

# 青少年鼻咽血管纤维瘤中 HSP90 表达及临床意义\*

王娟 王泽 王雪霖 唐焕文

(中国人民解放军联勤保障部队第 970 医院五官科, 山东 烟台 264000)

**【摘要】** 目的 探讨青少年鼻咽血管纤维瘤(JNA)中热休克蛋白 90(HSP90)的表达及其与肿瘤复发的关联。方法 回顾性分析了 2018 年—2022 年在我院接受手术治疗的组织学诊断为 JNA 的男性患者 60 例,使用包含 60 例 JNA 患者和 10 例对照受试者的组织微阵列进行免疫组织化学以评估 HSP90 表达,通过 Pearson 卡方、Spearman 以及单变量和多变量 Cox 回归分析 HSP90 表达与临床病理特征和肿瘤复发的关系。结果 与正常中鼻甲样本相比,免疫组织化学显示 JNA 中 HSP90 高表达。HSP90 高表达与微血管密度(MVD)( $R=0.379, P=0.001$ )、雌激素受体  $\alpha$ (ER- $\alpha$ )( $R=0.396, P=0.001$ )、血管内皮生长因子(VEGF)( $R=0.612, P<0.001$ )和 JNA 复发( $P=0.011$ )呈正相关,是复发时间的独立预后因素( $HR=3.251, 95\%CI:1.187-8.634, P=0.012$ )。结论 HSP90 可能是接受手术治疗的 JNA 患者的独立预后标志物。

**【关键词】** 青少年鼻咽血管纤维瘤;热休克蛋白 90;免疫组化;组织微阵列;进展标志物

**【中图分类号】** R739.62 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.013

## HSP90 expression and clinical characteristics in juvenile nasopharyngeal angiofibroma

WANG Juan, WANG Ze, WANG Xuelin, TANG Huanwen

(Department of Facial Features, 970 Hospital, Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Yantai 264000, Shandong, China)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate heat shock protein 90 (HSP90) expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) and its association with tumor recurrence. **Methods** Immunohistochemistry was performed to assess HSP90 expression using tissue microarrays containing 60 JNA patients and 10 control subjects. The associations of HSP90 expression with clinicopathological features and tumor recurrence were analyzed through Pearson, Spearman, univariable and multivariable cox regression methods. **Results** Immunohistochemistry revealed high HSP90 expression in JNA compared with normal middle turbinate samples. High expression of HSP90, which correlated with MVD ( $R=0.379, P=0.001$ ), ER- $\alpha$  ( $R=0.396, P=0.001$ ), VEGF ( $R=0.612, P<0.001$ ) and JNA recurrence ( $P=0.011$ ), was an independent prognostic factor of time to recurrence ( $HR=3.251, 95\%CI: 1.187-8.634, P=0.012$ ). **Conclusion** HSP90 may be an independent prognostic marker in JNA patients administered surgical treatment.

**【Key words】** Juvenile nasopharyngeal angiofibroma; Heat shock protein 90; Immunohistochemistry; Tissue microarray; Progression markers

青少年鼻咽血管纤维瘤(Juvenile nasopharyngeal angiofibroma, JNA)是一种具有局部侵袭性但组织学上良性的血管肿瘤,几乎只发生于青春期男性,约占

所有头颈部肿瘤的 0.5%<sup>[1]</sup>。JNA 呈扩张性和破坏性生长,其可以通过孔和裂扩散到邻近的鼻腔、鼻咽、鼻窦、眼眶和颅底,常以哑铃状延伸至翼腭间隙、咀嚼肌间隙和颞下窝<sup>[2]</sup>。JNA 常见的症状包括鼻塞(80%)和鼻出血(60%),而更晚期的肿瘤可以导致面部肿胀和视觉或神经障碍。由于 JNA 的症状与包括鼻炎、鼻窦炎和息肉在内的其他鼻咽疾病类似,因此存在延误诊断的可能<sup>[3]</sup>。热休克蛋白 90(Heat shock

基金项目:烟台市科技创新发展计划项目(20190132)

通讯作者:唐焕文, E-mail:venusyi81@163.com

引用本文:王娟,王泽,王雪霖,等.青少年鼻咽血管纤维瘤中 HSP90 表达及临床意义[J].西部医学,2023,35(9):1315-1319. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.013

protein 90, HSP90)是与癌症进展相关的最活跃的伴侣蛋白之一<sup>[4]</sup>,其在血管生成、细胞增殖、迁移、侵袭和转移中有重要作用<sup>[5]</sup>。HSP90 在多种癌症中过度表达,并与其发生发展密切相关,尤其是前列腺癌等许多激素依赖性肿瘤<sup>[6]</sup>。研究认为其发病可能与雌激素(Estrogen, ER)不足或雄激素(Androgen, AR)相对过多有关<sup>[7]</sup>。有研究发现使用 ER 拮抗剂可以治疗鼻咽血管纤维瘤,如早期使用雌激素可减少 JNA 术中失血,且大约 50% 的侵袭性纤维瘤病对抗雌激素治疗有反应<sup>[8]</sup>。新生血管持续快速形成是肿瘤快速生长的关键因素之一,血管生成因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是最主要的调控肿瘤血管发生主要因子,其对血管内皮细胞的增殖及血管构建具有重要的特异性的调节作用。微血管密度(Microvascular density, MVD),又称之为微血管计数,是衡量肿瘤血管生成的活跃程度的指标之一。MVD 与 VEGF 表达水平可以协同预测评估良恶性肿瘤生长、转移及复发趋势<sup>[9-10]</sup>。HSP90 与肿瘤发生密切相关,有研究显示 HSP90 抑制剂可以通过抑制包括 Akt/mTOR 及 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 及激素受体等多个通路来调节肿瘤细胞的生长<sup>[11]</sup>。目前,在 JNA 中 HSP90 与 VEGF 或激素之间相关性的研究较少,因此,本研究拟通过使用组织微阵列(TMA)分析 JNA 样本中 HSP90 的表达水平及其与 VEGF 与 ER 的相关性,从而评估 HSP90 对 JNA 预后的影响,为患者最佳治疗方式的选择提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年—2022 年在我院接受手术治疗的 60 例组织学诊断为 JNA 的男性患者。所有患者在治疗前都提供了关于临床信息的知情同意书。从医疗记录中回顾性收集临床数据。来自 10 例男性患者的正常中鼻甲样本作为对照组;中鼻甲标本取自外伤性视神经病变、垂体腺瘤或脑脊液鼻漏患者,中位年龄为 21.2 岁(12~26 岁)。接受手术的 JNA 患者的中位年龄为 16.8 岁(10~39 岁)。这些患者接受了开放或内窥镜(包括经鼻内镜手术和内镜辅助手术)手术。使用 Radkowski 系统进行肿瘤分期评估,并通过 CT 和/或 MRI 观察肿瘤的最长直径以确定肿瘤大小。本研究经医院伦理委员会批准(批号:2018-01007)。

1.2 患者随访 平均随访时间为 174.5 个月(144~206 个月)。10 例患者失访,18 例患者复发。将没有肉眼可见的残留肿瘤定义为完全切除,并通过组织学以及术后 CT 或 MRI 进一步证实。患者术后第一年每 3 个月复查一次,次年每 6 个月复查一次,然后每年

复查一次,直至成年。临床或放射学上(内窥镜检查、CT 和/或 MRI)在鼻咽区域、鼻腔或鼻窦中发现肿瘤的患者为 JNA 复发。

1.3 组织微阵列 根据已报道的既定方案生成组织微阵列(TMA)<sup>[7]</sup>。将 1 组 60 个 JNA(每个直径为 1.5 mm)在载玻片上隔开,并选择来自 10 例男性患者的正常中鼻甲样本作为正常对照。从每个代表性组织中取出 2 个核心,并将所有组织核心(直径 1.5 mm)放入可以覆盖多达 160 个核心的 TMA 块中。

1.4 免疫组织化学分析 采用多克隆抗 HSP90 (1:100, Abcam, UK)作为一抗, GTVision III 检测系统(GK500705, Gene Tec, Shanghai, China)作为二抗和彩色底物溶液。此外,本研究还检测了 VEGF、CD105 和 ER- $\alpha$ (1:500, Abcam, UK)蛋白,并根据先前描述的方法计算了微血管密度(MVD)。对组织切片进行脱蜡和复水,抑制内源性过氧化物酶活性,经过洗涤和抗原修复后,在非免疫血清中封闭切片,再将切片与一抗孵育,然后二抗和彩色底物溶液孵育,最后用苏木精对切片进行复染、洗涤、脱水和封片。以相同方式处理阴性对照,但不添加一抗。

1.5 染色分数 由两名对临床数据不知情的独立研究人员,通过光学显微镜半定量估计免疫染色的强度和阳性细胞的百分比。将 HSP90 表达 $>5\%$ 的样本作为阳性样本<sup>[9]</sup>。免疫反应评分如下:0(无染色);1(与阳性细胞百分比无关的弱免疫反应);2( $<75\%$ 的细胞有中度免疫反应性或 $<25\%$ 的细胞有强免疫反应性);3(75%的细胞具有中度免疫反应性或 25%的细胞具有强免疫反应性)。每个样品对应两个染色缸,对每个染色缸进行评分,最终采用两个染色缸的平均得分。为了进一步分析,将患者分为低(评分 0~1)和高(评分 2~3)HSP90 表达组两组。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件行统计学分析。通过卡方检验分析免疫反应标志物与临床病理学变量的关联。采用 Spearman 相关检验分析不同标记分子表达水平的相关性。通过 Kaplan-Meier 方法检查复发时间(TTR),并通过对数秩检验评估 TTR 的差异。将本研究中达到统计学意义并在以前的研究中具有显着价值的因素输入 Cox 回归模型进行多变量分析。绘制(ROC)曲线以确定各种参数的预测值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 免疫组织化学分析检测 JNA 中 HSP90 的表达模式 JNA 的病理特征包括不规则血管和间质成分,其中血管可分为较大的血管、正弦型血管和较小的毛细血管。TMA 的免疫组织化学分析显示 HSP90 位

于基质成分中成纤维细胞的细胞质和细胞核中,在正弦型血管和较小的毛细血管中有明显的 HSP90 表达,在成熟的大血管内皮细胞中仅观察到微弱的 HSP90 信号。对照组(取自男性患者的 10 个正常中鼻甲样本)中仅检测到 HSP90 弱表达,见图 1。

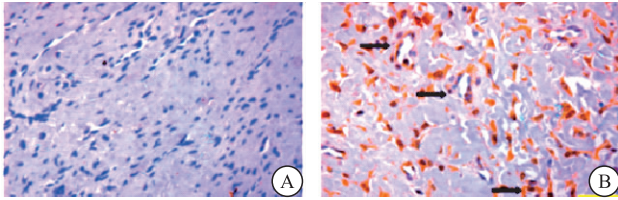


图 1 HSP90 染色的微阵列组织(400×)

Figure 1 Microarray tissue stained of HSP90

注:A. HSP90 的低表达;B. HSP90 的高表达。

2.2 临床病理学特征与 HSP90 表达的关联 评估了 HSP90 表达与 JNA 基本临床特征的相关性后发现 HSP90 与患者年龄相关( $P < 0.05$ ),但与任何其他基线临床特征无关:包括肿瘤分期、JNA 手术史、手术方法和手术期间出血( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 JNA 患者 HSP90 表达的基本临床特征的 Pearson 卡方检验分析  
Table 1 Pearson chi-square test analysis of basic clinical characteristics of HSP90 expression in JNA patients

变量	n	HSP90		P
		低表达	高表达	
年龄(岁)	60			0.019
<18	32	10	22	
≥18	28	17	9	
手术史				0.410
无	33	15	18	
有	27	13	14	
手术方式				0.378
内镜	15	6	9	
非内镜	45	25	20	
肿瘤分期 <sup>①</sup>				0.378
≤IIa	15	6	9	
>IIa	45	25	20	
术中出血(mL)				0.657
≤800	18	10	8	
>800	42	22	20	

注:①. 根据 Radkowski 分期的肿瘤分化。

2.3 HSP90 水平与病理特征的关联 结果表明, MVD、ER-α 和 VEGF 与 JNA 患者的 HSP90 表达显著相关( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.4 JNA 复发患者 HSP90 水平与临床病理特征的相关性 50 例患者中,18 例复发(5 年复发率为 36.0%),平均复发时间为 20.18 个月(2~92 个月),基于 50 例患者复发的临床病理学特征,见表 3。与根治性切除后 HSP90 低表达的患者(20.00%)相比,高 HSP90 表达的患者复发率(52.00%)升高。晚期肿瘤、MVD 较高、出血更明显,且高 ER-α 水平患者的复发率显著较高( $P < 0.05$ )。此外,HSP90 和 ER-α 表

表 2 JNA 患者病理特征与 HSP90 表达的 Spearman 相关性检验分析  
Table 2 Spearman correlation test analysis of pathological characteristics of JNA patients and HSP90 expression

变量	HSP90	MVD	ER-α	VEGF	HSP90+ER-α
HSP90					
Spearman 等级相关系数	1	0.379	0.396	0.612	0.849
P	NA	0.001	0.001	<0.001	<0.001
MVD					
Spearman 等级相关系数	/	1	0.142	0.278	0.299
P	/	NA	0.228	0.0237	0.012
ER-α					
Spearman 等级相关系数	/	/	1	0.584	0.692
P	/	/	NA	<0.001	<0.001
VEGF					
Spearman 等级相关系数	/	/	/	1	0.531
P	/	/	/	NA	<0.001

达的组合也与疾病复发显著相关( $P < 0.05$ )。而其他临床病理学特征如 JNA 手术史、手术方式等方面与肿瘤复发差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。这表明,高 HSP90 和/或 ER-α 水平高、MVD 水平高、晚瘤分期更晚和手术期间出血更明显的患者更有可能表现出侵袭性特征。

表 3 JNA 患者复发临床病理特征的 Pearson 卡方检验分析  
Table 3 Pearson Chi-square test analysis of clinicopathological characteristics of relapse in JNA patients

变量	n	复发		复发率 ( $\times 10^{-2}$ )	P
		无	有		
年龄(岁)	50				0.053
<18	30	16	14	46.67	
≥18	20	16	4	20.00	
手术史					0.145
无	28	19	9	32.14	
有	22	13	9	40.91	
手术方式					0.667
内镜	12	8	4	33.33	
非内镜	38	24	14	36.84	
肿瘤分期 <sup>①</sup>					0.027
≤IIa	11	9	2	18.18	
>IIa	39	23	16	41.03	
术中出血(mL)					0.023
≤800	16	13	3	18.75	
>800	34	19	15	44.12	
MVD					0.016
低表达	27	21	6	22.22	
高表达	23	11	12	52.17	
HSP90					0.011
低表达	25	20	5	20.00	
高表达	25	12	13	52.00	
ER-α					0.045
低表达	22	17	5	22.73	
高表达	28	15	13	46.43	
HSP90+ER-α					0.023
低表达+低表达	19	15	4	21.05	
低表达+高表达	9	7	2	22.22	
高表达+低表达	4	3	1	25.00	
高表达+高表达	18	7	11	61.11	

注:①. 根据 Radkowski 分期的肿瘤分化。

2.5 JNA 患者的高 HSP90 表达与早期疾病复发相关性 在最后一次随访中,发现 18 例患者复发(36.0%)。HSP90 高表达的 JNA 患者 1 年、3 年和 5 年复发率分别为 32.1%、52.8% 和 57.4%,而 HSP90

低表达的患者分别为 7.5%、16.1% 和 18.2%。最后，通过 Cox 比例风险模型进行单变量和多变量分析，以评估 HSP90 和临床病理因素对 JNA 患者复发时间 (TTR) 的影响，见表 4。在单变量分析中结果显示，HSP90 表达显著影响 TTR。此外影响 TTR 的其他因素包括 MVD、术中出血、肿瘤分期和年龄。而后本研究又在多变量 Cox 比例风险分析中进一步评估了单变量分析中筛选出的重要因素。结果显示 HSP90、MVD 和肿瘤分期是 TTR 的独立预后因素。此外在所有临床病理学特征中，HSP90 高表达是预测预后的独立因素，见表 5。

表 4 JNA 患者复发时间 (TTR) 的单变量 Cox 回归分析

Table 4 Univariate Cox regression analysis of time to recurrence (TTR) in JNA patients

变量	复发时间(月)		P
	风险比(95% CI)		
HSP90	3.478(1.369-8.812)		0.009
MVD(高表达与低表达)	2.779(1.255-7.361)		0.018
肿瘤分期 <sup>①</sup> (≤IIa 与 >IIa)	7.146(0.985-52.377)		0.054
年龄(<18 岁与 ≥18 岁)	0.351(0.130-1.133)		0.052
术中出血(≤800 mL 与 >800 mL)	3.607(1.025-12.588)		0.043

注:①. 根据 Radkowski 分期的肿瘤分化。

表 5 JNA 患者复发时间 (TTR) 的多变量 Cox 回归分析

Table 5 Multivariate Cox regression analysis of time to recurrence (TTR) in JNA patients

变量	复发时间(月)		P
	风险比(95% CI)		
HSP90	3.251(1.187-8.634)		0.012
MVD(高表达与低表达)	3.280(1.411-8.901)		0.011
肿瘤分期 <sup>①</sup> (≤IIa 与 >IIa)	8.856(1.066-78.967)		0.046
年龄(<18 岁与 ≥18 岁)	0.398(0.145-1.193)		0.085
术中出血(≤800 mL 与 >800 mL)	1.923(0.721-7.810)		0.363

注:①. 根据 Radkowski 分期的肿瘤分化。

### 3 讨论

JNA 复发率相对较高，目前主要的治疗方式仍以内镜切除为主，预防 JNA 复发，提高患者的预后仍然是外科医生面临的主要挑战。探讨 JNA 发病的机制及评估影响其复发的因素具有重要意义。

目前 JNA 的发病机制尚有争议，有研究提出 JNA 患者体内性激素不平衡学说。后续发现应用雌激素治疗两例 JNA 患者后肿块缩小，基于此有研究提出 JNA 发病可能与患者体内性激素水平失去平衡有关，即患者体内雌激素 (ER)、孕激素 (PR) 不足，促进促性腺激素释放，进而导致 JNA 组织增生<sup>[12]</sup>。

JNA 复发与 VEGF 高表达有关。JNA 具有良性肿瘤的形态学特征和恶性肿瘤的生物学特征，研究 JNA 生长的调节因素对于全面了其发病机制与提高患者预后具有重要的价值。肿瘤中血管增殖活跃程

度与其生物学行为密切相关，如肿瘤的生长、浸润、转移均与血管生成密切相关，肿瘤内 VEGF 与 MVD 水平是重要的反应良恶性肿瘤增殖状况的指标。与其他具有广泛作用的成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子 (Platelet derived growth factor, PDGF) 等不同的是，VEGF 是唯一对血管形成具有特异性促进增殖作用的因子。因此有必要进一步评估 JNA 与 VEGF 的临床相关性。过往研究显示 JNA 本质为真性血管瘤，其组织内血管处于过度增殖状态，而 VEGF 在 JNA 中有较高表达，对有较强的促血管生成作用<sup>[13]</sup>。此外在 JNA 中 TGF-β、HIF-1α 表达异常增高、进而调控 VEGF 表达增高，促进瘤体血管生成。

HSP90 与肿瘤促生成因子 VEGF 及激素如 ER 之间具有复杂的交叉调控网络。HSP90 分子伴侣是一个普遍存在的蛋白质家族，其通过调节大型多蛋白复合物和配体蛋白的折叠和/或组装来参与多种细胞功能，直接或间接地调节包括适应压力、细胞增殖、运动、信号转导和血管生成在内的多种细胞过程<sup>[14]</sup>。HSP90 下游大概约 200 多种靶蛋白，其中大部分与肿瘤发生、发展以及转移密切相关，是肿瘤号通路的一个关键靶点<sup>[15]</sup>。有研究显示 HSP90-ERK-VEGF 信号通路在肠癌所致血管内皮细胞迁移和管状生成中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。也有研究显示抑制 HSP90 活性是治疗胰腺癌的有效方式，抑制 HSP90 可中断对吉西他滨和 5-FU 耐药的胰腺癌细胞中包括 VEGF 信号通路在内的多个关键致癌信号级联反应，进而有效的抑制癌细胞抗凋亡和增殖<sup>[17]</sup>。此外最近的研究表明，HSP90 与多种肿瘤的发生和发展密切相关，其中包括许多激素依赖性肿瘤<sup>[18]</sup>。从机制上来讲 HSP90 可以通过与 ER、PR 和糖皮质激素等游离类固醇激素受体结合来维持激素的稳定和失活状态进一步调控肿瘤的发生发展。此外还有研究显示激素受体和 VEGF 之间的相互作用可能参与 JNA 的发生和发展<sup>[19]</sup>。

本研究评估了 HSP90 的表达并评估了其于 JNA 临床病理学变量之间的关联，发现 JNA 中 HSP90 的高表达与原发肿瘤切除后的高复发率相关。这与之前的研究结果一致，即 HSP90 的高表达是多种癌症预后不良的标志物<sup>[20]</sup>。此外本研究还发现 HSP90 的表达与 MVD 和 VEGF 等肿瘤血管生成相关因子显著正相关。这些结果预示着 HSP90 可能是阻断 JNA 术后复发的有效分子靶点之一。

目前已知的 HSP90 抑制剂主要有格尔德霉素及其衍生物、根赤壳菌素、新生霉素以及以嘌呤结构为基础的化合物 4 大类<sup>[21-24]</sup>。这些抑制剂可以通过抑

制 HSP90 功能来破坏分子伴侣复合物结构,推动下游蛋白酶体降解,进一步增加肿瘤细胞对治疗的敏感性并优化药物功效。此外更多的 HSP90 抑制剂正在进行药物试验中,考虑到 JNA 的恶性肿瘤的生物学特征,进一步评估 HSP90 抑制剂在 JNA 治疗中的价值对于防治 JNA 及改善 JNA 患者预后是有必要的。本研究尚存在一些局限性,由于 JNA 是一种侵犯颅底孔、神经和血管的肿瘤,临床实践中存在难以准确评估边缘状态的困难。目前尚缺乏 HSP90 在 JNA 中的分子机制研究。因此,多中心、前瞻性研究及进一步深入的机制研究是必须的,这有助于进一步阐明 HSP90 在 JNA 复发中的功能及意义,从而为临床防治 JNA 及改善预后提供有益参考价值。

#### 4 结论

研究表明 HSP90 高表达与 JNA 复发相关,HSP90 可能通过稳定雌激素受体及血管生成因子来发挥促 JNA 复发作用。此外本研究从临床角度强调了应用 HSP90 抑制剂是预防 JNA 术后复发、改善 JNA 患者预后的潜在的有效方法之一。

#### 【参考文献】

- [1] 官佐, 古庆家. 鼻咽血管纤维瘤的诊疗进展[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2):170-173.
- [2] BAKSHI S S, BHATTACHARJEE S. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma [J]. Journal of pediatric hematology/oncology, 2016, 38(6): 491-492.
- [3] SZYFTER W, BALCEROWIAK A, GAWĘCKI W, *et al.* Juvenile nasopharyngeal angiofibroma-20 years of experience in endoscopic treatment [J]. Otolaryngologia polska, 2021, 75(2): 9-14.
- [4] SCHOPF F H, BIEBL M M, BUCHNER J. The HSP90 chaperone machinery [J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2017, 18(6): 345-360.
- [5] 杜琴, 王强, 蔡艳娟, 等. Hsp90 $\alpha$  联合 TPA, CRP 检测在恶性肿瘤临床诊断中的意义[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2):190-193.
- [6] 陈乾, 姚辉华, 李波. 血清热休克蛋白 90 $\alpha$  对肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后生存的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3):577-581.
- [7] LIU Z, WANG J, WANG H, *et al.* Hormonal receptors and vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibroma; immunohistochemical and tissue microarray analysis [J]. Acta oto-laryngologica, 2015, 135(1): 51-57.
- [8] SCHOLFIELD D W, BRUNDLER M A, MCDERMOTT A L, *et al.* Adjunctive treatment in juvenile nasopharyngeal angiofibroma; how should we approach recurrence? [J]. Journal of pediatric hematology/oncology, 2016, 38(3): 235-239.
- [9] DES GUETZ G, UZZAN B, NICOLAS P, *et al.* Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature [J]. British journal of cancer, 2006, 94(12): 1823-1832.
- [10] LI C, LI R, SONG H, *et al.* Significance of aeg-1 expression in correlation with vegf, microvessel density and clinicopathological characteristics in triple-negative breast cancer [J]. Journal of surgical oncology, 2011, 103(2): 184-192.
- [11] ZHANG P C, LIU X, LI M M, *et al.* AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 $\alpha$ /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo [J]. Biochemical Pharmacology, 2020, 172: 113771.
- [12] COUTINHO-CAMILLO C M, BRENTANI M M, NAGAI M A. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas [J]. Head & Neck; Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2008, 30(3): 390-400.
- [13] ZHANG M, SUN X, YU H, *et al.* Biological distinctions between juvenile nasopharyngeal angiofibroma and vascular malformation: an immunohistochemical study [J]. Acta Histochemica, 2011, 113(6): 626-630.
- [14] MIYATA Y, NAKAMOTO H, NECKERS L. Therapeutic target Hsp90 and cancer hallmarks [J]. Current pharmaceutical design, 2013, 19(3): 347-365.
- [15] BIRBO B, MADU E E, MADU C O, *et al.* Role of HSP90 in Cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(19): 10317.
- [16] 周建平, 王维民, 邓建良, 等. 热休克蛋白 90-细胞外信号调节激酶-血管内皮生长因子通路在肠癌所致血管内皮细胞迁移和管状生成中的作用及机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(10): 2164-2166.
- [17] JIANG Q, SHEN X. Research Progress of Heat Shock Protein 90 and Hepatocellular Carcinoma [J]. International Journal of Clinical Medicine, 2020, 11(2): 43-52.
- [18] 陈莉萍, 曹婷, 李素芬, 等. Hsp90 $\alpha$  及 SCC 在宫颈癌早期诊断及预后监测中的价值 [J]. 西部医学, 2020, 32(1):76-80.
- [19] LIU Z, WANG J, WANG H, *et al.* Hormonal receptors and vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibroma; immunohistochemical and tissue microarray analysis [J]. Acta oto-laryngologica, 2015, 135(1): 51-57.
- [20] NECKERS L. Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents [J]. Trends in molecular medicine, 2002, 8(4): S55-S61.
- [21] MIYATA Y. Hsp90 inhibitor geldanamycin and its derivatives as novel cancer chemotherapeutic agents [J]. Current pharmaceutical design, 2005, 11(9): 1131-1138.
- [22] KYLE HADDEN M, LUBBERS D J, J BLAGG B S. Geldanamycin, radicicol, and chimeric inhibitors of the Hsp90 Nterminal ATP binding site [J]. Current topics in medicinal chemistry, 2006, 6(11): 1173-1182.
- [23] YU X M, SHEN G, NECKERS L, *et al.* Hsp90 inhibitors identified from a library of novobiocin analogues [J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(37): 12778-12779.
- [24] PEDLEY A M, BOYLAN J P, CHAN C Y, *et al.* Purine biosynthetic enzymes assemble into liquid-like condensates dependent on the activity of chaperone protein HSP90 [J]. Journal of Biological Chemistry, 2022, 298(5):101845.

(收稿日期:2022-07-12;修回日期:2023-06-25;编辑:张翰林)