

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.023

子宫内膜癌患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 的水平及意义*

郭佳¹, 厉昕妤², 刘英杰², 许楠², 杨小杰², 董仙萍^{2△}

1. 华北理工大学附属医院妇产科, 河北唐山 063000;
2. 河北省唐山市妇幼保健院妇产科, 河北唐山 063000

摘要:目的 分析子宫内膜癌(EC)患者血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)、热休克蛋白 70(HSP70)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平及意义。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 4 月华北理工大学附属医院收治的 116 例 EC 患者作为 EC 组,另选取同期在华北理工大学附属医院治疗的子宫内膜增生患者 116 例作为子宫内膜增生组,并将同期在华北理工大学附属医院进行体检的体检健康者 116 例作为对照组。比较各组血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平;比较不同临床特征 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平对 EC 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析 EC 发生的影响因素。结果 EC 组患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均高于对照组和子宫内膜增生组($P<0.05$);对照组与子宫内膜增生组间血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期、淋巴结转移、深层浸润、低分化的 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均高于 FIGO 分期Ⅰ+Ⅱ期、淋巴结未转移、浅层浸润、高分化的 EC 患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,YKL-40、HSP70、iNOS 单独及 3 项联合检测诊断 EC 的 AUC 分别为 0.810(95%CI:0.754~0.867)、0.810(95%CI:0.754~0.866)、0.826(95%CI:0.771~0.881)、0.913(95%CI:0.877~0.950),3 项联合检测诊断 EC 的 AUC 大于 YKL-40、HSP70、iNOS 单项检测诊断 EC 的 AUC($Z=2.971, P=0.003; Z=2.971, P=0.003; Z=2.571, P=0.010$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平升高均是 EC 发生的危险因素($P<0.05$)。结论 在 EC 患者中,血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均明显升高,且与 EC 患者临床病理特征密切相关,有望成为筛查 EC 患者的血清标志物。

关键词:子宫内膜癌; 甲壳质酶蛋白 40; 热休克蛋白 70; 诱导型一氧化氮合酶; 诊断

中图分类号:R446.11;R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)19-2898-05

Levels and significance of serum YKL-40, HSP70 and iNOS in patients with endometrial cancer*

GUO Jia¹, LI Xinyu², LIU Yingjie², XU Nan², YANG Xiaojie², DONG Xianping^{2△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Municipal Maternal and Child Healthcare Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To analyze the levels and significance of serum chitinase protein 40 (YKL-40), heat shock protein 70 (HSP70) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the patients with endometrial cancer (EC). **Methods** A total of 116 patients with EC admitted and treated in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from April 2021 to April 2023 were selected as the EC group, and other 116 patients with endometrial hyperplasia treated at this hospital during the same period were selected as the endometrial hyperplasia group. A total of 116 healthy individuals undergoing physical examinations at this hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum YKL-40, HSP70 and iNOS were compared among the various groups group; the serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels were compared among different clinical characteristics of EC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels for EC. The multivariate logistic regression was adopted to analyze the influencing factors of EC occurrence. **Results** The levels of

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20241138)。

作简介者:郭佳,女,主治医师,主要从事妇产方向的研究。△ 通信作者,E-mail:n15dnj@163.com。

serum YKL-40, HSP70 and iNOS in the EC group were higher than those in the control group and endometrial hyperplasia group ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels between the control group and endometrial hyperplasia group ($P > 0.05$). The serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels in the patients with FIGO stage III + IV, lymph node metastasis, deep infiltration and low differentiation EC were higher than those in the patients with FIGO stage I + II, no lymph node metastasis, shallow infiltration and high differentiation EC ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of YKL-40, HSP70 and iNOS alone and combined detection for diagnosing EC were 0.810 (95%CI: 0.754–0.867), 0.810 (95%CI: 0.754–0.866), 0.826 (95%CI: 0.771–0.881) and 0.913 (95%CI: 0.877–0.950) respectively. AUC of YKL-40, HSP70 and iNOS combination detection was greater than that of YKL-40, HSP70 and iNOS simple detection ($Z = 2.971, P = 0.003; Z = 2.971, P = 0.003; Z = 2.571, P = 0.010$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that increase of serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels was the risk factor for the EC occurrence ($P < 0.05$). **Conclusion** In EC patients, serum YKL-40, HSP70 and iNOS levels are significantly elevated and closely related to the clinicopathological characteristics of EC patients, which may be expected to become the serum biomarkers for screening EC patients.

Key words: endometrial cancer; chitinase protein 40; heat shock protein 70; inducible nitric oxide synthase; diagnosis

子宫内膜癌(EC)是常见的女性生殖系统肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌。流行病学调查结果显示,70%以上的EC发生于围绝经期及绝经后,且近年来患者发病年龄呈年轻化趋势,发病率持续上升^[1-2]。目前手术是治疗EC的主要方法,同时辅以放化疗,然而对于晚期EC疗效有限,且患者预后相对较差,严重危害女性生命健康^[3]。目前EC的发病原因仍不清楚,因此早期筛查出EC高危患者对后期临床治疗、改善患者预后具有重要意义。甲壳质酶蛋白40(YKL-40)是一种软骨糖蛋白,其高表达与炎症反应及恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[4]。热休克蛋白70(HSP70)是一种高度保守的应激蛋白,可参与蛋白质的合成、跨膜运输、折叠等过程,在炎症反应、肿瘤等应激原打击下异常表达^[5]。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是一种独特的酶,正常条件下在大多数细胞中不存在iNOS转录本和蛋白质,在多种恶性肿瘤中呈高表达,且与患者预后密切相关^[6]。相关研究显示,YKL-40、HSP70、iNOS均在卵巢癌中异常表达,且其参与卵巢癌的发生、发展^[7-9],然而关于三者在EC中的表达情况研究较少。基于此,本研究检测EC患者血清YKL-40、HSP70、iNOS水平,分析三者在EC中的临床意义,以期EC的诊断提供候选分子标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年4月至2023年4月华北理工大学附属医院收治的116例EC患者作为EC组。EC组患者年龄24~79岁,平均(55.26±6.83)岁;肿瘤最大径:<3 cm 69例,≥3 cm 47例;国际妇产科联合会(FIGO)^[10]分期:I+II期74例,III+IV

期42例;发生淋巴结转移46例,未转移70例;浸润深度:浅层77例,深层39例;分化程度:高分化75例,低分化41例;病理类型:腺癌61例,鳞癌55例。纳入标准:(1)符合EC诊断标准^[11],且病理学检查确诊;(2)首次诊治;(3)临床资料完整。排除标准:(1)混合癌;(2)存在精神认知障碍;(3)存在凝血功能障碍;(4)合并自身免疫性疾病;(5)入院时存在感染;(6)存在多脏器功能不全。另选取同期在华北理工大学附属医院治疗的116例子宫内膜增生患者作为子宫内膜增生组,年龄25~78岁、平均(55.12±6.76)岁。将同期在华北理工大学附属医院进行体检的体检健康者116例纳为对照组,年龄24~80岁、平均(55.34±6.91)岁。3组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,患者及其近亲属均签署知情同意书。本研究获得华北理工大学附属医院医学伦理委员会审核通过(2021-15193)。

1.2 方法 抽取EC、子宫内膜增生患者入组治疗前及对照组体检当天晨起空腹静脉血5 mL,4 000 r/min离心10 min,分离上清液,分装于干燥EP管中,并于超低温冷冻储存箱(-80℃)冷藏待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清YKL-40、HSP70、iNOS水平,根据试剂盒说明书制备一系列标准溶液,使用酶标仪测定标准溶液在450 nm处吸光度,并绘制标准曲线,测定YKL-40、HSP70、iNOS吸光度,根据标准曲线计算血清YKL-40、HSP70、iNOS水平。YKL-40、iNOS试剂盒由上海科艾博生物有限公司提供(批号:CB10103-Hu、CB11694-Hu),HSP70试剂盒由Elabscience公司提供(批号:E-EL-H1863c)。所有

试剂均有注册证并在有效期内使用,检测过程均在专业人士指导下严格按试剂和仪器操作说明书进行,室内质控合格。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 YKL-40、HSP70、iNOS 对 EC 的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析 EC 发生的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较 EC 组血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均高于对照组和子宫内膜增生组($P < 0.05$);对照组与子宫内膜增生组间血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床特征 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、

iNOS 水平比较 不同年龄、肿瘤最大径、病理类型的 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期、淋巴结转移、深层浸润、低分化的 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均高于 FIGO 分期Ⅰ+Ⅱ期、淋巴结未转移、浅层浸润、高分化的 EC 患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	YKL-40 (ng/mL)	HSP70 (ng/mL)	iNOS (μg/mL)
对照组	116	44.12±6.01	36.19±5.82	22.03±4.64
子宫内膜增生组	116	45.23±6.03	36.43±5.37	21.69±4.11
EC 组	116	53.18±7.16 ^{ab}	43.29±6.41 ^{ab}	27.27±5.42 ^{ab}
<i>F</i>		68.673	54.496	50.225
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与子宫内膜增生组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同临床特征 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平比较

临床特征	<i>n</i>	YKL-40(ng/mL)		HSP70(ng/mL)		iNOS(μg/mL)	
		$\bar{x} \pm s$	<i>t</i> / <i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i> / <i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i> / <i>P</i>
年龄(岁)							
≤55	41	53.11±7.14	−0.079/0.937	43.14±6.35	−0.185/0.854	27.13±5.31	−0.199/0.842
>55	75	53.22±7.17		43.37±6.45		27.34±5.48	
肿瘤最大径(cm)							
<3	69	52.98±7.09	−0.369/0.713	43.15±6.34	−0.280/0.780	27.15±5.35	−0.293/0.770
≥3	47	53.48±7.27		43.49±6.51		27.45±5.52	
FIGO 分期							
I + II 期	74	50.38±6.84	−5.592/<0.001	40.16±6.01	−6.966/<0.001	24.51±5.01	−7.251/<0.001
III + IV 期	42	58.12±7.71		48.81±7.11		32.13±6.13	
淋巴结转移							
否	70	51.25±6.93	−3.572/0.001	41.57±6.01	−3.557/0.001	24.81±5.13	−6.026/<0.001
是	46	56.11±7.52		45.91±7.02		31.02±5.86	
浸润深度							
浅层	77	51.83±6.87	−2.859/0.005	41.27±6.11	−4.768/<0.001	24.33±5.01	−5.386/<0.001
深层	39	55.86±7.74		47.29±7.01		30.10±6.24	
分化程度							
高分化	75	52.07±6.95	−2.250/0.026	41.73±6.12	−3.545/0.001	25.62±5.15	−4.420/<0.001
低分化	41	55.20±7.54		46.15±6.94		30.28±5.91	
病理类型							
腺癌	61	52.87±7.06	−0.495/0.621	43.50±6.47	0.369/0.713	27.06±5.48	−0.447/0.656
鳞癌	55	53.53±7.28		43.06±6.34		27.51±5.35	

2.3 血清 YKL-40、HSP70、iNOS 对 EC 的诊断价值 以对照组和子宫内膜增生组为阴性样本,EC 组为

阳性样本,绘制 ROC 曲线。结果显示,YKL-40、HSP70、iNOS 单项检测诊断 EC 的 AUC 分别为

0.810(95% CI: 0.754~0.867)、0.810(95% CI: 0.754~0.866)、0.826(95% CI: 0.771~0.881),最佳截断值分别为 49.60 ng/mL、41.54 ng/mL、25.38 μg/mL,灵敏度分别为 75.9%、75.9%、76.7%,特异度分别为 56.1%、54.3%、61.2%;3 项联合检测诊断 EC 的 AUC 为 0.913(95% CI: 0.877~0.950),灵敏度为 75.0%,特异度为 69.0%。3 项联合检测诊断 EC 的 AUC 大于 YKL-40、HSP70、iNOS 单项检测诊断 EC 的 AUC($Z=2.971, P=0.003; Z=2.971, P=0.003; Z=2.571, P=0.010$)。见图 1。

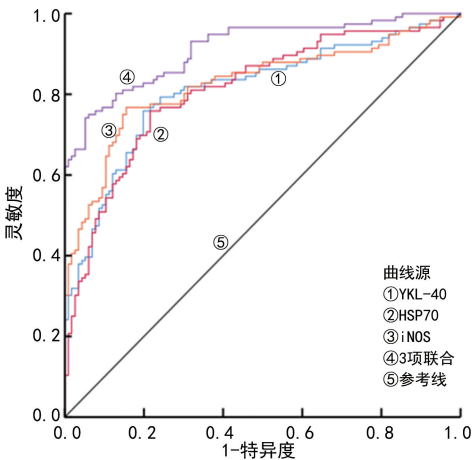


图1 血清 YKL-40、HSP70、iNOS 诊断 EC 的 ROC 曲线

2.4 多因素 Logistic 回归分析血清 YKL-40、HSP70、iNOS 对 EC 的影响 将是否发生 EC(是=1,否=0)为因变量,血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平升高均是 EC 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表3 多因素 Logistic 回归分析血清 YKL-40、HSP70、iNOS 对 EC 的影响

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
YKL-40	0.298	0.103	8.364	0.004	1.347	1.101~1.648
HSP70	0.360	0.119	9.176	0.002	1.434	1.136~1.810
iNOS	0.413	0.145	8.130	0.004	1.512	1.138~2.009

3 讨论

我国流行病学统计结果显示,EC 发病年龄呈年轻化趋势,发病率仅次于宫颈癌,现已成为第二大常见妇科恶性肿瘤,严重威胁女性健康^[12]。EC 患者在疾病初期临床症状不显著,难以引起患者重视,多数患者就诊时已发展至晚期^[13]。近年来,随着医疗技术的不断发展,治疗手段不断更新,EC 的治疗效果有了明显提高,大部分早期患者可以通过手术治疗得到根治,但对于晚期 EC 患者生存率仍较低^[14]。目前诊断 EC 的常用方法是子宫内膜活检配合影像学检查,然

而此方法是有创操作,易对患者造成创伤及痛苦^[15],因此探寻操作简单、方便、准确率高的诊断方法对改善患者预后具有重要意义。

YKL-40 是一种分泌型糖蛋白,在生理条件下 YKL-40 由巨噬细胞、内皮细胞、滑膜细胞、血管平滑肌细胞等多种细胞产生,其过表达可刺激血管生成、细胞增殖分化、防止细胞凋亡等^[16]。既往研究显示,YKL-40 通过上调上皮-间充质转化(EMT)促进膀胱癌的侵袭和转移,其表达水平与膀胱癌的侵袭和转移密切相关^[17]。HSP70 是蛋白折叠、转运和降解所需的重要伴侣,与肿瘤细胞凋亡、增殖、转移、血管生成等密切相关^[18]。众多研究显示,HSP70 在多种肿瘤中呈过表达,可以作为肿瘤诊断的敏感标志物^[19-22]。iNOS 是一种同工酶,主要由巨噬细胞、嗜中性粒细胞产生。iNOS 在正常生理情况下几乎不表达,但在病理条件下或在一些细胞因子诱导下,iNOS 诱导产生的一氧化氮(NO)是正常生理情况下的 1 000 倍左右,iNOS 诱导产生的 NO 可能促进肿瘤的发生、发展^[23]。本研究结果显示,EC 组患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平显著高于子宫内膜增生组与对照组,提示 YKL-40、HSP70、iNOS 可能参与 EC 的发生。此外 FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期、淋巴结转移、深层浸润、低分化的 EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平高于 FIGO 分期Ⅰ+Ⅱ期、淋巴结未转移、浅层浸润、高分化的 EC 患者,提示 YKL-40、HSP70、iNOS 可能参与 EC 的恶性进展。EMT 与肿瘤形成、迁移、侵袭及治疗抵抗密切相关,既往研究显示,当 YKL-40 水平上调时,内皮细胞标志物 E-cadherin 表达降低,N-cadherin 表达升高,YKL-40 水平与 EMT 密切相关^[24]。因此推测 YKL-40 可能通过上调 EMT 参与 EC 的发生、发展。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在多种癌症中被激活,包括 EC 在内,PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活可促进肿瘤增殖,PI3K/AKT 信号通路参与了 HSP70 表达^[25]。因此推测 HSP70 表达上调可促进 PI3K/AKT/mTOR 信号通路进而参与 EC 的发生、发展。iNOS 可将 L-精氨酸转化为 L-瓜氨酸并生成 NO,iNOS 水平升高可促使大量 NO 生成,细胞高浓度 NO 水平可增强血管通透性,促进肿瘤细胞的生长和转移。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平升高均是 EC 发生的危险因素,进一步证实血清 YKL-40、HSP70、iNOS 与 EC 的发生密切相关。ROC 曲线分析结果显示,YKL-40、HSP70、iNOS 对 EC 具有一定的诊断价值,且 3 项联合检测诊断 EC 的 AUC 优于 YKL-40、HSP70、iNOS 单项检测,提示 YKL-40、HSP70、iNOS 3 项联合检测对 EC 具有较高的诊断价值。

综上所述,EC 患者血清 YKL-40、HSP70、iNOS 水平均升高,且与 EC 患者临床病理特征关系密切,3 项联合检测对 EC 有较高的诊断价值,有望成为早期筛查 EC 的血清标志物,为 EC 的早期诊断提供了有效依据。然而本研究仍存在样本量较小、未分析 3 项指标在 EC 中的具体作用机制等不足,有待将来设计更加严谨的临床试验深入研究并验证本研究的结果。

参考文献

[1] 李倩,郑瑜,梁燕茹. MTA-1、HIF-1 α 、ER、PR 在子宫内膜癌临床特征上的表达差异及相关性分析[J]. 中国性科学,2023,32(10):42-46.

[2] LU J,LIANG J A,XU M T,et al. Identification of an eleven-miRNA signature to predict the prognosis of endometrial cancer [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1): 4201-4216.

[3] VAN DEN HEERIK A S V M,HOREWEG N,DE BOER S M,et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy,chemoradiation and novel targets for therapy[J]. Int J Gynecol Cancer,2021,31(4):594-604.

[4] 岳瑞芹,廖伟,周新玲. YKL-40 与 HE4 联合 ROMA 指数鉴别卵巢肿瘤良恶性的诊断价值[J]. 川北医学院学报,2023,38(2):187-189.

[5] 熊六妹,王桂良,邱萍,等. 血清 HSP70、VEGF 联合检测对可切除胰腺癌诊断及术后生存预测价值[J]. 中国现代医生,2023,61(26):79-83.

[6] DU Q,LIU S,DONG K,et al. Downregulation of iNOS/NO promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer[J]. Mol Cancer Res,2023,21(2):102-114.

[7] 范自然,汤峻. 卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4,CA125,YKL-40 与病理特征及预后的关系[J]. 中国卫生工程学,2023,22(5):714-716.

[8] 刘会,郭若文,徐恰,等. 乳铁蛋白六肽降低人卵巢癌细胞的耐药性及其机制[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(10):1595-1601.

[9] KIELBIK M,SZULC-KIELBIK I,KLINK M. The potential role of iNOS in ovarian cancer progression and chemoresistance[J]. Int J Mol Sci,2019,20(7):1751-1766.

[10] OLAWAIYE A B,COTLER J,CUELLO M A,et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva;2021 revision[J]. Int J Gynaecol Obstet,2021,155(1):43-47.

[11] 周琦,吴小华,刘继红,等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南:第四版[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(8):880-886.

[12] 李燕,李从青,何闰华,等. 子宫内膜癌患者 NLRC5 与自噬蛋白表达的相关性及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(20):7-13.

[13] ALBRIGHT B B,MONUSZKO K A,KAPLAN S J,et al. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225 (3): 237. e1-237. e24.

[14] 黄磊,陈惠丽,王德珠,等. 老年子宫内膜癌患者 GMN、DAB2、黏蛋白 4 表达水平及其与预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2023,43(8):1815-1818.

[15] 王云露,樊学芬,郭钰珍,等. 子宫内膜癌筛查方法及其研究进展[J]. 中国医药,2021,16(10):1597-1600.

[16] VIDEMARK A N,CHRISTENSEN I J,FELTOFT C L,et al. Combined plasma C-reactive protein, interleukin 6 and YKL-40 for detection of cancer and prognosis in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer[J]. Cancer Med,2023,12(6):6675-6688.

[17] HAO H L,CHEN H Q,XIE L W,et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. Ann Med, 2021,53(1):1170-1178.

[18] DONG J,WU Z Y,WANG D,et al. Hsp70 binds to the androgen receptor n-terminal domain and modulates the receptor function in prostate cancer cells[J]. Mol Cancer Ther,2019,18(1):39-50.

[19] 孙勤波,郑现成,钱程. 血清 sErbB3、HSP70 水平对肝癌患者化疗后预后及生存期的评估价值[J]. 实用癌症杂志,2023,38(6):901-905.

[20] COŞKUN K A,KOCA I,GÜMÜŞ M,et al. Designing specific HSP70 substrate binding domain inhibitor for perturbing protein folding pathways to inhibit cancer mechanism[J]. Anticancer Agents Med Chem,2021,21(11):1472-1480.

[21] 白雨昕. 血清 HE4、CA125 和 HSP70 水平评估子宫内膜癌的临床价值[J]. 中国医学创新,2022,19(12):132-135.

[22] 胡猛,牛三强,陈艳,等. 老年子宫内膜癌病人血清热休克蛋白 70、内脂素、糖类抗原 724 水平及临床意义[J]. 实用老年医学,2022,36(6):580-583.

[23] 徐佳,孙平,王海燕,等. iNOS 在老年 NSCLC 患者中表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2023,43(21):5181-5183.

[24] DE ROBERTIS M,GRECO M R,CARDONE R A,et al. Upregulation of YKL-40 promotes metastatic phenotype and correlates with poor prognosis and therapy response in patients with colorectal cancer[J]. Cells,2022,11(22):3568.

[25] ZHAO K J,ZHOU G Y,LIU Y,et al. HSP70 family in cancer: signaling mechanisms and therapeutic advances [J]. Biomolecules,2023,13(4):601.