

本文引用: 邹婷婷, 侯经远, 钟志雄. HSPB1 调节炎症反应在动脉粥样硬化作用机制及靶向治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(1): 65-72. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.01.009.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-01-0065-08

· 文献综述 ·

HSPB1 调节炎症反应在动脉粥样硬化作用机制及靶向治疗的研究进展

邹婷婷¹, 侯经远^{1,2}, 钟志雄^{1,2}

1. 汕头大学医学院附属梅州医院, 2. 梅州市人民医院心血管病研究所, 广东省梅州市 514031

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症性疾病,持续存在的炎症反应是驱动斑块形成与发展的重要机制。热休克蛋白家族 B 成员 1(HSPB1)属于小分子热休克蛋白家族,作为一种分子伴侣,在多种细胞和组织中广泛表达。HSPB1 的表达受热休克转录因子 1(HSF1)调控,HSF1 通过与热休克元件(HSE)结合直接激活其转录。近年来研究表明,HSPB1 在 As 进程中发挥重要作用,主要通过调控炎症因子表达、影响脂质代谢及调控细胞程序性死亡等途径,抑制斑块炎症反应,从而发挥抗 As 的作用。本综述系统阐述了 HSPB1 通过多种方式抑制炎症反应以调控 As 进展的机制,并进一步梳理了靶向干预 HSPB1 的抗 As 治疗策略,包括特异性激动剂的开发以及纳米药物递送系统(NDDS)的创新应用,以期为 As 的预防和治疗提供新的理论依据和治疗方向。

[关键词] 动脉粥样硬化; 热休克蛋白家族 B 成员 1; 炎症反应; 靶向治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in HSPB1-mediated inflammatory regulation and targeted therapeutic strategies in atherosclerosis

ZOU Tingting¹, HOU Jingyuan^{1,2}, ZHONG Zhixiong^{1,2}

1. Meizhou Hospital Affiliated to Shantou University Medical College, 2. Cardiovascular Disease Institute, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease, in which persistent inflammation serves as a key mechanism driving plaque formation and progression. Heat shock protein family B member 1 (HSPB1), a member of the small heat shock protein family, functions as a molecular chaperone and is widely expressed in various cells and tissues. The expression of HSPB1 is regulated by heat shock factor 1 (HSF1), which directly activates its transcription by binding to the heat shock element (HSE). Recent studies have revealed that HSPB1 plays an important role in the progression of atherosclerosis, primarily by modulating the expression of inflammatory factors, influencing lipid metabolism, and regulating programmed cell death, thereby attenuating plaque inflammation and exerting anti-atherosclerotic effects. This review systematically elaborates on the mechanisms by which HSPB1 suppresses inflammatory responses to modulate the progression of As, and further summarizes HSPB1-targeted therapeutic strategies for atherosclerosis, including the development of specific agonists and innovative applications of nano-drug delivery system (NDDS), aiming to provide new theoretical foundations and therapeutic directions for the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; heat shock protein family B member 1; inflammation; targeted treatment

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内的首要致死原因,其发病率和死亡率逐年攀升^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种

CVD 的共同病理基础,而慢性炎症反应在其发生与发展中发挥重要作用^[2-3]。热休克蛋白家族 B 成员 1(heat shock protein family B member 1, HSPB1)又称

[收稿日期] 2025-02-28

[修回日期] 2025-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82002216);广东省基础与应用基础研究基金项目(2024A1515010857)

[作者简介] 邹婷婷,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化分子机制,E-mail:13126171618@163.com。通信作者钟志雄,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化分子机制,E-mail:zhongzhixiong@mzrmmy.com。

HSP27(人)或HSP25(小鼠),属于小分子热休克蛋白(small heat shock protein, sHSP)家族,是一种不依赖三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的分子伴侣^[4]。近年来研究表明,HSPB1主要通过调节炎症因子分泌、拮抗氧化应激以及调控细胞程序性死亡等途径,在As进程中发挥重要作用。本文系统综述HSPB1的结构特点、其在炎症调控中的作用机制以及针对HSPB1的靶向治疗策略,旨在为As特异性抗炎治疗提供新思路。

1 炎症反应与As

炎症反应在As的发生与发展中发挥着重要作用。血管内皮屏障功能障碍是As的始动环节,高血压和糖尿病等危险因素损伤内皮后,内皮表面黏附分子表达上调、趋化因子释放增多,从而促进单核-巨噬细胞浸润。随后,沉积于血管内皮下的低密度脂蛋白被氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,同时释放多种促炎因子,加剧局部炎症反应,促进As斑块形成。目前,调脂和抗血小板治疗是As临床管理的主要方法,但即便在高强度他汀类药物作用下,患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的风险仍较高,大量患者存在“残余炎症风险”。因此,靶向炎症通路的干预措施有望成为As治疗的重要补充策略^[5]。秋水仙碱是首款获美国食品药品监督管理局批准的治疗CVD的抗炎药物。研究表明,其可抑制炎症小体活性及白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)表达,减少中性粒细胞的趋化与黏附,从而发挥抗炎抗As作用^[6]。近年来,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂作为一种新型调脂药物受到广泛关注,亦被发现可减少循环单核细胞数量,调节炎症因子释放及趋化因子表达,发挥抗炎作用^[7]。此外,潜能未定克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)已被证实为CVD的独立危险因素,其相关基因突变可增强单核-巨噬细胞的促炎活性,诱导炎症因子表达,加速As进展^[8]。综上所述,靶向炎症的干预策略有望成为防治As的新途径,具有重要的研究价值,值得进一步深入研究与临床验证。

2 HSPB1的结构与功能

HSPB1是目前研究最为广泛的sHSP之一,其

分子结构包含疏水性的N端结构域(N-terminal domain, NTD)、保守的 α -晶体结构域(α -crystallin domain, ACD)以及可变的C端结构域(C-terminal domain, CTD)三个特征性结构域,其中NTD含有WDPF基序。热休克转录因子1(heat shock factor 1, HSF1)通过与热休克元件(heat shock element, HSE)结合,调控HSPB1的转录表达^[9]。此外,HSPB1含Ser-15、Ser-78和Ser-82三个特异性磷酸化位点(图1)。研究表明,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路能够动态调节HSPB1的磷酸化状态,并介导其构象转换:在去磷酸化状态下,HSPB1形成寡聚体,发挥分子伴侣功能;而磷酸化修饰则促使其解离为二聚体,进而参与细胞骨架重塑及应激颗粒的形成^[10]。由此可见,HSPB1凭借其特定的结构域组成及磷酸化调控机制,在细胞应激响应及蛋白质稳态维持中发挥重要作用,这为进一步研究其生物学功能及开发靶向调控策略提供了重要依据。



图1. HSPB1蛋白序列基本信息

Figure 1. The basic information on the HSPB1 protein sequence

3 HSPB1在As中的作用

3.1 调节炎症因子分泌

HSPB1通过动态平衡炎症因子的分泌抑制过度炎症反应。Salari等^[11]研究发现,重组HSPB1可促进核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor κ B α , I κ B α)降解,激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,从而促进IL- 1β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达。另外,Ogbodo等^[12]研究发现,HSPB1对炎症因子分泌的调控作用与细胞活化状态密切相关:HSPB1通过与白细胞表面受体结合,促进活化巨噬细胞分泌促炎因子,而在静息巨噬细胞中则促进抗炎因子的分泌。进一步研究揭示,磷酸化的HSPB1可与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)相互作用,抑制TLR4信号通路的激活及其下游炎症因子的分泌^[13]。此外,Bi等^[14]研究发现,抑制p38 MAPK信号通路能够降低HSPB1的磷酸化水平,从而减少下游炎症因子的释放。综上可

见,HSPB1 磷酸化在炎症反应中的具体作用机制尚未完全明确,未来可利用磷酸化蛋白组学测序技术,进一步明确其在炎症过程中的作用及其调控机制。

3.2 抑制氧化应激

氧化应激通过诱导活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成,激活炎症反应,驱动 As 的发生发展。HSPB1 可通过多种机制抑制 ROS 生成,保护血管内皮细胞和心肌细胞。研究显示,HSPB1 可上调谷胱甘肽(glutathione,GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶等的表达,增强内源性抗氧化防御能力。此外,它还可通过葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,G6PD)依赖性途径促进还原型 GSH 的生成,维持细胞内氧化还原稳态^[15-16]。侯常苗等^[17]发现,过表达 HSPB1 可通过上调沉默信息调节因子 1(sirtuin 1,SIRT1),抑制过氧化氢诱导的 ROS 爆发。最新研究表明,在氧化应激条件下,HSPB1 通过其 ACD 的 Cys137 残基介导形成具有抗氧化活性的二聚体,并与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1,KEAP1)发生相互作用,从而促进核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)核易位,激活内源性抗氧化应激系统^[18]。此外,HSPB1 还能通过维持线粒体膜电位及作为辅酶 Q9(coenzyme Q9,CoQ9)的分子伴侣,有效抑制线粒体 ROS 的生成^[19]。HSPB1 作为重要的分子伴侣,其通过抑制氧化应激调控炎症反应的具体机制尚未完全明确,未来仍需开展系统性研究,阐明其抗氧化和抗炎协同作用的内在机制。

3.3 调节脂质代谢

脂质沉积和炎症反应是 As 的主要病理特征,而 HSPB1 在脂质代谢过程中可能发挥重要作用。Cuerrier 等^[20]研究发现,过表达 HSPB1 可显著抑制 As 斑块的形成,并减少斑块内的脂质含量。后续研究逐步揭示了其调控机制:例如,HSPB1 可能通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 C ζ (protein kinase C ζ ,PKC ζ)/特异性蛋白 1(specificity protein 1,SP1)信号通路,上调 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1,ABCA1)表达,从而促进胆固醇外排并抑制泡沫细胞形成^[21]。Robichaud 等^[22]研究发现,HSPB1 还可通过分子伴侣功能促进胆固醇外排。此外,HSPB1 可能通过 NF- κ B 信号通路下调清道夫受体 A(scavenger receptor-A,SR-A)的表达,干扰巨噬细胞对乙酰化低密度脂蛋白的结合与

吞噬过程^[23]。另有研究表明,由重组 HSPB1 与抗 HSPB1 IgG 构成的 HSPB1 免疫复合物(HSPB1 immune complex,HSPB1IC)能够与 ox-LDL 竞争性结合 SR-A 和白细胞分化抗原 36(cluster of differentiation 36,CD36),从而抑制 ox-LDL 的摄取^[24]。近年来还发现,HSPB1 可能通过促进脂噬以抑制脂质蓄积^[25]。然而,HSPB1 介导的脂噬作用及其分子伴侣功能在胆固醇外排中的具体机制仍不明确,需进一步深入研究以系统阐明其调控机制。

3.4 调节细胞程序性死亡

3.4.1 调节细胞自噬 自噬是机体通过溶酶体选择性清除受损细胞器与异常蛋白以维持内环境稳态的重要过程。根据发生机制的不同,可分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬;根据自噬底物的差异,又可分为线粒体自噬、内质网自噬及溶酶体自噬等。HSPB1 在自噬调控中起关键作用,研究显示,热应激可上调 HSPB1 表达,促进转录调节因子 ETS 结构域蛋白(ETS-domain containing protein,ELK1)对自噬相关蛋白 7(autophagy related protein 7,ATG7)的转录激活,增强自噬水平。此外,miR-541 可通过与 HSPB1 的 3'非翻译区(3'-untranslated region,3'-UTR)结合,抑制自噬^[26]。目前,多项研究表明 HSPB1 的磷酸化修饰与自噬密切相关。例如,Shen 等^[27]研究发现,磷酸化的 HSPB1 可与信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)相互作用,抑制 STAT3 与蛋白激酶 R(protein kinase R,PKR)形成 STAT3-PKR 复合体,从而促进 PKR 依赖的真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α ,eIF2 α)磷酸化,进一步激活自噬。Chen 等^[28]研究发现,HSPB1 通过促进 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)的磷酸化,上调 Beclin-1 蛋白表达,增强自噬活性,进而延缓 As 斑块进展。最新研究发现,HSPB1 突变后与螯合体 1(sequestosome 1,SQSTM1/p62)的结合增强,可抑制自噬流^[29]。此外,HSPB1 还可与 Bcl-2 相关永生基因 3(Bcl-2-associated athanogene 3,BAG3)结合,协同促进分子伴侣介导的选择性自噬^[30]。

在维持线粒体稳态方面,HSPB1 可通过自噬途径清除功能异常的线粒体,保障能量正常供应。研究发现,细胞核高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box protein B1,HMGB1)可促进 HSPB1 表达,而磷酸化的 HSPB1 通过 PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1,PINK1)/帕金森蛋白

(Parkin)信号通路调控线粒体自噬^[31]。最近一项研究显示,磷酸化 HSPB1 可与神经酰胺合成酶 1 (ceramide synthase 1, CerS1) 结合,抑制神经酰胺的生成,维持线粒体膜电位和 ATP 生成;而敲低 HSPB1 或抑制其磷酸化则会诱导线粒体损伤及致死性线粒体自噬^[32]。近年来,溶酶体功能异常已被视为 As 的重要特征之一,改善溶酶体功能可能成为抑制 As 炎症反应的新策略。自噬可选择性清除受损的溶酶体,在此过程中,P38-MAPK 信号通路被激活,促进 HSPB1 磷酸化,进而维持 SQSTM1 的流动性并促进溶酶体自噬^[33-34]。综上所述,HSPB1 可通过多种途径调控细胞自噬,在抑制炎症反应和延缓 As 进展中发挥重要作用,有望成为 As 预防和治疗的潜在靶点。

3.4.2 抑制细胞凋亡 HSPB1 可以通过多种途径调控细胞凋亡过程。研究表明,HSPB1 可通过抑制死亡结构域相关蛋白 (death domain-associated protein, Daxx) 核质易位及其与凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1) 的相互作用,从而阻断 ASK1 依赖的下游信号通路。此外,HSPB1 的 NTD 能够直接结合 ASK1 的激酶结构域并抑制其活性,进而阻遏 JNK 激酶级联信号通路,最终抑制细胞凋亡^[21]。Havasi 等^[35] 研究发现,HSPB1 能够抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, BAX) 的激活及其向线粒体的转位,减少细胞色素 c (cytochrome c, Cytc) 的释放,从而干扰凋亡小体的形成。此外,HSPB1 还可直接与释放至胞质的 Cytc 结合,阻断其介导的凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptosis protease activating factor-1, APAF-1) 与 Caspase-9 之间的相互作用,抑制 Caspase 活化级联反应^[36]。另外,HSPB1 通过促进胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化,并形成复合体,促进 Bcl-2 相互作用细胞死亡介质 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, BIM) 降解,进而抑制细胞凋亡^[37]。最新研究还发现,HSPB1 可通过调控凋亡相关基因的转录及可变剪切,参与内皮细胞的凋亡、炎症和免疫反应过程^[38]。然而,HSPB1 磷酸化修饰在抑制细胞凋亡中的具体作用机制尚未完全阐明,仍需进一步实验探索。

3.4.3 抑制铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性、由脂质过氧化驱动的细胞死亡形式,与氧化应激密切相关,其主要特征包括细胞内 Fe^{2+} 的异常蓄积及脂质过氧化物的过度累积。HSPB1 被认为是铁死亡的负向调控因子^[39]。研究表明,HSPB1 可通过上

调铁死亡关键调控系统 System XC⁻ 的功能亚基溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 及其伴侣蛋白 SLC3A2 的表达,促进半胱氨酸 (cysteine, Cys) 摄取和 GSH 合成,从而抑制铁死亡。此外,HSPB1 还能与膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 和过氧化物酶体脱氢素 1 (peroxiredoxin 1, PRDX1) 结合,抑制 PRDX1 的磷酸化和 ROS 的产生,拮抗铁死亡进程^[40]。另有研究发现,HSPB1 与 Fe^{2+} 转运相关,其通过抑制转铁蛋白 (transferrin, Tf)、转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 及铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 的表达,减少 Fe^{2+} -Tf 复合物的内吞及 Fe^{2+} 的蓄积,从而阻断 Fenton 反应介导的脂质过氧化^[41]。Zhang 等^[42] 研究发现,HSPB1 可与肉瘤融合蛋白 (fused in sarcoma, FUS) 相互作用,稳定 Nrf2 的 mRNA,激活 Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路,抑制细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 介导的脂质过氧化。此外,HSPB1 还可通过促进 IKB α 泛素化降解,激活 NF- κ B 信号通路,抑制脂质 ROS 和丙二醛的生成,从而抑制铁死亡^[43]。Sun 等^[44] 研究发现,miR-654-5p 可与 HSPB1 的 3'-UTR 结合,降低 HSPB1 表达水平,进而诱导铁死亡的发生。综上所述,HSPB1 作为铁死亡的负向调控因子,未来研究应进一步评估其在 CVD 中的临床应用潜力,为开发基于 HSPB1 的治疗策略提供理论依据。

HSPB1 通过多重机制参与调控细胞程序性死亡,以维持机体稳态。在自噬方面,HSPB1 通过调控自噬相关分子,促进自噬发生,维持细胞内环境稳定;在凋亡调控方面,HSPB1 能够抑制 Caspase-9 等凋亡相关蛋白的激活,干扰凋亡信号通路,并通过维持线粒体膜电位,减少 Cytc 渗漏,进一步抑制凋亡进程;在铁死亡方面,HSPB1 的表达水平与铁死亡呈负相关,其可通过降低细胞内 ROS 水平、增强抗氧化系统功能以及减少 Fe^{2+} 蓄积,有效抑制铁死亡的发生。综上,HSPB1 在程序性死亡的调控中发挥多重保护作用,是 As 预防和治疗的潜在靶点 (图 2)。

4 靶向 HSPB1 治疗 As 进展

HSPB1 通过多种机制调控炎症反应,抑制 As 的进展,可作为 CVD 的潜在治疗靶点。近年来,利用重组 HSPB1、中药单体或纳米药物递送系统

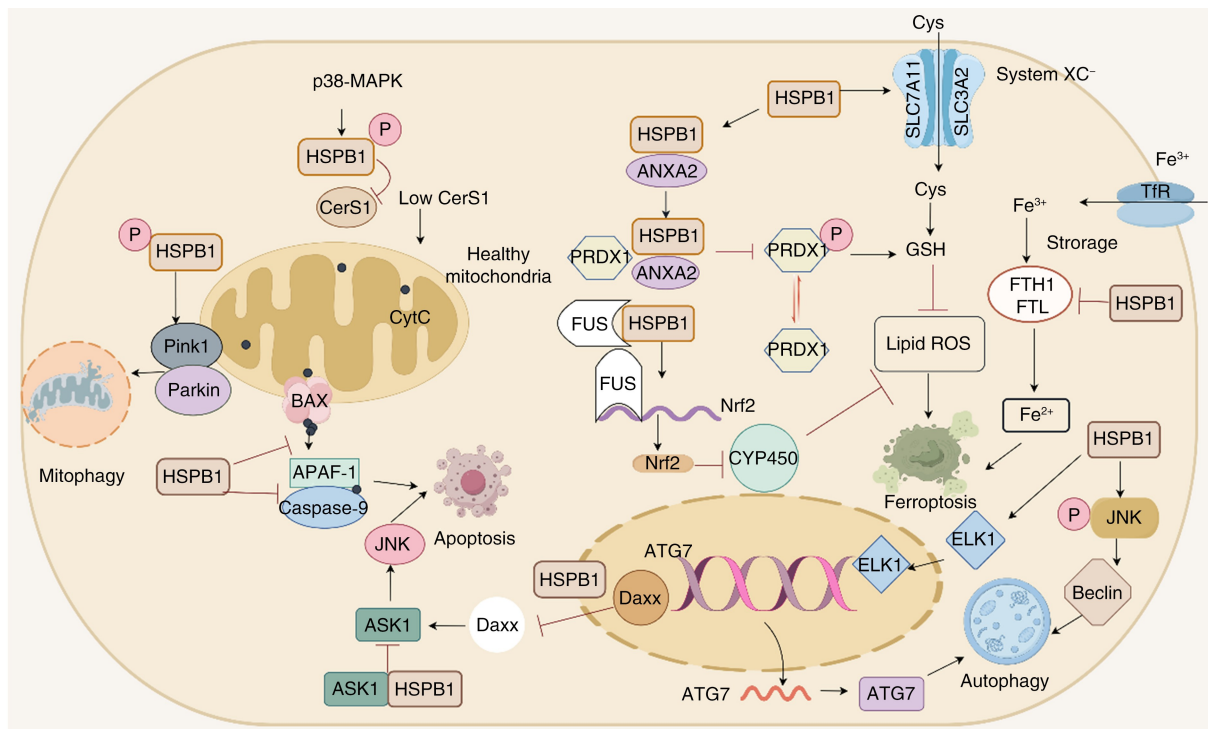


图 2. HSPB1 调控细胞程序性死亡作用机制

Figure 2. The mechanism of HSPB1 in regulating programmed cell death

(nano-drug delivery system, NDDS) 等策略靶向激活 HSPB1 以抑制 As 的研究日益增多(表 1)。例如,在 ApoE^{-/-}小鼠中注射重组 HSPB1 可显著提高抗 HSPB1 IgG 抗体水平和肝脏低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)表达,同时降低血浆胆固醇和 PCSK9 水平,抑制血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 和炎症因子表达,最终减少斑块形成^[45]。Kim 等^[46]研究发现,重组高密度脂蛋白也可促进 HSPB1 的表达,并抑制平滑肌细胞增殖,从而发挥抗内膜增生的作用。另有研究表明,伐地昔布可通过激活 MAPK 信号通路上调 HSPB1 表达,缓解高脂饮食诱导的胰岛素抵抗、炎症反应及内质网应激^[47]。小分子化合物如 4-苯基丁酸通过促进 HSPB1 的表达,抑制细胞死亡和单核巨噬细胞的分化,进而减少斑块形成^[48]。中药单体如木犀草素可促进 HSPB1 的表达,并通过 HSPB1/SLC7A11/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 信号通路抑制铁死亡^[49]。Shi 等^[19]自主设计了 NDDS 系统:PRT@PPMP,可提高心脏中 HSPB1 水平,激活 NF- κ B 下游的 6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3) 信号通路,促进糖酵解并改善心肌代谢。He 等^[50]通过偶联骨桥蛋白并负载钆-大环配体至基于近红外染

料 IR780 的聚乙二醇聚合物上,合成了 IR780-Gd-OPN 纳米胶束,激活 HSPB1,进而抑制泡沫细胞凋亡。该纳米胶束还可抑制 NF- κ B 信号通路,调节脂质代谢和巨噬细胞极化,从而减轻炎症反应。Dai 等^[51]构建了一种靶向泡沫细胞的多功能纳米探针,其温和的光热和光动力效应可促进 HSPB1 表达,增强 ABCA1 介导的胆固醇外流,并通过甾醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)/LDLR 信号通路降低胆固醇的合成和摄取,最终抑制泡沫细胞的形成和积累。NDDS 因其高生物利用度与精准靶向能力,在靶向激活 HSPB1 治疗 As 方面展现出巨大潜力和临床应用价值,未来需进一步完善 NDDS 的药代动力学研究,并设计更安全、高效的 NDDS 体系,以推动其临床应用。

5 总结和展望

综上,As 作为一种慢性炎症性疾病,已有大量研究证实靶向炎症的治疗策略可有效延缓其进展。HSPB1 属于 sHSP 家族,是 As 的保护性因子,其通过调控炎症因子分泌、拮抗氧化应激、抑制脂质蓄积及调节细胞程序性死亡等多种途径,抑制炎症反应。

表 1. 靶向 HSPB1 的 As 治疗方法
Table 1. HSPB1-targeted therapies for As

治疗方法	具体策略	具体机制	参考文献
重组蛋白	重组 HSPB1	与 ox-LDL 竞争性结合 SR-A 和 CD36 抑制 ox-LDL 摄取、促进 LDLR 的表达和抑制 PCSK9 表达,降低胆固醇、SAA 及炎症因子水平	[24,45]
	重组高密度脂蛋白	抑制平滑肌细胞的增殖、抗内膜增生	[46]
临床药物	伐地昔布	激活 MAPK 信号通路,缓解胰岛素抵抗、炎症及内质网应激	[47]
生物活性物质	4-苯基丁酸	通过促进 HSPB1 的表达抑制细胞死亡和单核巨噬细胞的分化	[48]
	木犀草素	通过 HSPB1/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制铁死亡	[49]
NDDS	PRT@PPMP	激活 NF- κ B/PFKFB3 信号通路促进糖酵解、减少 ROS 的产生,抑制铁死亡	[19]
	R780-Gd-OPN 纳米胶束	抑制泡沫细胞凋亡、通过 NF- κ B 信号通路调节脂质代谢和巨噬细胞极化,减轻炎症反应	[50]
	光热疗法/光动力疗法	促进 ABCA1 介导的胆固醇外流、通过 SREBP2/LDLR 信号通路降低胆固醇的生物合成和摄取	[51]

目前研究表明,HSPB1 可通过多种机制参与调节 As 中的炎症反应,然而其上游调控机制研究尚少,其与非编码 RNA 之间的协同调控网络尚未系统阐明。未来研究需整合多组学技术,筛选与 HSPB1 相关的非编码 RNA,为开发靶向 HSPB1 的治疗策略提供新思路。此外,HSPB1 在 As 炎症反应中的具体作用机制仍有待深入揭示。在 As 早期,巨噬细胞自噬与凋亡活性增强,有助于清除细胞碎片和 ox-LDL;而在斑块进展期,平滑肌细胞凋亡增加导致纤维帽变薄,进而诱发急性心血管事件。因此,未来可在 As 不同病理阶段动态监测 HSPB1 的表达变化,分析其与凋亡及自噬标志物的相关性,并借助单细胞测序技术明确其细胞特异性调控机制,为制定靶向 HSPB1 的阶段性的干预策略提供依据。

作为 As 的保护因子,HSPB1 已成为预防和治疗 CVD 的潜在靶点。然而,现有干预手段仍面临一定挑战。例如,伐地昔布虽可上调 HSPB1 表达,但因其可能增加心血管事件及脑卒中风险,限制了其作为抗 As 药物的临床应用。尽管重组 HSPB1 及 NDDS 等可促进 HSPB1 表达并抑制 As 进展,但其疗效尚未经相关临床试验验证。未来需进一步研究 HSPB1 在 As 不同阶段的作用机制,结合多组学分析系统评估其靶向治疗的可行性,为 As 的精准防治提供新策略。

[参考文献]

[1] SAFIRI S, KARAMZAD N, SINGH K, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019[J]. Eur J Prev

Cardiol, 2022, 29(2): 420-431.

- [2] 侯亮,丁彦春. RIP2 对巨噬细胞炎性活化及极性转化的调控[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 30-37.
HOU L, DING Y C. Role of RIP2 in macrophage inflammatory activation and polarization transformation[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(1): 30-37.
- [3] 孟庆雯,刘华江,易泓汝,等. NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用机制和靶向炎症治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 79-86.
MENG Q W, LIU H J, YI H R, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis and advances in targeted inflammatory therapy[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(1): 79-86.
- [4] YANG F, BELTRAN-LOBO P, SUNG K, et al. Reactive astrocytes secrete the chaperone HSPB1 to mediate neuroprotection[J]. Sci Adv, 2024, 10(12): eadk9884.
- [5] 董楠,吴璇,方琪. 动脉粥样硬化抗炎治疗的干预靶点探索[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(11): 1318-1324.
DONG N, WU X, FANG Q. Research progress of anti-inflammatory therapy for atherosclerosis[J]. Chin J Neurol, 2023, 56(11): 1318-1324.
- [6] BULNES J F, GONZÁLEZ L, VELÁSQUEZ L, et al. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1356023.
- [7] WU N Q, SHI H W, LI J J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammation: an updated review[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 763516.
- [8] POLIZIO A H, PARK E, WALSH K. Clonal hematopoiesis: connecting aging and inflammation in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(3): 105-111.
- [9] HAZRA J, VIJAYAKUMAR A, MAHAPATRA N R. Emer-

- ging role of heat shock proteins in cardiovascular diseases [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2023, 134: 271-306.
- [10] SOMU P, MOHANTY S, BASAVEGOWDA N, et al. The interplay between heat shock proteins and cancer pathogenesis: a novel strategy for cancer therapeutics [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3): 638.
- [11] SALARI S, SEIBERT T, CHEN Y X, et al. Extracellular HSP27 acts as a signaling molecule to activate NF- κ B in macrophages [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2013, 18(1): 53-63.
- [12] OGBODO E, MICHELANGELO F, WILLIAMS J H H. Exogenous heat shock proteins HSPA1A and HSPB1 regulate TNF- α , IL-1 β and IL-10 secretion from monocytic cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(10): 1922-1940.
- [13] LI J, QI X, JIANG B, et al. Phosphorylated heat shock protein 27 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in Thp1 cells by promoting TLR4 endocytosis, ubiquitination, and degradation [J]. *Inflammation*, 2019, 42(5): 1788-1799.
- [14] BI X W, JIANG B L, ZHOU J Y, et al. Phosphorylated Hsp27 prevents LPS-induced excessive inflammation in THP-1 cells via suppressing ROS-mediated upregulation of CBP [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(1): 253-267.
- [15] XIONG J X, LI Y T, TAN X Y, et al. Small heat shock proteins in cancers: functions and therapeutic potential for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6611.
- [16] VÁZQUEZ-MEZA H, VILCHIS-LANDEROS M M, VÁZQUEZ-CARRADA M, et al. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 834.
- [17] 侯常苗, 刘更盛, 蒋宇, 等. 小分子热休克蛋白 HSPB1 通过上调 SIRT1 减轻 H₂O₂ 诱导的人血管内皮细胞早衰 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(11): 1929-1937.
- HOU C M, LIU G S, JIANG Y, et al. Small heat shock protein HSPB1 alleviates H₂O₂-induced premature senescence of human vascular endothelial cells through up-regulation of SIRT1 [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(11): 1929-1937.
- [18] WANG N, LIU X, LIU K, et al. Homo-oxidized HSPB1 protects H9c2 cells against oxidative stress via activation of KEAP1/NRF2 signaling pathway [J]. *iScience*, 2023, 26(8): 107443.
- [19] SHI P, WU J, LI M, et al. Upregulation of Hsp27 via further inhibition of histone H2A ubiquitination confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by promoting glycolysis and enhancing mitochondrial function [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 466.
- [20] CUERRIER C M, CHEN Y X, TREMBLAY D, et al. Chronic over-expression of heat shock protein 27 attenuates atherogenesis and enhances plaque remodeling: a combined histological and mechanical assessment of aortic lesions [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55867.
- [21] SHAN R, LIU N, YAN Y, et al. Apoptosis, autophagy and atherosclerosis: relationships and the role of Hsp27 [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105169.
- [22] ROBICHAUD S, FAIRMAN G, VIJITHAKUMAR V, et al. Identification of novel lipid droplet factors that regulate lipophagy and cholesterol efflux in macrophage foam cells [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3671-3689.
- [23] POZNYAK A V, OREKHOVA V A, SUKHORUKOV V N, et al. Atheroprotective aspects of heat shock proteins [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11750.
- [24] SHI C, DENG J, CHIU M, et al. Heat shock protein 27 immune complex altered signaling and transport (ICAST): novel mechanisms of attenuating inflammation [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14287-14301.
- [25] LV X, TANG W, QIN J, et al. The crosslinks between ferroptosis and autophagy in asthma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1140791.
- [26] SHEN C, LIU W, ZHANG S, et al. Downregulation of miR-541 induced by heat stress contributes to malignant transformation of human bronchial epithelial cells via HSP27 [J]. *Environ Res*, 2020, 184: 108954.
- [27] SHEN L, QI Z, ZHU Y, et al. Phosphorylated heat shock protein 27 promotes lipid clearance in hepatic cells through interacting with STAT3 and activating autophagy [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 1086-1098.
- [28] CHEN K, HOU C, XU L, et al. HSPB1 regulates autophagy and apoptosis in vascular smooth muscle cells in arteriosclerosis obliterans [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 3889419.
- [29] HAIDAR M, ASSELBERGH B, ADRIAENSSENS E, et al. Neuropathy-causing mutations in HSPB1 impair autophagy by disturbing the formation of SQSTM1/p62 bodies [J]. *Autophagy*, 2019, 15(6): 1051-1068.
- [30] OTTENSMEYER J, ESCH A, BAETA H, et al. Force-induced dephosphorylation activates the cochaperone BAG3 to coordinate protein homeostasis and membrane traffic [J]. *Curr Biol*, 2024, 34(18): 4170-4183. e9.
- [31] KANG R, LIVESEY K M, ZEH H J 3, et al. Metabolic regulation by HMGB1-mediated autophagy and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1256-1258.
- [32] BOYD R A, MAJUMDER S, STIBAN J, et al. The heat shock protein Hsp27 controls mitochondrial function by modulating ceramide generation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113081.
- [33] GALLAGHER E R, HOLZBAUR E L F. The selective

- autophagy adaptor p62/SQSTM1 forms phase condensates regulated by HSP27 that facilitate the clearance of damaged lysosomes via lysophagy [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112037.
- [34] GALLAGHER E R, OLOKO P T, FITCH T C, et al. Lysosomal damage triggers a p38 MAPK-dependent phosphorylation cascade to promote lysophagy via the small heat shock protein HSP27 [J]. *Curr Biol*, 2024, 34(24): 5739-5757. e8.
- [35] HAVASI A, LI Z, WANG Z, et al. Hsp27 inhibits Bax activation and apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 12305-12313.
- [36] TAUSIF Y M, THEKKEKARA D, SAI T E, et al. Heat shock protein paradigms in cancer progression: future therapeutic perspectives [J]. *3 Biotech*, 2024, 14(4): 96.
- [37] GU C G, FAN X Y, YU W. Functional diversity of mammalian small heat shock proteins: a review [J]. *Cells*, 2023. DOI:10.3390/cells12151947.
- [38] ZHAO G, ZHAO L, MIAO Y, et al. HSPB1 orchestrates the inflammation-associated transcriptome profile of atherosclerosis in HUVECs [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(2): 36306.
- [39] ZHU D, WANG Z, LI Y, et al. Humanin reduces nucleus pulposus cells ferroptosis to alleviate intervertebral disc degeneration: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Orthop Translat*, 2025, 50: 274-294.
- [40] HE J, HOU X, WU J, et al. Hspb1 protects against severe acute pancreatitis by attenuating apoptosis and ferroptosis via interacting with Anxa2 to restore the antioxidative activity of Prdx1 [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1707-1728.
- [41] ZHANG K, WU Y, CHEN G, et al. Heat shock protein 27 deficiency promotes ferrous ion absorption and enhances acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 stability to promote glioblastoma cell ferroptosis [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 5.
- [42] ZHANG L, YANG L X, DU K Y. Exosomal HSPB1, interacting with FUS protein, suppresses hypoxia-induced ferroptosis in pancreatic cancer by stabilizing Nrf2 mRNA and repressing P450 [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18209.
- [43] LIANG Y, WANG Y, ZHANG Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 434.
- [44] SUN J, LIU Q, JIANG Y, et al. Engineered small extracellular vesicles loaded with miR-654-5p promote ferroptosis by targeting HSPB1 to alleviate sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 362.
- [45] CHEN Y X, SHI C H, DENG J T, et al. HSP25 Vaccination attenuates atherogenesis via upregulation of LDLR expression, lowering of PCSK9 Levels and curbing of inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(6): e338-e353.
- [46] KIM Y J, KHALEEL Z H, JIN M, et al. Mechanistic insights into the anti-restenotic effects of HSP27 and HO1 modulated by reconstituted HDL on neointimal hyperplasia [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22078.
- [47] KIM T J, LEE H J, PYUN D H, et al. Valdecoxib improves lipid-induced skeletal muscle insulin resistance via simultaneous suppression of inflammation and endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114557.
- [48] LYNN E G, LHOTÁK Š, LEBEAU P, et al. 4-Phenylbutyrate protects against atherosclerotic lesion growth by increasing the expression of HSP25 in macrophages and in the circulation of Apoe^{-/-} mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8406-8422.
- [49] WEN L, ZHANG W Y, HU J, et al. Luteolin target HSPB1 regulates endothelial cell ferroptosis to protect against radiation vascular injury [J]. *PLoS One*, 2024, 19(10): e0311922.
- [50] HE W, TU S, HAN J, et al. Mild phototherapy mediated by IR780-Gd-OPN nanomicelles suppresses atherosclerotic plaque progression through the activation of the HSP27-regulated NF- κ B pathway [J]. *Acta Biomater*, 2024, 182: 199-212.
- [51] DAI T, HE W, TU S, et al. Black TiO₂ nanoprobe-mediated mild phototherapy reduces intracellular lipid levels in atherosclerotic foam cells via cholesterol regulation pathways instead of apoptosis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 18-28.

(此文编辑 王颖)