

【 临床评价 】

非小细胞肺癌组织中 HSP gp96 表达与免疫微环境指标的关联及其对铂类化疗敏感性的预测价值

方 婷¹, 刘钦臣¹, 王彦婷¹, 侯伟冉¹, 黄海波^{2*}

1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261053

2. 烟台毓璜顶医院 胸外科, 山东 烟台 264000

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者癌组织中热休克蛋白肽 gp96 (HSP gp96) 以及免疫微环境指标表达特征并探讨指标与铂类药物化疗敏感性的关系。**方法** 选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月烟台毓璜顶医院收治的 80 例 NSCLC 患者为研究对象, 根据患者治疗 4 个周期后的疗效, 将患者分为化疗敏感组 ($n=48$) 和不敏感组 ($n=32$)。分层回归模型分析不同临床特征与 HSP gp96 阳性细胞百分比的关系; COX 回归分析 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的关系; 双重差分法 (DID) 结合广义线性混合效应回归 (GLMER) 模型, 评估 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感的反应关联, 采用 Stata 软件中的 “med4way” 包进行中介分析; 线性回归分析 HSP gp96 与免疫微环境的关系; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 HSP gp96 阳性细胞百分比、免疫微环境及联合预测对化疗敏感性的诊断效能。**结果** 鳞癌、淋巴结转移、TNM IV 期、肿瘤大小 ≥ 5 cm 患者的 HSP gp96 阳性细胞百分比高于腺癌、淋巴结无转移、TNM III 期、肿瘤大小 < 5 cm 患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小均会对 HSP gp96 阳性细胞百分比产生正向影响 ($\beta > 0$, $P < 0.05$)。化疗敏感组鳞癌患者占比、淋巴结转移人数占比、TNM IV 期患者占比、肿瘤大小 ≥ 5 cm 患者占比、HSP gp96 阳性细胞百分比低于不敏感组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。NK、CD3⁺、CD4⁺ 化疗敏感组水平高于不敏感组, CD8⁺ 水平低于不敏感组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小、HSP gp96 阳性细胞百分比、CD8⁺ 均为患者化疗敏感的独立危险因素 ($OR > 1$, $P < 0.05$), NK、CD3⁺、CD4⁺ 为患者化疗敏感的保护因素 ($OR < 1$, $P < 0.05$)。随着 HSP gp96 阳性细胞百分比的上升, 化疗敏感性降低, HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性呈负相关 ($P < 0.05$), 存在非线性反应关系, HSP gp96 阳性细胞百分比每增加 1%, 化疗敏感的风险的超额风险 (ER) 值为 -0.078 [95% 置信区间 (CI): $-0.150 \sim -0.023$]。HSP gp96 阳性细胞百分比与 NK、CD3⁺、CD4⁺ 存在负相关关系 ($\beta < 0$, $P < 0.05$), 与 CD8⁺ 存在正相关关系 ($\beta > 0$, $P < 0.05$)。NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 具有显著的中介效应, β (95% CI) 分别为: 0.221 ($0.078 \sim 0.364$)、 0.309 ($0.145 \sim 0.473$)、 0.278 ($0.121 \sim 0.435$)、 1.221 ($0.905 \sim 1.537$), 分别介导了 14.41%、17.65%、16.56%、33.29% HSP gp96 阳性细胞百分比对化疗敏感性的关联。HSP gp96 阳性细胞百分比、NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 联合对化疗敏感的诊断效能大于各指标单独预测, 灵敏度为 79.40%, 特异度为 82.30%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.88。**结论** HSP gp96 阳性细胞百分比与免疫微环境指标之间存在相关性, 同时 HSP gp96 阳性细胞百分比与免疫微环境对化疗敏感性具有交互作用, 为开发新的 NSCLC 治疗策略提供了理论基础。

关键词: 非小细胞肺癌; 热休克蛋白肽 gp96; 免疫微环境; 化疗敏感性; 相关性分析

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376(2026)03 - 0926 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.017

Association between HSP gp96 expression and immune microenvironment indicators in non-small cell lung cancer tissues and its predictive value for platinum-based chemotherapy sensitivity

FANG Ting¹, LIU Qinchen¹, WANG Yanting¹, HOU Weiran¹, HUANG Haibo²

1. Clinical Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

2. Thoracic Surgery Department, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China

收稿日期: 2025-12-16

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2022WSB15003)

作者简介: 方 婷, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为外科学 (胸心血管外科)。E-mail: fang1999ting0@186.vin

*通信作者: 黄海波, 男, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为胸部疾病微创诊疗。E-mail: doctorhuanghaibo@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the expression characteristics of heat shock protein peptide gp96 (HSP gp96) and immune microenvironment indicators in cancer tissues of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), as well as their relationship with the sensitivity to platinum-based drug chemotherapy. **Methods** A total of 80 NSCLC patients admitted to Yantai Yuhuangding Hospital from December 2021 to December 2024 were selected as the research subjects. According to the therapeutic effect after four cycles of treatment, the patients were divided into the chemotherapy-sensitive group ($n = 48$) and the insensitive group ($n = 32$). The hierarchical regression model was used to analyze the relationship between different clinical features and the percentage of HSP gp96 positive cells. COX regression analysis was used to analyze the relationship between the percentage of HSP gp96 positive cells and chemotherapy sensitivity; The difference-in-differences (DID) method combined with the generalized linear mixed-effects regression (GLMER) model was used to evaluate the association between the percentage of HSP gp96 positive cells and chemotherapy-sensitive responses, and mediating analysis was performed using the “med4way” package in Stata software. Linear regression analysis of the relationship between HSP gp96 and the immune microenvironment; ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of the percentage of HSP gp96 positive cells, the immune microenvironment and the combined prediction for chemotherapy sensitivity. **Results** The percentage of HSP gp96 positive cells in patients with squamous cell carcinoma, lymph node metastasis, TNM stage IV, and tumor ≥ 5 cm was higher than that in patients with adenocarcinoma, no lymph node metastasis, TNM stage III, and tumor < 5 cm, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pathological type, lymph node metastasis, TNM stage and tumor size all have a positive impact on the percentage of HSP gp96 positive cells ($\beta > 0, P < 0.05$). The proportions of squamous cell carcinoma patients, the proportion of lymph node metastases, the proportion of TNM stage IV patients, the proportion of patients with tumors ≥ 5 cm, and the percentage of HSP gp96 positive cells in the chemotherapy-sensitive group were lower than those in the insensitive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of NK, CD3⁺ and CD4⁺ in the chemotherapy-sensitive group were higher than those in the insensitive group, while the level of CD8⁺ was lower than that in the insensitive group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that pathological type, lymph node metastasis, TNM stage, tumor size, percentage of HSP gp96 positive cells, and CD8⁺ were all independent risk factors for chemotherapy sensitivity in patients ($OR > 1, P < 0.05$), while NK, CD3⁺, and CD4⁺ were protective factors for chemotherapy sensitivity in patients ($OR < 1, P < 0.05$). With the increase of the percentage of HSP gp96 positive cells, the chemosensitivity decreased. The percentage of HSP gp96 positive cells is negatively correlated with chemotherapy sensitivity ($P < 0.05$), and there is a nonlinear reaction relationship. For every 1% increase in the percentage of HSP gp96 positive cells, The ER value for chemotherapy-sensitive risk was -0.078 (95%CI: -0.150 — -0.023). The percentage of HSP gp96 positive cells was negatively correlated with NK, CD3⁺, and CD4⁺ ($\beta < 0, P < 0.05$), and positively correlated with CD8⁺ ($\beta > 0, P < 0.05$). NK, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ have significant mediating effects, with β (95% CI) being: 0.221 (0.078—0.364), 0.309 (0.145—0.473), 0.278 (0.121—0.435), 1.221 (0.905—1.537) It respectively mediated the associations of 14.41%, 17.65%, 16.56%, and 33.29% of the percentages of HSP gp96 positive cells with chemotherapy sensitivity. The combined diagnostic efficacy of the percentage of HSP gp96 positive cells, NK, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ for chemotherapy sensitivity is greater than that predicted by each index alone. The sensitivity was 79.40%, the specificity was 82.30%, and the AUC was 0.88. **Conclusion** There is a correlation between the percentage of HSP gp96 positive cells and immune microenvironment indicators. Meanwhile, the percentage of HSP gp96 and the immune microenvironment have an interaction effect on chemotherapy sensitivity, providing a theoretical basis for the development of new NSCLC treatment strategies.

Key words: non-small cell lung cancer; heat shock protein peptide gp96; immune microenvironment; chemotherapy sensitivity; correlation analysis

在肺癌的所有病理亚型中，非小细胞肺癌（NSCLC）是最主要的类型，其病例占比高达80%~85%^[1]，发病率和死亡率长期处于高位，临床治疗始终面临巨大挑战。尽管手术、放疗、化疗及靶向治疗等综合诊疗策略不断发展，但多数患者确诊时已处于中晚期，错失根治性手术机会^[2-3]，临床实践中将铂类药物作为基础，搭配其他药物形成的联合化疗方案，列为一线标准治疗手段^[4]。然而，临床实践中部分患者对铂类药物存在原发性或继

发性耐药^[5-6]，导致治疗效果不佳、预后差异显著，成为制约患者生存期延长的关键瓶颈。

近年来，肿瘤免疫微环境的动态平衡与肿瘤发生发展、治疗响应及预后的密切关联已成为肿瘤学领域的研究热点。免疫微环境中免疫细胞的表达水平，不仅反映肿瘤的免疫逃逸能力，更直接影响化疗药物的疗效发挥^[7]。热休克蛋白（HSP）家族成员因在肿瘤应激反应、抗原呈递及免疫调控中的核心作用，逐渐成为连接肿瘤细胞生物学行为与免疫微

环境的关键分子^[8]。其中, HSP gp96 作为内质网特异性 HSP90 家族成员, 可通过结合肿瘤相关抗原形成复合物, 介导抗原呈递细胞对肿瘤相关抗原的摄取、加工与呈递, 进而激活特异性抗肿瘤免疫应答, 其在多种恶性肿瘤中的异常表达已被证实与肿瘤进展及患者预后相关^[9-10]。目前, 关于 HSP gp96 在 NSCLC 中的表达规律及其对免疫微环境的调控机制尚未完全明确, 其是否通过调节免疫微环境特征影响患者对铂类药物的化疗敏感性, 亦缺乏系统性研究。因此, 本研究通过检测 NSCLC 患者肿瘤组织中 HSP gp96 的表达水平, 分析其与免疫微环境指标的关系, 并进一步探讨 HSP gp96 表达状态对 NSCLC 患者铂类药物化疗疗效的影响, 旨在为 NSCLC 患者化疗敏感性预测及个体化治疗策略制定提供新理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月烟台毓璜顶医院收治的 80 例 NSCLC 患者为研究对象, 根据患者治疗 4 个周期后的疗效, 将患者分为化疗敏感组 ($n=48$) 和不敏感组 ($n=32$)。

纳入标准: (1) 确诊为 NSCLC^[11], 未经全身性抗肿瘤治疗的 TNM III~IV 期 NSCLC 患者, 均未接受过术前新辅助治疗或术后辅助化疗; (2) 均接受一线铂类为基础的联合化疗方案; (3) 经组织病理学检查验证且完整留取活检标本。

排除标准: (1) 同时患有其他类型恶性肿瘤; (2) 心、肝、肾等重要脏器功能不全; (3) 处于妊娠期或哺乳期的患者; (4) 治疗中因各种原因未完成 4 个周期化疗。

疗效评定: 采用实体肿瘤近期客观疗效评价标准^[12]分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 及疾病进展 (PD)。将 CR 与 PR 归为化疗敏感组, SD 与 PD 归为化疗不敏感组 (原发性耐药, 治疗 4 周期后未达到 PR/CR, 排除继发性耐药)。

1.2 治疗方法

鳞癌化疗方案: 采用 iv 给药方式, 具体方案为: 卡铂注射液 (齐鲁制药公司, 批号 6160061DA, 国药准字 H20020180, 规格 5 mL, 50 mg) 按体表面积计算, 剂量为 $0.3 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$; 联合紫杉醇注射液 (辰欣药业股份有限公司, 批号 140613, 国药准字 H20093044, 规格 5 mL, 30 mg), 剂量为 $175 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。以 21 d 为 1 个治疗周期, 连续治疗 4 个周期。

非鳞癌化疗方案: 同样采用 iv 给药, 方案为卡铂注射液 ($0.3 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$) 联合培美曲塞 (上海凯茂生物医药有限公司, 批号 20161103, 国药准字 H20080210, $500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)。治疗周期与疗程同鳞癌方案。

1.3 资料收集

通过查阅医院电子病历, 收集患者一般资料, 包括: 性别、年龄、身体质量指数 (BMI)、高血压、糖尿病、病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小。

1.4 HSP gp96 及免疫微环境指标检测

取患者活检标本, 采用免疫组织化学 SP 法, 检测 HSP gp96 的表达情况。检测过程中, 以 $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、pH 值 7.5 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 分别替代一抗、二抗及 SP 试剂, 作为每次染色实验的阴性对照, 以排除非特异性染色干扰, gp96 抗体购自北京博奥森生物工程有限公司, 稀释比例 1:150。采用光学显微镜对结果进行判读, 随机取染色均匀的 5 个高倍视野 ($400\times$), 基于 5 个视野中阳性细胞比例, 取 5 个视野阳性细胞百分比的均值作为该样本的最终值。

免疫微环境指标检测: 收集的患者活检标本于 30 min 内用福尔马林溶液固定, 固定后的组织经梯度脱水、透明化后浸入并包埋在石蜡中形成蜡块, 再用石蜡切片机将蜡块切成 $4\sim 5 \mu\text{m}$ 厚的薄片, 漂浮在温水中展平后捞取贴附到载玻片上, 随后将载玻片置于 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 左右烘箱中烘烤 60 min; 接着进行脱蜡与水化, 把切片依次浸入二甲苯 I、II、III 中各约 10 min 以彻底去除石蜡, 再依次通过 100%、95%、85%、70% 梯度乙醇水化, 最终浸入蒸馏水中; 之后将切片浸入预热的柠檬酸盐缓冲液中, 高温高压修复 15 min, 随后室温下自然冷却, 再用磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗切片; 将切片浸泡在含 3% 过氧化氢的溶液中室温孵育 10 min, PBS 冲洗后滴加山羊血清, 室温孵育 10 min; 然后进行一抗孵育, 去除封闭液后在组织切片上直接滴加抗 CD3⁺ 克隆 F7.2.38 (稀释比例 1:150)、CD4⁺ 克隆 4B12 (稀释比例 1:100)、CD8⁺ 克隆 C8/144B (稀释比例 1:200), NK 细胞常用的抗 CD56 (NCAM) 抗体 (稀释比例 1:150), 以上抗体均购自北京博奥森生物工程有限公司。将切片置于湿盒中在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱过夜; PBS 冲洗去除未结合的一抗, 滴加对应的酶标记二抗山羊抗兔 IgG, 室温孵育 30 min, 水洗, 自然干燥, 中性树脂密封; 最后由病理医生在光学显微镜下进行结果判读, 随机取染色均匀的 5 个高倍视野 ($400\times$),

基于 5 个视野中阳性细胞比例, 取 5 个视野阳性细胞百分比的均值作为该样本的最终值。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 对数据进行分析。计数资料以(例/%)的形式表示, 行 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。分层回归模型分析不同临床特征与 HSP gp96 阳性细胞百分比的关系; COX 回归分析 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的关系; 将“HSP gp96 阳性细胞百分比”视为“暴露因素”, 将“化疗 4 周期后疗效”视为“结局指标”, 构建“暴露状态(高/低 HSP gp96 表达) × 时间节点(化疗前/后)”的双重差分模型(DID)并结合广义线性混合效应回归(GLMER)模型, 评估 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感的反应关联, 采用 Stata 软件中的“med4way”包进行中介分析; 线性回归分析 HSP gp96 与免疫微环境的关系; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 HSP gp96 阳性细胞百分比、免疫微环境及联合预测对化疗敏感性的诊断效能。

2 结果

2.1 不同临床特征下 HSP gp96 阳性细胞百分比

由表 1 可知, 鳞癌、淋巴结转移、TNM IV 期、肿瘤 ≥ 5 cm 患者的 HSP gp96 阳性细胞百分比高于

腺癌、淋巴结无转移、TNM III 期、肿瘤 < 5 cm 患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 不同临床特征下 HSP gp96 阳性细胞百分比分层回归分析

将病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小作为自变量, 将 HSP gp96 阳性细胞百分比作为因变量进行分层回归分析, 结果显示, 病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小均会对 HSP gp96 阳性细胞百分比产生明显的正向影响 ($\beta > 0$, $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 化疗敏感组与不敏感组临床资料比较

由表 3 可知, 化疗敏感组鳞癌患者占比、淋巴结转移人数占比、TNM IV 期患者占比、肿瘤 ≥ 5 cm 患者占比、HSP gp96 阳性细胞百分比均低于不敏感组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 化疗敏感组与不敏感组免疫微环境指标比较

由表 4 可知, 化疗敏感组 NK、CD3⁺、CD4⁺水平高于不敏感组, CD8⁺水平低于不敏感组, 两组之间的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的 COX 回归分析

回归分析结果显示(模型 3), HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性存在独立相关性[HR=1.718,

表 1 不同临床特征下 HSP gp96 阳性细胞百分比

Table 1 Percentage of HSP gp96-positive cells under different clinical characteristics

项目	<i>n</i>	阳性细胞比例/%	χ^2	<i>P</i>	
性别	男性	46	51.43 ± 4.11	1.766	0.081
	女性	34	53.05 ± 3.98		
年龄	≤ 60 岁	31	51.87 ± 4.06	1.490	0.140
	> 60 岁	49	53.29 ± 4.21		
BMI	≤ 24 kg·m ⁻²	53	51.91 ± 3.99	1.010	0.316
	> 24 kg·m ⁻²	27	52.88 ± 4.20		
高血压	是	25	53.00 ± 4.26	1.713	0.091
	否	55	51.35 ± 3.87		
糖尿病	是	21	52.95 ± 4.18	1.513	0.134
	否	59	51.36 ± 4.12		
病理类型	鳞癌	52	58.46 ± 4.17	11.666	< 0.001
	腺癌	28	47.86 ± 3.25		
淋巴结转移	是	47	56.62 ± 4.29	7.552	< 0.001
	否	33	49.64 ± 3.73		
TNM 分期	III 期	30	48.33 ± 3.64	10.539	< 0.001
	IV 期	50	58.10 ± 4.22		
肿瘤大小	< 5 cm	36	50.78 ± 3.96	3.648	< 0.001
	≥ 5 cm	44	54.09 ± 4.10		

表 2 不同临床特征 HSP gp96 阳性细胞百分比分层回归分析 [HR (95% CI)]

Table 2 Hierarchical regression analysis of HSP gp96-positive cell percentage across different clinical features [HR (95% CI)]

模型	项目	非标准化系数		t	P	β
		β	标准误			
分层 1	常数	3.281	0.725	20.478	<0.001	—
	病理类型	0.561	0.246	5.196	0.008	0.559
分层 2	常数	3.001	0.698	18.489	<0.001	—
	病理类型	0.634	0.242	6.862	<0.001	0.627
	淋巴结转移	0.529	0.207	6.542	0.001	0.534
分层 3	常数	2.873	0.776	13.709	<0.001	—
	病理类型	0.477	0.196	5.935	0.003	0.465
	淋巴结转移	0.574	0.221	6.741	<0.001	0.580
	TNM 分期	0.524	0.201	6.800	<0.001	0.522
分层 4	常数	4.078	0.962	17.973	<0.001	—
	病理类型	0.403	0.179	5.064	0.008	0.395
	淋巴结转移	0.464	0.173	7.205	<0.001	0.458
	TNM 分期	0.515	0.215	5.743	0.005	0.504
	肿瘤大小	0.503	0.234	4.613	0.012	0.499

表 3 化疗敏感组与不敏感组临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data between chemotherapy-sensitive and chemotherapy-insensitive groups

项目	化疗敏感组 (n=48)	不敏感组 (n=32)	χ ² /t	P	
年龄/例(占比/%)	≤60 岁	21 (43.75)	10 (31.25)	0.335	0.562
	>60 岁	27 (56.25)	22 (68.75)		
性别/例(占比/%)	男	28 (58.33)	18 (56.25)	2.182	0.140
	女	20 (41.67)	14 (43.75)		
BMI/例(占比/%)	≤24 kg·m ⁻²	33 (68.75)	20 (62.50)	1.819	0.177
	>24 kg·m ⁻²	15 (31.25)	12 (37.50)		
高血压/例(占比/%)	有	12 (25.00)	13 (40.63)	6.190	0.013
	无	36 (75.00)	19 (59.37)		
糖尿病/例(占比/%)	有	10 (20.83)	11 (34.38)	14.451	<0.001
	无	38 (79.17)	21 (65.62)		
病理类型/例(占比/%)	鳞癌	26 (54.17)	26 (81.25)	5.556	0.018
	腺癌	22 (45.83)	6 (18.75)		
淋巴结转移/例(占比/%)	是	20 (41.67)	27 (84.37)	8.620	0.003
	否	28 (58.33)	5 (15.63)		
TNM 分期/例(占比/%)	III 期	23 (47.92)	7 (21.88)	11.217	<0.001
	IV 期	25 (52.08)	25 (78.12)		
肿瘤大小/例(占比/%)	<5 cm	28 (58.33)	8 (25.00)	48.26±3.54	58.13±4.29
	≥5 cm	20 (41.67)	24 (75.00)		
HSP gp96 阳性细胞百分比	48.26±3.54	58.13±4.29	11.217	<0.001	

95%置信区间(CI): 1.146~2.131]。与 HSP gp96 阳性细胞百分比最低的五分位数(Q₁组)比较,随着 HSP gp96 阳性细胞百分比的逐渐升高(Q₂~Q₅),

HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性始终存在独立相关性,趋势性检验存在统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 4 化疗敏感组与不敏感组免疫微环境比较

Table 4 Comparison of immune microenvironment between chemotherapy-sensitive and chemotherapy-insensitive groups

项目	化疗敏感组 (n=48)	不敏感组 (n=32)	t	P
NK/%	9.55±1.49	7.82±1.10	5.621	<0.001
CD3 ⁺ /%	12.43±2.18	8.08±1.99	9.048	<0.001
CD4 ⁺ /%	5.21±1.23	3.17±0.85	8.164	<0.001
CD8 ⁺ /%	3.45±0.61	5.02±1.14	7.993	<0.001

表 5 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的 COX 回归分析

Table 5 COX regression analysis of HSP gp96-positive cell percentage and chemotherapy sensitivity

变量	未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3
HSP gp96 阳性细胞百分比	1.690 (1.208~2.195)	1.708 (1.156~2.004)	1.716 (1.023~2.142)	1.718 (1.146~2.131)
五分位 Q ₁ (<15.26)	1	1	1	1
Q ₂ [15.26~16.76)	1.611 (1.044~2.590)	1.605 (1.130~2.124)	1.611 (1.008~2.255)	1.608 (1.192~2.126)
Q ₃ [16.76~18.26)	1.625 (1.203~2.125)	1.633 (1.262~2.073)	1.648 (1.359~2.536)	1.701 (1.106~2.348)
Q ₄ [18.26~19.76)	1.630 (1.049~2.273)	1.669 (1.125~2.818)	1.685 (1.036~2.690)	1.713 (1.245~2.930)
Q ₅ (≥19.76)	1.671 (1.314~2.504)	1.704 (1.208~2.596)	1.712 (1.109~2.707)	1.726 (1.281~2.789)
P 趋势	0.006	0.003	0.001	0.001

模型 1-校正病理类型、淋巴结转移；模型 2-在模型 1 的基础上校正 TNM 分期、肿瘤大小；模型 3-在模型 2 的基础上调整 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺。

Model 1-adjusted for pathological type and lymph node metastasis; model 2-adjusted for TNM stage and tumor size based on model 1; model 3-adjusted for NK, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ cells based on model 2.

2.6 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的关联

由图 1 可知，随着 HSP gp96 阳性细胞百分比的上升，化疗敏感性降低，HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性呈负相关 ($P<0.05$)，存在非线性反应关系。

进一步采用线性模型计算 ER 值及其 95% CI，结果显示，HSP gp96 阳性细胞百分比每增加 1%，化疗敏感的风险的 ER 值为 -0.078 (95% CI: -0.150~-0.023)。见图 2。

2.7 HSP gp96 阳性细胞百分比与免疫微环境因子的关系

多元线性回归分析结果显示，在未校正模型中，HSP gp96 阳性细胞百分比与 NK、CD3⁺、CD4⁺ 存在负相关关系 ($\beta<0$, $P<0.05$)，与 CD8⁺ 存在正相关关系 ($\beta>0$, $P<0.05$)。调整其他混杂因素后，HSP gp96 与 NK、CD3⁺、CD4⁺ 仍存在负相关关系，与 CD8⁺ 仍存在正相关关系。见表 6。

2.8 免疫微环境与 HSP gp96 阳性细胞百分比对化疗敏感性的中介作用

由表 7 可知，NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 具有显著的中介效应， β (95% CI) 分别为：0.221 (0.078~0.364)、0.309 (0.145~0.473)、0.278 (0.121~0.435)、1.221 (0.905~1.537)，分别介导了 14.41%、

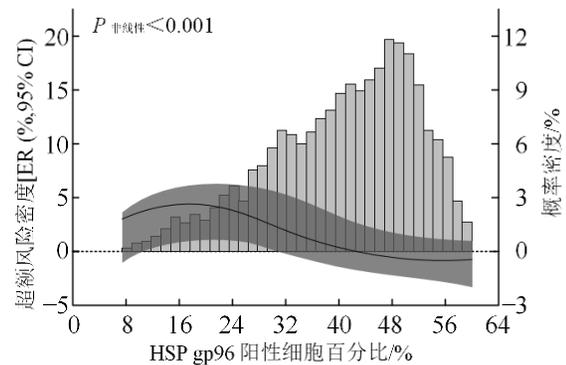


图 1 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的反应曲线
Fig. 1 Response curve of HSP gp96-positive cell percentage and chemotherapy sensitivity

17.65%、16.56%、33.29% HSP gp96 阳性细胞百分比对化疗敏感性的关联。

2.9 免疫微环境与 HSP gp96 对化疗敏感性的效能分析

ROC 曲线分析 HSP gp96 阳性细胞百分比、NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及联合预测对化疗敏感性的诊断效能，结果显示，HSP gp96 阳性细胞百分比、NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 联合诊断效能大于各指标单独预测，灵敏度为 79.40%，特异度为 82.30%，准确度为 80.85%，曲线下面积 (AUC) 为 0.88。见表 8、图 3。

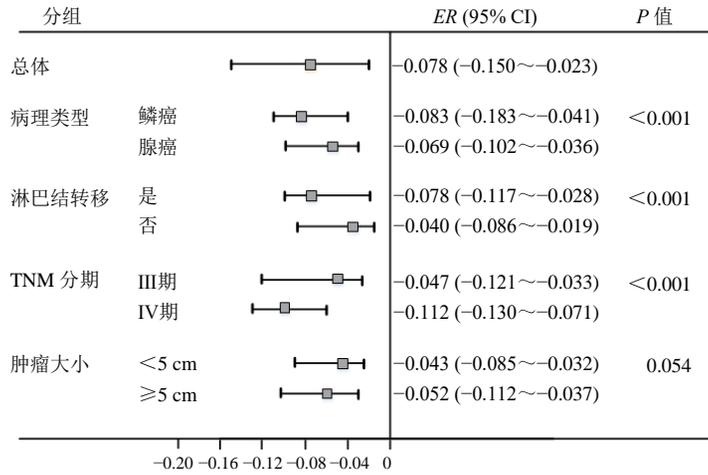


图 2 HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感性的关联

Fig. 2 Association between HSP gp96-positive cell percentage and chemotherapy sensitivity

表 6 HSP gp96 阳性细胞百分比与免疫微环境因子的关系

Table 6 Relationship between HSP gp96-positive cell percentage and immune microenvironment factors

项目	模型 1		模型 2		模型 3	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
NK	-1.235 (-1.965~1.024)	0.024	-1.301 (-1.982~-1.003)	0.019	-1.269 (-1.996~-1.110)	0.022
CD3 ⁺	-1.369 (-2.112~-1.135)	0.017	-1.412 (-2.107~-1.166)	0.013	-1.387 (-2.049~-1.211)	0.015
CD4 ⁺	-1.447 (-2.238~-1.169)	0.011	-1.468 (-2.319~-1.205)	0.008	-1.455 (-2.218~-1.187)	0.010
CD8 ⁺	1.698 (1.245~2.413)	<0.001	1.711 (1.298~2.674)	<0.001	1.706 (1.227~2.519)	<0.001

模型 1-未校正模型; 模型 2-调整病理类型、淋巴结转移; 模型 3-在模型 2 的基础上调整 TNM 分期、肿瘤大小。

Model 1-unadjusted model; Model 2-adjusted for pathological type and lymph node metastasis; Model 3-adjusted for TNM stage and tumor size based on model 2.

表 7 免疫微环境与 HSP gp96 阳性细胞百分比对化疗敏感性的中介作用

Table 7 Mediating effect of immune microenvironment and HSP gp96-positive cell percentage on chemotherapy sensitivity

模型	NK	P	CD3 ⁺	P	CD4 ⁺	P	CD8 ⁺	P	
各因素	HSP gp96 阳性细胞	1.866(1.543~2.448)	0.011	1.866(1.543~2.448)	0.011	1.866(1.543~2.448)	0.011	1.866(1.543~2.448)	0.011
与化	胞百分比细胞								
疗敏	中介因素	0.673(0.286~0.812)	0.001	0.728(0.302~0.865)	<0.001	0.711(0.419~0.904)	<0.001	1.803(1.370~2.055)	<0.001
感	HSP gp96 阳性细胞	1.245(1.032~1.498)	0.021	1.362(1.115~1.667)	0.002	1.321(1.085~1.608)	0.005	3.387(2.551~4.489)	<0.001
HR	百分比*中介因素								
(95%	HSP gp96 阳性细胞	0.221(0.078~0.364)	0.003	0.309(0.145~0.473)	<0.001	0.278(0.121~0.435)	0.001	1.221(0.905~1.537)	<0.001
CI)*	百分比*中介因素								
B(95%	直接效应	0.578(0.315~0.841)	0.001	0.545(0.291~0.799)	0.001	0.562(0.304~0.820)	0.001	0.489(0.234~0.744)	0.001
中介效	交互效应	0.212(0.070~0.354)	0.004	0.292(0.129~0.455)	<0.001	0.265(0.107~0.423)	0.001	1.191(0.876~1.506)	<0.001
应的	交互和中介的共同	0.190(0.048~0.332)	0.009	0.257(0.095~0.419)	0.002	0.240(0.081~0.399)	0.003	0.948(0.661~1.235)	<0.001
四项	交互和中介的共同								
分解	效应								
β	中介效应	0.338(0.155~0.521)	<0.001	0.390(0.199~0.581)	<0.001	0.367(0.178~0.556)	<0.001	0.272(0.087~0.457)	0.004
(95%	中介效应的占比/%	14.41		17.65		16.56		33.29	
CI)*	交互作用的占比/%	10.97		14.98		13.78		58.36	

表 8 免疫微环境与 HSP gp96 对化疗敏感性的效能分析

Table 8 Efficacy analysis of immune microenvironment and HSP gp96 on chemotherapy sensitivity

项目	最佳临界值	灵敏度/%	特异度/%	准确度/%	AUC (95% CI)	P 值
HSP gp96	34.27	78.35	78.29	78.32	0.82 (0.75~0.91)	<0.001
NK	8.35	73.21	75.56	74.39	0.77 (0.69~0.83)	<0.001
CD3 ⁺	9.74	74.49	76.98	75.74	0.79 (0.70~0.88)	<0.001
CD4 ⁺	3.92	79.20	76.10	77.65	0.81 (0.76~0.92)	<0.001
CD8 ⁺	4.08	78.52	78.25	78.39	0.82 (0.78~0.93)	<0.001
联合预测	—	79.40	82.30	80.85	0.88 (0.84~0.95)	<0.001

联合预测为多变量联合，无单一最佳临界值。

Combined prediction refers to multivariate combination, with no single optimal cutoff value.

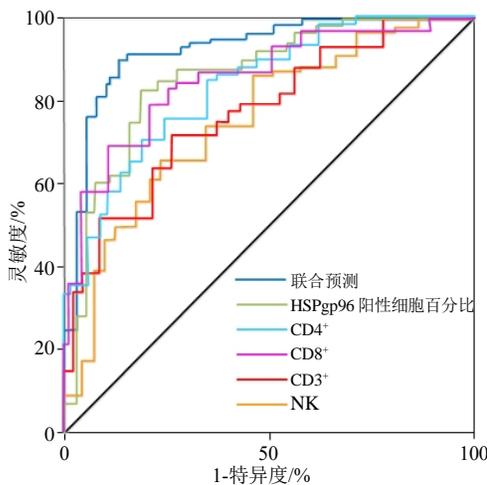


图 3 免疫微环境指标与 HSP gp96 对化疗敏感性的 ROC 曲线图

Fig. 3 ROC curve of immune microenvironment indicators and HSP gp96 on chemotherapy sensitivity

3 讨论

NSCLC 作为全球恶性肿瘤中发病率处于高位的一类疾病，其治疗面临免疫微环境异质性强、化疗耐药率高的双重挑战^[13]。近年来，HSP gp96 因其独特的免疫调节特性成为研究热点。本研究分析了 HSP gp96 与 NSCLC 患者免疫微环境特征的关系，以及其与化疗敏感性的关系，为开发 HSP gp96 联合化疗的精准治疗方案提供理论依据。

3.1 HSP gp96 阳性细胞百分比与临床病理特征的关联

本研究结果显示，HSP gp96 阳性细胞百分比在鳞癌、TNM IV 期、伴有淋巴结转移及肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 NSCLC 患者中较高，分层回归模型分析可知，病理类型、淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小均会对 HSP gp96 阳性细胞产生明显的正向影响。鳞癌相较于腺癌，其细胞增殖和侵袭能力往往更强^[14]。

HSP gp96 作为一种重要的分子伴侣，能够协助肿瘤细胞内的蛋白质正确折叠和组装，维持肿瘤细胞的正常生理功能，从而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[15]。在本研究中，鳞癌患者中 HSP gp96 阳性细胞百分比高可能与其较强的增殖和侵袭能力密切相关。对于存在淋巴结转移的患者，肿瘤细胞需要突破机体的免疫防线，实现向淋巴结的转移。HSP gp96 在这一过程中可能通过多种机制发挥作用。一方面，它可以调节肿瘤细胞表面的分子表达，降低肿瘤细胞被免疫系统识别和攻击的概率；另一方面，HSP gp96 还能够促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力，使其更容易突破组织屏障，进入淋巴结。相关研究显示^[15]，在多种肿瘤模型中，高表达 HSP gp96 的肿瘤细胞具有更强的转移能力，这与本研究中淋巴结转移患者 HSP gp96 阳性细胞百分比高的结果一致。随着 TNM 分期的升高，肿瘤的恶性程度逐渐增加，肿瘤细胞的生物学行为也更为活跃^[16]。HSP gp96 阳性细胞的高表达可能是肿瘤细胞为适应恶性进展而产生的一种代偿机制，通过增强自身的抗应激能力和免疫逃逸能力，促进肿瘤的进一步发展。肿瘤大小也是反映肿瘤生物学行为的重要指标之一。当肿瘤大小 ≥ 5 cm 时，肿瘤细胞的数量增多，代谢活性增强，对生存环境的适应性要求更高。HSP gp96 阳性细胞的高表达有助于肿瘤细胞应对复杂的微环境，维持其生存和增殖能力。

3.2 HSP gp96 阳性细胞百分比、免疫微环境指标与化疗敏感性的关联

化疗敏感性分析结果显示，化疗敏感组的 NK、CD3⁺、CD4⁺水平显著高于不敏感组，HSP gp96 阳性细胞百分比、CD8⁺水平显著低于不敏感组，且 COX 回归分析显示，HSP gp96 与化疗敏感性显著相关，随着 HSP gp96 阳性细胞百分比的上升，化

疗敏感的风险单调递减, HSP gp96 阳性细胞百分比与化疗敏感呈负相关。HSP gp96 可通过稳定肿瘤细胞内耐药相关蛋白的构象, 增强肿瘤细胞对化疗药物的外排能力和损伤修复能力, 从而降低化疗药物的细胞毒性作用。此外, HSP gp96 还可通过调控肿瘤细胞周期, 使细胞停滞于 G₁ 期, 避免化疗药物对增殖期细胞的杀伤作用, 进一步加剧化疗耐药。

从分子机制来看, HSP gp96 对化疗敏感性的调控并非单一途径, 而是通过与免疫微环境的交互作用形成复杂调控网络。一方面, HSP gp96 可通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路影响化疗耐药。已有研究证实^[17], HSP 能与 NF- κ B 的 p65 亚基结合并维持其稳定性, 促进 p65 核移位, 进而上调 MDR1、Bcl-2 等耐药基因的转录表达。同时, NF- κ B 通路的激活还会促进肿瘤细胞分泌白细胞介素 (IL) -6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子, 构建免疫抑制性微环境, 间接削弱化疗效果^[18]。另一方面, HSP gp96 可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路参与耐药调控, 该通路被激活后可增强肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力^[19], 而 HSP gp96 能通过稳定 PI3K 激酶构象维持通路活性, 使肿瘤细胞在铂类药物诱导的 DNA 损伤下仍能存活。

NK 细胞无需预先致敏就能直接杀伤肿瘤细胞^[20], 较高水平的 NK 细胞表明机体的固有免疫防御能力较强, 能够更有效地识别和清除肿瘤细胞, 从而提高化疗的敏感性。其具体机制可能与 NK 细胞表面自然杀伤细胞基因 2D (NKG2D) 受体的激活有关: 化疗药物可诱导肿瘤细胞表达 NKG2D 配体, 而 NK 细胞通过 NKG2D 与配体结合后启动杀伤信号, 释放穿孔素和颗粒酶清除肿瘤细胞; 而高表达的 HSP gp96 可通过下调肿瘤细胞表面 NKG2D 配体的表达, 抑制 NK 细胞的识别和杀伤功能, 从而削弱化疗协同效应^[21]。CD3⁺ 是 T 淋巴细胞的重要表面标志物, 代表了总 T 淋巴细胞的水平。CD4⁺ T 淋巴细胞作为辅助性 T 细胞, 能够分泌 IL-2、 γ 干扰素 (IFN- γ) 等细胞因子, 辅助 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞活化, 同时促进 B 细胞产生抗体, 构建高效抗肿瘤免疫应答^[22]。HSP gp96 可通过抑制 STAT4 信号通路减少 CD4⁺ T 细胞分泌 IFN- γ , 降低其辅助免疫功能, 导致免疫微环境抗肿瘤能力减弱, 间接降低化疗敏感性^[23]。CD8⁺ T 淋巴细胞能够直接杀伤被病原体感染的细胞或肿瘤细胞, 但其功能易受肿瘤微环

境调控。本研究中化疗不敏感组 CD8⁺ T 细胞水平较高但功能受损, 核心机制可能与 HSP gp96 介导的程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡配体-1 (PD-L1) 通路激活有关。研究发现^[24], HSP gp96 可通过调控 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 3 (JAK/STAT3) 信号通路上调肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, PD-L1 与 CD8⁺ T 细胞表面 PD-1 结合后可抑制 T 细胞的增殖和细胞毒性功能, 形成免疫耗竭表型, 即使 CD8⁺ T 细胞数量充足, 也无法有效杀伤肿瘤细胞, 最终导致化疗耐药。

3.3 HSP gp96 阳性细胞百分比与免疫微环境指标的关联

多元线性回归分析显示, HSP gp96 与 NK、CD3⁺、CD4⁺ 呈现负相关关系, 与 CD8⁺ 存在正相关关系。HSP gp96 作为一种分子伴侣蛋白, 能够结合细胞内的多种新生蛋白、受损蛋白以及肿瘤抗原、病毒抗原等, 它可以通过将抗原表位呈递给主要组织相容性复合物, 启动特异性 T 细胞免疫应答^[9]。在肿瘤微环境中, HSP gp96 可能结合肿瘤相关抗原, 形成 HSP gp96-抗原肽复合物^[25], 该复合物被抗原呈递细胞摄取后, 通过受体介导的内吞机制进入细胞内, 然后将抗原肽传递给 CD8⁺ T 淋巴细胞, 从而活化 CD8⁺ T 细胞, 产生特异性细胞免疫, 对肿瘤细胞进行杀伤^[25-26]。但 HSP gp96 对免疫微环境的调控具有双向性, 过高水平的 HSP gp96 会通过多种分子机制打破免疫平衡, 诱导免疫抑制。从抗原呈递环节来看, HSP gp96-抗原肽复合物的呈递依赖 APC 表面的 CD91 受体^[27], 当 HSP gp96 过量表达时, 可饱和 CD91 受体, 同时抑制 APC 表面 MHC-I 类分子的表达, 导致抗原呈递效率下降, 无法有效活化 CD4⁺ T 细胞, 进而抑制其辅助免疫功能, 影响整个抗肿瘤免疫应答的强度和效果^[28]。同时, HSP gp96 可通过诱导调节性 T 细胞增殖进一步强化免疫抑制, 研究表明^[29], HSP gp96 可激活 APC 分泌 TGF- β 、IL-10 等抗炎因子, 这些因子可促进 Treg 的分化和增殖, 而 Treg 通过分泌 IL-10、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 等分子抑制 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的活性, 形成免疫抑制微环境。对于 NK 细胞, HSP gp96 对其功能的抑制存在明确的信号通路机制。研究发现^[30], HSP gp96 可与 NK 细胞表面的 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体结合, 激活下游髓样分化因子 88 (MyD88)/NF- κ B 通路, 诱导 NK 细胞分泌 IL-10 等抑制性细胞因子, 同时

下调 NK 细胞表面 NKG2D、NK 细胞蛋白 46 (NKP46) 等活化受体的表达,降低其对肿瘤细胞的识别和结合能力^[26]。而 HSP gp96 与 CD8⁺T 细胞的正相关关系,可能是由于,尽管 HSP gp96 可通过抗原呈递途径诱导 CD8⁺T 细胞增殖,但同时通过 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等通路抑制其功能,导致 CD8⁺T 细胞数量增加但杀伤活性下降,这也与本研究化疗不敏感组 CD8⁺T 细胞水平较高的结果相吻合。

局限性:本研究为单中心回顾性研究,样本量相对较小,可能无法全面涵盖 NSCLC 患者的各种临床特征和生物学特性,可能影响统计效力,导致研究结果存在一定的偏倚;其次,本研究未纳入表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)等基因突变状态的分析,可能导致混杂因素控制不足。后续研究将采用前瞻性多中心设计,同步收集基因突变数据,通过分层分析明确 HSP gp96 的预测价值是否受基因突变状态影响,并扩大样本量以降低选择偏倚。

本研究结果表明,HSP gp96 与免疫微环境指标之间存在相关性,同时 HSP gp96 与免疫微环境对化疗敏感性具有交互作用,其可能通过调节免疫细胞的功能和活性,参与免疫微环境的调节,本研究为开发新的 NSCLC 治疗策略提供理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liang X, Cai H, Sun H, et al. Nanoscale exosomes derived from gingiva mesenchymal stem cells for radiotherapy-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2023, 6(14): 13533-13542.
- [2] Ohno Y, Yui M, Yamamoto K, et al. Chemical exchange saturation transfer MRI: Capability for predicting therapeutic effect of chemoradiotherapy on non-small cell lung cancer patients [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(1): 174-186.
- [3] Oi I, Saito Z, Ito T, et al. Simultaneous regression of non-small cell lung cancer and orbital extranodal marginal zone lymphoma with chemoradiotherapy for lung cancer [J]. *Respirol Case Rep*, 2023, 11(7): e01171.
- [4] 陈泳伍, 王崇薇, 尤铨瑛, 等. XRCC1 rs25487 基因多态性对于 IIIB~IV 期非小细胞肺癌患者使用铂类联合方案无进展生存期的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(19): 2198-2201.
- [5] Chen Y W, Wang C W, You C Y, et al. Influence of XRCC1 rs25487 gene polymorphism on progression-free survival of stage IIIB-IV NSCLC patients with platinum-based chemotherapy [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(19): 2198-2201.
- [6] Hendriks L E L, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 71.
- [7] Meyer M L, Fitzgerald B G, Paz-Ares L, et al. New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2024, 404(10454): 803-822.
- [8] 王欣, 霍雯, 宋鹏飞, 等. 非小细胞肺癌患者奥西替尼治疗前后肿瘤免疫微环境变化及与预后的关系 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(8): 1227-1234.
- [9] Wang X, Huo W, Song P F, et al. Changes of tumor immune microenvironment and its relationship with prognosis in patients with non-small cell lung cancer before and after ositinib treatment [J]. *J Clin Pulm Med*, 2024, 29(8): 1227-1234.
- [10] 王倩, 杨文会, 车宇航, 等. 热休克蛋白 70 对非小细胞肺癌患者预后生存和治疗应答的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2025, 35(2): 42-50.
- [11] Wang Q, Yang W H, Che Y H, et al. Effect of HSP70 on the prognosis and treatment response in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Microcirc*, 2025, 35(2): 42-50.
- [12] Qin L J, Wang J R, Cheng F, et al. GPC3 and PEG10 peptides associated with placental gp96 elicit specific T cell immunity against hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 4337-4354.
- [13] 刘璐璐, 高建伟, 李长菲, 等. PEG 修饰有效提高热休克蛋白 gp96 抑制性多肽抗乳腺癌的功能 [J]. *生物工程学报*, 2022, 38(9): 3363-3378.
- [14] Liu L L, Gao J W, Li C F, et al. PEGylation effectively improves anti-breast cancer efficiency of heat shock protein gp96 inhibitory polypeptide [J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38(9): 3363-3378.
- [15] Bajbouj K, Al-Ali A, Ramakrishnan R K, et al. Histone modification in NSCLC: Molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11701.
- [16] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [17] 朱淑敏, 马进, 耿玉兰, 等. 血清 OPN、Wip1、HSP90 α 与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗敏感性和预后的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(24): 4740-4745.
- [18] Zhu S M, Ma J, Geng Y L, et al. Relationship between serum OPN, Wip1, HSP90 α and the sensitivity and

- prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Prog Mod Biomed*, 2023, 23(24): 4740-4745.
- [14] Hu X H, Xie S Z, Yi X Y, et al. Bidirectional Mendelian randomization of causal relationship between inflammatory cytokines and different pathological types of lung cancer [J]. *J Cancer*, 2024, 15(15): 4969-4984.
- [15] 钱丽媛, 李长菲, 罗云敬, 等. 热休克蛋白 gp96 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(9): 993-1005.
- Qian L Y, Li C F, Luo Y J, et al. Research progress of the role of heat shock protein gp96 in cancer development and progression [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2021, 48(9): 993-1005.
- [16] Kurose Y, Azuma Y, Iyoda A, et al. Prognostic impact based on tumor diameter of pathological N1 lymph node metastases for non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(9): 5878-5889.
- [17] Ali Tibetan M, Önay Uçar E. Long non-coding RNA NKILA regulates expression of HSP90 α , NF- κ B and β -catenin proteins in the MCF-7 breast cancer cell line [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5): 4563-4571.
- [18] Mao H M, Zhao X C, Sun S C. NF- κ B in inflammation and cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(8): 811-839.
- [19] Hassan A, Aubel C. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in triple-negative breast cancer: A resistance pathway and a prime target for targeted therapies [J]. *Cancers*, 2025, 17(13): 2232.
- [20] Coënon L, Geindreau M, Ghiringhelli F, et al. Natural Killer cells at the frontline in the fight against cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 614.
- [21] Harkness J F, Binder R J. Dissecting the roles of CD91 in heat shock protein-mediated cancer immunosurveillance [J]. *J Immunol*, 2023, 210(Supplement_1): 221.18.
- [22] Elicora A, Yaprak Bayrak B, Vural C, et al. Prognostic significance of T lymphocyte subgroups (CD4 and CD8) in lung cancer patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 113.
- [23] Dagar G, Gupta A, Dagar M, et al. Heat shock proteins (HSPs) as chaperones for oncogenesis [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2025, 148: 229-254.
- [24] Zhou L, Velegraki M, Wang Y, et al. Spatial and functional targeting of intratumoral Tregs reverses CD8⁺ T cell exhaustion and promotes cancer immunotherapy [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(14): e180080.
- [25] Padula L, Fisher E, Wijayalath W, et al. Induction of antigen specific intrahepatic CD8⁺ T cell responses by a secreted heat shock protein based gp96-Ig-PfCA malaria vaccine [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1130054.
- [26] Xu Y X, Li X, Cheng F, et al. Heat shock protein gp96 drives natural killer cell maturation and anti-tumor immunity by counteracting Trim28 to stabilize Eomes [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1106.
- [27] Nayak D A, Binder R J. Elucidating the role of heat shock protein receptor CD91 on antigen presenting cells during cancer immunosurveillance [J]. *J Immunol*, 2023, 210(Supplement_1): 84.14.
- [28] Huang R S, Pan J, Zhang Y Y, et al. GP96 and SMP30 protein priming of dendritic cell vaccination induces a more potent CTL response against hepatoma [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 2518847.
- [29] Upadhyay J, Nandave M, Thajudeen K Y, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targeting of heat shock proteins (HSPs) in cardiovascular disorders [J]. *Front Biosci*, 2025, 30(5): 27324.
- [30] Xu Y X, Liu E L, Xie X L, et al. Induction of Foxp3 and activation of Tregs by HSP gp96 for treatment of autoimmune diseases [J]. *iScience*, 2021, 24(12): 103445.

[责任编辑 齐静雯]