

# 脑梗死治疗中的新视角:热休克蛋白的作用

高小珊<sup>1</sup>, 雒扬<sup>2</sup>, 姚利和<sup>2</sup>, 谷有全<sup>2</sup>

**摘要** 脑梗死是脑组织血液供应障碍引发的一类疾病,会导致患者出现不同程度的神经功能缺损、认知功能障碍等,降低患者的生活质量。热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)可作为缺血相关的应激蛋白在脑组织缺血后被诱导激活,在脑损伤中起到重要作用。近年来,越来越多的研究指出HSPs与脑梗死有着密切的关联,靶向特定的HSP可缓解缺血性脑损伤,极大改善预后。因此,本文对与脑梗死相关的HSPs的最新文献进行概述,为后续靶向HSPs相关药物的研发及临床转化提供理论依据,为脑梗死提供新的治疗思路。

**关键词** 脑梗死;缺血性脑损伤;热休克蛋白;治疗

**中图分类号** R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230414

**本文引用格式:**高小珊,雒扬,姚利和,谷有全.脑梗死治疗中的新视角:热休克蛋白的作用[J].神经损伤与功能重建,2024,19(2):101-104.

**New Perspectives in Cerebral Infarction Therapy: The Role of Heat Shock Proteins** GAO Xiaoshan<sup>1</sup>, LUO Yang<sup>2</sup>, YAO Lihe<sup>2</sup>, GU Youquan<sup>2</sup>. 1.The First School of Clinical Medical of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

**Abstract** Cerebral infarction is a type of disease caused by blood supply disorders in brain tissue, leading to varying degrees of neurological deficits and cognitive dysfunction in patients, reducing their quality of life. Heat shock proteins (HSPs) can be induced and activated after cerebral ischemia as stress proteins related to ischemia, playing an important role in brain damage. In recent years, more and more studies have pointed out that HSPs are closely associated with cerebral infarction, and targeting specific HSPs can alleviate ischemic brain damage and greatly improve prognosis. Therefore, this review article provides an overview of the latest literature on the relevant HSPs involved in cerebral infarction, providing a theoretical basis for the subsequent development and clinical transformation of drugs targeting HSPs, offering new treatment ideas for cerebral infarction.

**Keywords** cerebral infarction; ischemic brain injury; heat shock proteins; treatment

脑梗死是脑卒中最常见的一种类型,发病率及致残率高。脑梗死的防治一直是研究的热点。脑组织缺血后,脑细胞代谢障碍导致凝固、变性或沉淀的蛋白质增多并积累,加重细胞应激性损害并加速细胞死亡<sup>[1]</sup>。热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)可作为缺血相关的应激蛋白在脑组织缺血后被诱导激活,在脑损伤中起到重要作用,依据其分子量的大小可分为6个家族,依次为HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40及小HSPs家族<sup>[2]</sup>。HSPs作为分子伴侣可协助蛋白质的正确折叠、防止受损蛋白质的聚集,促使错误折叠的蛋白质降解等<sup>[3]</sup>。研究指出HSPs在脑梗死的损伤中起重要作用,靶向某些HSPs可能对缺血性损伤的脑组织起保护作用。因此,本文将与脑梗死相关的HSPs的最新文献进行综述,为后续开展以HSPs为靶点药物的研发及相关药物的临床转化提供理论依据,为脑梗死的治疗提供新的思路。

## 1 HSP90与脑梗死

HSP90是一种高度保守的同源二聚体蛋白,在人体内含量丰富,在维持细胞结构和功能稳定中起重要作用。神经元缺血缺氧后HSP90含量明显升

高,靶向抑制该蛋白可通过多方面发挥抗缺血性卒中的作用<sup>[4,5]</sup>。Serwetnyk等<sup>[6]</sup>研究显示,脑组织缺血缺氧后HSP90含量增多并可正向调控缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 通路,损坏血脑屏障的完整性。Zhang等<sup>[7]</sup>发现HSP90在脑梗死患者血清中升高并与破坏血脑屏障完整性的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9呈正相关,在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型小鼠中使用HSP90的抑制剂阿螺旋霉素可降低经典炎症因子核因子 $\kappa$ B(nuclear factor of  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和MMP9的活性,使梗死面积缩小,神经功能得到明显改善。体外实验进一步证实了抑制HSP90可下调细胞依赖的NF- $\kappa$ B/MMP9通路活性,减轻梗死后炎症反应及血脑屏障的损害。另有研究证实,阿螺旋霉素在人脑微血管内皮细胞中可通过抑制转录激活因子3激活来抑制炎症反应,还可通过促进免疫球蛋白中结合蛋白/葡糖糖调节蛋白78(关键元素)的含量增加血脑屏障的完整性<sup>[8]</sup>。此外,阿螺旋霉素可通过抑制炎症因子和MMP的表达降低大鼠脑梗死后出血性转化风险<sup>[9]</sup>。格尔德霉素是HSP90的又一抑制剂,Wang等<sup>[10]</sup>发现格尔德霉素可通过调节受体相互作用蛋白3的表达保护大脑皮质

**作者单位**

1. 兰州大学第一临床医学院

兰州 730000

2. 兰州大学第一医院神经内科

兰州 730000

**基金项目**

国家自然科学基金项目(维生素A调控

NaCl-SGK1-FoxO1/IL-23R信号通路抵抗高盐

诱导的tTreg/Th17免疫失衡治疗高盐饮食的

EAE小鼠, No. 81960293); 甘肃省自然

科学基金(替格瑞洛在CYP2C19功能

缺失等位基因携带者神经介入治疗中

有效性及安全性的研究观察, No. 22JR5RA941)

**收稿日期**

2023-06-13

**通讯作者**

谷有全

guyq@lzu.edu.cn

神经元免受缺血缺氧诱导的细胞坏死。Karabiyikoglu等<sup>[10]</sup>研究显示,格尔德霉素使MCAO大鼠梗死体积明显减少,体外实验进一步表明其对缺血性脑损伤的保护作用可能通过原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶的耗竭和抑制p44/42激酶的激活来实现。综上所述,HSP90在缺血性脑损伤的发生发展中起重要作用,靶向抑制HSP90从多方面发挥抗缺血性卒中的作用,为缺血性卒中的新治疗靶点提供一个可能。

## 2 HSP70与脑梗死

HSP70是一类主要存在于细胞内的可溶性钙结合蛋白,具有N末端核苷酸和C末端底物2个结合域,可作为分子伴侣在脑组织缺血损伤后对错误折叠的蛋白质进行重新折叠,避免受损蛋白质聚集加重脑损伤<sup>[3]</sup>。研究发现HSP70在脑损伤后上调并可通过多种途径发挥脑保护作用。Behrouzifar等<sup>[11]</sup>发现,脑梗死24h后梗死侧脑组织HSP70含量增加,尤其是缺血半暗带HSP70 mRNA及HSP70蛋白含量显著增多,推测其与缺血半暗带区神经细胞损伤的可逆性相关。Wang等<sup>[12]</sup>的研究指出,HSP70可通过磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)信号通路降低下游凋亡蛋白含量、减少神经细胞凋亡,使大鼠脑梗死体积明显缩小,神经功能评分得到改善。Ying等<sup>[13]</sup>与Wang等得出相似结论,并进一步发现HSP70还可通过HSP70/MMP9信号通路减少紧密连接蛋白降解从而阻止血脑屏障的损坏。另有研究表明,微小核糖核酸122过表达可通过HSP70依赖的NF- $\kappa$ B信号通路靶向作用于叉头框蛋白O3,进而促进抗凋亡蛋白的表达,减少神经细胞的死亡<sup>[13]</sup>。此外,Jiang等<sup>[14]</sup>的研究发现,HSP70与脑微血管内皮细胞表面的Toll样受体4特异性结合,在血浆外泌体的协助下靶向进入缺血脑组织,增加缺血区HSP70表达,通过抑制活性氧的产生减轻线粒体损伤,减轻血脑屏障的破坏。目前已有学者进行HSP70相关的药物在缺血性脑损伤动物模型中的研究。Cheng等<sup>[15]</sup>的研究发现,中药材当归的主要活性成分阿魏酸在缺血半暗带区可激活HSP70/Bcl-2和HSP70/自噬介导的信号通路,通过发挥抗凋亡作用有效改善MCAO模型大鼠的神经功能。此外,Li等<sup>[16]</sup>的研究指出,HSP70的诱导剂替普瑞酮促进脑缺血再灌注损伤后HSP70表达,减少中性粒细胞浸润、抑制胶质细胞活化及促炎细胞因子的表达,有效减少MCAO大鼠梗死体积,减轻神经损伤。以上研究提示,HSP70在脑组织缺血性损伤后激活并可通过多途径发挥神经功能保护作用,HSP70在改善缺血性脑损伤中有极大的临床潜在价值,很有可能成为一个重要的药物干预靶点。

近年来,多项研究指出HSP70家族的其他成员在脑梗死中也发挥一定作用。HSPA5是位于内质网的HSP70家族成员,缺血后内质网应激促使其表达升高,进一步促进磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶的表达及其抗氧化活性,抑制脂质过氧化介导的细胞死亡<sup>[17]</sup>。HSPA8在脊髓的缺血再灌注损伤中具有神经细胞保护作用,HSPA8与应激诱导的磷酸蛋白1结合后间接抑制NF- $\kappa$ B信号激活,减轻NF- $\kappa$ B诱导的炎症反应及神经元损失,改善梗死后运动功能障碍<sup>[18]</sup>。HSP A12A是新发现的HSP70

家族新成员,缺血后在神经细胞中高表达,敲除HSP A12A后发现细胞凋亡增多,海马形态严重异常,梗死面积增大,小鼠出现严重的神经功能障碍<sup>[19]</sup>。此外,HSP70家族的另一成员HSP72在缺血后也迅速表达增加。Wang等<sup>[20]</sup>发现,在体外卒中模型中,成纤维细胞生长因子21显著促进HSP72 mRNA和蛋白质表达,进而抑制促炎因子环加氧酶2和NF- $\kappa$ B的活性,同时降低脑微血管内皮细胞中MMP9活性,减轻缺氧损伤后脑血管内皮细胞炎症反应及维持血脑屏障完整性。可见,HSP70家族其他家族成员在减轻缺血性脑损伤中也具有一定作用,但其具体作用机制还需进一步研究。

## 3 HSP60与脑梗死

HSP60是应激诱导的线粒体基质蛋白,也是生物体中最保守的蛋白质。脑组织缺血缺氧诱导HSP60激活后可减少神经元损伤。Park等<sup>[21]</sup>研究发现,大鼠梗死侧脑组织HSP60 mRNA转录水平及蛋白表达显著升高。兰瑞等<sup>[22]</sup>研究指出,中药小续命汤可上调脑缺血半暗带区HSP60的表达,改善大鼠神经功能障碍,减轻缺血再灌注损伤。此外,刘梅芳等<sup>[23]</sup>发现在大鼠脑梗死模型中,抑制HSP60表达会促进细胞凋亡加重损伤,而经过电针刺刺激可促进HSP60表达发挥抗细胞凋亡作用,减轻脑缺血再灌注损伤,改善神经功能。另外有文献报道,脑缺血缺氧后诱导蛋白质折叠异常并促使其聚集加重神经元损伤,HSP60激活可降低错误折叠蛋白及防止其聚集,从而改善缺血性脑损伤<sup>[24]</sup>。可见,HSP60在缺血性脑损伤中具有保护作用,但其发挥抗缺血性卒中的具体的机制还需进一步研究。

## 4 HSP47与脑梗死

HSP47是一种细胞内的伴侣蛋白,缺血损伤时主要在小胶质细胞合成,能够使前胶原链具有正确的三维构象,并防止其聚集和沉淀。HSP47可存在于血小板表面,加强血小板和胶原之间的相互作用,HSP47缺失可抑制血小板与胶原之间的黏附,从而减少了血小板聚集和血栓形成<sup>[25]</sup>。Wu等<sup>[26]</sup>研究发现,HSP47抑制剂通过抑制糖蛋白VI和丝裂原活化蛋白激酶信号通路发挥抗血小板作用,显著抑制了大鼠大脑中动脉梗死模型中血栓形成。说明抑制HSP47具有延缓脑梗死进展,预防其复发的作用,靶向HSP47可能成为抗血小板治疗的一种新方式。

## 5 HSP40与脑梗死

HSP40又称DNAJ,在应激条件下被激活且对细胞具有保护作用。国内一项研究指出,大鼠脑梗死后海马区神经元HSP40显著减少导致蛋白聚集物形成,进而导致延迟性神经元死亡,加重梗死后神经功能障碍<sup>[27]</sup>。说明HSP40在缺血应激条件下可修复变性蛋白并阻止其聚集发挥神经保护作用。另有研究表明,DNAJ的家族成员C2可作为候选抗原,其抗体在短暂性脑缺血发作和脑梗死患者中明显升高,可作为梗死患者脑缺血的一个早期筛查指标<sup>[28]</sup>。此外,HSP40还可辅助增强HSP70的在脑缺血中的保护作用<sup>[17]</sup>,但HSP40在脑梗死中的作用尚待

进一步发掘。

## 6 HSP32与脑梗死

HSP32又名血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1),是氧化应激反应中的关键调节因子。研究表明,脑组织缺血后HSP32表达增多可增加神经细胞对氧化应激损伤的耐受性<sup>[29,30]</sup>。Oh等<sup>[29]</sup>将编码HO-1的mRNA送入梗死小鼠脑内,HO-1表达增多,梗死面积与对照组相比明显缩小,神经功能障碍明显改善。Weng等<sup>[30]</sup>在MCAO小鼠模型中证实,脑梗死后核因子E2相关因子2/HO-1通路激活,抑制小胶质细胞M1促炎表型活化、促进其向M2抗炎表型转化,减少外周炎症细胞浸润和脑内皮细胞黏附分子上调,减轻氧化应激和炎症反应,减小神经细胞凋亡、减轻血脑屏障破坏、缩小脑梗死体积。此外,Chen等<sup>[31]</sup>研究显示,HO-1促进其下游血管内皮生长因子表达增多,进而促进血管生成,加速神经功能的恢复。另有研究指出,HO-1在缺血损伤后的神经保护机制与JNK信号通路相关,通过抑制神经细胞死亡减轻脑缺血再灌注损伤<sup>[32]</sup>。可见,HSP32在脑缺血性损伤中激活并通过抗炎抗氧化发挥神经功能保护作用,可作为脑梗死的一个潜在治疗靶点。

## 7 HSP27与脑梗死

HSP27属于小热休克蛋白,作为分子伴侣可促进细胞稳态。多项研究表明,HSP27在缺血暴露后脑内含量显著升高<sup>[33-35]</sup>,可从多方面发挥神经保护功能。Zhou等<sup>[33]</sup>在脑损伤动物模型中证实,HSP27与促细胞死亡的酶相互作用抑制细胞的死亡级联通路,减轻基底皮质的细胞凋亡。此外,Yamamoto等<sup>[34]</sup>的研究表明,在脑缺血再灌注的早期,HSP27磷酸化可激活磷酸戊糖途径促使NADPH生成增多,有助于将氧化型的谷胱甘肽还原为还原型的谷胱甘肽,起到抗氧化损伤的作用。同期,Shimada等<sup>[35]</sup>在小鼠MCAO模型中静脉注射重组磷酸化HSP27可缩小脑梗死体积、减轻脑水肿程度、改善神经功能缺损,还可通过下调MMP9的表达降低脑梗死出血转化风险。既往研究证实,HSP27激活还可作为伴侣蛋白在脑微血管内皮细胞中抑制异常的肌动蛋白聚合、应力纤维形成和连接蛋白的易位减小缺血性脑损伤血脑屏障的破坏<sup>[36]</sup>。以上研究表明,HSP27在缺血性脑损伤中具有一定的神经保护作用,但其具体机制还需进一步研究。

## 8 HSP22与脑梗死

HSP22属于小热休克蛋白家族成员,作为分子伴侣可参与蛋白正确折叠及细胞稳态。研究表明,HSP22在脑组织高表达,脑组织缺血后HSP22激活可增强机体对缺血性损伤的抵抗力<sup>[37-39]</sup>。Li等<sup>[39]</sup>在MCAO大鼠模型中发现,HSP22过表达促进细胞自噬、阻止紧密连接蛋白降解,减轻血脑屏障的破坏,显著减小梗死体积,改善神经功能障碍。Hou等<sup>[37]</sup>的研究进一步显示,HSP22在脑损伤大鼠内皮细胞和星形胶质细胞高表达,通过激活AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin通路显著抑制血脑屏障破坏,使脑

水肿明显减轻,神经功能显著改善。此外,HSP22还可通过调节线粒体自噬、恢复线粒体功能参与缺血性脑损伤的保护<sup>[38]</sup>。同期,Fan等<sup>[40]</sup>的研究证实,HSP22可调节腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖受体 $\gamma$ 辅激活因子 $\alpha$ (AMPK/PGC1 $\alpha$ )通路保护线粒体结构完整减少线粒体凋亡,减轻脑损伤,而HSP22沉默则抑制氧化磷酸化和能量产生显著增加线粒体损伤。由此可见,HSP22在改善缺血性脑损伤神经功能障碍中起到重要作用,可能是药物治疗的一个潜在靶点。

## 9 HSP20与脑梗死

HSP20是小热休克蛋白家族成员之一,在稳定细胞骨架中具有重要作用。研究表明,HSP20在缺氧后海马区及再灌注早期迅速上调,提示HSP20可作为脑梗死早期的一个生物诊断指标<sup>[41]</sup>。脑组织缺血缺氧后高尔基体受损,形态明显发生变化,体积增大,形成小碎片甚至颗粒<sup>[42]</sup>。Lu等<sup>[42]</sup>的研究指出,HSP20丝氨酸16位点磷酸化可保护缺血时高尔基体应激导致的高尔基体破裂,还可保护内质网应激导致的内质网结构改变,表明HSP20是缺血性脑卒中的一个潜在治疗靶点,但其在脑梗死中的作用还需进一步探索。

本文综述了热休克蛋白家族中不同热休克蛋白在脑梗死中的作用,而且发现通过靶向抑制或促进相应的热休克蛋白表达可显著减轻脑组织缺血性损害,改善神经功能障碍,在动物模型中可明显改善预后。由此可见,靶向相应的热休克蛋白可能是一个极有潜力的脑梗死治疗的思路。但是,鉴于目前相关实验均处于体外实验及实验动物阶段,还需进行大量高质量的研究早日实现靶向热休克蛋白相关药物的研发及相关药物的临床转化,提高脑梗死的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Wang Y, Liu Y, Sun K, et al. The differential neuroprotection of HSP70-hom gene single nucleotide polymorphisms: In vitro (neuronal hypoxic injury model) and in vivo (rat MCAO model) studies[J]. *Gene*, 2019, 710: 354-362.
- [2] Shan Q, Ma F, Wei J, et al. Physiological Functions of Heat Shock Proteins[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(8): 751-760.
- [3] Kim JY, Barua S, Huang MY, et al. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2020.
- [4] Manikandan P, Vijayakumar R, Alshehri B, et al. Exploring the biological behavior of Heat shock protein (HSPs) for understanding the Anti-ischemic stroke in humans[J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(4): 379-388.
- [5] Wang Z, Guo LM, Wang Y, et al. Inhibition of HSP90  $\alpha$  protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation induced necroptosis by decreasing RIP3 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4864-4884.
- [6] Serwetnyk MA, Blagg BSJ. The disruption of protein-protein interactions with co-chaperones and client substrates as a strategy towards Hsp90 inhibition[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1446-1468.
- [7] Zhang JM, Jing Y, Wang K, et al. Inhibition of Heat Shock Protein 90 Attenuates the Damage of Blood-Brain Barrier Integrity in Traumatic Brain Injury Mouse Model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5585384.
- [8] Uddin MA, Akhter MS, Kubra KT, et al. Hsp90 inhibition protects brain endothelial cells against LPS-induced injury[J]. *Biofactors*, 2022, 48(4): 926-933.

- [9] Zhang J, Wang K, Qi J, et al. The Hsp90 Inhibitor 17-DMAG Attenuates Hyperglycemia-Enhanced Hemorrhagic Transformation in Experimental Stroke[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6668442.
- [10] Karabiyikoglu M, Hua Y, Keep RF, et al. Geldanamycin treatment during cerebral ischemia/reperfusion attenuates p44/42 mitogen-activated protein kinase activation and tissue damage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 118: 39-43.
- [11] Behrouzifar S, Vakili A, Barati M. The Effects of Mouse Recombinant Resistin on mRNA Expression of Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines and Heat Shock Protein-70 in Experimental Stroke Model[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(11): 3272-3279.
- [12] Ying GY, Jing CH, Li JR, et al. Neuroprotective Effects of Valproic Acid on Blood-Brain Barrier Disruption and Apoptosis-Related Early Brain Injury in Rats Subjected to Subarachnoid Hemorrhage Are Modulated by Heat Shock Protein 70/Matrix Metalloproteinases and Heat Shock Protein 70/AKT Pathways[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(2): 286-295.
- [13] Guo D, Ma J, Li T, et al. Up-regulation of miR-122 protects against neuronal cell death in ischemic stroke through the heat shock protein 70-dependent NF-kappaB pathway by targeting FOXO3[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(1): 34-42.
- [14] Jiang Y, He R, Shi Y, et al. Plasma exosomes protect against cerebral ischemia/reperfusion injury via exosomal HSP70 mediated suppression of ROS[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117987.
- [15] Cheng CY, Kao ST, Lee YC. Ferulic Acid Exerts Anti-apoptotic Effects against Ischemic Injury by Activating HSP70/Bcl-2- and HSP70/Autophagy-Mediated Signaling after Permanent Focal Cerebral Ischemia in Rats[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 39-61.
- [16] Li F, Gong X, Yang B. Geranylgeranylacetone ameliorated ischemia/reperfusion induced-blood brain barrier breakdown through HSP70-dependent anti-apoptosis effect[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1): 102-114.
- [17] Liu Y, Zhou L, Xu Y, et al. Heat Shock Proteins and Ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 864635.
- [18] Jin H, Ge X, Huan Z, et al. Stress-induced phosphoprotein 1 restrains spinal cord ischaemia-reperfusion injury by modulating NF-kappaB signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(24): 11075-11084.
- [19] Mao Y, Kong Q, Li R, et al. Heat shock protein A12A encodes a novel pro-survival pathway during ischaemic stroke [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1862-1872.
- [20] Wang HW, Jiang X, Zhang Y, et al. FGF21 Protects Against Hypoxia Injury Through Inducing HSP72 in Cerebral Microvascular Endothelial Cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 101.
- [21] Park DJ, Kang JB, Koh PO. Identification of regulated proteins by epigallocatechin gallate treatment in an ischemic cerebral cortex animal model: a proteomics approach[J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83(6): 916-926.
- [22] 兰瑞, 张勇, 马云枝, 等. 小续命汤对急性脑缺血再灌注线粒体相关蛋白Hsp60、Mitofilin表达的影响[J]. *新中医*, 2018, 50(10): 9-13.
- [23] 刘梅芳, 杨光至, 张霞辉, 等. 电针对缺血性脑卒中模型大鼠热休克蛋白HSP60表达的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2021, 42(5): 69-72.
- [24] Malik JA, Lone R. Heat shock proteins with an emphasis on HSP 60 [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(10): 6959-6969.
- [25] Sasikumar P, AlOuda KS, Kaiser WJ, et al. The chaperone protein HSP47: a platelet collagen binding protein that contributes to thrombosis and hemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(5): 946-959.
- [26] Wu S, Liang C, Xie X, et al. Hsp47 Inhibitor Col003 Attenuates Collagen-Induced Platelet Activation and Cerebral Ischemic-Reperfusion Injury in Rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792263.
- [27] 葛鹏飞, 罗毅男, 付双林, 等. 短暂脑缺血后蛋白伴侣hsp40变化对延迟性神经元死亡的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(8): 838-841.
- [28] Yoshida Y, Zhang XM, Wang H, et al. Elevated levels of autoantibodies against DNAJC2 in sera of patients with atherosclerotic diseases[J]. *Heliyon*, 2020, 6(8): e04661.
- [29] Oh J, Kim SM, Lee EH, et al. Messenger RNA/polymeric carrier nanoparticles for delivery of heme oxygenase-1 gene in the post-ischemic brain[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(11): 3063-3071.
- [30] Weng WT, Kuo PC, Scofield BA, et al. 4-Ethylguaiacol Modulates Neuroinflammation and Promotes Heme Oxygenase-1 Expression to Ameliorate Brain Injury in Ischemic Stroke[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887000.
- [31] Chen Y, Zhang X, Yang Y, et al. Tert-butylhydroquinone enhanced angiogenesis and astrocyte activation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/heme oxygenase-1 after focal cerebral ischemia in mice[J]. *Microvasc Res*, 2019, 126: 103891.
- [32] Song YJ, Dai CX, Li M, et al. The potential role of HO-1 in regulating the MLK3-MKK7-JNK3 module scaffolded by JIP1 during cerebral ischemia/reperfusion in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 528-535.
- [33] Zhou XY, Sun JY, Wang WQ, et al. TAT-HSP27 Peptide Improves Neurologic Deficits via Reducing Apoptosis After Experimental Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 878673.
- [34] Yamamoto Y, Hosoda K, Imahori T, et al. Pentose phosphate pathway activation via HSP27 phosphorylation by ATM kinase: A putative endogenous antioxidant defense mechanism during cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Brain Res*, 2018, 1687: 82-94.
- [35] Shimada Y, Shimura H, Tanaka R, et al. Phosphorylated recombinant HSP27 protects the brain and attenuates blood-brain barrier disruption following stroke in mice receiving intravenous tissue-plasminogen activator[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0198039.
- [36] Shi Y, Jiang X, Zhang L, et al. Endothelium-targeted overexpression of heat shock protein 27 ameliorates blood-brain barrier disruption after ischemic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(7): E1243-e1252.
- [37] Hou Y, Hu Z, Gong X, et al. HSPB8 overexpression prevents disruption of blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in rats through Akt/GSK3beta/beta-catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(17): 17568-17581.
- [38] Li F, Tan J, Zhou F, et al. Heat Shock Protein B8 (HSPB8) Reduces Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion Injury via the Induction of Mitophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1492-1504.
- [39] Li F, Yang B, Li T, et al. HSPB8 over-expression prevents disruption of blood-brain barrier by promoting autophagic flux after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(1): 97-113.
- [40] Fan H, Ding R, Liu W, et al. Heat shock protein 22 modulates NRF1/TFAM-dependent mitochondrial biogenesis and DRP1-sparked mitochondrial apoptosis through AMPK-PGC1alpha signaling pathway to alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101856.
- [41] 周洁, 曾晓云, 罗志秀, 等. 丹红注射液对沙鼠前脑缺血再灌注后脑组织的神经保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(3): 255-257, 261.
- [42] Lu T, Zou Y, Zhou X, et al. The mechanism on phosphorylation of Hsp20Ser16 inhibit GA stress and ER stress during OGD/R[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213410.

(本文编辑:唐颖馨)