组织中 COX-2 表达与 SDHB 表达呈负相关($r_s=-0.462, P=0.008$),与 HSP90 β 表达呈正相关($r_s=0.501, P=0.000$),HSP90 β 表达与 SDHB 表达呈负相关($r_s=-0.438, P=0.012$)。随访 3 年,存活 49 例,死亡 29 例,存活率 62.82%。鼻咽癌组织 COX-2 阴性组、SDHB 阳性组、HSP90 β 阴性组患者生存率、中位生存期显著优于 COX-2 阳性组、SDHB 阴性组、HSP90 β 阳性组患者($P<0.05$)。**结论:**鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况与患者 TNM 分期、肿瘤分化情况和颈淋巴结转移相关,且其表达情况与鼻咽癌患者生存期有密切关系。

关键词:鼻咽癌;环氧化酶-2;琥珀酸脱氢酶;热休克蛋白 90 β ;临床病理特征;预后

中图分类号:R739.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1921-05

Study on the Relationship between the Expression of COX-2, SDHB and HSP90 β and the Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma*

LIU Ying-xiang¹, WANG Li-hui², LI Xiao-hui¹, WEI Xi-sheng¹, TANG Yu-qun¹, ZHENG Xiao-jun¹

(1 Department of Oncology, 74th Army Hospital of Chinese People's Liberation Army, Guangzhou, Guangdong, 510320, China;

2 Department of Rehabilitation Medicine, Pudong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200120, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), succinate dehydrogenase (SDHB), heat shock protein 90 β (HSP90 β) and the clinicopathological characteristics and prognosis of nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** The expression of COX-2, SDHB and HSP90 β in 78 cases of nasopharyngeal carcinoma tissue and 65 cases of chronic inflammation of nasopharynx were detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of COX-2, SDHB and HSP90 β and the clinicopathological characteristics of NPC was analyzed. All patients were followed up for 3 years. According to the expression of COX-2, SDHB and HSP90 β , the patients were divided into COX-2 positive group, COX-2 negative group, SDHB positive group, SDHB negative group, HSP90 β positive group and HSP90 β negative group. **Results:** The positive rate of COX-2 and HSP90 β in nasopharyngeal carcinoma tissue was significantly higher than that in nasopharynx, and the positive rate of SDHB was significantly lower than that in nasopharynx ($P<0.05$). The positive rates of COX-2 and HSP90 β in nasopharyngeal carcinoma tissue with TNM stage III+IV, middle and low differentiation and cervical lymph node metastasis were significantly higher than those TNM stage I+II, high differentiation and no cervical lymph node metastasis, and the positive rates of SDHB were significantly lower than those in nasopharyngeal carcinoma tissue with TNM stage I + II, high differentiation and no cervical lymph node metastasis ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that COX-2 expression was negatively correlated with SDHB expression ($r_s=-0.462, P=0.008$), positively correlated with HSP90 β expression ($r_s=0.501, P=0.000$), and SDHB was negatively correlated with HSP90 β expression ($r_s=-0.438, P=0.012$). After 3 years follow-up, 49 cases survived and 29 died, with a survival rate of 62.82%. The survival rate and median survival time of patients in COX-2 negative group, SDHB positive group and HSP90 β negative group were significantly better than those in COX-2 positive group,

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2014A030313780)

作者简介:刘英香(1982-),女,硕士,主治医师, E-mail: 13570177008@139.com

(收稿日期:2020-07-23 接受日期:2020-08-17)

SDHB negative group and HSP90 β positive group ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of COX-2, SDHB and Hsp90 β in NPC is related to TNM stage, tumor differentiation and cervical lymph node metastasis, and its expression is closely related to the survival period of NPC patients.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Cyclooxygenase-2; Succinate dehydrogenase; Heat shock protein 90 β ; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R739.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1921-05

前言

鼻咽癌是一种原发于鼻咽部上皮的恶性肿瘤,发病率位居耳鼻喉头颈部恶性肿瘤的首位^[1,2]。鼻咽癌患者早期症状、体征缺乏特异性,大部分患者就诊时已处于中晚期,加之鼻咽癌具有易浸润、易转移和易复发的特点,给临床治疗带来一定困难。近年来,尽管放疗技术不断发展,但鼻咽癌的病死率仍居高不下,如何对鼻咽癌患者进行早期诊断并判断其预后对于制定鼻咽癌治疗方案和改善患者生存状况具有重要意义。环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 是花生四烯酸转化成前列腺素的关键酶,具有促进肿瘤血管生成的功能^[3]。琥珀酸脱氢酶 (Succinate dehydrogenase, SDHB) 是线粒体呼吸链的重要组成部分,已有研究表明在肾细胞癌、嗜铬细胞瘤组织中存在 SDHB 的低表达^[3,4]。热休克蛋白 90 β (Heat shock protein 90 β , HSP90 β) 是热休克蛋白家族中的重要成员之一,研究表明, HSP90 β 与恶性肿瘤的增殖、分化和凋亡有密切关系^[5]。因此 COX-2、SDHB、HSP90 β 可能与鼻咽癌的发生、发展和预后密切相关。本研究通过探讨鼻咽癌组织 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系,旨在为食管癌的诊断和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月至 2016 年 9 月我院收治的 78 例鼻咽癌患者的临床标本,纳入标准:(1)所有病例均为初次就诊,并经病理学诊断确诊为鼻咽癌;(2)患者取标本前未经放、化疗治疗;(3)所有患者病例资料完整;(4)所有患者完成 3 年随访。排除标准:(1)同时合并其他器官恶性肿瘤者;(2)发生远处器官转移者;(3)未完成随访者。男性 41 例,女性 37 例,年龄 35~78 岁,平均(51.37 $\pm$ 8.28)岁;组织学分化:低分化 27 例、中分化 39 例、高分化 12 例。国际抗癌联盟 TNM 分期:I 期 12 例、II 期 19 例、III 期 30 例、IV 期 17 例;有淋巴结转移 48 例,无淋巴结转移 30 例。选取同期我院收治的 65 例鼻咽部慢性炎症患者的临床标本作为对照,男性 35 例,女性 30 例,年龄 32~77 岁,平均(50.17 $\pm$ 9.36)岁;两组患者性别构成、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,本研究经医院医学伦理委员会批准进行。

1.2 主要试剂

鼠抗人 COX-2、SDHB、HSP90 β 单克隆抗体(购自美国 Santa Cruz 公司);SP 免疫组化试剂盒、酶标羊抗鼠聚合物、3%过氧化氢、二氨基联苯溶液(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 免疫组织化学染色

将鼻咽癌和鼻咽部慢性炎症标本经 10%中性甲醛溶液固定后,常规脱水,石蜡包埋制成厚度为 4 μ m 的连续切片。将切片二甲苯脱蜡,顺次置入 100%、95%、90%、85%、80%、75%、70%乙醇中水化。取切片磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗后进行高温高压抗原修复 10 min,取出切片滴加 3%过氧化氢,室温放置 15 min 去除内源性过氧化物酶,蒸馏水冲洗 5 min,加入山羊血清封闭,分别加入鼠抗人 COX-2、SDHB、HSP90 β 单克隆抗体,4 $^{\circ}$ C 下湿盒过夜,加入配套的生物二抗反应 1 h, PBS 冲洗,使用二氨基联苯溶液进行显色,苏木素复染,然后置于 70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%梯度乙醇脱水透明,中性树胶封片,应用 PBS 代替生物学一抗进行阴性对照,说明书中阳性样品作为阳性对照,在显微镜下观察判定结果。

1.4 临床随访

所有鼻咽癌患者随访 3 年,随访截止日期为 2019 年 9 月 30 日,随访期间无失访。根据不同 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况将患者分为 COX-2 阳性组、COX-2 阴性组、SDHB 阳性组、SDHB 阴性组、HSP90 β 阳性组、HSP90 β 阴性组,比较各组患者生存情况。

1.5 结果判定

COX-2、HSP90 β 阳性表达位于细胞浆;SDHB 阳性表达位于细胞浆,偶可表达于细胞核和细胞膜,阳性表达可见黄色、棕黄色或棕褐色散在分布颗粒。应用半定量积分法对切片赋分^[6]:每个切片在高倍镜(400 $\times$)下随机观察 5 个视野,根据阳性细胞所占百分比及染色程度进行赋分:(1)细胞所占百分比积分: $\leq 5\%$ 0 分,6~25% 1 分,26~50% 2 分,51~75% 3 分, $>75\%$ 4 分;(2)染色程度积分:无着色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,黄褐色 3 分。总分=细胞所占百分比积分 $\times$ 染色程度积分,总分 ≥ 4 分为阳性,总分 <4 分为阴性。

1.6 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析,计数资料以[n(%)]表示,实施 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 检验,应用 Log-rank 检验和 Kaplan-Meier 法分析生存状况, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌组织及鼻咽部慢性炎症组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况比较

鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于鼻咽部慢性炎症组织,SDHB 阳性率显著低于鼻咽部慢性炎症组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 鼻咽癌组织及鼻咽部慢性炎症组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况比较[n(%)]Table 1 Comparison of COX-2, SDHB and HSP90 β expression in nasopharyngeal carcinoma and chronic inflammation of nasopharynx[n(%)]

Organization type	n	COX-2 positive	SDHB positive	HSP90 β positive
Nasopharyngeal carcinoma tissue	78	59(75.64)	21(26.92)	45(57.69)
Chronic inflammatory tissue of nasopharynx	65	10(15.38)	42(64.62)	19(29.23)
χ^2		51.555	21.437	12.148
P		0.000	0.000	0.000

2.2 鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征的关系

TNM 分期为 III+IV 期、中低分化、有颈淋巴结转移者鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于 TNM 分期为 I+II

期、高分化、无颈淋巴结转移者,SDHB 阳性率显著低于 TNM 分期为 I+II 期、高分化、无颈淋巴结转移者($P<0.05$),不同性别、年龄鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 阳性率比较无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]Table 2 Relationship between COX-2, SDHB and HSP90 β expression and clinicopathological characteristics in nasopharyngeal carcinoma [n(%)]

Clinicopathological features	n	COX-2	χ^2	P	SDHB	χ^2	P	HSP90 β	χ^2	P
Gender			0.272	0.602		0.000	0.984		0.025	0.874
Male	41	32(78.05)			11(26.83)			24(58.54)		
Female	37	27(72.97)			10(27.03)			21(56.76)		
Age(year)			0.307	0.579		0.209	0.648		0.199	0.656
<60	45	33(73.33)			13(28.89)			25(55.56)		
≥ 60	33	26(78.79)			8(24.24)			20(60.61)		
TNM stage			12.083	0.001		12.047	0.001		25.985	0.000
I+II stage	31	17(54.84)			15(48.39)			7(22.58)		
III+IV stage	47	42(89.36)			6(12.77)			38(80.85)		
Tissue differentiation			26.770	0.000		16.661	0.000		9.779	0.002
Moderately low differentiation	66	57(86.36)			12(18.18)			43(65.15)		
Highly differentiated	12	2(16.67)			9(75.00)			2(16.67)		
Cervical lymph node metastasis			9.526	0.002		27.109	0.000		39.301	0.000
Yes	48	42(87.50)			3(6.25)			41(85.42)		
No	30	17(56.67)			18(60.00)			4(13.33)		

2.3 鼻咽癌组织中 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达的相关性

Spearman 相关分析显示,鼻咽癌组织中 COX-2 表达与 SDHB 表达呈负相关($rs=-0.462$, $P=0.008$),与 HSP90 β 表达呈正相关($rs=0.501$, $P=0.000$),HSP90 β 表达与 SDHB 表达呈负相关($rs=-0.438$, $P=0.012$)。

2.4 不同 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况的鼻咽癌患者预后情况比较

所有鼻咽癌患者至随访(3 年)结束,无失访病例,存活 49 例,死亡 29 例,存活率 62.82%。COX-2 阳性组、COX-2 阴性组患者生存率分别为 55.93%(33/59)、84.21%(16/19),中位生存

期分别为 20.8 个月、28.2 个月;SDHB 阳性组、SDHB 阴性组患者生存率分别为 85.71%(18/21)、54.39%(31/57),中位生存期为 27.6 个月、21.7 个月;HSP90 β 阳性组、HSP90 β 阴性组患者生存率分别为 44.44%(20/45)、87.88%(29/33),中位生存期为 23.2 个月、26.8 个月;经 Log-rank 检验发现,鼻咽癌组织 COX-2 阴性组、SDHB 阳性组、HSP90 β 阴性组患者生存率、中位生存期显著优于 COX-2 阳性组、SDHB 阴性组、HSP90 β 阳性组患者($\chi^2=4.681$ 、6.096、15.654, $P=0.030$ 、0.014、0.000)。不同 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况的鼻咽癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

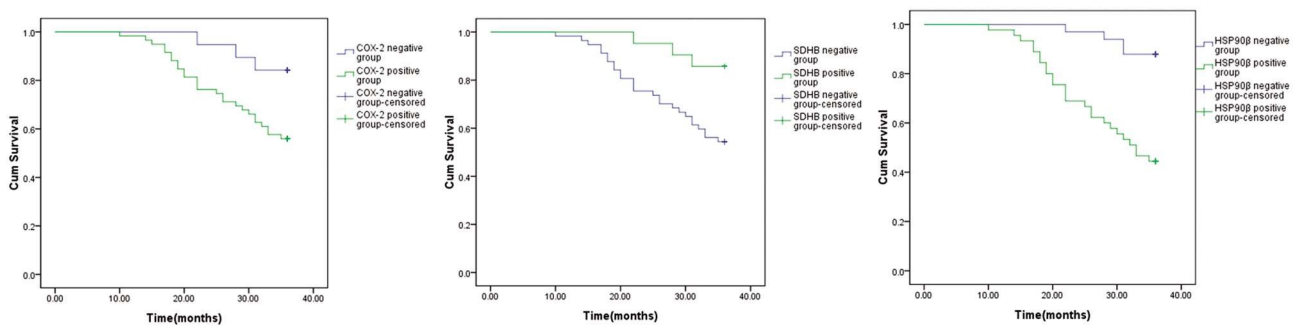


图1 不同 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达情况的鼻咽癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan Meier survival curve of NPC patients with different expression of COX-2, SDHB and HSP90 β

3 讨论

我国是鼻咽癌高发国家,有报道显示全球约有 38.29% 的鼻咽癌发生于我国^[7]。与其他肿瘤不同,鼻咽癌对放疗敏感,目前临床上对鼻咽癌主要采取放疗配合全身化疗的治疗方式进行治疗^[8]。近年来,虽然治疗手段和技术不断改进,但鼻咽癌病死率并没有显著降低,仍有部分患者治疗后出现复发和转移,导致治疗失败^[9,10]。对鼻咽癌进行早期诊断、并确认患者临床病理特征及评估预后对于优化治疗方案,进一步提高治疗效果具有重要意义。目前对于鼻咽癌的发病机制仍未完全明确,相关研究^[11]表明鼻咽癌的发生是多基因参与、多步骤进行的复杂过程。

本研究结果显示鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于鼻咽部慢性炎症组织,SDHB 阳性率显著低于鼻咽部慢性炎症组织。环氧化酶是前列腺素合成的关键酶,具有催化花生四烯酸合成内源性前列腺素的作用^[12]。COX-2 是环氧化酶的重要类型,是一种诱导性酶,正常情况下机体内仅有少量的 COX-2 表达,某些细胞因子、促肿瘤生成因子可以刺激机体生成 COX-2,并发挥相应作用^[13-15]。目前研究表明,膀胱癌、胃癌、食管癌和鼻咽癌组织中存在 COX-2 的异常高表达^[16-18]。热休克蛋白是一种应激蛋白,当机体发生感染、中毒、高温、创伤、代谢异常时,会产生热休克蛋白^[19]。HSP90 β 是一种重要的热休克蛋白^[20]。近年来研究^[21,22]发现,HSP90 β 在细胞周期调控、基因产物表达、DNA 损伤控制及恶性病变发生等方面发挥重要作用。Jokar F 等报道^[23],HSP90 β 具有抑制细胞分化和凋亡的功能。Xiong X 等报道^[24],乳腺癌组织中存在 HSP90 β 异常高表达。SDHB 是参与三羧酸循环的重要酶,是线粒体呼吸链的重要组成部分^[25]。当机体 SDHB 表达降低时,可以引起三羧酸循环功能障碍,机体能量代谢紊乱^[26]。Pierre C 等研究发现^[27],瘤组织中存在 SDHB 表达降低,41% 的神经节细胞恶性病变患者存在 SDHB 突变。本研究结果表明 COX-2、HSP90 β 可能促进鼻咽癌的发生和发展,而 SDHB 可能抑制鼻咽癌的发生和发展。分析其原因,COX-2 可能通过促进肿瘤血管生成、趋化肿瘤细胞等促进鼻咽癌发生和发展^[28]。HSP90 β 可能通过抑制细胞分化和凋亡促进鼻咽癌发生和发展^[29]。而鼻咽癌患者存在 SDHB 突变,导致机体能量代谢紊乱,细胞发生恶性增殖^[30]。本研究中 TNM 分期为 III+IV 期、中低分化、有颈淋巴结转移者鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 阳性率显著高于 TNM 分期为 I+II 期、高分化、无颈淋巴结转移者,SDHB 阳性率显著低于 TNM 分期为 I+II 期、高分化、无颈淋巴结转移者,表明鼻咽癌组织中

COX-2、HSP90 β 、SDHB 表达与 TNM 分期、肿瘤分化和颈淋巴结转移有关,TNM 分期较高、中低分化和颈淋巴结转移者 COX-2、HSP90 β 高表达,SDHB 低表达。

本研究结果还发现,鼻咽癌组织中 COX-2 表达与 SDHB 表达呈负相关,与 HSP90 β 表达呈正相关,HSP90 β 表达与 SDHB 表达呈负相关,提示 COX-2、HSP90 β 可能发挥协同作用,共同促进鼻咽癌发生、发展,而 SDHB 与 COX-2、SDHB 与 HSP90 β 则发挥排斥作用,其具体机制尚需进一步研究证实。此外本研究中鼻咽癌组织 COX-2 阴性、SDHB 阳性、HSP90 β 阴性患者生存率、中位生存期显著优于 COX-2 阳性、SDHB 阴性、HSP90 β 阳性患者,提示鼻咽癌组织中高 COX-2 表达、高 HSP90 β 表达和低 SDHB 表达患者预后不佳。因此,临床上可以通过对鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 、SDHB 表达情况的检测对鼻咽癌预后判断提供帮助。

综上所述,鼻咽癌组织中存在 COX-2、HSP90 β 异常高表达,SDHB 异常低表达,鼻咽癌组织中 COX-2、HSP90 β 、SDHB 表达情况与患者预后密切相关,提示 COX-2、HSP90 β 、SDHB 可能在鼻咽癌辅助诊断和预后判断中具有一定价值。

参考文献(References)

- [1] 雷林,尚庆刚,刘维耿,等. 2001-2015 年深圳市鼻咽癌流行现况和时间趋势[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(20): 1499-1503
- [2] 马家驰,赵晓丹,亓建波,等. 前列腺素 E2 和环氧化酶 2 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(4): 322-325
- [3] Kumar R, Bonert M, Naqvi A, et al. SDH-deficient renal cell carcinoma - clinical, pathologic and genetic correlates: a case report[J]. BMC Urol, 2018, 18(1): 109
- [4] Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Intern Med, 2019, 285(2): 187-204
- [5] Kim K, Lee HW, Lee EH, et al. Differential expression of HSP90 isoforms and their correlations with clinicopathologic factors in patients with colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(3): 978-986
- [6] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准 [J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231
- [7] 梁铨,杨剑,高婷,等. 中国鼻咽癌流行概况 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(11): 835-840
- [8] Slevin F, Pan S, Mistry H, et al. A Multicentre UK Study of Outcomes of Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy $\pm$ Chemotherapy[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2020, 32

- (4): 238-249
- [9] Zhang Q, Peng Y, Song X, et al. Dosimetric evaluation of automatic and manual plans for early nasopharyngeal carcinoma to radiotherapy [J]. *Med Dosim*, 2020, 45(1): e13-e20
- [10] Aftab O, Liao S, Zhang R, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiotherapy alone versus intensity-modulated radiotherapy plus chemotherapy for treatment of intermediate-risk nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 66
- [11] Hong X, Liu N, Liang Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 33
- [12] Sato N, Yako Y, Maruyama T, et al. The COX-2/PGE2 pathway suppresses apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelia [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 132
- [13] Han L, Fang S, Li G, et al. Total flavonoids suppress lung cancer growth via the COX-2-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1824-1830
- [14] Majka J, Wierdak M, Szlachet A, et al. Interaction of epidermal growth factor with COX-2 products and peroxisome proliferator-activated receptor- γ system in experimental rat Barrett's esophagus[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(3): 375-389
- [15] 费夏玮, 刘光香, 祝帅, 等. p53、VEGF、COX-2 和 EGFR 在膀胱癌组织中表达的相关性及临床意义[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2013, 18(3): 249-253
- [16] 卢晓旭, 吴慧, 徐靖, 等. 调控 Cox-2 基因表达与食管癌细胞放射敏感性机制的初步探讨 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35(7): 496-500
- [17] 应晓媚, 刘秀静. 胃癌组织 COX-2、VEGF、FGF2 的表达及其与微卫星不稳定性关系的研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(19): 3245-3248
- [18] Zhu Y, Shi C, Zeng L, et al. High COX-2 expression in cancer-associated fibroblasts contributes to poor survival and promotes migration and invasiveness in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(3): 265-280
- [19] Meng J, Chen S, Lei YY, et al. Hsp90 β promotes aggressive vasculogenic mimicry via epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(2): 228-243
- [20] Ono K, Eguchi T, Sogawa C, et al. HSP-enriched properties of extracellular vesicles involve survival of metastatic oral cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7350-7362
- [21] 陈美霓, 许静洪, 赵菊梅. HSP90 抑制剂 17-AAG 对胃癌 SGC-7901 细胞生长周期和凋亡的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(2): 271-275
- [22] Boysen M, Kityk R, Mayer MP. Hsp70- and Hsp90-Mediated Regulation of the Conformation of p53 DNA Binding Domain and p53 Cancer Variants[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 831-843.e4
- [23] Joker F, Mahabadi JA, Salimian M, et al. Differential Expression of HSP90 β in MDA-MB-231 and MCF-7 Cell Lines after Treatment with Doxorubicin[J]. *J Pharmacopuncture*, 2019, 22(1): 28-34
- [24] Xiong X, Wang Y, Liu C, et al. Heat shock protein 90 β stabilizes focal adhesion kinase and enhances cell migration and invasion in breast cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 326(1): 78-89
- [25] Liu Y, Pang Y, Caisova V, et al. Targeting NRF2-Governed Glutathione Synthesis for SDHB-Mutated Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 280
- [26] Irwin T, Konnick EQ, Tretiakova MS. Malignant Intrarenal/Renal Pelvis Paraganglioma with Co-Occurring SDHB and ATRX Mutations[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(4): 270-275
- [27] Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas[J]. *Virchows Arch*, 2019, 474(6): 721-734
- [28] 胡广军, 刘建中, 时玲玲, 等. Notch 信号通路对肝癌细胞迁移能力及 E-cadherin, COX-2 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5242-5246
- [29] Hoter A, El-Sabban ME, Naim HY. The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2560
- [30] 葛延山, 周艳宏. SDHA 与肿瘤细胞代谢[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(6): 621-628