

# 热休克蛋白 90 $\alpha$ 在肿瘤中的研究进展

龙婧<sup>1</sup>, 李倩<sup>1</sup>, 郑琪<sup>2</sup>, 张彦兵<sup>2</sup>, 马婕群<sup>2</sup>, 廖子君<sup>2</sup>

1. 西安医学院研究生处, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安 710061

**摘要:**热休克蛋白 90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) 是一个伴侣蛋白, 能够辅助蛋白折叠和维持细胞内多种信号传导蛋白的稳定, 从而促进细胞存活和生长。在肿瘤细胞中, Hsp90 $\alpha$  能够使过度激活或突变的信号传导蛋白保持活性, 加速了肿瘤细胞的恶性转变。同时 Hsp90 $\alpha$  还可以被分泌到细胞外, 细胞外 Hsp90 $\alpha$  与胞外客户蛋白相互作用, 促进肿瘤的侵袭和转移。本文综述了 Hsp90 $\alpha$  的分泌机制及其功能, Hsp90 $\alpha$  在肿瘤中的表达水平和 Hsp90 $\alpha$  的抑制剂, 有助于 Hsp90 $\alpha$  与肿瘤进展有关研究的深入展开。

**关键词:**热休克蛋白 90 $\alpha$ ; 肿瘤; 分子机制; Hsp90 $\alpha$  抑制剂

**中图分类号:** R 73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0421-03

热休克蛋白 90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) 普遍存在于真核细胞中, 是一种维持细胞稳态的关键分子伴侣蛋白, 正常细胞中 Hsp90 $\alpha$  的含量达到 1%, 起到很好的缓冲作用; 肿瘤细胞中的含量高达 2%~7%, 缓冲作用更加明显。正常细胞仅在缺氧、组织损伤等应激状态下分泌 Hsp90 $\alpha$ , 以帮助组织修复; 而肿瘤细胞组成性地分泌 Hsp90 $\alpha$ , 以促进肿瘤细胞的运动、迁移和转移。Hsp90 $\alpha$  在多种恶性肿瘤中表现为高表达, 可作为恶性肿瘤的潜在靶点。近年来, 随着研究的不断深入, 对 Hsp90 $\alpha$  分泌的机制及其功能、在肿瘤中的表达以及其抑制剂的研究逐渐增多。本文就其研究现状展开综述。

## 1 Hsp90 $\alpha$ 分泌的机制及其功能

Hsp90 $\alpha$  分泌不仅存在于肿瘤细胞, 而且存在于正常细胞中。肿瘤细胞外 Hsp90 $\alpha$  对肿瘤的进展起推动作用, 而正常细胞外 Hsp90 $\alpha$  主要起修复组织的作用。Song 等<sup>[1]</sup> 研究发现在正常组织损伤后, 有活性的内皮细胞内 Hsp90 $\alpha$  富集于细胞边缘, 在血管生成因子和细胞外基质的诱导下分泌 Hsp90 $\alpha$ , 细胞外 Hsp90 $\alpha$  依赖细胞外基质促进内皮细胞迁移, 进而有助于血管生成, 发挥其在伤口愈合中的促进作用。Li 等<sup>[2]</sup> 研究发现缺氧通过上调缺氧诱导因子 (HIF)-1 $\alpha$ , 进而刺激 Hsp90 $\alpha$  分泌, 细胞外 Hsp90 $\alpha$  诱导皮肤内皮细胞向伤口部位迁移以促进伤口愈合。为进一步明确 Hsp90 $\alpha$  在组织伤口愈合部位的作用机制, Woodley 等<sup>[3]</sup> 研究发现细胞外 Hsp90 $\alpha$  通过与细胞表面受体 LRP-1 相互作用, 促进内皮细胞迁移。此外, Bhatia 等<sup>[4]</sup> 发现在伤口部位人角质层细胞主要分泌 Hsp90 $\alpha$ , 通过招募人皮肤纤维母细胞和微血管内皮细胞向伤口部位迁移, 分别发挥三种细胞各自的功能以加速伤口愈合。进一步他们研究认为, Hsp90 $\alpha$  在细胞内起分子伴侣的作用, 而细胞外 Hsp90 $\alpha$  的主要作用是促进细胞运动, 且主要通过 Hsp90 $\alpha$  结构中 F-5 片段发挥其促运动的功能, F-5 片段位于 LR 与 MD 边界的之间, 由 115 个氨基酸组成<sup>[5]</sup>。另外, Ocaña 等<sup>[6]</sup> 研究发现 I 型糖尿病早期的炎症反应刺激  $\beta$  细胞释放 Hsp90 $\alpha$ , 细

胞因子对 Hsp90 $\alpha$  的释放有协同作用, 而不会受细胞 24 h 内死亡的影响, 进而假定血清高水平 Hsp90 $\alpha$  可作为胰腺  $\beta$  细胞炎症反应的应激指标。上述研究表明, 在正常组织伤口愈合中 Hsp90 $\alpha$  分泌及其功能发挥重要的驱动作用, 可将 F-5 片段作为促进伤口愈合的靶点进一步研究; 同时, I 型糖尿病早期血清 Hsp90 $\alpha$  水平可作为炎症反应中的敏感指标, 可用来评估与自身免疫相关的细胞因子诱导的细胞损伤治疗效果。

此外, 肿瘤细胞组成性地分泌 Hsp90 $\alpha$ , 以促进肿瘤细胞的迁移, 进而引起恶性肿瘤的侵袭和转移。Wang 等<sup>[7]</sup> 研究发现 Hsp90 $\alpha$  蛋白 C 末端 EEVD 模体与含肽重复序列结构域 (TPR 结构域) 的蛋白相互作用抑制 Hsp90 $\alpha$  的分泌; 蛋白激酶 A (PKA) 通过对 Hsp90 $\alpha$  中 Thr-90 残基的磷酸化调控 Hsp90 $\alpha$  的分泌; 蛋白磷酸酶 5 (PP5) 通过对 Hsp90 $\alpha$  中苏氨酸-90 (Thr-90) 残基的去磷酸化调控抑制 Hsp90 $\alpha$  的分泌; 胞外 Hsp90 $\alpha$  依赖基质金属蛋白酶 (MMP)-2 促进肿瘤的侵袭和转移。宋晓敏等<sup>[8]</sup> 研究认为肿瘤内皮细胞增殖时分泌大量的 Hsp90 $\alpha$ , 促进肿瘤新生血管的形成。此外, McCready 等<sup>[9]</sup> 研究认为侵袭性癌细胞通过外泌体途径分泌 Hsp90 $\alpha$ , 胞外 Hsp90 $\alpha$  有助于纤溶酶原转化为纤溶酶, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。Sahu 等<sup>[10]</sup> 研究发现肿瘤中 HIF-1 $\alpha$  失控性的增加, 促进 Hsp90 $\alpha$  的分泌, 胞外 Hsp90 $\alpha$  的 F-5 片段是促进肿瘤侵袭的主要区域, 认为胞外 Hsp90 $\alpha$  是 HIF-1 $\alpha$  重要的下游靶点, 可以此为治疗靶点抑制 HIF-1 $\alpha$  阳性肿瘤的侵袭。Zou 等<sup>[11]</sup> 研究发现胞外 Hsp90 $\alpha$  促肿瘤的功能通过 N 末端非依赖 ATP 酶的机制调节, 这个机制由 Hsp90 $\alpha$  连接区进化上保守的双赖氨酸 (Lys270-Lys277) 残基参与。Yang 等<sup>[12]</sup> 研究发现 Hsp90 $\alpha$  中 7 个赖氨酸残基的超乙酰化有助于 Hsp90 $\alpha$  的分泌, 胞外超乙酰化的 Hsp90 $\alpha$  与 MMP-2 结合, 有助于肿瘤的侵袭。Chen 等<sup>[13]</sup> 研究发现胞外 Hsp90 $\alpha$  通过 CD91/1 $\kappa$ K/NF- $\kappa$ B 级联反应诱导 TCF12 蛋白高表达, 下调上皮细胞钙黏蛋白, 进而增加结肠癌细胞的迁移和侵袭。有研究发现, 胞外 Hsp90 $\alpha$  中间区与 MMP-2 的 C 末端血红素结合蛋白结构域相互作用, 稳定且增

强 MMP-2 活性, MMP-2 降解细胞外基质有助于肿瘤血管生成及肿瘤细胞的增殖, 进而促进肿瘤的转移<sup>[14-16]</sup>。Dong 等<sup>[17]</sup> 研究认为 HIF-1 $\alpha$  过表达的乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 分泌 Hsp90 $\alpha$ , 利用“胞外 Hsp90 $\alpha$ -LRP-1-Akt”自分泌循环途径在缺氧条件下存活。上述研究表明, 肿瘤细胞通过不同的机制向胞外分泌 Hsp90 $\alpha$ , 胞外 Hsp90 $\alpha$  通过与不同的客户蛋白相互作用促进肿瘤的进展, 尤其是肿瘤的侵袭和转移。

## 2 Hsp90 $\alpha$ 在肿瘤中的表达

Hsp90 $\alpha$  在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发展、预后密切相关。Jiang 等<sup>[18]</sup> 研究发现 169 例胰腺癌组织胞浆 Hsp90 $\alpha$  比正常组织表现为高表达; 伴有周围神经侵袭的胰腺癌组织比未出现周围神经侵袭的胞浆 Hsp90 $\alpha$  表达更高。Li 等<sup>[19]</sup> 研究发现在人类肝癌细胞系 HepG2 中, 乙型肝炎病毒 X 蛋白 (HBx) 通过 Ras/Raf/ERK1/2 级联信号转导通路诱导 c-Myc 表达, 进而活化 Hsp90 $\alpha$  启动子上调 Hsp90 $\alpha$  表达, 促进表达 HBx 蛋白的细胞侵袭性增加。Pak 等<sup>[20]</sup> 研究发现在缺氧增加 STAT5b 与 Hsp90 $\alpha$  启动子共同序列的结合, 介导 Jak2/STAT5b 通路调节 Hsp90 $\alpha$  表达; 缺氧状态下侵袭性癌细胞中 Hsp90 $\alpha$  表达高于非侵袭性癌细胞。此外, Chen 等<sup>[21]</sup> 研究发现结肠癌细胞 HCT-8 分泌的 Hsp90 $\alpha$  通过 CD91/LRP-1 和 NF- $\kappa$ B 通路选择性诱导整合素  $\alpha$ V 表达, 进而促进结肠癌细胞的迁移和侵袭; 结肠癌患者血清 Hsp90 $\alpha$  水平与整合素  $\alpha$ V 表达相关。Tian 等<sup>[22]</sup> 研究急性白血病细胞发现 Hsp90 $\alpha$  表达在难治组、未治疗组、复发组、缓解组明显高于健康对照组; 复发组、难治组表达高于未缓解组; 未缓解组表达高于缓解组; 进而表明 Hsp90 $\alpha$  表达与白血病的预后相关。Huang 等<sup>[23]</sup> 研究发现食管鳞状细胞癌中 Hsp90 $\alpha$  表达与细胞周期蛋白 B1 表达呈正相关; 低分化食管鳞癌细胞边缘 Hsp90 $\alpha$  表达高于高分化食管鳞癌; 食管鳞癌中 Hsp90 $\alpha$  表达水平与角化珠的形成呈负相关。Zhou 等<sup>[24]</sup> 研究 76 例临床肝癌组织样本发现肝细胞癌组血清 Hsp90 $\alpha$  表达明显高于正常对照组; Hsp90 $\alpha$  高表达组肝细胞癌患者比低表达组转移率高。Vartholomaiou 等<sup>[25]</sup> 在乳腺癌模型中发现 Hsp90 $\alpha$  在癌组织中表达水平明显高于正常乳腺组织; 敲除 Hsp90 $\alpha$  后肿瘤负荷及转移率均降低, 表明 Hsp90 $\alpha$  在乳腺癌的进展中起重要作用。此外, Rybarczyk 等<sup>[26]</sup> 研究胰腺导管癌发现非选择性阳离子通道 7 (TRP7) 通过 Hsp90 $\alpha$ /uPA/MMP2 蛋白水解轴调节 Hsp90 $\alpha$  的分泌, 诱导 uPA/MMP2 系统的活化, 以促进胰腺导管癌细胞的侵袭。

另外, Shi 等<sup>[27]</sup> 通过 ELISA 检测 1 046 例肺癌组及 1 201 例对照组患者血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平研究发现, 肺癌组患者血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平明显高于健康对照组 ( $P < 0.001$ ); 晚期 (II ~ III 期) 肺癌组患者血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平明显高于早期 (I ~ II 期) 肺癌组 ( $P < 0.001$ ); 肺癌患者外科手术前后血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平明显不同 ( $P < 0.007$ ); 肺癌患者化疗前后疾病进展组与稳定组血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平明显不同 ( $P < 0.001$ ); 以血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白浓度 56.33 ng/ml 为临界值, 通过 ROC 曲线测得血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白诊断肺癌的敏感度和特异度分别为 72.18%、78.70%; 血浆 Hsp90 $\alpha$  联合癌胚抗原 (CEA)、

细胞角蛋白 19 的可溶性片段 (CYFRA21-1) 诊断肺癌的敏感度和特异度分别为 86.97%、75.20%。此多样本、多中心的临床研究表明血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白可作为肺癌诊断的标志物; 也可作为肺癌治疗效果的动态监测指标。此外, Fu 等<sup>[28]</sup> 通过 ELISA 检测 1 652 例肝癌及其对照组患者血浆 Hsp90 $\alpha$  蛋白水平研究发现, 血浆 Hsp90 $\alpha$  能区分肝癌与非肝癌组患者 (敏感度 92.7%, 特异度 91.3%); 血浆 Hsp90 $\alpha$  与甲胎蛋白 (AFP) 相比区分肝细胞癌的敏感度更高 (93.3%); 血浆 Hsp90 $\alpha$  能明显区分 AFP 阴性及 AFP 局限性肝癌; 外科手术及介入治疗组肝癌患者血浆 Hsp90 $\alpha$  高于治疗前肝癌组。此研究表明, 血浆 Hsp90 $\alpha$  可作为肝癌的诊断标志物, 也可用来评估肝癌患者治疗效果。上述研究表明, 血浆 Hsp90 $\alpha$  可作为肺癌、肝癌诊断的肿瘤标志物, 可用来评估肿瘤的治疗效果。

## 3 Hsp90 $\alpha$ 抑制剂

Hsp90 $\alpha$  在多种肿瘤细胞的侵袭和转移中起驱动作用, Hsp90 $\alpha$  抑制剂有助于抑制肿瘤的进展。格尔德霉素 (GM) 和根赤壳菌素 (RD) 是首先发现的 Hsp90 $\alpha$  抑制剂, 它们是通过与 ATP 竞争而结合于 Hsp90 $\alpha$  的 N 末端调控区, 但由于它们反应性的化学结构苯醌的稳定性和毒性使得其未在临床上应用。在此基础上, 第一代 Hsp90 $\alpha$  抑制剂 17-AAG 和 17-DMAG 相继出现, 但由于其对肝脏等器官的毒性过强而在临床试验中终止。第二代 Hsp90 $\alpha$  抑制剂以间二苯酚或类嘌呤化学结构为基础, 抗癌效果未达到预期效果, 副作用有待进一步研究<sup>[29]</sup>。有研究发现, 正常细胞中 Hsp90 $\alpha$  可作为分子伴侣辅助信号转导蛋白的折叠及加工, 在外界应激情况下分泌 Hsp90 $\alpha$  以修复损伤的组织; 而肿瘤细胞组成性地分泌 Hsp90 $\alpha$  以促进肿瘤细胞的迁移和转移。前两代 Hsp90 $\alpha$  抑制剂均用于 Hsp90 $\alpha$  的 N 端, 通过抑制辅分子伴侣与 Hsp90 $\alpha$  的结合来发挥抗癌作用, 但同时影响了 Hsp90 $\alpha$  对正常细胞和组织的修复作用。Li 等<sup>[30]</sup> 研究发现, 胞外 Hsp90 $\alpha$  的 F-5 片段主要作用是促进细胞运动, 因而针对 F-5 片段的抗肿瘤药物将更有效且副作用小。他们进一步研究发现, 只有组成性表达 HIF-1 $\alpha$  和分泌 Hsp90 $\alpha$  的肿瘤才对此类抗肿瘤药物有效; 同时, 对于有组织损伤的肿瘤也要选择性使用此抗肿瘤药物, 以免胞外 Hsp90 $\alpha$  抑制伤口的愈合而加重感染<sup>[31]</sup>。Zou 等<sup>[11]</sup> 通过研究发现针对于双赖氨酸残基的单克隆抗体 1G6-D7 有效抑制肿瘤的进展。上述研究表明, Hsp90 $\alpha$  是抗肿瘤的潜在靶点, 在肿瘤的进展中发挥重要作用, 但 Hsp90 $\alpha$  也是正常组织修复中的重要调控因子。

## 4 小结和展望

综上所述, Hsp90 $\alpha$  在肿瘤中的研究得到了广泛重视。现阶段 Hsp90 $\alpha$  在肿瘤发生发展中的研究尚不成熟, 细胞中 HIF-1 $\alpha$  如何上调 Hsp90 $\alpha$ , Hsp90 $\alpha$  通过怎样的方式分泌到胞外, 胞外 Hsp90 $\alpha$  如何促进肿瘤的进展。如果 Hsp90 $\alpha$  以外分泌方式分泌至胞外, 胞内 Hsp90 $\alpha$  怎样转移至外分泌体内。血浆 Hsp90 $\alpha$  表达作为肺癌肿瘤标志物已用于临床, 而在其它肿瘤中血浆 Hsp90 $\alpha$  是否可作为诊断标志物有待进一步研究。目

前研究表明以胞外 Hsp90 $\alpha$  为靶点的抑制剂治疗效果更佳且毒副反应小,而胞外 Hsp90 $\alpha$  抑制剂有待进一步的研究。

## 参考文献

- [1] Song X, Luo Y. The regulatory mechanism of Hsp90 $\alpha$  secretion from endothelial cells and its role in angiogenesis during wound healing[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1): 111 - 117.
- [2] Li W, Li Y, Guan S, et al. Extracellular heat shock protein-90 $\alpha$ : linking hypoxia to skin cell motility and wound healing[J]. *EMBO J*, 2007, 26(5): 1221 - 1233.
- [3] Woodley DT, Fan J, Cheng CF, et al. Participation of the lipoprotein receptor LRP1 in hypoxia-HSP90 $\alpha$  autocrine signaling to promote keratinocyte migration [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122 ( Pt 10 ): 1495 - 1498.
- [4] Bhatia A, O'Brien K, Chen M, et al. Keratinocyte-secreted heat shock protein-90 $\alpha$ : leading wound reepithelialization and closure [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2016, 5(4): 176 - 184.
- [5] Bhatia A, O'Brien K, Guo J, et al. Extracellular and non-chaperone function of heat shock protein-90 $\alpha$  is required for skin wound healing [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(2): 423 - 433.
- [6] Ocaña GJ, Pérez L, Guindon L, et al. Inflammatory stress of pancreatic beta cells drives release of extracellular heat-shock protein 90 $\alpha$  [J]. *Immunology*, 2017, 151(2): 198 - 210.
- [7] Wang X, Song X, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of Hsp90 $\alpha$  secretion and its function in tumor malignancy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(50): 21288 - 21293.
- [8] 宋晓敏. 分泌型热休克蛋白 90 $\alpha$  在肿瘤发生和转移中的作用机理[D]. 北京:清华大学, 2010.
- [9] McCready J, Sims JD, Chan D, et al. Secretion of extracellular hsp90 $\alpha$  via exosomes increases cancer cell motility; a role for plasminogen activation[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 294.
- [10] Sahu D, Zhao Z, Tsen F, et al. A potentially common peptide target in secreted heat shock protein-90 $\alpha$  for hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -positive tumors[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(4): 602 - 613.
- [11] Zou M, Bhatia A, Dong H, et al. Evolutionarily conserved dual lysine motif determines the non-chaperone function of secreted Hsp90 $\alpha$  in tumour progression[J]. *Oncogene*, 2017, 36(15): 2160 - 2171.
- [12] Yang Y, Rao R, Shen J, et al. Role of acetylation and extracellular location of heat shock protein 90 $\alpha$  in tumor cell invasion [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4833 - 4842.
- [13] Chen WS, Chen CC, Chen LL, et al. Secreted heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) induces nuclear factor- $\kappa$ B-mediated TCF12 protein expression to down-regulate E-cadherin and to enhance colorectal cancer cell migration and invasion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(13): 9001 - 9010.
- [14] Song X, Wang X, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of extracellular Hsp90 $\alpha$  on matrix metalloproteinase-2 processing and tumor angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40039 - 40049.
- [15] Sims JD, McCready J, Jay DG. Extracellular heat shock protein (Hsp)70 and Hsp90 $\alpha$  assist in matrix metalloproteinase-2 activation and breast cancer cell migration and invasion[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18848.
- [16] Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK, et al. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(6): 507 - 514.
- [17] Dong H, Zou M, Bhatia A, et al. Breast cancer MDA-MB-231 cells use secreted heat shock protein-90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) to survive a hostile hypoxic environment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20605.
- [18] Jiang H, Duan B, He C, et al. Cytoplasmic HSP90 $\alpha$  expression is associated with perineural invasion in pancreatic cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3305 - 3311.
- [19] Li W, Miao X, Qi Z, et al. Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90 $\alpha$  expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2 [J]. *Virology*, 2010, 7: 45.
- [20] Pak SH, Joung YH, Park JH, et al. Hypoxia upregulates Hsp90 $\alpha$  expression via STAT5b in cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1): 161 - 168.
- [21] Chen JS, Hsu YM, Chen CC, et al. Secreted heat shock protein 90 $\alpha$  induces colorectal cancer cell invasion through CD91/LRP-1 and NF- $\kappa$ B-mediated integrin  $\alpha$ V expression [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25458 - 25466.
- [22] Tian WL, He F, Fu X, et al. High expression of heat shock protein 90 alpha and its significance in human acute leukemia cells [J]. *Gene*, 2014, 542(2): 122 - 128.
- [23] Huang T, Chen S, Han H, et al. Expression of Hsp90 $\alpha$  and cyclin B1 were related to prognosis of esophageal squamous cell carcinoma and keratin pearl formation [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4): 1544 - 1552.
- [24] Zhou Y, Deng X, Zang N, et al. Transcriptomic and proteomic investigation of HSP90A as a potential biomarker for HCC [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 4039 - 4049.
- [25] Vartholomaiou E, Madon-Simon M, Haggmann S, et al. Cytosolic Hsp90 $\alpha$  and its mitochondrial isoform Trap1 are differentially required in a breast cancer model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17428 - 17442.
- [26] Rybarczyk P, Vanlaeys A, Brassart B, et al. The transient receptor potential Melastatin 7 channel regulates pancreatic cancer cell invasion through the Hsp90 $\alpha$ /uPA/MMP2 pathway [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(4): 288 - 300.
- [27] Shi YK, Liu XQ, Lou JT, et al. Plasma levels of heat shock protein 90 alpha associated with lung cancer development and treatment responses [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6016 - 6022.
- [28] Fu Y, Xu X, Huang D, et al. Plasma heat shock protein 90 $\alpha$  as a biomarker for the diagnosis of liver cancer: an official, large-scale, and multicenter clinical trial [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 56 - 63.
- [29] Jhaveri K, Ochiana SO, Dunphy MP, et al. Heat shock protein 90 inhibitors in the treatment of cancer: current status and future directions [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(5): 611 - 628.
- [30] Li W, Sahu D, Tsen F. Secreted heat shock protein-90 (Hsp90) in wound healing and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(3): 730 - 741.
- [31] Li W, Tsen F, Sahu D, et al. Extracellular Hsp90 (eHsp90) as the actual target in clinical trials: intentionally or unintentionally [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 303: 203 - 235.