

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.005

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20191025.1421.004.html(2019-10-25)

## 胆管癌患者血清热休克蛋白 90 $\alpha$ 水平变化及意义\*

王 金<sup>1</sup>, 赵一洁<sup>2</sup>, 尚培中<sup>1 $\Delta$</sup> , 孙永杰<sup>3</sup>, 贾国洪<sup>1</sup>, 李晓武<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军第二五一医院普通外科, 河北张家口 075000; 2. 河北北方学院图书馆, 河北张家口 075000; 3. 中国人民解放军第二五一医院心胸外科, 河北张家口 075000)

**[摘要]** **目的** 探讨血清热休克蛋白 90 $\alpha$ (HSP90 $\alpha$ ) 在胆管癌诊断中的价值。**方法** 选取 2012 年 9 月至 2017 年 10 月中国人民解放军第二五一医院收治的胆管癌住院患者 54 例(胆管癌组), 另选取同期住院胆管结石患者 32 例(胆管结石组), 同期行健康体检者 25 例(对照组)。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 HSP90 $\alpha$  水平, 并以 HSP90 $\alpha$ >82.06 ng/mL 为阳性判定标准, 分析胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  阳性率与临床参数的关系。**结果** 胆管癌组血清 HSP90 $\alpha$  水平[(104.53 $\pm$ 23.21)ng/mL] 高于胆管结石组[(42.53 $\pm$ 8.86)ng/mL] 及对照组[(38.22 $\pm$ 9.85)ng/mL], 差异均有统计学意义( $P$ <0.05); 胆管结石组与对照组血清 HSP90 $\alpha$  水平无明显差异( $P$ >0.05)。胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  阳性率与肿瘤分化程度、淋巴结转移、临床 TNM 分期有关( $P$ <0.05)。**结论** HSP90 $\alpha$  在胆管癌患者血清中高表达, 与肿瘤的恶性进展密切相关。

**[关键词]** HSP90 热休克蛋白质类; 胆管肿瘤; 诊断

**[中图法分类号]** R735.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-3978-04

### Changes and significance of serum heat shock protein 90 $\alpha$ in patients with cholangiocarcinoma\*

WANG Jin<sup>1</sup>, ZHAO Yijie<sup>2</sup>, SHANG Peizhong<sup>1 $\Delta$</sup> , SUN Yongjie<sup>3</sup>, JIA Guohong<sup>1</sup>, LI Xiaowu<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, the 251st Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Library, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 3. Department of Cardiothoracic Surgery, the 251st Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of serum heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) in the diagnosis of cholangiocarcinoma. **Methods** A total of 54 cases of patients with cholangiocarcinoma admitted to the 251st Hospital of PLA from September 2012 to October 2017 were enrolled (the cholangiocarcinoma group), and other 32 cases of patients with bile duct stones (the biliary stone group) and 25 healthy individuals received health examination (the control group) in the same period were selected. The serum levels of HSP90 $\alpha$  were measured by ELISA. HSP90 $\alpha$ >82.06 ng/mL was positive decision criteria, and the relationships between serum HSP90 $\alpha$  positive rate and clinical parameters in patients with cholangiocarcinoma were analysed. **Results** The serum HSP90 $\alpha$  level in the cholangiocarcinoma group [(104.53 $\pm$ 23.21)ng/mL] was higher than that in the biliary stone group [(42.53 $\pm$ 8.86)ng/mL] and the control group [(38.22 $\pm$ 9.85)ng/mL], there were statistically significant differences ( $P$ <0.05). No significant difference was found in the serum HSP90 $\alpha$  level between the biliary stone group and the control group ( $P$ >0.05). The positive rate of serum HSP90 $\alpha$  was related to tumor differentiation, lymph node metastasis and clinical TNM staging in patients with cholangiocarcinoma ( $P$ <0.05). **Conclusion** The serum HSP90 $\alpha$  is highly expressed in patients with cholangiocarcinoma, which might be closely related to the malignant progression of tumors.

**[Key words]** HSP90 heat-shock proteins; bile duct neoplasms; diagnose

胆管癌是起源于肝内或肝外胆管黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 是严重危害人类健康的主要恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。在全球范围内, 胆管癌的发病率及病死率均呈上升趋势。胆管癌起病隐匿, 早期检测困难, 以手术切除为首选治疗方法<sup>[2]</sup>, 但手术切除率低、复发率高,

根治性手术切除后患者的 5 年生存率也仅为 20%~40%<sup>[3]</sup>, 预后差。在胆管癌的诊断中, 血清糖类抗原 19-9(CA19-9) 有一些价值(>129 U/mL), 但仍缺乏明确的血清肿瘤标志物<sup>[4]</sup>。已有研究表明, 膜联蛋白 A1 (annexin A1)<sup>[5]</sup>、肝细胞生长因子(HGF)及其受体(C-

\* 基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20181179)。 作者简介: 王金(1986-), 主治医师, 本科, 主要从事普通外科研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail: spz251@163.com。

Met)蛋白<sup>[6]</sup>、有丝分裂调控酶 polo 样激酶 1(PLK1)和 aurora A<sup>[7]</sup>、X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)<sup>[8]</sup>在胆管癌患者血清中高表达。随着血清肿瘤标志物研究的深入,相关种类逐渐被发现,灵敏度、特异度不断提升,血清肿瘤标志物将会成为胆管癌诊治过程中起决定性作用的成分之一<sup>[9]</sup>。近年来,热休克蛋白 90α(HSP90α)在胃癌、乳腺癌、肺癌及结直肠癌等恶性肿瘤中的研究越来越多,已有研究发现 HSP90α 在胆管癌组织及细胞中高表达<sup>[10-11]</sup>。本研究旨在探讨血清 HSP90α 在胆管癌诊断中的价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 9 月至 2017 年 10 月中国人民解放军第二五一医院普通外科收治的 54 例胆管癌住院患者作为胆管癌组,男 31 例,女 23 例;年龄 38~82 岁,中位年龄 62 岁,>60 岁者 29 例,≤60 岁者 25 例;经病理医师证实均为胆管腺癌,其中肿瘤小于或等于 2 cm 者 25 例,>2 cm 者 29 例;上段胆管癌 24 例,中下段胆管癌 30 例;有神经侵犯者 22 例,无神经侵犯者 32 例;低分化腺癌 34 例,高中分化腺癌 20 例;有淋巴结转移者 25 例,无淋巴结转移者 29 例;Ⅰ~Ⅱ期 38 例,Ⅲ~Ⅳ期 16 例。54 例患者均行手术治疗,术前均未行放疗、化疗或免疫治疗等辅助治疗,其中切除组 43 例(肝门部胆管癌根治 19 例、根治性胰十二指肠切除术 24 例),未切除组 11 例(胆肠吻合 6 例、胆管 T 管引流术 5 例),术后 10~15 d 拆线后出院。另选取同期住院胆管结石患者 32 例作为胆管结石组,男 18 例,女 14 例,年龄 38~72 岁;同期行健康体检者 25 例作为对照组,男 15 例,女 10 例,年龄 36~75 岁;均无肿瘤家族史。3 组性别及年龄比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。收集标本前均取得标本提供者知情同意并签署知情同意书,本研究经中国人民解放军第二五一医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 胆管癌组分别于术前及术后 10 d 清晨空腹静脉抽血约 5 mL,胆管结石组分别于术前及术后 3 d 清晨空腹静脉抽血约 5 mL,对照组抽取清晨空腹静脉血约 5 mL,将静脉血置于抗凝管内,摇匀后经离心机 3 500 r/min 离心 15 min 后分离出血清,标记后存储于-80 °C 冰箱备用。

**1.2.2 HSP90α 与 CA19-9 的检测** (1)HSP90α 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,人 HSP90α ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,仪器为 DNM-9602 酶标分析仪(北京朗普新技术有限公司),严格按试剂说明书进行操作,HSP90α 的正常参考值范围为 0~82.06 ng/mL,以 HSP90α>82.06 ng/mL 判为阳性结果<sup>[12]</sup>。CA19-9 采用化学发光法检测,仪器为美国贝克曼公司的 XDI800,以 CA19-9>37 U/mL 判为阳性结果。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同患者血清 HSP90α 水平比较** 胆管癌组、胆管结石组、对照组血清 HSP90α 水平分别为(104.53±23.21)、(42.53±8.86)、(38.22±9.85)ng/mL;胆管癌组血清 HSP90α 高于胆管结石组与对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );胆管结石组与对照组 HSP90α 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 不同临床参数与胆管癌患者血清 HSP90α 阳性率的关系** 胆管癌患者血清 HSP90α 阳性率与肿瘤的分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期相关( $P<0.05$ ),而与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置及神经侵犯无关( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 不同临床参数与胆管癌患者血清 HSP90α 阳性率的关系

项目	n	HSP90α 阳性[n(%)]	$\chi^2$	P
性别			2.673	0.102
男	31	24(77.42)		
女	23	13(56.52)		
年龄(岁)			0.037	0.847
>60	29	20(68.97)		
≤60	25	17(68.00)		
肿瘤大小(cm)			0.441	0.507
≤2	25	16(64.00)		
>2	29	21(72.41)		
肿瘤位置			2.271	0.132
上段	24	19(79.17)		
中、下段	30	18(60.00)		
神经侵犯			1.319	0.251
有	22	17(77.27)		
无	32	20(62.50)		
分化程度			8.145	0.004
高、中分化	20	9(45.00)		
低分化	34	28(82.35)		
淋巴结转移			5.172	0.023
有	25	21(84.00)		
无	29	16(55.17)		
TNM 分期(期)			6.710	0.010
Ⅰ~Ⅱ	38	22(57.89)		
Ⅲ~Ⅳ	16	15(93.75)		

**2.3 血清 HSP90α 与 CA19-9 单独及联合检测诊断胆管癌的效能** 胆管癌患者血清 HSP90α 与 CA19-9 表达水平的真实值与预测值,见表 2。血清 HSP90α

诊断胆管癌的灵敏度为 68.52%(37/54)、特异度为 80.00%(20/25)、阳性预测值为 88.10%(37/42);血清 CA19-9 诊断胆管癌的灵敏度为 79.63%(43/54)、特异度为 84.00%(21/25)、阳性预测值为 91.49%(43/47);血清 HSP90 $\alpha$  与 CA19-9 联合检测(二者任有一项为阳性计为阳性,同时为阴性计为阴性)灵敏度为 96.30%、特异度为 72.00%。与 CA19-9 相比,血清 HSP90 $\alpha$  诊断胆管癌的灵敏度、特异度均较低,但 HSP90 $\alpha$  与 CA19-9 的联合检测的灵敏度明显提高,但特异度相对降低。

表 2 胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  与 CA19-9 表达水平的真实值与预测值( $n$ )

组别	$n$	HSP90 $\alpha$		CA19-9	
		阳性	阴性	阳性	阴性
胆管癌组	54	37	17	43	9
健康对照组	25	5	20	4	21
合计	79	42	37	47	30

**2.4 胆管癌组与胆管结石组手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平比较** 胆管癌组术后血清 HSP90 $\alpha$  水平较术前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 胆管癌组与胆管结石组手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ , U/mL)

组别	$n$	术前	术后
胆管癌组	54	104.53 $\pm$ 23.21	68.29 $\pm$ 14.75 <sup>a</sup>
胆管结石组	32	42.53 $\pm$ 8.86	40.88 $\pm$ 7.93

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组术前比较

**2.5 胆管癌切除组与未切除组手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平比较** 胆管癌患者中,肿瘤切除组患者术后血清 HSP90 $\alpha$  水平低于术前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肿瘤未切除组患者手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 胆管癌切除组与未切除组手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ , U/mL)

组别	$n$	术前	术后
切除组	43	102.68 $\pm$ 22.41	64.64 $\pm$ 18.56 <sup>a</sup>
未切除组	11	108.12 $\pm$ 25.32	99.36 $\pm$ 20.73

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组术前比较

### 3 讨 论

HSP90 $\alpha$  是热休克蛋白家族中最重要的成员之一,生理状态下作为分子伴侣仅在细胞内发挥作用,在应激状态下以组织特异的方式在不同的水平表达,在一些肿瘤中浓度显著增高并可主动分泌至细胞外<sup>[13]</sup>。HSP90 $\alpha$  在致癌信号的传导、血管的新生、抗细胞凋亡及肿瘤转移等方面发挥重要作用<sup>[14]</sup>,已成为肿瘤治疗的一个新靶点。研究发现 HSP90 $\alpha$  在多种恶性肿瘤中呈现异常高表达,如食管癌<sup>[15]</sup>、胃癌<sup>[16]</sup>、

肝癌<sup>[17]</sup>、乳腺癌<sup>[18]</sup> 及肺癌<sup>[19]</sup> 等。张晶锐等<sup>[20]</sup> 发现 HSP90 $\alpha$  在胆管癌组织中高表达,提示 HSP90 $\alpha$  可能参与胆管癌发生、发展的调控。

本研究发现,胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  水平明显高于胆管结石患者与健康对照者( $P < 0.05$ ),胆管结石患者血清 HSP90 $\alpha$  水平与健康对照者无明显差异( $P > 0.05$ ),这说明确定 HSP90 $\alpha$  的医学决定水平可用于区别胆管的恶性病变、良性病变及健康组织。胆管癌患者 HSP90 $\alpha$  水平的表达与癌细胞的分化程度、肿瘤是否有淋巴结转移及临床病理 TNM 分期明显相关,而与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置及有无神经侵犯无关。癌细胞分化程度越低,血清中 HSP90 $\alpha$  阳性率越高,有淋巴转移的患者比未发生淋巴转移的患者血清 HSP90 $\alpha$  阳性率高。在临床病理 TNM 分期中,III~IV 期患者血清 HSP90 $\alpha$  阳性率明显高于 I~II 期患者。这些结果都明确表明,胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  水平随着癌细胞生物状态的改变而改变,一定程度上反映了肿瘤的发生、发展。目前肿瘤标志物的联合检测是研究的一大热点,在肿瘤预防、诊断和预后中,肿瘤标志物将会占有很重要的地位<sup>[21]</sup>。有研究表明,对于肺癌<sup>[22-23]</sup>、乳腺癌<sup>[24]</sup>、结直肠癌<sup>[25]</sup> 患者,通过 HSP90 $\alpha$  与其他肿瘤标志物联合检测,能够进一步提高诊断的灵敏度与特异度。本研究亦发现,虽然血清 HSP90 $\alpha$  诊断胆管癌的灵敏度和特异度均低于 CA19-9,通过血清 HSP90 $\alpha$  与 CA19-9 联合检测,灵敏度为 96.30%,特异度为 72.00%,灵敏度均明显高于单独 HSP90 $\alpha$  或 CA19-9 检查。本研究中的 54 例胆管癌患者术后血清 HSP90 $\alpha$  水平明显低于术前,其中肿瘤切除组患者术后血清 HSP90 $\alpha$  水平明显降低,但肿瘤未切除组患者手术前后血清 HSP90 $\alpha$  水平无明显差异,考虑由于肿瘤仍存在,导致血清 HSP90 $\alpha$  水平无明显改变。由此作者推测血清 HSP90 $\alpha$  可作为胆管癌术前诊断、术后效果及肿瘤转移复发的评价指标。

目前,手术切除仍是治疗胆管癌的首要方法,化疗药物敏感性差,且临床药物治疗过程中易出现抗药性<sup>[26]</sup>,如何从分子水平上对胆管癌的发生、发展情况进行分析,并采取有效的基因靶向治疗则是肿瘤化疗的新方向<sup>[27]</sup>。继 2013 年在世界上首次证明 HSP90 $\alpha$  是一个全新肿瘤标志物并可用作肺癌检测后,清华大学生命科学学院罗永章<sup>[28]</sup> 在世界上首次证明, HSP90 $\alpha$  可用于肝癌患者的检测,灵敏度比现行检测方法甲胎蛋白(AFP)大幅提高。近几年来,HSP90 抑制剂备受关注。由于 17-烯丙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素(17-AAG)在前期临床试验中表现出有效的抗癌活性,已进入用于治疗各种人类癌症的 II/III 期临床试验<sup>[29]</sup>。17-二甲基胺乙基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-DMAG)与 5-氟尿嘧啶(5-FU)相互协同发挥抗肿瘤作用,二者联合使用时,显著抑制胃癌细胞的

生长<sup>[30]</sup>。作者认为,HSP90 $\alpha$  作为肿瘤治疗的新靶点,为肿瘤治疗提供了新的途径。

综上所述,胆管癌患者血清 HSP90 $\alpha$  水平可在一定程度上代表癌细胞的生物学状态,反映了胆管癌的发生、发展。为血清 HSP90 $\alpha$  能够成为胆管癌早期诊断及治疗预后的重要指标提供了有价值的试验资料,且 HSP90 $\alpha$  与 CA19-9 联合检测能够进一步提高胆管癌的临床检出率。如能加大样本量进一步分析与评估,将有助于进一步检验 HSP90 $\alpha$  的临床应用价值。

## 参考文献

[1] SRIBENJA S, NATTHASIRIKUL N, VAETEEWOOT-TACHARN K, et al. Thymosin beta 10 as a predictive biomarker of response to 5-fluorouracil chemotherapy in cholangiocarcinoma[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(4): 577-585.

[2] 廖婉玉,张斌,方诚,等. 沉默信息调节因子 1 对胆管癌细胞生物学特性的作用[J]. *中华消化杂志*, 2015, 25(8): 542-548.

[3] 毛志远,郭晓川,张婷婷,等. 影响胆管癌预后的因素研究[J]. *华西医学*, 2014, 29(11): 2046-2049.

[4] 房龙,樊艳华.《2016 年欧洲肿瘤内科学会胆管癌诊断、治疗与随访临床实践指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(2): 238-243.

[5] 李辽,王金,尚培中. 膜联蛋白 A1 和 CA19-9 在胆管癌中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(10): 31-35.

[6] 王金,赵一洁,崔广宾,等. HGF 蛋白与 C-Met 蛋白在胆管癌中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(17): 2362-2364.

[7] 崔学振,尚培中. 肝外胆管癌患者癌组织与血清中 PLK1、Aurora A 水平的变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(8): 1151-1157.

[8] 陈雷,尚培中. 胆管癌患者癌组织与血清中 XIAP、SMAC 水平的变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(9): 1296-1301.

[9] 赵福英,余芑,邓友松,等. 胆管癌血清肿瘤标志物及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(21): 3114-3116.

[10] 张晶锐,高峰,李荣江,等. HSP90 在胆管癌组织与细胞中的表达及 17-AAG 对胆管癌细胞株的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(12): 933-936.

[11] 张晶锐,高峰,李荣江,等. 胃泌素对胆管癌细胞运动及侵袭能力的影响研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2017, 22(6): 854-856.

[12] 刘若男,江倩,柯张延,等. 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  评估非小细胞肺癌化疗疗效的意义[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(13): 2115-2118.

[13] ZUEHLKE A D, BEEBE K, NECKERS L, et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene[J].

*Gene*, 2015, 570(1): 8-16.

[14] 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, 13(2): 62-64, 2.

[15] 菅巧玲,李前文,杜云翔. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在肿瘤、食管癌中的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(12): 1750-1752.

[16] 贾勋超,唐磊,张希,等. 热休克蛋白 90 在胃癌患者外周血中的表达及其临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(3): 302-304.

[17] 李慧. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在 HBV 相关性肝细胞癌中的表达及临床意义[D]. 广州: 广州医科大学, 2014.

[18] 张闻龙,卢仁泉,江铭磊,等. 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  在乳腺癌诊疗中的应用价值[J]. *检验医学*, 2017, 32(5): 374-377.

[19] 江倩,金蒙蒙,黄锐,等. 肺癌患者血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(13): 2129-2132.

[20] 张晶锐,高峰,李荣江. HSP90 $\alpha$ 、MMP-9 在胆管癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(8): 1067-1069.

[21] 张雁鹏,王世明,韩栓柱. 肿瘤标志物联合检测在肝门胆管癌诊断和治疗中的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(1): 162-165.

[22] 杨银忠,张建英,程文霞,等. 血液 HSP90 $\alpha$ 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(12): 60-64.

[23] 董莉,张保平,冯新平,等. 血浆 HSP90 $\alpha$  检测在肺癌诊断中的临床应用价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4): 97-100.

[24] 何彪,罗海华,苏晓文,等. 乳腺癌患者的 HSP90 $\alpha$ 、CA153、CEA、Fer 水平变化及临床意义[J]. *当代医学*, 2018, 24(13): 12-14.

[25] 周洁. HSP90 $\alpha$  在结直肠癌中的表达及 HSP90 $\alpha$ 、CEA、CA19-9 联合检测的意义[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.

[26] WANG B, CHEN L, CHANG H T. Potential diagnostic and prognostic biomarkers for cholangiocarcinoma in serum and bile[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(6): 613-619.

[27] 李明岳,鲍世韵,刘嘉林,等. 组蛋白 H3K9me3 在胆管癌发生机制中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(6): 1404-1409.

[28] 罗永章. 全新广谱肿瘤标志物可大幅提高肝癌检测灵敏度[J]. *医药前沿*, 2017, 7(3): 3-4.

[29] 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.

[30] 吴文辉,朱佳成,罗特东,等. 热休克蛋白 90 抑制剂 17-DMAG 联合 5-FU 对人胃癌裸鼠移植瘤的抑制作用研究[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2015, 7(2): 99-105.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-07-21)