

# Study of Heat Shock Proteins during Wound Healing

Hanchao Qiao, Nengqiang Tang, Yujie Liu, Wei Yang, Yujun Liang\*

Development and Regeneration Laboratory, Academy of Marine Life, Ocean University of China, Qingdao Shandong  
Email: 511844813@qq.com, \*liangyujun@ouc.edu.cn

Received: Mar. 29<sup>th</sup>, 2019; accepted: Apr. 10<sup>th</sup>, 2019; published: Apr. 17<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Heat shock proteins are widely present in various organisms. When organisms are stimulated by the external environment, they are expressed in large amounts, helping the organisms maintain the homeostasis of the cells. Recent studies have shown that heat shock proteins have a function of promoting cell migration during wound healing. By injecting heat shock proteins into animals, the healing process of wounds can be accelerated and unobstructed in a hyperglycemic environment. This review compares heat shock proteins with traditional growth factors, describes the function and signaling pathways of heat shock protein 90, and summarizes the advantages and disadvantages of heat shock proteins in the treatment of wound healing, providing ideas for future research on new drugs for wound healing.

## Keywords

Heat Shock Protein, Wound Healing, Cell Migration, eHsp90 $\alpha$

---

# 伤口愈合过程中热休克蛋白的功能研究

乔翰超, 唐能强, 刘宇杰, 杨伟, 梁宇君\*

中国海洋大学海洋生命学院, 发育与再生实验室, 山东 青岛  
Email: 511844813@qq.com, \*liangyujun@ouc.edu.cn

收稿日期: 2019年3月29日; 录用日期: 2019年4月10日; 发布日期: 2019年4月17日

---

## 摘要

热休克蛋白广泛存在于各种生物体内, 当生物体受到外界环境刺激后会大量表达, 帮助生物体维持细胞

\*通讯作者。

的稳态。近期研究表明,热休克蛋白在伤口愈合过程中有促进细胞迁移的功能,通过向动物注射热休克蛋白能加速伤口的愈合过程,并且在高血糖环境下不受到阻碍。本综述通过查阅近年来相关资料,将热休克蛋白与传统的生长因子做了对比,描述了热休克蛋白90的功能和信号通路,总结了热休克蛋白在治疗伤口愈合过程中的优势和面临的困境。为将来研究伤口愈合的新药提供思路。

## 关键词

热休克蛋白, 伤口愈合, 细胞迁移, eHsp90 $\alpha$

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

伤口愈合和组织修复一直是世界医学史上的一个难题。尽管进行了数十年的研究,但并没有发现新的有效的治疗手段。在伤口愈合治疗的最前沿,生长因子被认为是伤口愈合的驱动力,因此,一直是伤口愈合治疗剂开发的焦点。然而,经过数十年的研究和临床试验,以生长因子为基础而研发的药物并不尽如人意。传统生长因子不适合作为创伤治疗的常规药剂。这个结果促使人们寻找新的能帮助伤口愈合的分子。经过努力,角质形成细胞分泌的热休克蛋白被发现,这是一种新的促进细胞运动的分子,能显著提高伤口愈合的效率[1] [2] [3]。为人类研发新的高效的促进伤口愈合的药物提供了方向。

## 2. 热休克蛋白的发现

1962年,意大利科学家 Ferruccio Ritossa 在实验室中发现果蝇在高温下四处移动,并且染色体中出现了特异性的膨胀。他推断这种“膨胀”现象是由于受热后基因激活导致特定蛋白质表达增加所致。因此该蛋白被命名为热休克蛋白(Heat shock protein, HSP)。热休克蛋白广泛的存在于各种生物体内,在受到外界环境胁迫时,生物体内的热休克蛋白会大量表达[4] [5] [6]。热休克蛋白根据其分子量分类,其中热休克蛋白90 (Heat shock protein 90, Hsp90)是指分子量为90 kDa的Hsp家族成员。它们存在于除古生菌之外的所有生物体内。在哺乳动物中,Hsp90家族主要有4个类型的成员。其中,Hsp90 $\alpha$ 和Hsp90 $\beta$ 位于细胞质中,94-kDa葡萄糖调节蛋白(GRP94)存在于内质网中,肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (TRAP-1)存在于线粒体中。Hsp90蛋白是参与许多细胞过程和调节途径所必须的,如细胞凋亡、蛋白质折叠和降解以及信号传导等。它们在维持蛋白质的稳定、促进细胞分化和发育中具有重要作用。近年来研究表明,Hsp90在伤口愈合的过程中有重要作用:Hsp90 $\beta$ 负责结合低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (Low density lipoprotein receptor-related protein, LRP-1)的尾部使其在细胞表面稳定;Hsp90 $\alpha$ 被分泌到细胞外(之后称为eHsp90 $\alpha$ ),与LRP-1受体结合并发出信号,促进细胞运动,使伤口闭合[7]。

## 3. 传统生长因子的局限性以及理想的治疗伤口愈合的试剂所应具有的特征

多年来,许多实验室在研究生长因子,寻找它们的受体和细胞内信号传导网络。在之前的一段时间里,人们还坚信生长因子在促进伤口闭合方面发挥着核心作用。但传统的生长因子面临着诸多的问题。血小板衍生长因子B (Platelet-derived growth factor subunit B, PDGF-B)是目前为止唯一一批准可以作为药物使用的生长因子。以PDGF-B凝胶为例,常规生长因子在伤口愈合方面的三个潜在障碍。首先,皮肤

伤口闭合需要表皮角质形成细胞, 真皮成纤维细胞和微血管内皮细胞的协调迁移。PDGF-B 仅参与其中的真皮成纤维细胞的迁移活动, 这是因为在角质形成细胞和内皮细胞上没有 PDGF 受体[8]。其次, TGF- $\beta$  (特别是完整皮肤中不存在、只出现在伤口中的 TGF- $\beta$ -3)的存在使 PDGF-B 凝胶的生物学活性变低[8] [9] [10]。这一发现解释了为什么 PDGF-B 凝胶中的 PDGF-B 浓度(100  $\mu\text{g/ml}$ )需要比人体循环中的稳态水平(5~30  $\text{ng/ml}$ )高几千倍。施用于伤口的过量 PDGF-B 可通过循环进入人体的其他部位, 造成不良后果。第三, 生长因子的功能在某些病理条件下受到阻碍, 例如糖尿病引起的高血糖症[8]。这些问题是大部分传统生长因子所无法避免的。

总的来说, 当研究人员和制药公司试图开发其他伤口愈合剂时, 要综合考虑多种因素。理想的伤口愈合剂应具有以下特性: 1) 它将同时促进人角质形成细胞(用于再上皮化), 人真皮成纤维细胞(用于纤维组织形成和新皮肤的形成)和人真皮微血管内皮细胞(用于血管生成)的运动; 2) 不被伤口中丰富的 TGF- $\beta$  抑制; 3) 它在正常血糖和高血糖的微环境中都会保持活跃; 4) 它是一种促进细胞迁移的因子, 但不是可能导致癌症发生的促有丝分裂因子。

## 4. 热休克蛋白在伤口愈合过程中的作用

### 4.1. Hsp90 $\alpha$ 促进表皮角质形成细胞, 真皮成纤维细胞和微血管内皮细胞的迁移

经过对比筛选多种可能的促进伤口愈合的驱动分子[11] [12] [13] [14]。研究发现伤口愈合过程中热休克蛋白家族的 Hsp90 $\alpha$  是所有三种主要类型的人体皮肤细胞的共同促动因素[15]。而且, 在存在 TGF- $\beta$  3 的环境和高血糖环境下, Hsp90 $\alpha$  仍然能有效地促进所有三种类型的人皮肤细胞的迁移。在临床伤口愈合模型中, Hsp90 $\alpha$  蛋白的局部应用使裸鼠 1  $\text{cm} \times 1 \text{cm}$  全层急性伤口闭合的时间从 14 天缩短到 12 天, 并且使糖尿病小鼠伤口愈合从 35 天缩短到 15 天。相比之下, PDGF-B 凝胶在治疗急性切除伤口愈合方面效果有限[8] [16]。实验表明, 实验动物在损伤前 Hsp90 $\alpha$  和 TGF- $\beta$  3 在皮肤中表达水平较低。当皮肤受伤时, 受到缺氧的刺激, 角质形成细胞开始横向穿过伤口[17]。在该早期阶段, 由于 TGF- $\beta$  3 的存在, 伤口边缘的真皮成纤维细胞和真皮微血管内皮细胞不能迁移到伤口中[18]。之后, 迁移的角质形成细胞开始分泌 Hsp90 $\alpha$ , 达到一定浓度后, Hsp90 $\alpha$  中和掉 TGF- $\beta$  3 的抑制作用, 真皮细胞和成纤维细胞从周围的伤口边缘募集到伤口中。最终, 募集的皮肤成纤维细胞重塑伤口, 移入的真皮微血管内皮细胞重建新血管[19] [20]。

### 4.2. eHsp90 $\alpha$ 间接促进细胞增殖

与生长因子不同, eHsp90 $\alpha$  仅能促进细胞移动, 不直接促进细胞增殖[15] [17]。首先我们要明确几个已知的事实: 1) 皮肤损伤后几小时发生角质形成细胞迁移, 而几天后才检测到真皮细胞的向内迁移; 2) 细胞迁移的同时不能增殖, 反之亦然; 3) 在伤口愈合期间细胞迁移先于细胞增殖; 4) 生长因子刺激细胞增殖的通路都将被 TGF- $\beta$  3 抑制。那么, 在受伤的皮肤中何时何地发生细胞增殖? 考虑到上述四个已知结果, 我们认为由于 TGF- $\beta$  3 的存在, 伤口床周围的细胞不能增殖。但是, 在伤口边缘的细胞向伤口床迁移后, 在它们与它们后面的细胞之间留下空的空间(由于该区域为未受损区域, TGF- $\beta$  3 含量很低或没有), 导致细胞与细胞间的接触抑制的暂时丧失, 后面的细胞在失去接触抑制后开始增殖。因此, 细胞增殖在伤口愈合中的作用是重新填充由前部迁移细胞产生的空间。

### 4.3. eHsp90 $\alpha$ 不是分子伴侣

研究中还发现了一种有趣的现象: eHsp90 $\alpha$  缺失小鼠正常发育。这推翻了长达十年的 Hsp90 蛋白都是分子伴侣的推论。以往的实验中, Hsp90 蛋白分子 N 端的 ATP 结合位点和 ATP 酶被认为是它实现伴

侣分子功能的功能位点。为了探究 eHsp90 $\alpha$  促进迁移的活性, Cheng [15]等对这个位点进行了定点诱变, 以探究 ATP 酶是否决定 eHsp90 $\alpha$  的细胞外功能的问题。他们发现 eHsp90 $\alpha$  的三种 ATP 酶突变蛋白保留了完整的促进细胞迁移的活性, 活性和野生型一致。然后, 他们使用连续的缺失诱变将启动结构域缩小到被称为 F-5 的 115 个氨基酸片段(aa-236 到 aa-350), 它位于 eHsp90 $\alpha$  的头部结构域和中间结构域之间。F-5 的 115 个氨基酸序列在进化过程中是高度保守的。重组的 F-5 肽促进体外皮肤细胞迁移和体内伤口愈合的能力与全长 eHsp90 $\alpha$  一样。这些发现表明, N-末端 ATP 酶结构域和 C-末端二聚化和辅因子结合结构域对于 eHsp90 $\alpha$  促进细胞迁移的能力是不必要的, eHsp90 $\alpha$  不是分子伴侣[17]。

## 5. Hsp90 $\alpha$ 的信号通路

### 5.1. eHsp90 $\alpha$ 与 LRP-1 结合

目前已知, eHsp90 $\alpha$  通过 LRP-1 触发跨膜信号转导。在几乎所有研究的正常细胞类型中检测到 LRP-1。LRP-1 属于与低密度脂蛋白受体家族。LRP-1 基因的缺失导致小鼠的胚胎死亡。LRP-1 结合多种细胞外分子, 包括脂蛋白、蛋白酶及其抑制剂、细胞外基质、热休克蛋白和生长因子[21]。在结构上, LRP-1 由 515-kDa 的细胞外亚基和固定在膜上的 85-kDa 的亚基组成, 它们是由一个 600 kDa 的前体蛋白水解形成的。据报道[15], LRP-1 受体在细胞外参与分泌的 Hsp90 刺激人皮肤细胞迁移和伤口愈合过程。目前已知: 1) 以 LRP-1 配体结合结构域为目标的抗体阻断了重组 Hsp90 诱导的细胞迁移; 2) LRP-1 的下调完全阻断 Hsp90 $\alpha$  引起的角质形成细胞和真皮成纤维细胞的迁移; 3) 重新引入 LRP-1 使得细胞再次进行迁移。此外, 通过受体相关蛋白(RAP)阻断 LRP-1 的配体结合结构域显著延迟了小鼠的伤口愈合。LRP-1 和 Hsp90 家族蛋白之间的确切关系最近已经研究出来了。Jayaprakash [7]等研究表明在环境胁迫条件下(如缺乏氧气和营养) Hsp90 $\alpha$  和 Hsp90 $\beta$  在细胞膜上 LRP-1 周围起作用, 促进伤口愈合。具体表现为, Hsp90 $\beta$  结合 LRP-1 的膜内部分并稳定细胞表面的受体。相反, Hsp90 $\alpha$  不从细胞内部结合 LRP-1, 而是分泌到细胞外环境中, 在那里它结合并触发 LRP-1 受体信号传导以促进细胞运动, 促进伤口闭合。

### 5.2. eHsp90 $\alpha$ 与 LRP-1 结合后的下游途径

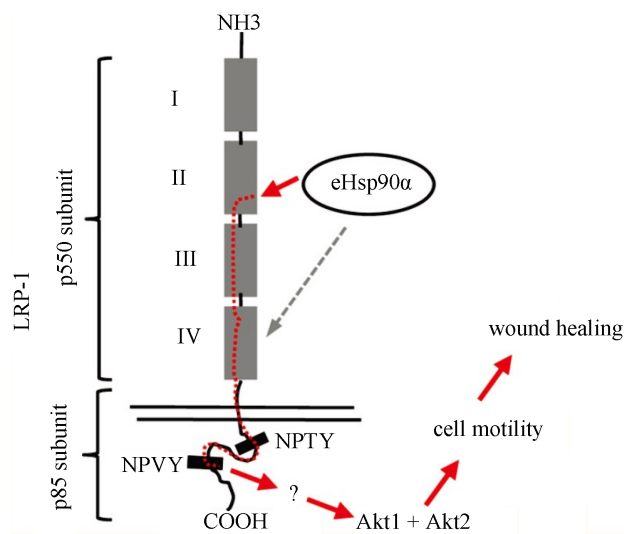
在与 LRP-1 结合后, eHsp90 $\alpha$  触发独特的跨膜信号以激活细胞内的下游途径[22]。如图 1, eHsp90 $\alpha$  与 LRP-1 细胞外部分的亚结构域 II 结合(它共有四个亚结构域)。eHsp90 $\alpha$  结合信号通过 LRP-1 穿过质膜, 经过 NPTY 序列后在 NPVY 序列处离开, 之后通过一个未知的中间体, 使得蛋白激酶 B (Protein Kinase B, Akt)中 473 位的丝氨酸的磷酸化从而将其激活[23]。Akt1 和 Akt2 的激活是至关重要的, 因为 Akt1 和 Akt2 信号的降低会阻碍 eHsp90 $\alpha$  促进细胞迁移的作用。此外, Akt1 和 Akt2 敲除小鼠显示伤口愈合受阻, 并且无法通过补充重组 eHsp90 $\alpha$  来缓解[22]。据报道, eHsp90 以与伴侣蛋白-客体蛋白相互作用相似的方式结合并激活其他运动促进因子, 例如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-2, MMP2), 并且有证据表明, MMP2 抑制剂也会阻断 Hsp90 对细胞运动的促进功能[18] [19]。

## 6. 使用热休克蛋白作为伤口愈合治疗剂所面临的问题

伤口愈合和癌症之间有着密切的联系[24]。伤口愈合是上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞的生理修复过程, 其仅在受伤时被激活。癌症是由相似的细胞群(称为肿瘤基质细胞)进行类似的过程, 以应对由入侵的肿瘤细胞引起的“损伤”。伤口愈合通常具有开始和结束, 而癌症具有开始但通常是没有结束[25] [26]。

应该考虑伤口愈合和癌症之间的这种“愈合”和“不愈合”的对立关系, 从而决定 Hsp90 的临床目标[25]。例如, F-5 是全长的 Hsp90 $\alpha$  中一段高度保守的序列(aa-236 到 aa-350), 其表达的多肽与全长的 Hsp90 $\alpha$  具有相同的促进细胞迁移的活性, 因此被称为 F-5 肽[27] [28]。将 F-5 肽局部应用于伤口必须考

考虑肽是否进入血液循环并前往早期肿瘤发生的部位。在这种情况下，F-5 可能会帮助肿瘤细胞的侵袭并加速其生长。另一方面，给予阻断肿瘤生长的 F-5 抑制剂可能会干扰患者的正常伤口愈合过程。这是一个无法避免的问题。许多研究表明，患有 II 型糖尿病的人比非糖尿病患者更容易死于癌症。因此，对于患有癌症和足溃疡的糖尿病患者，如果患者由肿瘤学家用 F-5 抑制剂治疗以减缓癌症进展，则所施用的抑制剂可能干扰由伤口专家负责的慢性伤口的愈合过程。反之亦然，如果用 F-5 肽治疗糖尿病性溃疡，F-5 可以通过血液循环进入肿瘤部位并帮助肿瘤的侵袭和转移。重要的是要知道患者可以接受哪些治疗，哪些不能接受治疗[29]。



(摘自 Tsen F, Bhatia A, O'Brien K, et al. Extracellular heat shock protein 90 signals through subdomain II and the NPVY motif of LRP-1 receptor to Akt1 and Akt2: a circuit essential for promoting skin cell migration *in vitro* and wound healing *in vivo*. Mol Cell Biol. 2013 Dec; 33(24): 4947-59)

**Figure 1.** Schematic representation of eHsp90α signaling pathway

**图 1.** eHsp90α 信号通路示意图

## 7. 总结和展望

综上所述，热休克蛋白在伤口愈合过程中有重要功能[30]，但关于 eHsp90α 的下游信号通路并不明确。近年来，随着生活水平的提高和寿命的增长，糖尿病和癌症的发病几率变得越来越高。同时患有这两种疾病的人群变得越来越多，而糖尿病患者又是溃疡的多发人群，急需有效促进伤口愈合药物。但是，由于 eHsp90α 与多种信号途径相关，所以在治疗伤口愈合时我们必须谨慎地使用它。在将来，热休克蛋白作为一种治疗伤口愈合的新的可能性，还有着广阔的开发空间。

## 基金项目

山东省自然科学基金(ZR2012CM030)。

## 参考文献

- [1] Zhang, Y., Bai, X., Wang, Y., Li, N., Li, X.-Q., Han, F., Su, L.-L. and Hu, D.-H. (2014) Role for Heat Shock Protein 90α in the Proliferation and Migration of HaCaT Cells and in the Deep Second-Degree Burn Wound Healing in Mice. *PLoS ONE*, 9, e103723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103723>
- [2] Geiger, A., Walker, A. and Nissen, E. (2015) Human Fibrocyte-Derived Exosomes Accelerate Wound Healing in Ge-

- netically Diabetic Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **467**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.166>
- [3] Li, Z.-H., Wang, Q.-H., Mi, W.X., Han, M., Gao, F., Niu, G.-Y. and Ma, Y.-D. (2017) Effects of Negative-Pressure Wound Therapy Combined with Microplasma on Treating Wounds of Ulcer and the Expression of Heat Shock Protein 90. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 2211-2216. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4266>
- [4] Guo, J., Chang, C. and Li, W. (2017) The Role of Secreted Heat Shock Protein-90 (Hsp90) in wound healing—How Could It Shape Future Therapeutics? *Expert Review of Proteomics*, **8**, 665-675. <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1355244>
- [5] Shrestha, L., Bolaender, A., Patel, H.J. and Taldone, T. (2016) Heat Shock Protein (HSP) Drug Discovery and Development: Targeting Heat Shock Proteins in Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **16**, 2753-2764. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160413141911>
- [6] Pirkkala, L. and Sistonen, L. (2006) Heat Shock Proteins (HSPs): Structure, Function and Genetics. In: *Encyclopedia of Life Sciences*, 1-7.
- [7] Jayaprakash, P., Dong, H., Zou, M., Bhatia, A., O'Brien, K., Chen, M., Woodley, D.T. and Li, W. (2015) Hsp90 $\alpha$  and Hsp90 $\beta$  Together Operate a Hypoxia and Nutrient Paucity Stress-Response Mechanism during Wound Healing. *Journal of Cell Science*, **128**, 1475-1480. <https://doi.org/10.1242/jcs.166363>
- [8] Cheng, C.F., Sahu, D., Tsen, F., et al. (2011) A Fragment of Secreted Hsp90 $\alpha$  Carries Properties that Enable It to Accelerate Effectively Both Acute and Diabetic Wound Healing in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **12**, 4348-4361. <https://doi.org/10.1172/JCI46475>
- [9] Grainger, D.J., Mosedale, D.E. and Metcalfe, J.C. (2000) TGF- $\beta$  in Blood: A Complex Problem. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **11**, 133-145. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(99\)00037-4](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(99)00037-4)
- [10] Hering, S., Isken, F., Janott, J., Jost, C., Pommer, A., Muhr, G., Schatz, H. and Pfeiffer, A.F.H. (2001) Analysis of TGF $\beta$ 3 Gene Expression and Protein Levels in Human Bone and Serum. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **109**, 107-115. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14830>
- [11] Woodley, D.T., Wysong, A., DeClerck, B., Chen, M. and Li, W. (2015) Keratinocyte Migration and a Hypothetical New Role for Extracellular Heat Shock Protein 90 Alpha in Orchestrating Skin Wound Healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, **4**, 203-212.
- [12] Bellaye, P.S., Burgy, O., Causse, S., Garrido, C. and Bonniaud, P. (2014) Heat Shock Proteins in Fibrosis and Wound Healing: Good or Evil? *Pharmacology & Therapeutics*, **143**, 119-132.
- [13] Kiritsi, D. and Nyström, A. (2018) The Role of TGF $\beta$  in Wound Healing Pathologies. *Mechanisms of Ageing and Development*, **172**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.004>
- [14] Han, G. and Ceilley, R. (2017) Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy*, **34**, 599-610.
- [15] Cheng, C.F., Fan, J., Fedesco, M., et al. (2008) Transforming Growth Factor  $\alpha$  (TGF $\alpha$ )-Stimulated Secretion of HSP90 $\alpha$ : Using the Receptor LRP-1/CD91 to Promote Human Skin Cell Migration against a TGF $\beta$ -Rich Environment during Wound Healing. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 3344-3358. <https://doi.org/10.1128/MCB.01287-07>
- [16] O'Brien, K., Bhatia, A., Tsen, F., et al. (2014) Identification of the Critical Therapeutic Entity in Secreted Hsp90 $\alpha$  that Promotes Wound Healing in Newly Re-Standardized Healthy and Diabetic Pig Models. *PLoS ONE*, **9**, e113956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113956>
- [17] Li, W., Li, Y., Guan, S., Fan, J.-H., Cheng, C.-F., Bright, A.M., Chinn, C., Chen, M. and Woodley, D.T. (2007) Extracellular Heat Shock Protein-90 $\alpha$ : Linking Hypoxia to Skin Cell Motility and Wound Healing. *The EMBO Journal*, **26**, 1221-1233. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601579>
- [18] Pakyari, M., Farrokhi, A., Maharlooee, M.K. and Ghahary, A. (2013) Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, **2**, 215-224. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0406>
- [19] Memmel, S., Sisario, D., Zöllner, C., et al. (2017) Migration Pattern, Actin Cytoskeleton Organization and Response to PI3K-, mTOR-, and Hsp90-Inhibition of Glioblastoma Cells with Different Invasive Capacities. *Oncotarget*, **8**, 45298-45310.
- [20] Gao, F., Hu, X., Xie, X. and Wang, J. (2015) Heat Shock Protein 90 Stimulates Rat Mesenchymal Stem Cell Migration via PI3K/Akt and ERK1/2 Pathways. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **71**, 481-489.
- [21] Emonard, H., Thérêt, L., Bennisroune, A.H. and Dedieu, S. (2014) Regulation of LRP-1 Expression: Make the Point. *Pathologie Biologie (Paris)*, **62**, 84-90.
- [22] Tsen, F., Bhatia, A., O'Brien, K., et al. (2013) Extracellular Heat Shock Protein 90 Signals through Subdomain II and

- the NPVY Motif of LRP-1 Receptor to Akt1 and Akt2: A Circuit Essential for Promoting Skin Cell Migration *in Vitro* and Wound Healing *in Vivo*. *Molecular and Cellular Biology*, **33**, 4947-4959. <https://doi.org/10.1128/MCB.00559-13>
- [23] Agliarulo, I., Matassa, D.S., Amoroso, M.R., *et al.* (2015) TRAP1 Controls Cell Migration of Cancer Cells in Metabolic Stress Conditions: Correlations with AKT/p70S6K Pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1853**, 2570-2579.
- [24] Rybinski, B., Franco-Barraza, J. and Cukierman, E. (2014) The Wound Healing, Chronic Fibrosis, and Cancer Progression triad. *Physiological Genomics*, **46**, 223-244.
- [25] Sundaram, G.M., Quah, S. and Sampath, P. (2018) Cancer: The Dark Side of Wound Healing. *The FEBS Journal*, **285**, 4516-4534.
- [26] Ondrovics, M., Hoelbl-Kovacic, A. and Fux, D.A. (2017) Opioids: Modulators of Angiogenesis in Wound Healing and Cancer. *Oncotarget*, **8**, 25783-25796.
- [27] Hu, X.-Y., Chen, Z.-Y., Zhang, B., Leng, X.-F., Fan, X.-J. and Liu, T. (2016) Benefit of HSP90 $\alpha$  Intervention on Ischemia-Reperfusion Injury of Venous Blood-Congested Flaps. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 177-182.
- [28] Leng, X., Fan, Y., Wang, Y., Sun, J., Cai, X., Hu, C., Ding, X., Hu, X. and Chen, Z. (2017) Treatment of Ischemia-Reperfusion Injury of the Skin Flap Using Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSCs) Transfected with “F-5” Gene. *Medical Science Monitor*, **23**, 2751-2764.
- [29] Hance, M.W., Nolan, K.D. and Isaacs, J.S. (2014) The Double-Edged Sword: Conserved Functions of Extracellular hsp90 in Wound Healing and Cancer. *Cancers (Basel)*, **6**, 1065-1097.
- [30] Bhatia, A., O'Brien, K., Guo, J., *et al.* (2018) Extracellular and Non-Chaperone Function of Heat Shock Protein-90 $\alpha$  Is Required for Skin Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*, **138**, 423-433. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.043>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8976, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>  
期刊邮箱: [hjbm@hanspub.org](mailto:hjbm@hanspub.org)