

# 热休克因子 1 在动脉粥样硬化中的作用

刘 明综述 姜 红 邹云增审校

**【摘要】** 动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症、自身免疫性疾病。热休克因子 1(HSF1) 在多个组织器官中均有表达,是哺乳动物中调节热休克反应最重要的转录因子,参与调节热休克反应、诱导热休克蛋白(HSPs)的表达。它具有多种生物学功能,不仅能抗炎、抗凋亡、保护缺血心肌细胞、抑制心肌纤维化、参与生长发育过程;而且与动脉粥样硬化亦有紧密关系。该文就 HSF1 在动脉粥样硬化发生、发展过程中的作用作一综述。

**【关键词】** 热休克因子 1;热休克蛋白;动脉粥样硬化;内皮功能不全;炎症

动脉粥样硬化(AS)被认为是一种慢性炎症、自身免疫性疾病,涉及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、热休克蛋白(HSPs)、单核/巨噬细胞、血管平滑肌细胞(VSMC)、T 细胞等多种成分,内皮功能不全、血管平滑肌细胞增殖是其重要特征;上述物质组成了动脉粥样斑块,其可演变为血管闭塞、斑块破裂、血栓形成或动脉瘤。热休克因子 1(HSF1)是调节 HSPs 表达的最重要转录因子。文章重点阐述 HSF1 与 AS 过程中内皮功能不全、平滑肌细胞及炎症反应的关系。

## 1 HSF

HSF 是调节应激反应的转录因子,正常情况下,在胞浆中以无活性单体形式存在,热休克反应中,它迅速活化移入核内,通过与热休克元件结合调控 HSPs 等基因的表达。现已发现有 HSF1、2、3、4 四种亚型,其中 HSF3 仅表达于鸟类中,哺乳动物以 HSF1 为主,它不仅在热休克反应中起重要作用,而且与生殖、发育等密切相关<sup>[1]</sup>。其调控的 HSPs 按分子量被分为:HSP10、小 HSP、HSP40(包括 HSP32)、HSP60、HSP70、HSP90 和 HSP110,主要发挥维持蛋白质稳定构象并确保新生蛋白质正确折叠的分子伴侣功能。

## 2 HSF1 在 AS 中的表达与活化

AS 发病过程中可产生脂质氧化及细胞因子的释放,继而诱导热休克反应——活化 HSF1,与热休克元件结合,从而调节 HSPs 的表达。Metzler 等<sup>[2]</sup>报道动脉粥样斑块中 HSF1 表达及活化水平均增高,并伴随 HSPs 表达增高,这不同于其他热休克反应过程,即仅有 HSF1 的活化,而无 HSF1 量的变化。例如衰老过程中细胞 HSF1 仅有翻译后修饰而表达无变化,即氧化应激使 HSF1 谷胱甘肽化及亚硝基化,使 HSF1 局限于胞核内,从而降低 HSF1 的活化及与 DNA 结合能力,进而降低了热休克反应,诱导细胞的衰老及凋亡,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>干预的细胞具有同样现象<sup>[3]</sup>。而氧化应激也存在于 AS 过程中,故动脉粥样斑块中 HSF1 是否亦发生这种类似变化,有待进一步研究。长期高脂饮食诱导的 AS,其血管中 HSP70 总量增加,同时 HSP70 的分布随着 AS 进展而变化:脂质条纹期主要分布于泡沫细胞,而纤维斑块期主要分布于纤维帽和斑块核心中<sup>[4]</sup>;HSP70 在坏死性斑块内膜及坏死核下基质中的表达均高于纤维性斑块<sup>[5]</sup>。表明 AS 各阶段均有热休克反应存在并逐步增强。

## 3 HSF1 与内皮功能不全

动脉粥样斑块中 HSF1 表达及活化均增加,并伴随着 HSPs 的高表达<sup>[2]</sup>。HSF1 通过转录及转录后水平的调节而增加丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶表达,分别抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)<sup>[6]</sup>及核因子(NF)- $\kappa$ B、转录因子 AP-

基金项目:国家自然科学基金(30871073)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院上海心血管疾病研究所

通讯作者:姜 红,Email: drhjiang@yahoo. com. cn

邹云增,Email: zou. yunzeng@zs-hospital. sh. cn

1<sup>[7,8]</sup> 信号传导通路而抑制细胞因子的表达,进而降低细胞因子对内皮功能及局部炎症反应的影响。同时,HSP32 抑制肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  介导的内皮细胞 E-选择素与血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)的表达<sup>[9]</sup>,诱导血栓调节素、抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)在内皮细胞的表达<sup>[10]</sup>,抑制内皮细胞凋亡<sup>[11]</sup>;HSP70 诱导内皮 NO 合酶(eNOS)、抑制 PAI-1 在内皮细胞的表达<sup>[10]</sup>、抑制内皮细胞 TNF- $\alpha$  诱导的细胞间黏附分子(ICAM-1)表达<sup>[12]</sup>;HSP90 调节 eNOS、减少内皮素-1(ET-1)和 PAI-1 的表达<sup>[10]</sup>;而改善内皮功能并抑制炎症反应(炎症细胞的黏附、浸润及活化)。此外,他汀类药物亦可通过甲基戊酸途径诱导 HSF1 核转移、活化,进而提高血管内皮细胞 HSP90、HSP70、HSP32(HO-1)、eNOS 和血栓调节蛋白(TM)的表达,减少 PAI-1、ET-1 的表达,从而改善内皮细胞功能,稳定动脉粥样斑块<sup>[13]</sup>。但糖基化 LDL 促使内皮细胞产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,从而上调胞内 HSF1,通过与 PAI-1 启动子中热休克元件相结合而促进内皮细胞产生 PAI-1<sup>[14]</sup>,促使局部血栓形成,这可能与糖尿病患者易于发生 AS 及其并发症相关。

#### 4 HSF1 与平滑肌细胞(VSMC)

牵张应激、细胞因子可以活化 VSMC 内 HSF1<sup>[2]</sup>。VSMC 受牵张应激后,通过胞膜 G 蛋白活化 HSF1,促使 HSP70、HSP27 等 HSPs 高表达而抑制促炎转录因子 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 的活化,抑制 VSMC 的炎症反应<sup>[8]</sup>,增强其抗自由基能力及活力<sup>[15]</sup>。而高血压或 AS 时,NO 代谢紊乱,高表达的 NO 亦可使 VSMC 中 HSF1 活化,从而增加 HSF70 的表达水平,进而 HSP70 提高 VSMC 对 NO 损害的耐受力<sup>[16]</sup>。此外,HSPs 通过线粒体上游信号通路、线粒体水平及线粒体下游途径抑制内外源性细胞凋亡<sup>[17]</sup>,从而稳定动脉粥样斑块,防止斑块破裂、血栓形成及血管闭塞<sup>[18]</sup>。而 Nagarsekar 等<sup>[19]</sup>曾报道,趋化因子 CXC 族基因启动子中含有热休克元件片段,HSF 活化后与其结合,可促进 CXC 的表达,进而趋化中性粒细胞入炎症部位;活化的中性粒细胞释放基质金属蛋白酶与丝氨酸蛋白酶等蛋白水解酶,

降解细胞外基质,从而形成不稳定斑块,可进展为斑块破裂、血栓形成等复合性病变。

#### 5 HSF1 与炎症反应

炎症反应可诱导内皮细胞活化,促进内皮细胞功能紊乱及凋亡;形成粥样斑块,释放多种因子;促发斑块破裂、血栓形成等。

许多炎症相关基因的启动子中含有热休克元件,HSF1 可能直接或间接地抑制趋化因子、IL-12 等,同时促进 IL-10 等细胞因子的表达,进而调节炎症反应<sup>[20]</sup>。HSF1 亦可通过抑制 MAPK<sup>[6]</sup> 及 NF- $\kappa$ B、AP-1<sup>[7,8]</sup> 信号传导通路而抑制细胞因子水平,减弱炎症反应。此外,HSF1 还可通过上调 HSPs 水平而抑制巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 活化<sup>[21]</sup>,并抑制 ICAM-1、TNF- $\alpha$  等炎症介质的表达<sup>[20,12]</sup>。但经细胞坏死及(或)胞吐作用升高的胞外 HSP72(eHSP72)与 TLR-2/4 相结合,并在活化型 CD14 的协同作用下促进天然免疫,包括巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞等活化并释放 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 等炎症因子,亦可通过与抗原递呈细胞表面 CD40<sup>+</sup> 结合而促进 T 细胞特异性免疫反应;在 AS 等慢性炎症疾病中,eHSP72 可增强炎症反应并使疾病恶化<sup>[22,23]</sup>。

#### 6 总结

综上所述,HSF1 是应激调节最重要的转录因子,在发育、热休克反应中起重要作用<sup>[3]</sup>。大多情况下,HSF 及 HSPs 被认为是起保护作用的,但在 AS 中的作用十分复杂:AS 早期(内皮功能不全),HSF1 可直接或间接地改善内皮功能,同时抑制炎症反应而降低内皮细胞的活化;AS 脂质条纹期及晚期,HSF1 可抑制巨噬细胞及其他炎症细胞释放细胞因子及基质金属蛋白酶等,而抑制 VSMC 凋亡和细胞外基质降解,从而稳定斑块,防止斑块破裂、血栓形成等复合性病变的发生;HSF1 亦可上调 eNOS、NO、TM 水平,同时降低 PAI-1、ET-1 水平,从而改善局部凝血/纤溶平衡;但动脉粥样斑块局部炎症、氧化刺激可诱发细胞凋亡,使 eHSP72 水平上升,进一步恶化炎症反应及 AS。因此,对 HSF1 在 AS 中的表达及作用应根据斑块的分期及局部炎症反应、胞外 HSPs 水平等进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Pirkkala L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond [J]. *Faseb J*, 2001, 15 (7): 1118-1131.
- [2] Metzler B, Abia R, Ahmad M, et al. Activation of heat shock transcription factor 1 in atherosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(5):1669-1676.
- [3] Lee YK, Liu DJ, Lu J, et al. Aberrant regulation and modification of heat shock factor 1 in senescent human diploid fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(2):267-278.
- [4] Geetanjali B, Uma S, Bansal MP. Changes in heat shock protein 70 localization and its content in rabbit aorta at various stages of experimental atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2002, 11(2): 97- 103.
- [5] Johnson AD, Berberian PA, Tytell M, et al. Differential Distribution of 70-kD Heat Shock Protein in Atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (1): 27-36.
- [6] Wong HR, Dunsmore KE, Page K, et al. Heat shock-mediated regulation of MKP-1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289(5):1152-1158.
- [7] Knowlton AA. NF- $\kappa$ B, heat shock proteins, HSF-1, and inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1):7-8.
- [8] Chen Y, Currie RW. Small interfering RNA knocks down heat shock factor-1 (HSF-1) and exacerbates pro-inflammatory activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1):66-75.
- [9] Soares MP, Seldon MP, Gregoire IP, et al. Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation[J]. *J Immunol*, 2004, 172(6):3553-3563.
- [10] Uchiyama T, Atsuta H, Utsugi T, et al. HSF1 and constitutively active HSF1 improve vascular endothelial function (heat shock proteins improve vascular endothelial function)[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190(2):321-329.
- [11] Soares MP, Usheva A, Brouard S, et al. Modulation of endothelial cell apoptosis by heme oxygenase-1-derived carbon monoxide[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(2): 321-329.
- [12] Kohn G, Wong HR, Bshesh K, et al. Heat shock inhibits TNF-induced ICAM-1 expression in human endothelial cells via I kappa inhibition [J]. *Shock*, 2002, 17 (2): 91-97.
- [13] Uchiyama T, Atsuta H, Utsugi T, et al. Simvastatin induces heat shock factor 1 in vascular endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 188(2):265-273.
- [14] Zhao RZ, Shen GX. Involvement of heat shock factor-1 in glycated LDL-induced upregulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007, 56(5):1436-1444.
- [15] Xu QB, Schett G, Li CH, et al. Mechanical stress-induced heat shock protein 70 expression in vascular smooth muscle cells is regulated by rac and ras small G proteins but not mitogen-activated protein kinases[J]. *Circ Res*, 2000, 86(11):1122-1128.
- [16] Xu QB, Hu YH, Kleindienst R, et al. Nitric oxide induces heat-shock protein 70 expression in vascular smooth muscle cells via activation of heat shock factor 1 [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(5):1089-1097.
- [17] Lanneau D, Brunet M, Frisan E, et al. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(3): 743-761.
- [18] Clarke M, Bennett M. The emerging role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis and plaque stability[J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(6):531-535.
- [19] Nagarsekar A, Hasday JD, Singh IS. CXC chemokines: a new family of heat-shock proteins [J]? *Immunol Invest*, 2005, 34(3):381-398.
- [20] 于凤秀, 张华莉, 陈广文, 等. HSF1 调控的炎症相关基因的筛选及 SOCS3 基因的实验验证 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2006, 31(2):167-173.
- [21] 刘琳, 袁萍, 周洁, 等. HSP72 过度表达对脂多糖刺激的巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 活性的影响 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2005, 2(6):418-421.
- [22] Fleshner M, Johnson JD. Endogenous extra-cellular heat shock protein 72: Releasing signal(s) and function [J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(5):457-471.
- [23] Johnson JD, Fleshner M. Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72 [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79 (3): 425-434.

(收稿:2009-05-19 修回:2009-09-10)

(本文编辑:金谷英)