

热休克蛋白在脊髓损伤中的研究进展

贺学岗^{1,2}, 张广智^{1,2}, 马占军^{1,2}, 高一诚^{1,2}, 郭旭东^{1,2}, 康学文^{1,2*}

(1. 兰州大学第二医院 骨科, 中国甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学, 中国甘肃 兰州 730030)

摘要: 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可造成损伤平面以下神经功能障碍,严重影响患者的生活质量。热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是机体受到应激后保护细胞或组织,使其免受进一步伤害的重要分子之一,在脊髓损伤后表达升高,并通过促进血管生成、抑制炎症反应、抑制神经元凋亡、抗氧化应激等作用减缓脊髓损伤的进一步加重。本文主要就脊髓损伤后热休克蛋白的产生及其作用机制的研究进展进行综述,为后续相关研究提供参考。

关键词: 脊髓损伤(SCI); 热休克蛋白(HSPs); 继发性脊髓损伤; 作用机制

中图分类号: Q71, R744.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)04-0339-06

Research Progresses of Heat Shock Proteins in Spinal Cord Injury

HE Xue-gang^{1,2}, ZHANG Guang-zhi^{1,2}, MA Zhan-jun^{1,2}, GAO Yi-cheng^{1,2},
GUO Xu-dong^{1,2}, KANG Xue-wen^{1,2*}

(1. Department of Orthopaedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China; 2. Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

Abstract: Spinal cord injury (SCI) can cause neurological dysfunction below the injury level, which seriously affects the patient's quality of life. Heat shock proteins (HSPs) are one kind of the important molecules that protect cells or tissues from further injury after stress in the body. The expression of HSPs is increased after spinal cord injury, and the proteins can slow down further aggravation of spinal cord injury by promoting angiogenesis and inhibiting inflammatory response, neuron apoptosis and oxidative stress. Herein, the production and function mechanisms of HSPs after spinal cord injury are reviewed to provide reference for the related research in the future.

Key words: spinal cord injury (SCI); heat shock proteins (HSPs); secondary spinal cord injury; mechanism
(*Life Science Research*, 2020, 24(4): 339~344)

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)通常是由外力作用于脊柱导致椎体骨折或移位造成的^[1],可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指外力导致的碎骨片、椎间盘或韧带等持续压迫或撕裂脊髓组织^[2];继发性损伤包括原发性损伤所引起的炎症反应、组织水肿、电解质紊乱、自由基形成、脂质过氧化、神经元凋亡和兴奋性毒性神经递

质的积累等^[3]。目前关于SCI的治疗策略除手术解除压迫外,主要是限制继发性损伤的发生发展。

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是一类在生物体内广泛存在的具有多种功能且高度保守的蛋白质^[4]。当机体处于高温、炎症、缺血或氧化应激等状态时,HSPs作为保护细胞和组织免受进一步伤害的重要分子而大量合成^[5]。在细胞内,HSPs

收稿日期: 2020-02-26; 修回日期: 2020-04-12

基金项目: 脊柱疾患疼痛机制研究及治疗甘肃省国际科技合作基地项目(甘科外[2017]2号-34); 国家自然科学基金资助项目(81371230); 兰州大学第二临床医学院萃英学子科研培育计划(CYXZ2020-02)

作者简介: 贺学岗(1994—),男,陕西子长人,硕士研究生;*通信作者: 康学文(1969—),男,甘肃兰州人,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事脊髓损伤机制研究, Tel: 0931-8943702, E-mail: ery_kangxw@lzu.edu.cn。

主要分布于细胞质、细胞核、线粒体及内质网中,可以促进蛋白质二级和三级结构的形成,参与修复或清除受损变性的蛋白质,并介导信号传导、细胞凋亡、炎症反应及氧化应激等病理生理过程^[6]。近年来研究发现,HSPs在继发性脊髓损伤阶段起着重要的保护作用,故本文对HSPs在脊髓损伤领域的研究进展予以综述,为后续相关研究提供参考。

1 热休克蛋白概述

1962年,Ritossa首次在果蝇唾液腺中发现HSPs,然而直到1986年,人们才逐渐了解其功能,并提出分子伴侣这一概念,它是指一类具有相同功能但序列不同的多肽,可以帮助其他蛋白质正确折叠和组装^[7-9]。HSPs是生物体在应激后高表达的蛋白质之一,生理条件下其在细胞内表达相对较低,占总蛋白质含量的5%~10%,然而在应激情况下其表达可增至15%^[10]。HSPs的相对分子质量在15~110 kD,根据相对分子质量的大小可将其分为以下几类:大分子HSP家族(100~110 kD)、HSP90家族(83~90 kD)、HSP70家族(66~78 kD)、HSP60家族、HSP40家族、HSP20家族(15~30 kD)及泛素等^[11]。其中,研究最多的是HSP70,它是对应激最敏感的HSPs,具有两个结构域,在稳定蛋白质、信号传导、细胞凋亡、炎症及氧化应激等生理病理过程中起着重要的调控作用^[12]。

2 热休克蛋白与脊髓损伤

继发性脊髓损伤在原发性损伤发生后的几分钟内开始,可持续数周或数月,引起病变部位及周围脊髓组织的进行性损伤^[13]。Allen等^[14]在1911年首次提出脊髓的继发性损伤这一概念。他在研究狗的脊髓损伤时发现,手术清除创伤后的血肿可以改善神经功能,故推测在坏死的出血性损伤中存在一些生化因素会对脊髓造成进一步的损伤,即继发性脊髓损伤。当然,脊髓损伤后机体也可产生一些保护性分子,促进其神经功能的恢复。相关研究表明,脊髓损伤后HSPs表达升高,并在继发性脊髓损伤阶段发挥着保护受损神经元的关键作用^[12]。

2.1 脊髓损伤后热休克蛋白的诱发因素

HSPs在生理情况下表达较低,当机体处于应激状态时作为保护性分子大量表达^[15]。其表达主要由热休克转录因子(heat shock transcription fac-

tors, HSFs)介导。HSFs通过其氨基末端结构域与HSPs编码基因5'端启动子中的热休克元件(heat shock element, HSE)序列特异性结合来调控HSPs的表达^[16],其中HSF1是调节HSPs表达的必要因子。在生理条件下HSF1与HSPs结合,当细胞处于应激状态时两者相互脱离,HSPs发挥作用,而游离的HSF1被蛋白激酶C磷酸化并转移到细胞核内形成活化的三聚体,活化的三聚体与HSE结合从而生成更多的HSPs^[17]。脊髓损伤后机体产生的神经酰胺、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及错误折叠的蛋白质等可以通过活化HSFs诱导HSPs的表达。

2.1.1 神经酰胺

神经酰胺是一种结构简单的鞘脂,由长度不等的脂肪酸与鞘氨醇的氨基缩合而成,是细胞膜的结构成分之一^[18]。神经酰胺可以作为信号分子,将细胞外压力转化为细胞内信号^[19]。静息细胞细胞膜中的神经酰胺水平较低,当受到应激(如SCI)时可显著增多^[20]。在丝氨酸残基、乙酰转移酶及调节蛋白作用下,神经酰胺可以将HSFs磷酸化,启动HSPs的转录^[21]。Han等^[22]研究显示,Malme-3M黑色素瘤细胞经神经酰胺作用后,其HSP70的表达明显升高,这提示神经酰胺可以促进HSPs的产生。脊髓损伤后,神经元及胶质细胞等细胞的细胞膜骨架遭到破坏,神经酰胺大量表达,进而激活HSFs,促进HSPs的产生。

2.1.2 活性氧

ROS主要由细胞内线粒体产生,包括超氧阴离子($O_2\cdot^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($\cdot OH$)和一氧化氮(NO)等,是细胞氧化代谢的副产物,正常情况下与体内抗氧化剂处于平衡状态^[23]。在氧化磷酸化过程中,线粒体消耗了细胞90%左右的氧气(O_2);当线粒体功能发生障碍时,电子能与更多的 O_2 结合产生ROS^[24]。脊髓损伤后,线粒体结构被破坏,功能发生障碍,ROS生成增加。此外,小胶质细胞、巨噬细胞及中性粒细胞也参与了ROS生成^[25]。相关研究表明, H_2O_2 可以直接激活HSF1,从而促进HSP70和HSP90的mRNA表达^[25]。Ahn等^[26]研究表明,ROS可以体外激活HSFs,HSF1通过 H_2O_2 的氧化而被多聚化,并与DNA结合,进一步促进HSPs表达。

2.1.3 蛋白质的错误折叠

内质网是蛋白质合成与折叠的场所,SCI可引起内质网功能紊乱,导致蛋白质折叠错误。此

外,脊髓损伤后增加的 ROS 也可以诱导蛋白质错误折叠。蛋白质的错误折叠和聚集可以导致神经毒性累积,并引发炎症反应和细胞凋亡。正常情况下,细胞可以通过蛋白酶体及自噬系统将错误折叠的蛋白质清除^[27],当机体不能及时清除时就会诱导 c-Jun 氨基端激酶 2 (c-Jun N-terminal kinase 2, JNK2)活化,活化的 JNK2 可以使 HSF1 磷酸化,并激活 HSF1 和 HSF2 的转录活性,从而促进 HSPs 的表达^[28-29]。

2.2 热休克蛋白在脊髓损伤后的保护作用

2.2.1 分子伴侣作用

HSPs 作为分子伴侣,可以促进蛋白质的正确折叠,同时也可以清除错误折叠的蛋白质。HSPs 可以与核糖体上新生肽链的疏水氨基酸短序列结合,防止新生肽链在完全合成之前错误折叠,并能阻止相邻肽链上疏水氨基酸间因相互作用而发生的聚集,促进蛋白质的正确折叠。泛素可通过与错误折叠的蛋白质相结合而使其泛素化,进而使其被蛋白酶体识别并降解。SCI 可导致蛋白质聚集体的错误折叠和积累。Cuesta 等^[30]证明 HSP27 可以作为细胞蛋白质合成的抑制剂;他们发现, HSP27 与一种被称为 eIF4G 的转录起始因子相互作用,并阻止 eIF4G 因子启动翻译,而 eIF4G 是大多数细胞 RNA 转译所必需的。这种相互作用可能是一种保护机制,从而进一步限制蛋白质在应激条件下错误折叠的积累。在细胞内,细胞骨架的主要功能是维持细胞的正常结构和生长, HSP27 可与细胞骨架肌动蛋白微丝结合,从而稳定细胞骨架结构,防止其解体。这可能是对细胞环境变化的适应性反应^[31]。

2.2.2 促进血管生成

脊髓损伤后,大的血管如脊髓前动脉通常保持完整,而较小的髓内血管和毛细血管则容易受损,导致白细胞和红细胞外渗,进而导致炎症、脊髓能量供应不足、缺氧和随后的细胞线粒体功能障碍^[32]。研究表明, HSPs 参与了脊髓损伤后新生血管的形成。一项基于内皮细胞的体外研究发现, HSP27 与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有着复杂的相互作用。细胞应激后, VEGF 通过激活应激活化蛋白激酶 2 (stress-activated protein kinase 2, SAPK2)/p38 途径促进 HSP27 的磷酸化,从而使细胞骨架重组和内皮细胞迁移,促进血管新生^[33]。此外, HSP27 的磷酸化减少了细胞外 HSP27 的释放,而细胞外的

HSP27 可以与 VEGF 结合,阻止 VEGF 的表达^[34]。HSP27 也可以通过与内皮细胞上 Toll 样受体 3 的结合增强细胞内 VEGF 的表达^[35]。因此, HSPs 通过与 VEGF 相互作用,促进脊髓损伤后新生血管的形成。

2.2.3 抑制炎症反应

脊髓损伤后小胶质细胞、T 细胞和星形胶质细胞激活并向损伤部位趋化聚集,同时它们合成并释放的炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TGF- β 、IL-8 等)迅速增多,加重神经元的凋亡和血脊髓屏障的破坏,导致脊髓组织进一步损伤^[36]。Kim 等^[37]在大鼠自身免疫性脑脊髓炎模型中发现,体外应用的 HSP27 具有抗炎作用。在巨噬细胞中, HSP27 可以通过上调核转录抑制因子来抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)的表达,进而阻止巨噬细胞的活化^[38]。在单核细胞中,沉默 HSP27 可以使 IL-1 的表达增多,这表明 HSP27 可以通过抑制单核细胞表达 IL-1 来抑制炎症反应^[39]。Chamney 等^[40]研究表明,小鼠脊髓损伤后, HSP70 的上调可以显著降低肌肉中 IL-6 和 TNF- α 的表达。Huan 等^[41]发现,宝珍丸可以诱导 HSP27 的表达,从而降低 SCI 大鼠 Treg 细胞比例,进一步减少 TGF- β 的表达。因此,脊髓损伤后活化的 HSPs 可通过抑制炎症因子的表达减缓脊髓组织的进一步受损。

2.2.4 抑制细胞凋亡

脊髓损伤后可以通过激活多个信号通路引起细胞凋亡。胱天蛋白酶(caspase)在细胞凋亡过程中起着关键作用,其在细胞内以非活性前体酶原的形式存在。凋亡启动后,线粒体膜间隙的细胞色素 c 穿过线粒体膜到达胞质,与 dATP 和凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptosis protease-activating factor-1, Apaf1)形成凋亡体,凋亡体募集 pro-caspase-9 并将其激活,活化的 caspase-9 通过自身的 caspase 级联反应激活 caspase-3 和 caspase-7,进而使蛋白质水解,导致细胞凋亡。此外,细胞外的损害因子(如 TNF- α 等)可与细胞膜表面受体结合并募集胞内的 Mort1 (一种死亡域蛋白)形成复合体,激活 caspase-8,进而激活 caspase-3,引起细胞凋亡^[3]。研究表明,海藻糖可以通过上调 HSP27 和 HSP70 抑制细胞色素 c 的释放,并降低 caspase-3 的表达,从而起到保护脊髓的作用,使其免受损伤^[42]。在线粒体外, HSP70 与 Apaf1 结合,从而阻止 pro-caspase-9 募集到凋亡小体^[15]。此

外, HSP70 还可以通过结合肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 1 和 2 (TNF-related apoptosis inducing ligand-receptor 1/2, TRAIL-R1/2)来阻止细胞凋亡^[43]。Bcl-2 家族蛋白中的 Bcl-2 是细胞凋亡的负调控因子, 它可以阻断细胞色素 c 和凋亡诱导因子在线粒体的释放。在神经元缺血的模型中, HSP70 可通过增加 Bcl-2 的水平抑制凋亡^[44]。Chang 等^[45]通过运动预处理 SCI 大鼠发现, 受损的脊髓灰质中神经元和星形胶质细胞可以通过过表达 HSP72 来抑制凋亡, 促进 SCI 大鼠神经功能恢复。

2.2.5 抗氧化应激作用

如前所述, 脊髓损伤后神经元和胶质细胞线粒体功能的丧失, 以及小胶质细胞和中性粒细胞的激活, 使得 ROS 产生增加。而 ROS 的积累能够分解蛋白质、过氧化脂质和损伤 DNA, 进而诱发神经元凋亡^[46]。相关研究表明, HSP70 能够促进抗氧化剂过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等的表达。在胶质细胞中, HSP70 的过表达可以使细胞免受葡萄糖剥夺和 H₂O₂ 的损伤, 这与谷胱甘肽的产生增加有关^[47]。Wang 等^[48]研究发现, 采用低频脉冲电磁场治疗 SCI 大鼠时可以上调 HSP70 的表达, 并能增加过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的产生, 降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 ROS 的水平。此外, HSP70 可以阻止 ROS 诱发的 DNA 碎片化, 保护细胞使其免受 H₂O₂ 诱导的氧化应激^[45]。因此, 脊髓损伤后 HSPs 表达增加可以通过促进抗氧化剂蛋白质的产生和阻止 DNA 碎片化等来提高脊髓神经元的抗氧化应激能力。

2.3 热休克蛋白治疗脊髓损伤的研究现状

近年来, 国内外学者在通过诱导 HSPs 产生来治疗 SCI 方面进行了大量研究。如上所述, Huan 等^[41]发现, 宝珍丸可以通过诱导 HSP27 的表达来抑制脊髓损伤后的炎症反应。Nasouti 等^[42]研究表明, 海藻糖可以通过上调 HSP27 和 HSP70 的表达抑制神经元凋亡。Chang 等^[45]通过运动预处理 SCI 大鼠发现, 过表达 HSP72 能够抑制星形胶质细胞和神经元凋亡。此外, Tanabe 等^[49]发现, 苦参碱可以直接激活细胞外 HSP90, 进而促进急性 SCI 小鼠轴突的生长和功能恢复。Huang 等^[50]研究表明, 高压氧治疗可以促进 HSP32 的表达, 进而增加大鼠原代脊髓神经元抵抗氧化或糖氧剥夺损伤的能力。总的来讲, 虽然 HSPs 在 SCI 治疗

方面的研究已经取得了一些进展, 但由于 HSPs 保护机制的多样性和 SCI 疾病的复杂性, 当前诱导 HSPs 产生的机制并不是十分清楚。因此, 探索 HSPs 产生及作用的深层机制, 并研发 HSPs 诱导效率高、毒副作用小、经济成本低的药物将是今后研究的重要方向。

3 展望

综上所述, HSPs 与脊髓损伤后神经功能的恢复密切相关。脊髓损伤后, HSPs 作为保护性分子表达增高, 发挥分子伴侣、促进血管生成、抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、抗氧化应激等作用, 从而减缓脊髓损伤的进一步加重, 这为基于 HSPs 治疗 SCI 提供了一条新的思路。现阶段, 如何诱导脊髓损伤后 HSPs 的表达, 进而促进神经功能的恢复是 SCI 领域的研究热点之一。虽然有关药物、运动、高压氧等诱导 HSPs 表达的研究已有一定的进展, 但仍未有临床应用的报道。因此, 探索促进 HSPs 表达的机制及其对 SCI 的保护机理仍是今后研究的重点。

参考文献(References):

- [1] HODLER J, KUBIK-HUCH R A, VON SCHULTHESS G K, *et al.* Diseases of the Brain, Head and Neck. Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging[M]. Milan: Springer, 2020: 231–240.
- [2] AHUJA C S, WILSON J R, NORI S, *et al.* Traumatic spinal cord injury[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3: 17018.
- [3] ALIZADEH A, DYCK S M, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10: 282.
- [4] CHEBOTAREVA N, BOBKOVA I, SHILOV E. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy[J]. Cell Stress & Chaperones, 2017, 22(3): 319–343.
- [5] PAUL I, PRISCILLA M, BABATUNJI O, *et al.* Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer[J]. Pharmaceuticals, 2017, 11(1): 2–18.
- [6] LINDQUIST S, CRAIG E A. The heat-shock proteins[J]. Annual Review of Genetics, 1988, 22: 631–677.
- [7] PELHAM H R. Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins[J]. Cell, 1986, 46(7): 959–961.
- [8] HARTL F U, BRACHER A, HAYER-HARTL M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis[J]. Nature, 2011, 475(7356): 324–332.
- [9] MOGK A, BUKAU B, KAMPINGA H H. Cellular handling of protein aggregates by disaggregation machines[J]. Molecular Cell, 2018, 69(2): 214–226.

- [10] MILLAR N L, MURRELL G A C. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators[J]. *Mediators of Inflammation*, 2012, 2012: 436203.
- [11] FRANKLIN T B, KRUEGER-NAUG A M, CLARKE D B, *et al.* The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2005, 21(5): 379–392.
- [12] REDDY S J, LA MARCA F, PARK P. The role of heat shock proteins in spinal cord injury[J]. *Neurosurgical Focus*, 2008, 25(5): E4.
- [13] OYINBO C A. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade[J]. *Acta Neurobiologicae Experimentalis*, 2011, 71(2): 281–299.
- [14] ALLEN A R. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column[J]. *Journal of the American Medical Association*, 1911, LVII(11): 878–880.
- [15] KIM J Y, KIM J W, YENARI M A. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury[J]. *Neuroscience Letters*, 2020, 715: 134642.
- [16] SOTTILE M L, NADIN S B. Heat shock proteins and DNA repair mechanisms: an updated overview[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2018, 23(3): 303–315.
- [17] PENKE B, BOGÁR F, CRUL T, *et al.* Heat shock proteins and autophagy pathways in neuroprotection: from molecular bases to pharmacological interventions[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(1): 325.
- [18] VENTURA A E, MESTRE B, SILVA L C. Ceramide domains in health and disease: a biophysical perspective[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1159: 79–108.
- [19] KIM H J, HWANG N R, LEE K J. Heat shock responses for understanding diseases of protein denaturation[J]. *Molecules and Cells*, 2007, 23(2): 123–131.
- [20] JONES Z B, REN Y. Sphingolipids in spinal cord injury[J]. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 2016, 8(2): 52–69.
- [21] GARBUZ D G. Regulation of heat shock gene expression in response to stress[J]. *Molekuliarnaia Biologiya*, 2017, 51(3): 400–417.
- [22] HAN W S, YOO J Y, YOUN S W, *et al.* Effects of C2-ceramide on the Malme-3M melanoma cell line[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2002, 30(1): 10–19.
- [23] AHUJA C S, NORI S, TETREAUULT L, *et al.* Traumatic spinal cord injury—repair and regeneration[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S9–S22.
- [24] JIA Z, ZHU H, LI J, *et al.* Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(4): 264–274.
- [25] DRIEDONKS N, XU J, PETERS J L, *et al.* Multi-level interactions between heat shock factors, heat shock proteins, and the redox system regulate acclimation to heat[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2015, 6: 999.
- [26] AHN S G, THIELE D J. Redox regulation of mammalian heat shock factor 1 is essential for Hsp gene activation and protection from stress[J]. *Genes & Development*, 2003, 17(4): 516–528.
- [27] RUBINSZTEIN D C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration[J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 780–786.
- [28] KIM D, KIM S H, LI G C. Proteasome inhibitors MG132 and lactacystin hyperphosphorylate HSF1 and induce hsp70 and hsp27 expression[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 254(1): 264–268.
- [29] PARK J, LIU A Y. JNK phosphorylates the HSF1 transcriptional activation domain: role of JNK in the regulation of the heat shock response[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2001, 82(2): 326–338.
- [30] CUESTA R, LAROIA G, SCHNEIDER R J. Chaperone Hsp27 inhibits translation during heat shock by binding eIF4G and facilitating dissociation of cap-initiation complexes[J]. *Genes & Development*, 2000, 14(12): 1460–1470.
- [31] GUAY J, LAMBERT H, GINGRAS-BRETON G, *et al.* Regulation of actin filament dynamics by p38 map kinase-mediated phosphorylation of heat shock protein 27[J]. *Journal of Cell Science*, 1997, 110(Pt 3): 357–368.
- [32] VENKATESH K, GHOSH S K, MULLICK M, *et al.* Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. *Cell and Tissue Research*, 2019, 377(2): 125–151.
- [33] SAWADA J, LI F, KOMATSU M. R-Ras inhibits VEGF-induced p38MAPK activation and HSP27 phosphorylation in endothelial cells[J]. *Journal of Vascular Research*, 2015, 52(5): 347–359.
- [34] LEE Y J, LEE H J, CHOI S H, *et al.* Soluble HSPB1 regulates VEGF-mediated angiogenesis through their direct interaction[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 229–242.
- [35] THURINGER D, JEGO G, WETTSTEIN G, *et al.* Extracellular HSP27 mediates angiogenesis through Toll-like receptor 3[J]. *FASEB Journal*, 2013, 27(10): 4169–4183.
- [36] 徐保平, 姚敏, 王晓涛, 等. 巨噬细胞极化在脊髓损伤中的作用机制[J]. *中国骨伤(XU Bao-ping, YAO Min, WANG Xiao-tao, et al. Mechanism of macrophage polarization on spinal cord injury[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology)*, 2018, 31(1): 88–92.
- [37] KIM H, MOON C, AHN M, *et al.* Heat shock protein 27 up-regulation and phosphorylation in rat experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Brain Research*, 2009, 1304: 155–163.
- [38] YOU W, MIN X, ZHANG X, *et al.* Cardiac-specific expression of heat shock protein 27 attenuated endotoxin-induced cardiac dysfunction and mortality in mice through a PI3K/Akt-dependent mechanism[J]. *Shock*, 2009, 32(1): 108–117.
- [39] HADADI E, ZHANG B, BAIDŽAJEVAS K, *et al.* Differential IL-1 β secretion by monocyte subsets is regulated by Hsp27 through modulating mRNA stability[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 39035.
- [40] CHAMNEY C, GODAR M, GARRIGAN E, *et al.* Effects of glutamine supplementation on muscle function and stress responses in a mouse model of spinal cord injury[J]. *Experimental Physiology*, 2013, 98(3): 796–806.
- [41] HUAN Y, HE Y, LIU B, *et al.* Zhenbao Pill reduces the percentage of Treg cells by inducing HSP27 expression[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 96: 818–824.

- [42] NASOUTI R, KHAKSARI M, MIRZAEI M, *et al.* Trehalose protects against spinal cord injury through regulating heat shock proteins 27 and 70 and caspase-3 genes expression[J]. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2019, 2019: 20180225.
- [43] GUO F, SIGUA C, BALI P, *et al.* Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl-mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells[J]. *Blood*, 2005, 105(3): 1246-1255.
- [44] KELLY S, YENARI M A. Neuroprotection: heat shock proteins[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2002, 18(Suppl. 2): S55-S60.
- [45] CHANG C K, CHOU W, LIN H J, *et al.* Exercise preconditioning protects against spinal cord injury in rats by upregulating neuronal and astroglial heat shock protein 72[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(10): 19018-19036.
- [46] MUÑOZ Y, PAULA-LIMA A C, NÚÑEZ M T. Reactive oxygen species released from astrocytes treated with amyloid beta oligomers elicit neuronal calcium signals that decrease phospho-Ser727-STAT3 nuclear content[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 117: 132-144.
- [47] XU L, GIFFARD R G. HSP70 protects murine astrocytes from glucose deprivation injury[J]. *Neuroscience Letters*, 1997, 224(1): 9-12.
- [48] WANG C, LIU Y, WANG Y, *et al.* Low-frequency pulsed electromagnetic field promotes functional recovery, reduces inflammation and oxidative stress, and enhances HSP70 expression following spinal cord injury[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19(3): 1687-1693.
- [49] TANABE N, KUBOYAMA T, TOHDA C. Matrine promotes neural circuit remodeling to regulate motor function in a mouse model of chronic spinal cord injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2019, 14(11): 1961-1967.
- [50] HUANG G, XU J, XU L, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against oxidative injury and oxygen-glucose deprivation by up-regulating heat shock protein 32 in rat spinal neurons[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85967.

(上接第 274 页)

- [7] 程立子, 王冬娥, 叶贵诚, 等. 同型半胱氨酸及 C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病关系分析[J]. *国际检验医学杂志(CHENG Li-zhi, WANG Dong-e, YE Gui-cheng, et al. Association between homocysteine and C677T polymorphism with gestational diabetes mellitus[J]. International Journal of Laboratory Medicine)*, 2016, 37(6): 736-737.
- [8] 高永海, 邸文治, 张瀚文, 等. 沧州地区 MTHFR 基因多态性与妊娠期高血压相关性的研究[J]. *中国优生与遗传杂志(GAO Yong-hai, DI Wen-zhi, ZHANG Han-wen, et al. Study of the MTHFR gene polymorphisms with pregnancy-induced hypertension in Cangzhou[J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity)*, 2018, 26(11): 28-29, 38.
- [9] 贺宪民, 张群, 杨琦, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性研究[J]. *中国计划生育学杂志(HE Xian-min, ZHANG Qun, YANG Qi, et al. Study on the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphism[J]. Chinese Journal of Family Planning)*, 2010, 18(1): 13-18.
- [10] 裴丽君, 朱慧萍, 沈婉英, 等. 中国汉蒙两族人群 MTHFR 基因热敏感性多态性分布的比较[J]. *遗传(PEI Li-jun, ZHU Hui-ping, SHEN Wan-ying, et al. Comparing the distribution of genetic polymorphism of MTHFR thermolabile between Mongolian population and Hans of China[J]. Hereditas)*, 2000, 22(6): 369-371.
- [11] 席晓娥, 鲁衍强, 付敏, 等. 新疆阿克苏地区汉族和维吾尔族女性 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. *中国妇幼保健(XI Xiao-e, LU Yan-qiang, FU Min, et al. Study on the distribution of MTHFR and MTRR gene polymorphisms among Han women and Uyghur women in Aksu Prefecture of Xinjiang[J]. Maternal and Child Health Care of China)*, 2019, 34(6): 1313-1316.
- [12] 向劲松, 鲁衍强, 景正全, 等. 宜昌市宜都地区汉族女性叶代谢相关基因多态性研究[J]. *中国妇幼保健(XIANG Jing-song, LU Yan-qiang, JING Zheng-quan, et al. Study on polymorphisms of folate metabolism-related genes among Han women in Yidu region of Yichang City[J]. Maternal and Child Health Care of China)*, 2019, 34(2): 381-384.
- [13] 郭晓玲, 鲁衍强, 杨兴坤, 等. 佛山市汉族人群叶酸代谢通路关键酶基因 MTHFR C677T 多态性分布特征调查[J]. *实用预防医学(GUO Xiao-ling, LU Yan-qiang, YANG Xing-kun, et al. Distribution characteristics of single nucleotide polymorphisms of folic acid metabolism pathway key enzyme gene MTHFR C677T among the Han population in Foshan City[J]. Practical Preventive Medicine)*, 2019, 26(3): 290-292.
- [14] 从玉英, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 淄博市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. *现代妇产科进展(CONG Yu-ying, LU Yan-qiang, RUI Xin-yi, et al. Study on the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphism among the Han women in Zibo City[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology)*, 2012, 21(10): 779-781.
- [15] 卢光荣, 鲁衍强, 马少杰, 等. 新乡市汉族孕龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性研究[J]. *河南医学研究(LU Guang-rong, LU Yan-qiang, MA Shao-jie, et al. Polymorphisms of MTHFR and MTRR gene among the Han gestational age women in Xinxiang City[J]. Henan Medical Research)*, 2014, 23(7): 7-10.
- [16] 顾小红, 鲁衍强, 路广平, 等. 河北省廊坊市汉族女性 MTHFR 及 MTRR 基因多态性调查[J]. *中国妇幼保健(GU Xiao-hong, LU Yan-qiang, LU Guang-ping, et al. Investigation on MTHFR and MTRR gene polymorphisms among the women of Han nationality in urban area of Langfang City, Hebei Province[J]. Maternal and Child Health Care of China)*, 2018, 33(18): 4221-4223.