

HSP47在心力衰竭等纤维化疾病中的作用

段 荣¹, 高 雯^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²巴彦淖尔市医院心血管内科, 内蒙古 临河

收稿日期: 2025年1月26日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

热休克蛋白47 (HSP47)是一种内质网(ER)的常驻分子伴侣, 对前胶原蛋白的正确折叠至关重要。HSP47表达的增加与纤维化等胶原相关疾病有关, 例如肝、肺、消化道肿瘤等器官纤维化疾病。有研究表明, 慢性心力衰竭患者心肌HSP47表达随心功能下降而升高, 与左室舒张末期内径呈正相关, 而与左室射血分数呈负相关, 本文就HSP47结构, 表达调控, 与胶原蛋白的相互作用, 及在心力衰竭等各类纤维化疾病中的作用进行描述。

关键词

HSP47, 心力衰竭, 胶原蛋白, 肝纤维化, 成骨不全症(OI), 癌症, 心肌纤维化, 心肌缺血再灌注损伤(IRI)

The Role of HSP47 in Heart Failure and Other Fibrotic Diseases

Rong Duan¹, Wen Gao^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Cardiovascular Medicine, Bayannur Hospital, Linhe Inner Mongolia

Received: Jan. 26th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Heat shock protein 47 (HSP47) is a resident molecular chaperone of the endoplasmic reticulum (ER) that is essential for the proper folding of procollagen. The increase in expression of HSP47 is associated with collagen-related diseases such as organ fibrosis in the liver, lungs, and gastrointestinal

*通讯作者。

文章引用: 段荣, 高雯. HSP47在心力衰竭等纤维化疾病中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1144-1151.
DOI: 10.12677/acm.2025.152455

tract tumors. Studies have shown that cardiac HSP47 expression in patients with chronic heart failure decreases and increases in spontaneous function, which is positively correlated with left ventricular end-diastolic diameter, while negatively correlated with left ventricular ejection fraction. This paper describes the structure, expression regulation, interaction with collagen of HSP, and its role in various fibrotic diseases such as heart failure.

Keywords

Heat Shock Protein 47, Heart Failure, Collagen, Liver Fibrosis, Osteogenesis Imperfecta (OI), Cancer, Cardiac Fibrosis, Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. HSP47 结构及表达调控

1.1. HSP47 结构及特点

HSP47 最初被鉴定为内质网中的胶原结合热休克蛋白[1], 后来被报道为胶原特异性分子伴侣, 对内质网中前胶原的正确折叠至关重要。HSP47 由 SerpinH1 基因编码, 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)超家族, 但它不抑制丝氨酸蛋白酶[2], 高等脊椎动物的 HSP47 在蛋白结构上具有高度同源性, 其氨基酸序列有三个共同特点: ① N-末端存在一疏水性信号肽; ② C-末端存在一个 RDEL (Arg-Asp-glu-Leu)氨基酸序列; ③ HSP47 氨基酸序列与 serpin 家族(丝氨酸蛋白酶抑制物超家族)成员高度同源[3]。羧基端的 Arg-Asp-Glu-Leu 序列(RDEL), 并已被观察到定位于 ER, 同 ER 阻滞信号 KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu)结构具有相同的作用, 可以作为 ER 识别并阻滞 HSP47 逸出的信号[4]。HSP47 具有几个独特的特征; 例如, ① 其他分子伴侣(如 HSP60、HSP70 和 HSP90)具有广泛的底物特异性[5], 而 HSP47 则特异性地与前胶原结合。② 其他 ER 驻留应激蛋白是由内质网应激诱导, 而 HSP47 仅由热休克诱导。③ HSP47 的组成性表达总是与各种类型的胶原蛋白的表达相关。

1.2. HSP47 表达调控

生理状态下, HSP47 在生物体内适度表达, 主要参与正常的胶原合成, 例如, 在 HSP47 敲除(KO)小鼠在性交后 11.5 天(dpc)后就会出现胚胎致死[6]。在 10.5 dpc 时, HSP47 KO 小鼠的胚胎仍然可以存活, 但比野生型(WT)胚胎要小得多, 而且它们也含有更少的体细胞, 表明发育迟缓。HSP47 软骨细胞特异性 KO 小鼠, 在出生前或出生后不久死亡, 它们表现出严重的广泛性软骨发育不良和骨畸形, II 型和 XI 型胶原水平较低[7], 这说明 HSP47 是软骨和软骨内骨形成所必需的。在病理情况下或受到热休克(42℃~45℃)及其它刺激后, HSP47 表达明显增加, 例如, 慢性肝损伤通过诱导胶原蛋白的产生而导致肝纤维化。当受到活性氧中间体或炎症细胞因子的刺激时, 肝星状细胞(HSCs)被激活并转化为肌成纤维细胞, 肌成纤维细胞主动产生并分泌胶原到 ECM 中。

2. HSP47 与胶原蛋白相互作用

胶原蛋白是哺乳动物体内含量最多的蛋白质, 约占人体所有蛋白质的三分之一, 是细胞外基质(ECM)的主要组成部分, 在细胞周围形成一个特殊的网络。至今为止, 已经确定了二十九种类型的胶原

蛋白[8], I型胶原是一种典型的纤维形成胶原, 由两条 1 链和一条 2 链组成, 每一条都被共翻译插入内质网。每条链都包含一个三螺旋形成结构域, 由 300 多个 Gly-X-Y 基序的重复序列组成, 其中 X 和 Y 通常分别是脯氨酸和羟脯氨酸(Hyp)。第三位脯氨酸残基的羟基化需要产生紧密的三螺旋结构。翻译完成后, 两个 1 链和一个 2 链在 c-前肽区组装, 并在每个肽的 c-前肽区之间形成链间二硫键[9]。随后, 三螺旋的形成以拉链状的方式从 c 端进行到 n 端[10]。前胶原蛋白的三螺旋形式从内质网运输, 并通过高尔基体从细胞中分泌。

HSP47 作为胶原特异性的分子伴侣, 对胶原分子成熟至关重要。在 ER 内, HSP47 可与新合成的前胶原单肽链及三股螺旋形式的前胶原肽链结合。新合成的前胶原肽链进入 ER 内, 形成三螺旋形式, HSP47 识别并结合三螺旋前胶原蛋白上的胶原蛋白(Gly-Xaa-Arg)重复序列, 防止前胶原蛋白的局部展开和/或聚集形成, 稳定并进一步折叠蛋白质。Hsp47 和前胶原之间的相互作用是 pH 依赖的: 结合发生在中性但不是低 pH (即<6.3), 这是通过使用明胶(变性胶原)亲和柱的体外结合试验确定的[11]。这些实验表明, Hsp47 与 ER 中的前胶原蛋白短暂结合(中性 pH), 一旦复合物从 ER 运输到顺式高尔基体或 ER-高尔基体中间室(ERGIC) (低 pH) [12], 就与之分离。HSP47 本身通过与 KDEL 保留序列受体的相互作用被招募回内质网[4]。

HSP47 被认为在胶原合成途径中具有两种分子伴侣的功能: 抑制前胶原的局部展开, 以及抑制三螺旋形成后的前胶原聚集。① 抑制内质网中前胶原的局部展开来促进胶原的合成。差示扫描量热法(DSC)和 CD 光谱显示, 即使在正常体温下, I 型前胶原的三螺旋本身也不稳定[13], 这表明 HSP47 可能有助于 ER 中三螺旋型前胶原的维持。② 体外浊度测量显示, HSP47 抑制三螺旋 I 型胶原的聚集和/或纤维形成[14]。与前胶原结合一样, 这种抑制是依赖于 pH 的: HSP47 在 pH 7 时有效抑制聚集, 但在 pH 6 时抑制效果较差。与此相一致的是, 圆二色性(CD)和荧光光谱显示, HSP47 在 pH 值 6.2 以下发生了结构变化[14]。如上所述, 胶原三螺旋的表面具有疏水性, 疏水性区域之间的相互作用导致聚集的形成, 干扰下游的运输。HSP47 阻止内质网中前胶原的聚集和/或纤维形成, 从而确保前胶原从内质网到高尔基体的有效运输。此外, 对前胶原的质量控制, 防止错误折叠的前胶原泌出 ER。采用 α, α' -联吡啶抑制三螺旋结构形成, 可观察到 ER 内有大量新合成的前胶原肽链和 HSP47 的复合体滞留, 提示 HSP47 可能具有阻止未成熟或错误折叠的前胶原泌出 ER 的功能。

3. HSP47 与疾病

HSP47 是一种胶原特异性的分子伴侣, 对胶原的合成至关重要。因此, HSP47 与胶原相关疾病密切相关, 本文简要描述 HSP47 与肝纤维化、成骨不全症(OI)、癌症、心肌缺血再灌注损伤(IRI)及心力衰竭等疾病的相关性。

3.1. HSP47 与肝纤维化

慢性肝损伤, 通常由酒精中毒和病毒性肝炎引起, 通过诱导胶原蛋白的产生引起肝纤维化, 肝硬化或纤维化是所有形式的慢性肝损害的最终病理特征, 导致肝纤维化的主要细胞类型是肝星状细胞(HS), 这是一种常驻的窦周围细胞, 从循环中吸收维生素 a 并储存它。当受到活性氧中间体或细胞因子的刺激时, HS 细胞被激活并转化为增殖、纤维化和收缩的肌成纤维细胞[15], 合成和分泌前胶原, 其末端结构域被前胶原肽裂解后积累为不溶性胶原, 导致纤维化。因此, 负责肝纤维化的细胞是造血干细胞, 即在肝脏中储存维生素 a 的细胞。通过维生素 a 偶联脂质体包裹抗 HSP47 的 siRNA, 我们构建了一种能够高效且特异性靶向造血干细胞的 siRNA 递送系统[16]。HSP47 siRNA 显著改善了大鼠纤维化模型中的肝纤维化。HSP47 siRNA 也能诱导造血干细胞的凋亡; 因此, 下调 HSP47 不仅可以通过抑制造血干细胞的胶原分泌, 还可以通过减少组织中造血干细胞的数量来改善肝纤维化。在肝纤维化消退过程中, 一半的活

化的造血干细胞发生凋亡, 另一半逃脱凋亡, 下调纤维化基因, 并获得一种类似于但不同于静止的造血干细胞的表型, 它们对炎症细胞因子更敏感, 能够在纤维化刺激下更快速地重新激活成肌成纤维细胞, 并强烈促进肝纤维化[17]。因此, 重新活化的造血干细胞被认为是纤维化的危险因素。立即和充分地清除活化的造血干细胞对于纤维化的治疗很重要。有研究发现[18], HSP47 KO 联合抑制自噬可诱导活化的造血干细胞发生细胞凋亡。HSP47 的下调阻断了活化的造血干细胞在细胞外基质中的前胶原的沉积, 从而降低了纤维化组织中的胶原水平。此外, 防止内质网分泌前胶原会导致这些蛋白在内质网中积累, 从而导致肝脏中主要的胶原产生细胞造血干细胞的凋亡。因此, 下调 HSP47 可以通过两种方式减轻纤维化: 抑制胶原分泌和诱导胶原产生细胞凋亡[18]。这揭示了一种治疗纤维化的新策略。此外, Yasushi Sato [16] 等人使用三种肝硬化动物模型, 包括二甲基亚硝胺(DMN)诱导, 四氯化碳或胆管结扎, 我们的组织学分析显示, 静脉注射携带 siRNA 的维生素 a 偶联脂质体, 对抗编码大鼠 gp46 的 mRNA, 即 HSP47 的同源物(VA-lip-siRNAgp46), 可快速缓解肝纤维化, 在组织学上和功能上都逆转了肝硬化[14]。这强调了其在临床上转化为治疗肝硬化的前景。

3.2. HSP47 与成骨不全症(OI)

成骨不全症是一种以骨质疏松、骨畸形、生长缺陷和寿命缩短为特征的遗传性疾病, 以不规则结缔组织形态和矿化为特征[19] [20]。OI 可大致分为两种类型。显性 OI 形式(占有病例的 90%)通常是由 I 型胶原本身的突变引起的, 而隐性 OI 形式起源于胶原翻译后修饰机制的改变[21]。这些突变与骨胶原的分子组装缺陷有关, 根据临床特征和疾病严重程度, 成骨不全症有四种类型(Sillence 分类)[22]: I 型 OI (轻度、常见, 带蓝色巩膜); II 型 OI (围产期致死形式); III 型 OI (严重和进行性变形, 巩膜正常); IV 型 OI (中度严重, 巩膜正常)。成骨不全症没有治愈方法; 治疗的方向是预防骨折、控制症状和发展骨量。此外, 有研究发现了由胶原修饰酶和伴侣蛋白突变导致的隐性 OI 形式, 如 CRTAP、P3H1、CyPB、FKBP65 和 HSP47 [21]。HSP47 的消退导致 OI 表型在人类和腊肠中都有报道, 人类 HSP47、L78P 和腊肠犬 L326P 的常染色体隐性错义突变, 导致严重的 OI 表型[23]。培养成骨不全症患者和狗的皮肤成纤维细胞, 分析 ER 中 HSP47 的动态。携带 L78P 突变的人 HSP47 被 ERAD 降解, 而携带 L326P 突变的狗 HSP47 没有被 ERAD 降解。在人类 OI 患者中未观察到 I 型前胶原的翻译后修饰, 但在犬类中观察到前胶原的过度修饰。Western blot 分析显示, 突变型犬成纤维细胞中 HSP47 的水平降低到野生型的一半左右。因为 HSP47 的分子特征在人和狗之间有所不同, 将 L78P 和 L326P 突变体转染 Hsp47^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞(MEF), 检测 HSP47 突变体的稳定性和蛋白酶体敏感性[24]。在表达任何 OI 相关突变体的细胞中, 由于泛素-蛋白酶体系统对这些结构不稳定的蛋白的降解(ERAD), HSP47 的数量减少[25]。两种 HSP47 突变体的溶解度均明显低于野生型 HSP47, 且两种突变体均未与胶原结合, 这表明这些 HSP47 突变体缺乏与 ER 中的前胶原结合的能力[26]。因此, 人和犬体内 OI 的分子机制有两种, 一是内质网中可溶性 HSP47 数量的减少, 二是 HSP47 作为分子伴侣结合原胶原的能力下降。

3.3. HSP47 与癌症

HSP47 由 SERPINH1 基因编码, 该基因位于 11q13.5 染色体上, 这是人类癌症中最常见的扩增区域之一[27]。HSP47 在多种癌症中经常上调, 并在肿瘤进展中发挥重要作用。HSP47 可促进肿瘤血管生成、生长、迁移和转移能力。HSP47 还可以调节肿瘤治疗的疗效, 如化疗、放疗和免疫治疗。HSP47 的上调与肿瘤进展的增加及其在肿瘤相关间质中的表达有关[28]。高水平的 HSP47 与各种癌症促进级联反应被激活有关。例如, 在非小细胞肺癌中, HSP47 在非小细胞肺癌中通过 AKT 信号通路促进细胞迁移和侵袭[29]。它还被证明可以促进结直肠癌(CRC)肿瘤的生长, 并通过调节结直肠癌(CRC)肿瘤的信号通路来抑

制化疗的疗效[30]。它还通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路调节胃癌转移的 EMT [31]。HSP47 还维持了含盘状蛋白结构域受体 2 的膜定位和稳定性, 促进了乳腺癌中的 EMT [32]。临床资料提示, HSP47 通过抑制细胞活力和侵袭性, 促进细胞凋亡, 在喉部鳞状细胞癌的预后中发挥作用[33]。在结肠直肠癌中, 肿瘤间质中的 HSP47 阳性细胞被认为是淋巴结转移和不良预后的预测生物标志物[28]。肿瘤抑制剂 microRNA-29a 通过靶向 HSP47 抑制宫颈鳞状细胞癌的侵袭和癌细胞迁移[34]。在溃疡性结肠炎(UC)中, 一种针对 UC 相关癌症和散发性结肠癌细胞系的蛋白质组学方法显示, UC 相关癌症中 HSP47 的表达比散发性结肠癌有所升高。此外, 免疫组化分析显示 HSP47 随着癌症进展的表达增加[35]。此外, 利用 HSP47 作为胶原代谢增加的标志物有助于比较膀胱癌的不同治疗方法, 揭示了其在评估治疗反应方面的潜在效用[36]。热休克蛋白参与调节免疫反应、细胞凋亡、血管生成、转移和耐药性, 提示靶向 HSP47 是一种可行的癌症治疗策略, 检测热休克蛋白的表达水平也可在癌症诊断中发挥重要作用。

3.4. HSP47 与心脏

(1) HSP47 与心肌缺血再灌注损伤

心血管疾病(CVDs)在全球造成重大健康风险, 每年导致全球 1700 万人死亡[37]。

尽管经皮冠状动脉介入治疗(PCI)在临床试验中的广泛应用显著降低了并发症的发生率, 再灌注损伤和慢性心脏重构仍然是急性心肌梗死(AMI)患者预后不良及康复效果不佳的重要因素, 主要表现为广泛的心肌纤维化和左心室(LV)顺应性降低[38]。特别是缺血性心肌病, 已被确定为 CVD 患者死亡的主要原因[39]。除缺血介导的急性心脏损伤外, 慢性缺氧引起的心脏重构也预后不良。为了揭示 HSP47 对心肌缺血再灌注损伤(IRI)及心脏缺血相关纤维化的影响, 并探究其分子机制, Saiyang Xie, Yun Xing [40]等人用慢病毒介导的或 miRNA (mi1/133TS)辅助的心脏成纤维细胞选择性 HSP47 过表达生成了成年小鼠。小鼠左前降支(LAD)闭塞 45 分钟后再灌注诱导心肌 IRI, 4 周再灌注诱导缺血介导的心脏重构, 此外, 在低氧(HR)后评估了 HSP47 在纤维生成中的作用, 在缺血性心肌病(ICM)引起的终末期心力衰竭患者中研究了 HSP47, 发现在小鼠梗死心脏、人缺血心脏和心脏成纤维细胞中观察到广泛的 HSP47, HSP47 加速缺血再灌注后心肌损伤, 增加细胞凋亡和氧化应激, 加剧缺血心脏纤维化和细胞增殖, 通过招募 USP10 促进 Smad4 的去泛素化, 并促进成纤维细胞中 TGF β /Smad4 信号通路的激活, 最终导致弥漫性纤维化。此外, 心脏成纤维细胞特异性 USP10 缺失可消除慢性缺血性心脏中 HSP47 介导的心功能障碍和纤维生成, 靶向 HSP47 会干扰缺氧和复氧后成纤维细胞的纤维生成。用 Col003 阻断 HSP47 会干扰缺氧后成纤维细胞的纤维生成, 可能具有减轻缺血性心脏纤维化的治疗潜力。表明靶向 HSP47 可能是心肌缺血再灌注损伤和慢性心脏重构的潜在策略。

(2) HSP47 与心力衰竭

心力衰竭是威胁全球人们健康的主要威胁之一。其主要特点是高发病率和死亡率[41]。心脏纤维化主要表现为胶原纤维沉积和细胞增殖, 其中成纤维细胞起着重要作用。然而, 心肌纤维化是由心肌细胞损伤激活的修复过程引起的[42]。经壁梗死后, 纤维瘢痕通过维持心室结构的完整性和防止扩张性重塑来保护心脏免于破裂至关重要[43]。许多其他病理生理条件导致更隐蔽的间质或血管周围纤维化形式。Takeda K [2]等研究了小鼠心肌梗死区域及梗死周围带的心肌组织的 HSP47 以及 I 型、III 型胶原 mRNA 的表达, 结果显示明显高于非梗死区域, 表明 HSP47 以及 I 型、III 型胶原均在梗死后纤维化过程中起着重要的作用。田倪妮[44]等人研究了慢性心力衰竭患者心肌 HSP47 表达及其与某些因素的相关性, 结果显示, 慢性心力衰竭患者心肌 HSP47 表达随心功能下降而升高, 与左室舒张末期内径呈正相关, 而与左室射血分数呈负相关。段卡丹[45]等人研究了肥厚型心肌病人血清热休克蛋白 47 (HSP47)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平与心肌纤维化影像学指标的相关性。结果显示, 血清 HSP47、NT-proBNP 水

平与肥厚型心肌病病人心肌纤维化程度有关, 心肌纤维化程度越高, 血清 HSP47、NT-proBNP 水平越高, 两者可作为判断肥厚型心肌病病人心肌纤维化严重程度的指标。因此, HSP47 与不同病因导致的心力衰竭以及心力衰竭严重性的相关性有待更多的临床研究来证实。

4. 研究前景及意义

HSP47 是一种负责调节胶原成熟和运输的伴侣蛋白, 直接影响胶原合成水平, HSP47 异常表达或功能障碍与胶原相关疾病相关, 尤其是纤维化疾病, 例如肝、肺纤维化、成骨不全症(OI)、心肌纤维化, 此外, HSP47 作为抗纤维化药物治疗包括肺[46]在内的各种器官的靶点, 已经引起了人们的关注。例如, 吡非尼酮已被证明是安全有效的治疗特发性肺纤维化的治疗方法[47]。其次, 其与癌症也息息相关, 与慢性心力衰竭、肥厚型心肌病及心肌缺血再灌注损伤密切相关。而心肌纤维化导致心脏僵硬增加、心脏顺应性降低, 心脏传导阻滞, 心脏收缩及舒张功能障碍, 最终导致心力衰竭发生[48]。心肌纤维化程度与心源性死亡发生率显著相关, 是影响病人预后的重要因素[49], 心肌纤维化早期识别和病情评估至关重要。因此, 未来 HSP47 作为生物标志物和治疗靶点具有重大潜力, 对某些疾病的早期识别、诊断及靶向治疗提供新的思路, 例如心力衰竭的早期识别, 癌症的靶向治疗等。

参考文献

- [1] Nagata, K., Saga, S. and Yamada, K.M. (1986) A Major Collagen-Binding Protein of Chick Embryo Fibroblasts Is a Novel Heat Shock Protein. *The Journal of Cell Biology*, **103**, 223-229. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.1.223>
- [2] Hirayoshi, K., Kudo, H., Takechi, H., *et al.* (1991) HSP47: A Tissue-Specific, Transformation-Sensitive, Collagen-Binding Heat Shock Protein of Chicken Embryo Fibroblasts. *Molecular and Cellular Biology*, **11**, 4036-4044.
- [3] Pearson, D.S., Kulyk, W.M., Kelly, G.M. and Krone, P.H. (1996) Cloning and Characterization of a cDNA Encoding the Collagen-Binding Stress Protein Hsp47 in Zebrafish. *DNA and Cell Biology*, **15**, 263-272. <https://doi.org/10.1089/dna.1996.15.263>
- [4] Satoh, M., Hirayoshi, K., Yokota, S., Hosokawa, N. and Nagata, K. (1996) Intracellular Interaction of Collagen-Specific Stress Protein HSP47 with Newly Synthesized Procollagen. *The Journal of Cell Biology*, **133**, 469-483. <https://doi.org/10.1083/jcb.133.2.469>
- [5] Niwa, T., Kanamori, T., Ueda, T. and Taguchi, H. (2012) Global Analysis of Chaperone Effects Using a Reconstituted Cell-Free Translation System. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 8937-8942. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201380109>
- [6] Nagai, N., Hosokawa, M., Itoharu, S., Adachi, E., Matsushita, T., Hosokawa, N., *et al.* (2000) Embryonic Lethality of Molecular Chaperone Hsp47 Knockout Mice Is Associated with Defects in Collagen Biosynthesis. *The Journal of Cell Biology*, **150**, 1499-1506. <https://doi.org/10.1083/jcb.150.6.1499>
- [7] Masago, Y., Hosoya, A., Kawasaki, K., Kawano, S., Nasu, A., Toguchida, J., *et al.* (2012) The Molecular Chaperone Hsp47 Is Essential for Cartilage and Endochondral Bone Formation. *Journal of Cell Science*, **125**, 1118-1128. <https://doi.org/10.1242/jcs.089748>
- [8] Söderhäll, C., Marenholz, I., Kersch, T., Rüschenhoff, F., Esparza-Gordillo, J., Worm, M., *et al.* (2007) Variants in a Novel Epidermal Collagen Gene (COL29A1) Are Associated with Atopic Dermatitis. *PLOS Biology*, **5**, e242. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050242>
- [9] Bourhis, J., Mariano, N., Zhao, Y., Harlos, K., Exposito, J., Jones, E.Y., *et al.* (2012) Structural Basis of Fibrillar Collagen Trimerization and Related Genetic Disorders. *Nature Structural & Molecular Biology*, **19**, 1031-1036. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2389>
- [10] Engel, J. (1991) The Zipper-Like Folding of Collagen Triple Helices and the Effects of Mutations That Disrupt the Zipper. *Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry*, **20**, 137-152.
- [11] Saga, S., Nagata, K., Chen, W.T. and Yamada, K.M. (1987) Ph-Dependent Function, Purification, and Intracellular Location of a Major Collagen-Binding Glycoprotein. *The Journal of Cell Biology*, **105**, 517-527. <https://doi.org/10.1083/jcb.105.1.517>
- [12] Nakai, A., Satoh, M., Hirayoshi, K. and Nagata, K. (1992) Involvement of the Stress Protein HSP47 in Procollagen Processing in the Endoplasmic Reticulum. *The Journal of Cell Biology*, **117**, 903-914. <https://doi.org/10.1083/jcb.117.4.903>

- [13] Makareeva, E. and Leikin, S. (2007) Procollagen Triple Helix Assembly: An Unconventional Chaperone-Assisted Folding Paradigm. *PLOS ONE*, **2**, e1029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001029>
- [14] Thomson, C.A. and Ananthanarayanan, V.S. (2000) Structure-Function Studies on Hsp47: Ph-Dependent Inhibition of Collagen Fibril Formation *in Vitro*. *Biochemical Journal*, **349**, 877-883. <https://doi.org/10.1042/bj3490877>
- [15] Friedman, S.L. (2000) Molecular Regulation of Hepatic Fibrosis, an Integrated Cellular Response to Tissue Injury. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 2247-2250. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.4.2247>
- [16] Sato, Y., Murase, K., Kato, J., Kobune, M., Sato, T., Kawano, Y., *et al.* (2008) Resolution of Liver Cirrhosis Using Vitamin A-Coupled Liposomes to Deliver siRNA against a Collagen-Specific Chaperone. *Nature Biotechnology*, **26**, 431-442. <https://doi.org/10.1038/nbt1396>
- [17] Kisseleva, T., Cong, M., Paik, Y., Scholten, D., Jiang, C., Benner, C., *et al.* (2012) Myofibroblasts Revert to an Inactive Phenotype during Regression of Liver Fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 9448-9453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109>
- [18] Kawasaki, K., Ushioda, R., Ito, S., Ikeda, K., Masago, Y. and Nagata, K. (2015) Deletion of the Collagen-Specific Molecular Chaperone Hsp47 Causes Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis of Hepatic Stellate Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 3639-3646. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.592139>
- [19] Dijk, F.S.V. and Sillence, D.O. (2014) Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **164**, 1470-1481.
- [20] Jovanovic, M., Guterman-Ram, G. and Marini, J.C. (2021) Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocrine Reviews*, **43**, 61-90. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab017>
- [21] Forlino, A. and Marini, J.C. (2016) Osteogenesis Imperfecta. *The Lancet*, **387**, 1657-1671. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00728-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00728-x)
- [22] Sillence, D.O., Senn, A. and Danks, D.M. (1979) Genetic Heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, **16**, 101-116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- [23] Christiansen, H.E., Schwarze, U., Pyott, S.M., AlSwaid, A., Al Balwi, M., Alrasheed, S., *et al.* (2010) Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, Which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, Results in Severe Recessive Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, **86**, 389-398. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.034>
- [24] Ito, S. and Nagata, K. (2016) Mutants of Collagen-Specific Molecular Chaperone Hsp47 Causing Osteogenesis Imperfecta Are Structurally Unstable with Weak Binding Affinity to Collagen. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **469**, 437-442. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.12.028>
- [25] Lindert, U., Weis, M.A., Rai, J., Seeliger, F., Hausser, I., Leeb, T., *et al.* (2015) Molecular Consequences of the SERPINH1/HSP47 Mutation in the Dachshund Natural Model of Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 17679-17689. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.661025>
- [26] Burrows, J.A.J., Willis, L.K. and Perlmutter, D.H. (2000) Chemical Chaperones Mediate Increased Secretion of Mutant alpha1-Antitrypsin (alpha1-AT) Z: A Potential Pharmacological Strategy for Prevention of Liver Injury and Emphysema in alpha1-AT Deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 1796-1801.
- [27] Schwab, M. (1998) Amplification of Oncogenes in Human Cancer Cells. *BioEssays*, **20**, 473-479. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-1878\(199806\)20:6<473::aid-bies5>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-1878(199806)20:6<473::aid-bies5>3.0.co;2-n)
- [28] Mori, K., Toiyama, Y., Okugawa, Y., Ichikawa, T., Nagano, Y., Oki, S., *et al.* (2020) Preoperative Heat Shock Protein 47 levels Identify Colorectal Cancer Patients with Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *Oncology Letters*, **20**, Article No. 333. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12196>
- [29] Wu, W., Hu, Z., Xiong, L. and Zou, J. (2021) Heat Shock Protein 47 Promotes Cell Migration and Invasion through AKT Signal in Non-Small Cell Lung Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, **33**, 268-277. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001262>
- [30] Chern, Y., Zhang, P., Ju, H. and T. Tai, I. (2020) Heat Shock Protein 47 Promotes Tumor Survival and Therapy Resistance by Modulating AKT Signaling via PHLPP1 in Colorectal Cancer. *Cancer Biology and Medicine*, **17**, 343-356. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0261>
- [31] Tian, S., Peng, P., Li, J., Deng, H., Zhan, N., Zeng, Z., *et al.* (2020) SERPINH1 Regulates EMT and Gastric Cancer Metastasis via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Aging*, **12**, 3574-3593. <https://doi.org/10.18632/aging.102831>
- [32] Chen, J., Wang, S., Zhang, Z., Richards, C.I. and Xu, R. (2019) Heat Shock Protein 47 (HSP47) Binds to Discoidin Domain-Containing Receptor 2 (DDR2) and Regulates Its Protein Stability. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 16846-16854. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.009312>
- [33] Song, X., Liao, Z., Zhou, C., Lin, R., Lu, J., Cai, L., *et al.* (2017) HSP47 Is Associated with the Prognosis of Laryngeal

- Squamous Cell Carcinoma by Inhibiting Cell Viability and Invasion and Promoting Apoptosis. *Oncology Reports*, **38**, 2444-2452. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5893>
- [34] Yamamoto, N., Kinoshita, T., Nohata, N., Mitsuhashi, A., Usui, H., Yoshino, H., *et al.* (2014) Abstract 4350: Tumor-Suppressive Microrna-29a Inhibits Cancer Cell Migration and Invasion via Targeting HSP47 in Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **74**, 4350-4350. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2014-4350>
- [35] Araki, K., Mikami, T., Yoshida, T., Kikuchi, M., Sato, Y., Oh-ishi, M., *et al.* (2009) High Expression of HSP47 in Ulcerative Colitis-Associated Carcinomas: Proteomic Approach. *British Journal of Cancer*, **101**, 492-497. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605163>
- [36] Shackley, D.C., Haylett, A., Whitehurst, C., Betts, C.D., O'Flynn, K., Clarke, N.W., *et al.* (2002) Comparison of the Cellular Molecular Stress Responses after Treatments Used in Bladder Cancer. *BJU International*, **90**, 924-932. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.03024.x>
- [37] Thomas, H., Diamond, J., Vieco, A., Chaudhuri, S., Shinnar, E., Cromer, S., *et al.* (2018) Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Global Heart*, **13**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2018.09.511>
- [38] Frangogiannis, N.G. (2019) Cardiac Fibrosis: Cell Biological Mechanisms, Molecular Pathways and Therapeutic Opportunities. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 70-99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
- [39] Sun, H., Wu, Z., Nie, X., Wang, X. and Bian, J. (2021) An Updated Insight into Molecular Mechanism of Hydrogen Sulfide in Cardiomyopathy and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury under Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 651884. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651884>
- [40] Xie, S., Xing, Y., Shi, W., Zhang, M., Chen, M., Fang, W., *et al.* (2022) Cardiac Fibroblast Heat Shock Protein 47 Aggravates Cardiac Fibrosis Post Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Encouraging Ubiquitin Specific Peptidase 10 Dependent Smad4 Deubiquitination. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 4138-4153. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.07.022>
- [41] Ziaieian, B. and Fonarow, G.C. (2016) Epidemiology and Aetiology of Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **13**, 368-378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- [42] Baehr, A., Umansky, K.B., Bassat, E., Jurisch, V., Klett, K., Bozoglu, T., *et al.* (2020) Agrin Promotes Coordinated Therapeutic Processes Leading to Improved Cardiac Repair in Pigs. *Circulation*, **142**, 868-881. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.045116>
- [43] Cheng, L., Sun, X., Zhao, X., Wang, L., Yu, J., Pan, G., *et al.* (2016) Surface Biofunctional Drug-Loaded Electrospun Fibrous Scaffolds for Comprehensive Repairing Hypertrophic Scars. *Biomaterials*, **83**, 169-181. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.002>
- [44] 田倪妮, 魏玲, 李宏键, 等. 慢性心力衰竭患者心肌热休克蛋白 47 的表达及其与纤维化的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(6): 579-583.
- [45] 段卡丹, 张守彦, 李松森. 肥厚型心肌病病人血清 HSP47、NT-proBNP 水平与心肌纤维化影像学指标的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(20): 3412-3415.
- [46] Bellaye, P., Burgy, O., Bonniaud, P. and Kolb, M. (2021) HSP47: A Potential Target for Fibrotic Diseases and Implications for Therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **25**, 49-62. <https://doi.org/10.1080/14728222.2021.1861249>
- [47] King, T.E., Bradford, W.Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E.A., Glaspole, I., Glassberg, M.K., *et al.* (2014) A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **370**, 2083-2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402582>
- [48] 林梦娇, 田倪妮, 魏玲, 等. 慢性缺氧大鼠心肌 HSP47 mRNA 的表达及其与 PICP 和 PIIINP 含量的相关性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 288-292.
- [49] 沈伟伟, 于俊民. 心肌梗死后心肌纤维化分子机制研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(7): 1249-1253.