

热休克蛋白在直肠癌中的作用机制 及干预策略研究进展

毕心然^{1,2#} 马于祺^{1,2#} 赵爽彦^{1,2#} 段小钰² 付亚雯^{1,2} 张一粟^{1,2} 扈婷婷^{2*} 蔡宏懿²

(¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; ²甘肃省人民医院放疗中心, 兰州 730000)

摘要 热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是一类在细胞应激状态下高表达的蛋白质。肿瘤细胞的高代谢活性和快速生长以及细胞内环境的不稳定特点可使HSPs的表达水平显著升高。研究表明, HSPs在直肠癌的发生、发展和治疗过程中扮演着重要的角色。HSPs在直肠癌细胞的增殖、转移和耐药中具有重要作用。因此, HSPs在直肠癌的治疗中也具有潜在的利用价值。通过干扰HSPs的表达或功能, 可以有效抑制直肠癌细胞的增殖、迁移和耐药性, 同时增强化疗、放疗对直肠癌的疗效。此外, HSPs的表达与直肠癌的恶性程度和预后密切相关, 其可以作为直肠癌诊断和预后评估的生物标志物。所以, 进一步深入研究HSPs在直肠癌中的详细作用机制, 有助于为直肠癌的治疗和管理提供更有效的策略。同时, 利用HSPs作为直肠癌的生物标志物, 有望为患者的诊断、预测和预后评估提供新的方法和手段。

关键词 热休克蛋白; 肿瘤; 直肠癌; 机制; 干预

Research Progress on the Mechanism of Action and Intervention Strategies of Heat Shock Proteins in Rectal Cancer

BI Xinran^{1,2#}, MA Yuqi^{1,2#}, ZHAO Shuangyan^{1,2#}, DUAN Xiaoyu², FU Yawen^{1,2},
ZHANG Yisu^{1,2}, HU Tingting^{2*}, CAI Hongyi²

(¹the First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Radiotherapy Center of Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract HSPs (heat shock proteins) are a class of proteins that are highly expressed under cellular stress. In tumor cells, the high metabolic activity, rapid growth, and unstable intracellular environment can significantly increase the expression level of HSPs. Research has shown that HSPs play an important role in the occurrence, development, and treatment of rectal cancer. HSPs play an important role in the proliferation, metastasis, and drug resistance of rectal cancer cells. Therefore, HSPs also have potential utilization value in the treatment of rectal cancer. By interfering with the expression or function of HSPs, the proliferation, migration, and drug resistance of rectal cancer cells can be effectively inhibited, while enhancing the efficacy of chemotherapy and radiotherapy for rectal cancer. In addition, the expression of HSPs is closely related to the malignancy and prognosis of rectal cancer, and can serve as a biomarker for the diagnosis and prognosis evaluation of rectal cancer. Therefore, further in-depth

收稿日期: 2024-09-06 接受日期: 2024-10-21

甘肃省自然科学基金(批准号: 21JR1RA010)和甘肃省人民医院内科研基金(批准号: 23GSSYD-5)资助的课题

[#]共同第一作者

*通信作者。Tel: 18194298030, E-mail: 1452174827@qq.com

Received: September 6, 2024 Accepted: October 21, 2024

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (Grant No.21JR1RA010) and the Internal Medicine Research Fund of Gansu Provincial Hospital (Grant No.23GSSYD-5)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-18194298030, E-mail: 1452174827@qq.com

research on the detailed mechanism of HSPs in rectal cancer can help provide more effective strategies for the treatment and management of rectal cancer. Meanwhile, utilizing HSPs as biomarkers for rectal cancer is expected to provide new methods and tools for the diagnosis, prediction, and prognosis evaluation of patients.

Keywords heat shock protein; tumor; rectal cancer; mechanism; intervene

直肠癌是一种发生在直肠部位的恶性肿瘤,起源于直肠黏膜上皮细胞。直肠癌在消化道肿瘤中的发病率仅次于胃癌,约占26%;在大肠癌中,直肠癌比例占60%~70%。作为全球范围内发病率逐年上升的消化系统恶性肿瘤之一,该病已对公共卫生和社会经济造成了巨大负担,但目前临床上仍然缺乏针对该病的特效疗法^[1]。所以,学者们开展了较多直肠癌的深层机制研究,以寻求更有效的靶向药物。直肠癌的发病机制复杂多样:基因突变、信号通路的异常改变、细胞的异常增殖及凋亡、免疫逃逸、肿瘤微环境改变以及这些机制间的相互作用,共同促进了肿瘤的生长和转移^[2]。随着研究深入,学界发现热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)在直肠癌的病理中具有至关重要的作用^[3]。HSPs是一类在应激条件(如高温、缺氧、化学物质等)下高表达的蛋白质。根据不同的分子量,HSPs可分为HSP60、HSP90、HSP47、HSP70、HSP27等多个家族。它们不仅参与了正常的细胞功能调节,而且在肿瘤细胞的生物学行为中也扮演了重要角色^[4]。尤其在直肠癌方面,HSPs的异常表达与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等过程紧密相关^[5]。所以,针对HSPs的研究可能为直肠癌的治疗提供新的途径和靶点^[6]。本文紧密结合当前的研究进展和前沿动态,力求全面、深入地阐述HSPs在直肠癌中的作用机制及其临床意义,以期为直肠癌的诊疗提供新的视角和思路。

1 热休克蛋白

1.1 结构特点

HSPs的高度保守性不仅体现在其氨基酸序列上,更体现在其结构和功能上。这种高度保守的结构使得热休克蛋白在高温、氧化应激等各种条件下均可发挥保护作用^[7]。HSPs的复杂空间结构为其与其他蛋白质之间的相互作用提供物质基础。该结构包括多个结构域和亚结构域。这些结构域具有不同的功能,包括蛋白质的结合、调节和催化等^[8]。此外,HSPs的结构还包含了灵活的连接区域,这些区域允许蛋白质在应对不同的细胞环境或应激条件时

进行构象变化。这种灵活性是HSPs能够参与多种生物学过程的关键。HSPs包括多个不同的家族,如HSP70家族、HSP90家族等。这些家族中的成员在结构和功能上有一定的差异^[9]。大多数HSPs都包含了一个或多个ATP结合位点,这些位点对于它们的活性至关重要。HSP70的结构主要包括一个N-端的ATP酶结构域和一个C-端的蛋白质结合结构域。这两个结构域之间的连接区域相对灵活,允许蛋白质根据不同的需求进行构象变化^[10]。HSP90的结构更为复杂,N-端的ATP酶结构域是HSP90的核心部分,它参与了蛋白质的识别和结合。此外,HSP90还包含了一个柔性区域和一个可变的C-端结构域,这些结构域在蛋白质的功能和调控中起着重要作用^[11]。HSPs的灵活结构使得其能够适应不同的应激环境。在某些情况下,HSPs可以展开以容纳损伤的蛋白质,帮助其进行修复或降解。这种灵活性还使得HSPs能够参与蛋白质折叠、转运和免疫应答等^[5]。此外,HSPs通常以寡聚体的形式存在,这种形式可增强其稳定性和功能效率。寡聚体的形成使得多个热休克蛋白分子能够协同作用,提高HSPs的效率,使其能够在恶劣环境下更好地保护细胞免受损伤^[10-11]。

1.2 生物学作用

HSPs各个家族的生物学作用既有共性,也有个性。在细胞受到高温、氧化应激等压力时,蛋白质容易发生变性,导致功能丧失。而HSPs能够通过结合到蛋白质表面形成保护层,防止蛋白质在应激状态下发生变性或聚集。HSPs还具有抗氧化作用,能够清除细胞内氧自由基,减轻氧化应激对细胞的损伤^[12]。此外,新合成的蛋白质需要经过正确的折叠和组装才能发挥其生物学功能。HSPs在此过程中可帮助新生肽链进行正确的三维结构折叠,形成具有活性的蛋白质^[13]。HSP100是HSPs中分子量最大的一类,它在维持蛋白质稳定性和细胞功能方面发挥重要作用。HSP100参与多种蛋白质复合物的形成,包括信号转导途径中的关键蛋白。HSP100还能够识别并清除折叠异常的蛋白质,防止其在细胞内积累产生不良影响。此外,HSP100还参与类固醇

激素受体和某些癌基因的活化^[14]。HSP90是另一个重要的HSPs亚家族,它在维持细胞骨架和细胞信号转导方面发挥重要作用。HSP90参与多种细胞过程,包括转录调控、蛋白质合成和降解等^[15]。HSP70是热休克蛋白中研究最广泛的一类。它在保护细胞免受应激损伤、维持蛋白质稳定性和参与蛋白质转运等方面发挥重要作用。HSP70还通过调节T细胞、巨噬细胞等免疫细胞的增殖和分化参与抗原加工和免疫应答,以及病毒和细菌的清除^[16]。HSP60主要存在于线粒体基质中,参与线粒体蛋白质的折叠和组装。它在维持线粒体功能和能量代谢方面发挥重要作用^[17]。小分子HSPs(small heat shock proteins, sHSPs)是一类分子量较小的热休克蛋白,它们在细胞保护、抗氧化应激和维持蛋白质稳定性方面发挥重要作用。sHSPs参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化和凋亡等^[18]。

2 热休克蛋白与直肠癌的相关性

近年来发现,HSPs的表达与直肠癌的发生、发展及预后密切相关。研究表明,直肠癌组织中的HSPs表达水平较高,且与肿瘤的大小、分期和分级密切相关^[19]。这些研究结果一致指出,部分肿瘤与HSPs具有密切关系,且呈正相关关系。直至目前,未有研究指出HSPs与肿瘤呈负相关关系。TWEEDLE等^[20]通过蛋白组学研究对404例预后较差的结直肠癌患者活检组织的HSP27表达量进行表征,并调查表达差异是否与临床结果相关。结果发现,HSP27过表达与直肠癌密切相关($P=0.006\ 3$),但与结肠癌无关($P=0.738\ 5$)。多因素Cox回归证实HSP27表达量是淋巴结转移的独立影响因素($P=0.000\ 1$)。在放疗前后,大多数患者(65/80, 81%)的HSP27水平保持不变。这项研究结果虽然证实了HSP27高表达与直肠癌之间具有关系,他们还首次用实验证明了热休克蛋白与肿瘤转移方式之间的关系,即HSP27的高表达量与淋巴结转移密切相关。而他们的研究表明HSP27与结肠癌无关,但他们并没有阐明相关机制,我们猜测这应该与肿瘤的病变位置有关。GUNALDI等^[21]通过评估直肠癌患者血清HSP70的水平发现,与健康受试者相比,直肠癌患者的HSP70浓度显著升高(4.52 ± 1.83 vs 1.22 ± 0.48 ng/mL, $P=0.001$),直肠癌组患者血清HSP70的表达水平随恶化程度而升高的敏感性和特异性分别为96.77%和96.96%。这

项研究表明,HSP70可用作直肠癌诊断或预测的关键生物标志物。TAKEUCHI等^[22]通过对“24例接受术前放疗并进行了直肠切除术的晚期直肠癌患者的活检标本”进行HSP70检测发现,HSP70表达量与直肠癌病变程度密切相关。ZHANG等^[23]比较了直肠癌患者肿瘤组织与癌旁正常组织中HSP60、HSP70和HSP90 α 的表达差异以及它们与直肠癌病理特征的相关性。研究结果发现,与癌旁健康组织相比,肿瘤组织中HSP60、HSP70和HSP90 α 的mRNA和蛋白水平及其阳性率显著增加;但HSP60、HSP70和HSP90 α 在高分化、中分化和低分化直肠癌肿瘤组织中的阳性率和过表达率无显著差异。这项研究与其他研究结果不一致的是:HSP60、HSP70和HSP90 α 与肿瘤病理分级无关。综上所述,由于HSPs在直肠癌组织中的高表达及其与肿瘤大小、分期和分级的相关性,HSPs可作为直肠癌诊断和治疗的潜在标志物。此外,鉴于HSPs在直肠癌中的关键作用,开发针对热休克蛋白的靶向治疗药物具有潜在的价值。

3 热休克蛋白在直肠癌中的作用机制

正如上文所述,在直肠癌的发病过程中,HSPs的表达水平往往升高。这些升高的HSPs可以通过多种途径促进直肠癌的发生和发展^[19]。

3.1 调控肿瘤细胞增殖与凋亡

3.1.1 促进肿瘤细胞增殖 近年来的研究表明,HSPs在促进肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤细胞凋亡方面扮演着重要角色。首先,HSP27可帮助蛋白质正确折叠和组装,从而维持蛋白质稳态。这对于肿瘤细胞的快速增殖至关重要,因为肿瘤细胞需要大量的蛋白质来支持其生长和分裂^[24]。其次,HSP72可以与肿瘤细胞内的关键生长信号分子如酪氨酸激酶等结合,稳定其结构和功能,从而刺激肿瘤细胞的生长和增殖^[13]。在促进肿瘤血管生成方面,HSP60可以刺激肿瘤细胞释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),诱导邻近的血管生成新的毛细血管,为肿瘤提供必要的营养和氧气。HSP60还可增加血管通透性,使更多的营养物质和生长因子能够进入肿瘤组织内部,促进肿瘤的生长^[25]。在调控基因表达方面,HSP100能够与转录因子和蛋白质翻译后的修饰酶等多种蛋白质形成复合物,进而影响基因的表达模式,改变细胞的生物学行为。

HSP90还可能通过与特定的转录因子相互作用,激活原癌基因或抑制抑癌基因的表达,从而影响细胞的生长和分裂^[26]。

3.1.2 抑制肿瘤细胞凋亡 此外, HSP70还具有抑制肿瘤细胞凋亡的功能。它们可以通过抑制凋亡相关信号的激活,阻止细胞走向凋亡途径,从而允许细胞继续生存并进行增殖。KAPLAN等^[27]研究发现, HSP70可以结合凋亡相关蛋白 Bcl-2家族,抑制它们的促凋亡作用,进而保护肿瘤细胞免受凋亡的威胁。HSP40可通过调节 AKT、PDK1等信号分子的活性,从而间接影响 mTOR 的激活。而 HSP60可通过与免疫细胞相互作用触发免疫反应并刺激 VEGF 的释放。HSP100 还可通过调节肿瘤细胞内的 NF- κ B 等转录因子的活性来影响 *VEGF* 基因的转录^[28]。研究发现, HSP40 通过与 NF- κ B 结合,进而激活 *c-myc* 原癌基因的表达。同时, HSP 也可能通过与抑癌基因相关的转录因子 p53 相互作用,影响抑癌基因的表达^[29]。因此,在高温、氧化等应激条件下, HSPs 的表达水平增加可以帮助肿瘤细胞应对各种压力,减轻应激损伤,保护肿瘤细胞免受凋亡^[30]。

3.2 促进肿瘤细胞侵袭和转移

3.2.1 影响细胞结构稳定性 越来越多的研究表明,在促进肿瘤细胞侵袭和转移方面, HSPs 的影响尤为突出。首先, HSP70 和 HSP90 不仅能够影响微管、微丝和中间纤维的组装和分解,还能够改变细胞骨架的构象和稳定性。这种改变导致肿瘤细胞的形态和运动能力发生变化,使其更容易突破组织边界,进行侵袭和转移^[31]。GUPTA 等^[32]研究发现, HSP70 和 HSP90 可以与细胞骨架蛋白相互作用,调节细胞骨架的组装和重构,并与微管蛋白结合,稳定微管结构,提高肿瘤细胞的运动能力。此外, HSP100 还可以通过影响细胞骨架相关的动力蛋白和肌动蛋白以促进细胞的移动和侵袭^[33]。

3.2.2 影响细胞外基质 HSPs 对细胞外基质降解的调控不仅涉及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等降解酶的活性调节,还包括影响其他与细胞外基质降解相关的分子。LIU 等^[34]研究发现, HSP27 可以通过调节基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的表达来平衡细胞外基质的降解和合成。此外, HSP72 还可能影响其他降解细胞外基质的分子如胶原酶、弹性蛋白酶等促进肿瘤细胞突破组织屏障^[35]。

3.2.3 影响受体和黏附分子 HSP27 可以影响肿瘤细胞表面的受体和黏附分子的表达,还可能改变细胞表面的其他特性,如细胞黏附和运动相关的糖蛋白和整合素的活性。这些改变可以影响细胞的黏附和迁移特性,使肿瘤细胞更容易脱离原发灶并侵入周围组织或进入血液循环^[36]。WANG 等^[37]研究发现, HSP27 可以上调肿瘤细胞表面的整合素和 CD44 分子,增强细胞的迁移能力。HSP47 还可以通过调节肿瘤细胞的代谢和能量供应来促进细胞的远距离迁移。SHI 等^[38]研究发现, HSP47 可以调控糖酵解途径的关键酶,为肿瘤细胞的迁移提供能量。

3.3 免疫逃逸

免疫逃逸是指肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统的识别和攻击,从而实现在体内的生存和增殖,促进肿瘤的生长和转移。HSPs 可以作为抗原呈递给免疫系统,引发免疫反应。然而,肿瘤细胞可以利用 HSPs 的特异性表达来避免免疫识别^[39]。首先, HSP60 的异常表达可以改变肿瘤细胞的表面抗原谱,使得这些细胞能够逃避免疫系统的识别和攻击。这是因为 HSP60 具有高度的保守性和广泛的表达性,其结构能够掩盖或伪装肿瘤细胞的恶性特征,使得免疫系统难以识别这些细胞^[40]。此外, HSP90 还可以促进肿瘤细胞表面的免疫抑制性分子的表达,进一步抑制免疫细胞的识别和攻击^[41]。其次, HSP40 能够影响肿瘤微环境中的免疫细胞活性,从而创造有利于肿瘤生长和转移的微环境。SHANG 等^[42]研究发现, HSP40 可以促进肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 向肿瘤组织内浸润,这些巨噬细胞可以被转化为免疫抑制性的 M2 型巨噬细胞,进而抑制 T 细胞的活性并促进肿瘤的生长和转移。除上述机制外, HSP40 还可以诱导肿瘤细胞表达免疫抑制性分子 PD-L1,从而进一步抑制 T 细胞的活性并促进肿瘤的免疫逃逸机制。LAN 等^[43]的研究表明,通过抑制 PD-L1 等手段可恢复 T 细胞的活性,增强机体的抗肿瘤免疫反应。

3.4 产生耐药性

直肠癌患者在接受药物、化疗及放疗等干预后,肿瘤细胞往往会对治疗药物产生耐药性,导致治疗效果不佳。这种耐药性的产生与多种因素有关,包括肿瘤细胞的基因变异、肿瘤微环境的变化及免疫系统的反应等^[44]。而 HSPs 在这一过程中具有关键作用,即 HSPs 在应激条件下表达水平增加,并

通过一系列复杂的机制帮助肿瘤细胞抵抗化疗药物和放疗的杀伤作用,从而使得肿瘤细胞产生耐药性。这种耐药性的产生是直肠癌治疗中的一个重要挑战^[45]。首先,HSP60在直肠癌细胞中起到关键的抗应激作用。当肿瘤细胞面临化疗药物或放疗的应激时,HSP60的表达水平增加,通过保护细胞免受应激损伤,帮助肿瘤细胞抵抗这些治疗手段的杀伤作用。这种抗应激作用使得肿瘤细胞能够存活并继续增殖,从而产生耐药性^[46]。其次,HSP参与药物在直肠癌细胞内的转运和代谢过程。YANG等^[47]研究发现,HSPA4可能与药物结合,改变药物在细胞内的分布或加速药物的代谢速度,从而降低药物对肿瘤细胞的杀伤作用。HSPA8还可通过影响直肠癌细胞的基因突变和表观遗传变化来促进耐药性的产生,这些变化也可导致肿瘤细胞对治疗药物的敏感性降低或丧失,从而在治疗过程中产生耐药性^[48]。

4 治疗策略

由于直肠癌的传统疗法存在疗效不佳、缺乏安全证据等一系列问题。所以,研究者们针对直肠癌的发病机制和生物学特性,探索了基于HSPs的新疗法,即抑制HSPs的表达可能成为治疗直肠癌的新策略。首先,通过药物抑制HSPs的表达是治疗直肠癌的一种策略。其次,通过设计特定的基因序列,可以抑制肿瘤细胞中HSPs的表达,从而达到治疗目的^[49]。FUT8可介导转移性直肠癌中关键免疫检查点分子CD276(B7-H3)的核心岩藻糖基化。FUT8沉默诱导的B7-H3 N104处的脱岩藻糖基化可促进HSPA8与106-110 SLRLQ基序结合,从而通过自噬推动B7-H3的溶酶体蛋白水解,促进癌细胞转移。而WANG等^[50]报道了一种名为FDW028的FUT8强效高选择性小分子抑制剂,可促进脱糖基化和HSPA8介导的B7-H3溶酶体降解,表现出有效的抗转移性直肠癌活性。Ganetespib是HSP90的小分子抑制剂。GEORGE等^[51]研究发现,与未经治疗的对照组以及用5-FU联合放疗的对照组相比,ganetespib组显著抑制了直肠癌细胞系的生长,减少了集落形成并抑制了体内肿瘤的生长。此外,还有其他几种HSP90抑制剂处于临床开发的早期阶段。SPAGNOLETTI等^[52]研究了直肠癌BRAF原癌基因的V600E突变状态及CDK1在其中的作用,结果显示BRAF V600E HT29细胞对辐射的反应较差,而CDK1可通过抑制

HSP90质控途径,显著抑制HT29细胞的克隆生成能力并增加辐射敏感性。肖雪等^[53]研究发现,HSP90 α 抑制剂KW-2478可诱导结直肠癌细胞系RKO和DLD1发生明显的G₂/M期阻滞并显著抑制细胞的增殖。尚靖等^[54]研究发现,蟾毒灵可提高低温光热疗法的疗效以抗结直肠癌,其机制可能是蟾毒灵抑制乏氧糖酵解,从而抑制ATP生成,进而克服HSPs介导的热耐受。张海清^[55]通过体内外实验发现,LncRNA RP11-462C24.1可抑制直肠癌细胞的增殖,促进癌细胞的凋亡,抑制癌细胞的迁移能力,并通过HSP70/PI3K/AKT信号通路影响结直肠癌细胞的增殖及凋亡。但目前广泛存在的一个问题是,HSPs在机体正常生理过程中也发挥重要作用,因此如何在不影响正常组织的前提下抑制肿瘤细胞中的热休克蛋白表达是一个挑战。

5 结语

随着对直肠癌的深入研究,HSPs在其中的作用日益受到关注。本文通过系统阐述HSPs的结构特点、生物学功能及其在直肠癌中的具体作用机制和干预策略,进一步揭示了其在直肠癌发生、发展中的重要性。HSPs不仅在肿瘤细胞适应复杂微环境的过程中扮演着生物标志物的作用,而且在肿瘤细胞抵抗化疗药物和放疗等治疗过程中表现出的抗药性方面也有不可忽视的作用。虽然关于HSPs在直肠癌中的作用已经取得了一些进展,但仍有许多问题需要进一步探讨。例如,不同种类的HSPs在肿瘤细胞侵袭和转移中的具体作用机制是什么?如何针对热休克蛋白进行肿瘤的靶向治疗?这些问题需要更深入的研究和探索。总之,HSPs在直肠癌中的作用机制及干预策略是一个值得深入研究的方向。相信随着研究的深入,HSPs在直肠癌的诊疗中将会发挥更重要的作用,为直肠癌的诊疗提供新的策略和方法。

参考文献 (References)

- [1] XU M, LI Y, LIU Y, et al. The development and implementation of pathological parameters and molecular testing impact prognosis of colorectal adenocarcinoma [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 74-85.
- [2] BANG G A, MOTO G R B, NGOUMFE J C C, et al. Bowel function after anterior rectal resection for cancer: short and long-term prospective evaluation with low anterior rectal syndrome (LARS) score in a cohort of Cameroonian patients [J]. Pan Afr

- Med J, 2024, 47: 171.
- [3] JAVID H, HASHEMIAN P, YAZDANI S, et al. The role of heat shock proteins in metastatic colorectal cancer: a review [J]. J Cell Biochem, 123(11): 1704-35.
 - [4] SHEVTSOV M, BOBKOV D, YUDINTCEVA N, et al. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 is required for migration and invasion of brain tumors [J]. Cancer Res Commun, 2024, 18(4): 131-6.
 - [5] 谢巴图白音, 李伟, 张勇刚. CEA、HSP60、SEPT9联合检测在结直肠癌早期诊断、预后中的应用价值[J]. 解放军医药杂志(XIE BTBY, LI W, ZHANG Y G. The application value of combined detection of CEA, HSP60, SEPT9 in early diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. Chinese Journal of PLA Medicine), 2022, 34(6): 17-20.
 - [6] 陈远. 热休克蛋白90对结直肠癌的诊断价值及临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
 - [7] YAN B, ZHENG X, CHEN X, et al. Silibinin targeting heat shock protein 90 represents a novel approach to alleviate non-alcoholic fatty liver disease by simultaneously lowering hepatic lipotoxicity and enhancing gut barrier function [J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2024, 7(7): 2110-24.
 - [8] VELASCO-CARNEROS L, BERNARDO-SEISDEDOS G, MARECHAL J D, et al. Pseudophosphorylation of single residues of the J-domain of DNAJA2 regulates the holding/folding balance of the Hsc70 system [J]. Protein Sci, 2024, 33(8): e5105.
 - [9] HOFFMAN A J, FINGER J W Jr, KAVAZIS A N, et al. Early life thermal conditioning alters heat-shock protein expression in response to an adult thermal stressor [J]. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol, 2024, 38: 27194.
 - [10] ZONG X, XU Y, TAO J. Genome-wide identification and expression analysis of the heat shock protein gene superfamily in *Hy-lurgus ligniperda* [J]. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics, 2024, 52: 101284.
 - [11] ZHU H X, WRIGHT B W, LOGEL D Y, et al. IbpAB small heat shock proteins are not host factors for bacteriophage ϕ X174 replication [J]. Virology, 2024, 597: 110169.
 - [12] FAN C S, HUNG H C, CHEN C C, et al. Development of a humanized antibody targeting extracellular HSP90 α to suppress endothelial-mesenchymal transition-enhanced tumor growth of pancreatic adenocarcinoma cells [J]. Cells, 2024, 13(13): 1146.
 - [13] AMISSAH H A, COMBS S E, SHEVTSOV M. Tumor dormancy and reactivation: the role of heat shock proteins [J]. Cells, 2024, 13(13): 1087.
 - [14] YANG L, WU Z, MA T Y, et al. Identification of ClpB, a molecular chaperone involved in the stress tolerance and virulence of *Streptococcus agalactiae* [J]. Vet Res, 2024, 55(1): 60.
 - [15] BAHMEI A, KARIMI F, MAHINI S M, et al. Targeting telomerase with MST-312 leads to downregulation of CCND1, MDM2, MYC, and HSP90AA1 and induce apoptosis in Jurkat cell line [J]. Med Oncol, 2024, 41(11): 267.
 - [16] SZTANGIERSKA W, WYSZKOWSKI H, POKORNOWSKA M, et al. Early steps of protein disaggregation by Hsp70 chaperone and class B J-domain proteins are shaped by Hsp110 [J]. eLife, 2024, 13: RP94795.
 - [17] SHI Y, WU Z, LIU S, et al. Targeting PRMT3 impairs methylation and oligomerization of HSP60 to boost anti-tumor immunity by activating cGAS/STING signaling [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7930.
 - [18] WEN L, ZHANG W, HU J, et al. Luteolin target HSPB1 regulates endothelial cell ferroptosis to protect against radiation vascular injury [J]. PLoS One, 2024, 19(10): e0311922.
 - [19] 黄于庭, 汪超. 结直肠癌组织中HSP90 α 蛋白表达与伊立替康敏感性的关系分析[J]. 现代肿瘤医学(HUANG Y T, WANG C. Analysis of the relationship between HSP90 α protein expression and irinotecan sensitivity in colorectal cancer tissues [J]. Modern Oncology), 2021, 29(14): 2472-6.
 - [20] TWEEDLE E M, KHATTAK I, ANG C W, et al. Low molecular weight heat shock protein HSP27 is a prognostic indicator in rectal cancer but not colon cancer [J]. Gut, 2010, 59(11): 1501-10.
 - [21] GUNALDI M, KOCOGLU H, OKUTURLAR Y, et al. Heat shock protein 70 is a useful marker for predicting colorectal cancer [J]. J BUON, 2015, 20(6): 1464-70.
 - [22] TAKEUCHI K, NAKAJIMA M, MIYAZAKI T, et al. Is p53 and heat shock protein 70 expression a useful parameter for preoperative hyperthermoradiation therapy in advanced rectal carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 367-72.
 - [23] ZHANG W L, GAO X Q, HAN J X, et al. Expressions of heat shock protein (HSP) family HSP 60, 70 and 90 α in colorectal cancer tissues and their correlations to pathohistological characteristics [J]. CJC, 2009, 28(6): 612-8.
 - [24] YAMAMOTO V, HA D P, LIU Z, et al. GRP78 inhibitor YUM70 upregulates 4E-BP1 and suppresses c-MYC expression and viability of oncogenic c-MYC tumors [J]. Neoplasia, 2024, 55: 101020.
 - [25] ZHU X, ZHANG W, YU Z, et al. Synergistic action of gemcitabine and celecoxib in promoting the antitumor efficacy of anti-programmed death-1 monoclonal antibody by triggering immunogenic cell death [J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(6): 3031-45.
 - [26] ALASADY M J, KOEVA M, TAKAGISHI S R, et al. An HSF1-JMJD6-HSP feedback circuit promotes cell adaptation to proteotoxic stress [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(29): e2313370121.
 - [27] KAPLAN Ö, GÖKSEN TOSUN N. Molecular pathway of anticancer effect of next-generation HSP90 inhibitors XL-888 and Debio0932 in neuroblastoma cell line [J]. Med Oncol, 2024, 41(8): 194.
 - [28] HADIZADEH ESFAHANI A, SVERCHKOVA A, SAEZ-RODRIGUEZ J, et al. A systematic atlas of chaperome deregulation topologies across the human cancer landscape [J]. PLoS Comput Biol, 2018, 14(1): e1005890.
 - [29] WU J, YANG Q, ZHU Y, et al. DNAJA1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer by activating mutant P53/NF- κ B pathway [J]. Pathol Res Pract, 2023, 252: 154921.
 - [30] QIAO L, XUAN W, OU Y, et al. Tumor microenvironment activation amplify oxidative stress promoting tumor energy remodeling for mild photothermal therapy and cuproptosis [J]. Redox Biol, 2024, 75: 103260.
 - [31] LOGAN I E, NGUYEN K T, CHATTERJEE T, et al. Selective nitration of Hsp90 acts as a metabolic switch promoting tumor cell proliferation [J]. Redox Biol, 2024, 75: 103249.
 - [32] GUPTA R, CHAUHAN A, KAUR T, et al. Enhancing magnetic hyperthermia efficacy through targeted heat shock protein 90 inhibition: unveiling immune-mediated therapeutic synergy in glioma treatment [J]. ACS Nano, 2024, 18(26): 17145-61.

- [33] RASTOGI S, JOSHI A, SATO N, et al. An update on the status of HSP90 inhibitors in cancer clinical trials [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(4): 519-39.
- [34] LIU S, SHEN G, ZHOU X, et al. Hsp90 promotes gastric cancer cell metastasis and stemness by regulating the regional distribution of glycolysis-related metabolic enzymes in the cytoplasm [J]. *Adv Sci*, 2024, 14: e2310109.
- [35] CHEN J, DUAN S, WANG Y, et al. MYG1 drives glycolysis and colorectal cancer development through nuclear-mitochondrial collaboration [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4969.
- [36] ALMEHMADI S J, SABOUR R, KASSEM A F, et al. Novel tropane analogues as Hsp90 inhibitors targeting colon cancer: synthesis, biological estimation, and molecular docking study [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 150: 107497.
- [37] WANG R, CAO H C, YANG Q, et al. EGCG-vanadium nanomedicine with neutral pH Fenton reaction activity inhibits heat shock proteins for enhanced photothermal/chemodynamic therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 271: 132481.
- [38] SHI R, YU R, LIAN F, et al. Targeting HSP47 for cancer treatment [J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35(7): 623-37.
- [39] CORRIE L M, KUECKS-WINGER H, EBRAHIMIKONDORI H, et al. Transcriptomic profiling of *Rana [Lithobates] catesbeiana* back skin during natural and thyroid hormone-induced metamorphosis under different temperature regimes with particular emphasis on innate immune system components [J]. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*, 2024, 50: 101238.
- [40] KUNACHOWICZ D, KROL-KULIKOWSKA M, RACZYCKA W, et al. Heat shock proteins, a double-edged sword: significance in cancer progression, chemotherapy resistance and novel therapeutic perspectives [J]. *Cancers*, 2024, 16(8): 1500.
- [41] WICKENBERG M, MERCIER R, YAP M, et al. Hsp90 inhibition leads to an increase in surface expression of multiple immunological receptors in cancer cells [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1334876.
- [42] SHANG Z, FAN Y, XI S, et al. Arenobufagin enhances T-cell anti-tumor immunity in colorectal cancer by modulating HSP90 β accessibility [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155497.
- [43] LAN N, SU Y, ZENG Q, et al. JD-02, a novel Hsp90 inhibitor, induces ROS/SRC axis-dependent cytoprotective autophagy in colorectal cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(6): 1038-50.
- [44] ALEKSEEVA L G, OVSYANIKOVA O V, SCHULGA A A, et al. Targeted delivery of HSP70 to tumor cells via supramolecular complex based on HER2-Specific DARPIn_{9_29} and the barnase: barstar pair [J]. *Cells*, 2024, 13(4): 317.
- [45] YAHYA S, SULAIMAN M K, SUDHANDIRAN G. Caffeic acid phenethyl ester mediates apoptosis in serum-starved HT29 colon cancer cells through modulation of heat shock proteins and MAPK pathways [J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(2): e3942.
- [46] LI X, WANG Y, JIANG M, et al. Exploring the binding mechanism of a small molecular Hsp70-Bim PPI inhibitor through molecular dynamic simulation [J]. *J Mol Model*, 2024, 30(3): 71.
- [47] YANG J, WU X, YOU J. Unveiling the potential of HSPA4: a comprehensive pan-cancer analysis of HSPA4 in diagnosis, prognosis, and immunotherapy [J]. *Aging*, 2024, 16(3): 2517-41.
- [48] WANG S, CHENG H, HUANG Y, et al. HSP90a promotes the resistance to oxaliplatin in HCC through regulating IDH1-induced cell competition [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(3): 119680.
- [49] RYAN D, CARBERRY S, MURPHY Á C, et al. Calnexin, an ER stress-induced protein, is a prognostic marker and potential therapeutic target in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 196.
- [50] WANG M, ZHANG Z, CHEN M, et al. FDW028, a novel FUT8 inhibitor, impels lysosomal proteolysis of B7-H3 via chaperone-mediated autophagy pathway and exhibits potent efficacy against metastatic colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 495.
- [51] GEORGE T J, FRANKE A J, CHAKRAVARTHY A B, et al. National Cancer Institute (NCI) state of the science: targeted radiosensitizers in colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(16): 2732-46.
- [52] SPAGNOLETTI G, LI BERGOLIS V, PISCAZZI A, et al. Cyclin-dependent kinase 1 targeting improves sensitivity to radiation in BRAF V600E colorectal carcinoma cells [J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(4): 1010428318770957.
- [53] 肖雪, 卢晓童, 陈思琦, 等. KW-2478对结直肠癌细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. *癌变·畸变·突变(XIAO X, LU X T, CHEN S Q, et al. The inhibitory effect and mechanism of KW-2478 on the proliferation of colorectal cancer cells [J]. Carcinogenesis, Aberration, and Mutation)*, 2024, 36(3): 202-7.
- [54] 尚靖. 蟾毒灵通过抑制乏氧糖酵解提高低温光热疗法抗结直肠癌的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [55] 张海清. LncRNA RP11-462C24.1通过HSP70/PI3K/AKT信号通路调节结直肠癌细胞增殖、凋亡与迁移[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.