

HSP90 α 治疗糖尿病创面的研究进展

戚永发¹, 吴 丹^{2*}

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

²淄博市中心医院烧伤与创面修复外科, 山东 淄博

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月3日; 发布日期: 2025年6月10日

摘 要

糖尿病创面是糖尿病患者重要且严重的并发症之一, 严重影响患者生活质量并对其身心健康造成巨大危害。近年来, 热休克蛋白因其广泛的生物学功能逐渐受到学界关注。本文将综述分泌型热休克蛋白90 (hsp90 α) 在糖尿病创面中的应用及其可能分子机制, 进一步探讨其临床应用价值, 试图为糖尿病创面治疗寻找新的有效方法。

关键词

HSP90 α , 糖尿病伤口, 伤口愈合

HSP90 α Research Progress on the Treatment of Diabetic Wounds

Yongfa Qi¹, Dan Wu^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Department of Burn and Wound Repair Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo Shandong

Received: May 11th, 2025; accepted: Jun. 3rd, 2025; published: Jun. 10th, 2025

Abstract

Diabetic wounds are one of the significant and serious complications among diabetic patients, which seriously affects the quality of life of patients and causes huge harm to their physical and mental health. Recently, heat shock proteins have gradually gained public attention for their extensive biological functions. This article will review the application of secreted heat shock protein 90 (hsp90 α) in diabetic wounds and its possible molecular mechanism, and further explore its clinical application value. Try to find a new effective method to treat diabetes wounds.

*通讯作者。

文章引用: 戚永发, 吴丹. HSP90 α 治疗糖尿病创面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 621-626.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561768

Keywords

HSP90 α , Diabetic Wounds, Wounds Heal

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. 引言

糖尿病(Diabetes)是一种由于绝对或相对地胰岛素缺乏引起患者体内血糖升高从而导致一系列并发症的病因复杂的慢性代谢性疾病[1]。糖尿病创面是糖尿病患者的常见并发症之一,以足部较为常见。糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)具有不易愈合且预后不良的特点。其极大可能导致截肢,被认为是糖尿病患者高死亡率的标志。截肢后5年内,糖尿病足患者死亡率超过30% [2]。由此可见,糖尿病足溃疡作为糖尿病患者最重要、最常见的并发症之一,对患者的预后、截肢甚至死亡有着深远的影响。其严重影响了患者的生活质量,对患者的身心健康造成了巨大伤害[3]。

糖尿病创面愈合的机制十分复杂,涉及多个病理生理过程、数种信号通路的运行。目前,针对于糖尿病创面的临床治疗手段较多,包括早期清创换药、VSD的使用、胰岛素注射控制血糖、护具的使用、外源性生长因子补充、自体或异体皮肤移植、抗生素骨水泥覆盖、改善微循环等,但这些治疗方法各有利弊,临床效果一般[4]。

近年来,热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSP)出现在大众视野。作为一种分子伴侣蛋白,其在皮肤发育及多种病理生理过程中不仅参与调控表皮细胞生长增殖、迁移分化及凋亡,还在应激状态下参与保护细胞、创面愈合过程,同时对细胞内蛋白表达、信号因子传导等功能调控有重要意义[5][6]。因此,热休克蛋白逐渐受到广泛关注。本文将对分泌型热休克蛋白90 (Hsp90 α)在糖尿病难愈合创面的应用以及其可能的分子机制进行综述,并深入探讨其临床应用价值。以此尝试寻找一种新型的治疗糖尿病创面的有效方法,为患者减轻痛苦,减少负担。

2. 糖尿病创面

糖尿病创面以糖尿病足溃疡较为常见,糖尿病足溃疡是糖尿病感觉、运动和自主神经病变的结果[7]。感觉神经病变导致保护性感觉丧失;运动神经病变导致足部畸形和生物力学异常,而自主神经病变导致皮肤的弹性变化,如皮肤干燥,角质增厚[8]。这些变化经常导致创面的形成。

糖尿病患者由于绝对或相对的胰岛素缺乏,导致葡萄糖代谢能力下降,体内血糖水平升高,长期的高血糖环境对伤口愈合过程产生了复杂的负面影响。在高血糖状态的影响下,伤口处细胞的增殖分化能力受损,这直接影响到伤口的愈合过程。其次,高血糖状态还会减少皮肤愈合相关细胞因子的产生,促进炎症因子的产生,从而导致创面产生慢性炎症反应,进一步减缓伤口的愈合[9]。同时,糖尿病患者自身的免疫功能下降,高血糖状态更容易成为细菌感染的温床,伤口更容易受到感染,从而导致愈合时间的进一步延长[10]。除此之外,高血糖还会对微循环产生负面影响,造成微血管异常。高血糖状态会导致某些代谢途径的激活,而这些代谢途径在其异常状态下会导致血管功能不全的发展,包括毛细血管通透性增加、组织损伤反应减弱导致的灌注不足以及小静脉小动脉反射缺陷导致的依赖性水肿等[11],从而影响伤口处的血液供应,再次增加伤口愈合的难度。最后,高血糖引发一系列神经病变,神经病变会导致保护性感觉丧失,神经肽缺乏则会导致营养作用减弱,这些因素会分别导致足部皮肤创伤增加和压力增

大以及对组织损伤的充血反应减弱[12], 是形成难愈或不愈伤口的又一大重要原因。

3. HSP90 α 概述

热休克蛋白是生物体或离体细胞在各种应激源(如高温、热休克、热应激、缺血、缺氧、感染、衰老等)刺激下发生应激反应产生的蛋白质, 又称应激蛋白(Stress Protein, SP), 在生理条件下约占总蛋白质的5%~10%, 当生物体或离体细胞受应激作用时可增至15% [13]。

1962年 Ritossa 等在研究果蝇唾液腺染色体时首先发现了热休克反应[14]。1974年 Tissieres 等研究团队从热休克果蝇幼虫体内多种组织器官以及细胞中分离出六种新的蛋白峰表达异常增高, 他们研究发现是由于机体温度异常升高抑制了部分正常基因的表达以及蛋白质的生物合成, 同时激发细胞核内相关的基因转录, 合成的一种特殊的对机体有保护作用的蛋白质, 将其命名为热休克蛋白[15]。现有研究表明 HSP 在机体内发挥着广泛的生物学作用, HSP 不仅发挥分子伴侣功能参与蛋白质的折叠、再折叠、运输、合成, 多肽转运, 蛋白质复合物组装, 阻止蛋白质发生错误折叠和聚集, 稳定胞内蛋白构象, 介导蛋白质到达目标细胞器, 维持细胞内蛋白质稳态等方面发挥着重要作用[16], 还参与细胞周期的调控, 胞内信号转导、细胞凋亡、聚集体的分解和降解等过程。除此之外, 在应激状态中, HSP 对细胞具有保护作用。在创伤愈合过程中, HSP 同样发挥重要作用[17]。

HSP90 作为 HSP 家族中的一员, 是细胞内最活跃的分子伴侣, 主要功能是促进新生的多肽进行正确的组装、折叠, 以及帮助错误蛋白或者受损蛋白恢复其正常构象, 防止蛋白质错误的折叠、聚集[18]。

3.1. HSP90 α 的结构

HSP 是生物体中普遍存在的高度保守的蛋白[19], 按照分子量与同源性差异, 热休克蛋白共分为五类, 分别为 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60 以及小分子热休克蛋白[20]。HSP90 的结构主要以同源二聚体的形式存在于细胞浆内, 每两个单体组成一个同源二聚体[21]。每个单体主要包括三个功能结构域, 分别为 N-端、M-端中间域和 C-端结构域[22]。

人类 HSP90 又可以分为四种不同的亚型, 分别为 HSP90 α 亚型、HSP90 β 亚型、TRAP1 亚型和 Grp94 亚型。HSP90 α 和 HSP90 β 两种位于细胞质中, GRP94 (94-kDa 葡萄糖调节蛋白)存在于内质网中, TRAP-1 (肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1)存在于线粒体中[22]。HSP90 α 主要存在两种亚型: 组成型表达的 HSP90 α (c-HSP90 α)和诱导型表达的 HSP90 α (i-HSP90 α)。

3.2. HSP90 α 的功能

HSP90 蛋白家族成员分子量约为 90 kDa。它们存在于除古菌外的所有生物中, 在非应激条件下约占哺乳动物细胞蛋白总量的 1~2% [23]。它们参与必要的细胞过程和调控途径, 如凋亡、细胞周期控制、细胞活力以及信号传导事件。此外, 它们通过激活抗原提呈细胞和树突状细胞诱导适应性免疫[24]。它们在蛋白质抑制、细胞分化和发育中发挥重要作用。HSP90 的过表达还与许多病理过程有关, 如几种类型的癌症、病毒感染、炎症和神经退行性疾病, 这表明它在许多疾病的发病机制中具有潜在作用[25]。其中, hsp90 α 依赖的过程有助于应激适应或其他特殊功能。c-HSP90 α 作为细胞内稳态守护者, 通过稳定信号分子改善血管生成、抑制凋亡。i-HSP90 α 作为胞外修复因子, 调控炎症微环境、促进细胞迁移和上皮再生。而 Hsp90 β 对于维持标准的细胞功能(如细胞活力)至关重要。

HSP90 α 与主要信号通路的相互作用机制及功能影响主要包括: HSP90 α 通过与 Raf-1 (MAPK 通路上游激酶)结合, 维持其构象稳定性, 促进 Raf-1 与 MEK (MAPK/ERK 激酶)的相互作用, 从而激活 ERK1/2 磷酸化。HSP90 α 还可与 JNK (c-Jun 氨基末端激酶)或 p38 激酶的上游调节因子(如 MKK4/7、MKK3/6)结

合, 稳定其结构, 增强应激条件下(如氧化应激、炎症) JNK/p38 通路的激活等。多种多样的作用模式也使其在机制复杂的糖尿病创面愈合过程中发挥出巨大作用。

4. HSP90 α 治疗糖尿病创面

在治疗糖尿病创面方面, Hsp90 α 有着独特的作用。除了作为细胞内分子伴侣外, Hsp90 α 还可从细胞分泌[26] [27]。几乎所有细胞都分泌 Hsp90 α 来响应不同的环境应激, 包括高温、热休克、热应激、缺血、缺氧、感染、衰老以及其他各种应激[28]。然而, 正常角质形成细胞仅在组织损伤时才分泌 Hsp90 α [27]。当皮肤损伤时, 角质形成细胞大量释放 Hsp90 α 到创面, 促进创面修复[29]。有研究表明 Hsp90 α 驱动真皮细胞向创面内迁移, 是创面重塑和新血管形成的必要条件[30]。分泌型 Hsp90 α 的促存活和促运动功能, 而不是其细胞内伴侣功能, 是伤口愈合所必需的。所有细胞的 Hsp90 α 储备是为了快速补充细胞外 Hsp90 α 修复受损组织的需求。伤口边缘的角化细胞分泌出 HSP90 α , 导致再上皮化过程从而关闭伤口[31]。

Hsp90 α 的分泌形式, 可促进皮肤细胞运动、上皮再生和伤口愈合[32]。分泌的 Hsp90 α 具有独特的特性, 使其能在不利的伤口环境下保持功能继续发挥作用, 这与传统的生长因子的工作模式相悖。与生长因子相比, Hsp90 α 在治疗糖尿病创面方面作用更为明显。Hsp90 α 在创面愈合、再上皮化和创面闭合的早期阶段至关重要, 而生长因子在创面重塑、新生血管形成和组织稳态的后期阶段发挥更重要的作用。在高血糖状态下, 传统的生长因子分泌减少, 功能降低。而 Hsp90 α 在高血糖状态下对比生长因子优势较为明显, 在高血糖环境下, HSP90 α (包括组成型 c-HSP90 α 和诱导型 i-HSP90 α)通过多种分子机制对抗葡萄糖毒性, 维持自身功能并发挥细胞保护作用, 包括以高血糖诱导氧化应激和内质网应激, 激活 HSF1 使其从细胞质转位至细胞核, 结合 HSP90 α 基因启动子区的热休克元件(HSE), 显著提升 c-HSP90 α 和 i-HSP90 α 的 mRNA 转录水平, 促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放, 通过 NF- κ B 通路间接增强 HSP90 α 表达等, 这些应激响应、翻译后修饰等分子机制能够充分帮助创面在高血糖环境下快速愈合[30]。现有研究表明, 通过共同的脂蛋白受体相关蛋白-1 细胞表面受体和 Akt 信号通路的激活[33], 局部应用人重组 Hsp90 α 可大大加速啮齿动物模型的切除、烧伤和糖尿病皮肤伤口愈合[27] [31]。

总的来说, Hsp90 α 在所有皮肤细胞内大量储存, 并在应激状态下随时准备分泌到细胞外空间, 作为伤口愈合潜在的驱动因素[34], 通过其特殊的机制, 在高血糖状态的影响下, 对糖尿病创面的伤口愈合产生积极作用。这说明 Hsp90 α 可以作为一种新的伤口闭合剂用于糖尿病创面。

除此之外, Hsp90 α 抑制剂在糖尿病创面治疗中也具有抗炎、促血管生成和改善胰岛素抵抗的潜力, 但其效果高度依赖浓度、创面阶段和给药方式。未来需要通过更多的机制研究, 平衡其促修复与潜在的副作用, 为糖尿病难愈性创面提供新的治疗思路, 使其真正成为临床用药的一种新选择。

5. 总结与展望

随着糖尿病患者数量的不断攀升, 糖尿病创面愈合问题变得愈发严峻, 给患者及其家庭带来了巨大的压力。在这样的背景下, HSP90 α 疗法作为一种创新的治疗手段, 因其在促进糖尿病创面愈合方面的独特效果而备受关注。本文对 HSP90 α 在创面愈合中的作用进行了全面的评估, 并深入分析了其作用机制。综合来看, HSP90 α 在促进伤口愈合方面表现出了卓越的效能, 能够显著提升治疗效果, 加快创面的愈合速度, 并且具有较高的安全性。尽管如此, 目前大多数研究仅限于动物模型, 临床应用方面还存在较大的研究缺口。这说明未来需要开展更多的临床试验来进一步验证 HSP90 α 的治疗效果。同时, 对 HSP90 α 的研究及其作用机制尚需进一步深入。因此, 在后续的研究中, 我们应致力于深入探究 HSP90 α 在治疗糖尿病创面中的作用, 以期将其发展成为一种新型有效的糖尿病创面治疗方法。

致 谢

感谢淄博市中心医院烧伤与创面修复外科为该文提供帮助。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目：过表达热休克蛋白 90 α 功能性 F-5 基因的慢病毒转染脐带间充质干细胞治疗糖尿病慢性创面的作用及机制研究(202104030167)。

参考文献

- [1] 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Xu, Z. and Ran, X. (2016) Diabetic Foot Care in China: Challenges and Strategy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 297-298. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)00051-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)00051-6)
- [3] Alavi, A., Sibbald, R.G., Mayer, D., Goodman, L., Botros, M., Armstrong, D.G., *et al.* (2014) Diabetic Foot Ulcers. Part I. Pathophysiology and Prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **70**, 1.e1-1.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.055>
- [4] Vijayakumar, V., Samal, S.K., Mohanty, S. and Nayak, S.K. (2019) Recent Advancements in Biopolymer and Metal Nanoparticle-Based Materials in Diabetic Wound Healing Management. *International Journal of Biological Macromolecules*, **122**, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.120>
- [5] Morris, S.D. (2002) Heat Shock Proteins and the Skin. *Clinical and Experimental Dermatology*, **27**, 220-224. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01012.x>
- [6] Sottile, M.L. and Nadin, S.B. (2018) Heat Shock Proteins and DNA Repair Mechanisms: An Updated Overview. *Cell Stress and Chaperones*, **23**, 303-315. <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0843-4>
- [7] 许樟荣. 糖尿病足病的防治[J]. 中华糖尿病杂志, 2009, 1(5): 386-389.
- [8] 何蕊, 刘芳. 糖尿病周围神经病变导致糖尿病足的机制[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(32): 2536-2538.
- [9] Thangarajah, H., Yao, D., Chang, E.I., Shi, Y., Jazayeri, L., Vial, I.N., *et al.* (2009) The Molecular Basis for Impaired Hypoxia-Induced VEGF Expression in Diabetic Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 13505-13510. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906670106>
- [10] Okizaki, S., Ito, Y., Hosono, K., *et al.* (2015) Suppressed Recruitment of Alternatively Activated Macrophages Reduces TGF- β 1 and Impairs Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **70**, 317-325.
- [11] Christopherson, K. (2003) The Impact of Diabetes on Wound Healing: Implications of Microcirculatory Changes. *British Journal of Community Nursing*, **8**, S6-S13. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2003.8.sup6.12552>
- [12] Krishnan, S.T.M., Quattrini, C., Jeziorska, M., Malik, R.A. and Rayman, G. (2007) Neurovascular Factors in Wound Healing in the Foot Skin of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*, **30**, 3058-3062. <https://doi.org/10.2337/dc07-1421>
- [13] Bozaykut, P., Ozer, N.K. and Karademir, B. (2014) Regulation of Protein Turnover by Heat Shock Proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, **77**, 195-209. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.012>
- [14] Ritossa, F. (1962) A New Puffing Pattern Induced by Temperature Shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, **18**, 571-573. <https://doi.org/10.1007/bf02172188>
- [15] Tissières, A., Mitchell, H.K. and Tracy, U.M. (1974) Protein Synthesis in Salivary Glands of *Drosophila Melanogaster*: Relation to Chromosome Puffs. *Journal of Molecular Biology*, **84**, 389-398. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(74\)90447-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(74)90447-1)
- [16] 李庆伟, 徐静, 李瑶. 热休克蛋白进化及生物学功能研究进展[J]. 辽宁师范大学学报(自然科学版), 2024, 47(1): 78-85.
- [17] 林晶晶, 张倍宁, 姜楠, 等. 热休克蛋白在创伤愈合过程中的作用研究进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2017(6): 375-377.
- [18] 陈欣, 戈海泽. 热休克蛋白 90 与肺癌相关性研究进展[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(10): 1467-1469.
- [19] Zuehlke, A.D., Moses, M.A. and Neckers, L. (2017) Heat Shock Protein 90: Its Inhibition and Function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **373**, Article ID: 20160527. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0527>
- [20] Welch, W.J. (1992) Mammalian Stress Response: Cell Physiology, Structure/Function of Stress Proteins, and

- Implications for Medicine and Disease. *Physiological Reviews*, **72**, 1063-1081.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.4.1063>
- [21] Stebbins, C.E., Russo, A.A., Schneider, C., Rosen, N., Hartl, F.U. and Pavletich, N.P. (1997) Crystal Structure of an Hsp90-Geldanamycin Complex: Targeting of a Protein Chaperone by an Antitumor Agent. *Cell*, **89**, 239-250.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80203-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80203-2)
- [22] Hoter, A., El-Sabban, M.E. and Naim, H.Y. (2018) The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 2560.
<https://doi.org/10.3390/ijms19092560>
- [23] Liao, Z., Wang, B., Liu, W., Xu, Q., Hou, L., Song, J., *et al.* (2021) Dysfunction of Chaperone-Mediated Autophagy in Human Diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 1439-1454. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-04006-z>
- [24] Vartholomaiou, E., Madon-Simon, M., Hagmann, S., Mühlebach, G., Wurst, W., Floss, T., *et al.* (2017) Cytosolic Hsp90 α and Its Mitochondrial Isoform Trap1 Are Differentially Required in a Breast Cancer Model. *Oncotarget*, **8**, 17428-17442. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15659>
- [25] Pearl, L.H. (2016) Review: The HSP90 Molecular Chaperone—An Enigmatic ATPase. *Biopolymers*, **105**, 594-607.
<https://doi.org/10.1002/bip.22835>
- [26] 卞欢, 王颖, 徐寒梅. 外泌体在糖尿病发生发展过程中的作用研究进展[J]. 药学进展, 2019, 43(7): 527-534.
- [27] Cheng, C., Sahu, D., Tsen, F., Zhao, Z., Fan, J., Kim, R., *et al.* (2011) A Fragment of Secreted Hsp90 α Carries Properties That Enable It to Accelerate Effectively both Acute and Diabetic Wound Healing in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 4348-4361. <https://doi.org/10.1172/jci46475>
- [28] Cheng, C., Fan, J., Zhao, Z., T. Woodley, D. and Li, W. (2010) Secreted Heat Shock Protein-90 α : A More Effective and Safer Target for Anti-Cancer Drugs? *Current Signal Transduction Therapy*, **5**, 121-127.
<https://doi.org/10.2174/157436210791112208>
- [29] Li, W., Li, Y., Guan, S., Fan, J., Cheng, C., Bright, A.M., *et al.* (2007) Extracellular Heat Shock Protein-90 α : Linking Hypoxia to Skin Cell Motility and Wound Healing. *The EMBO Journal*, **26**, 1221-1233.
<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601579>
- [30] Cheng, C., Fan, J., Fedesco, M., Guan, S., Li, Y., Bandyopadhyay, B., *et al.* (2008) Transforming Growth Factor α (TGF α)-Stimulated Secretion of Hsp90 α : Using the Receptor LRP-1/CD91 to Promote Human Skin Cell Migration against a TGF β -Rich Environment during Wound Healing. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 3344-3358.
<https://doi.org/10.1128/mcb.01287-07>
- [31] Zhang, Y., Bai, X., Wang, Y., Li, N., Li, X., Han, F., *et al.* (2014) Role for Heat Shock Protein 90 α 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>
- [32] Bruns, A.F., Yuldasheva, N., Latham, A.M., Bao, L., Pellet-Many, C., Frankel, P., *et al.* (2012) A Heat-Shock Protein Axis Regulates VEGFR2 Proteolysis, Blood Vessel Development and Repair. *PLOS ONE*, **7**, e48539.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048539>
- [33] Lincoln, V., Tang, X., Chen, M. and Li, W. (2019) Extracellular HSP90 α versus Intracellular HSP90 β in Wound Healing and Cancer. In: Asea, A.A.A. and Kaur, P., Eds., *Heat Shock Proteins in Signaling Pathways*, Springer International Publishing, 289-315. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03952-3_15
- [34] Bhatia, A., O'Brien, K., Chen, M., Woodley, D.T. and Li, W. (2016) Keratinocyte-Secreted Heat Shock Protein-90 α : Leading Wound Reepithelialization and Closure. *Advances in Wound Care*, **5**, 176-184.
<https://doi.org/10.1089/wound.2014.0620>