

热休克蛋白与创伤性颅脑损伤的研究进展与临床应用

张元庆, 金 怡, 韩润泽, 沈煜铖, 孙晓欧*, 王宗启*, 刘建刚*

苏州大学附属第一医院神经外科, 江苏 苏州

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘 要

创伤性颅脑损伤(TBI)是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一, 其病理生理机制复杂, 涉及原发性损伤后的继发性级联反应, 包括氧化应激、神经炎症、血脑屏障破坏及细胞凋亡等。热休克蛋白(HSPs)作为一类高度保守的分子伴侣, 在细胞应激反应中发挥关键作用, 其通过调控蛋白质稳态、抑制炎症反应及抗凋亡等机制参与TBI的病理过程。近年来, HSPs在TBI中的作用机制、诊断价值及治疗潜力成为研究热点。本综述系统梳理了HSPs的生物学特性与功能, TBI的病理生理机制, HSPs在TBI中的作用机制、流行病学相关性、诊断技术、治疗策略、争议点及未来展望。通过整合现有研究证据, 本综述旨在阐明HSPs在TBI中的核心作用, 为TBI的精准诊断与靶向治疗提供理论依据。

关键词

创伤性颅脑损伤, 热休克蛋白, 继发性损伤, 生物标志物, 神经保护, 靶向治疗

Research Progress and Clinical Applications of Heat Shock Protein in Traumatic Brain Injury

Yuanqing Zhang, Yi Jin, Runze Han, Yucheng Shen, Xiaou Sun*, Zongqi Wang*, Jiangang Liu*

Neurosurgery Department of The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) ranks among the foremost causes of mortality and disability globally,

*通讯作者。

文章引用: 张元庆, 金怡, 韩润泽, 沈煜铖, 孙晓欧, 王宗启, 刘建刚. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤的研究进展与临床应用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2352-2362. DOI: 10.12677/acm.2026.161295

characterized by intricate pathophysiological mechanisms that encompass secondary cascades subsequent to the primary injury. These cascades include oxidative stress, neuroinflammation, disruption of the blood-brain barrier, and apoptosis. Heat shock proteins (HSPs), a class of highly conserved molecular chaperones, are integral to the cellular stress response and are implicated in the pathological processes of TBI through mechanisms such as the regulation of proteostasis, suppression of inflammatory responses, and anti-apoptotic effects. In recent years, the mechanistic roles, diagnostic value, and therapeutic potential of HSPs in TBI have garnered significant research interest. This review systematically synthesizes the biological properties and functions of HSPs, the pathophysiological mechanisms of TBI, and the mechanistic roles, epidemiological correlations, diagnostic techniques, therapeutic strategies, controversies, and future perspectives of HSPs in TBI. By integrating existing research evidence, this review aims to elucidate the central role of HSPs in TBI, thereby providing a theoretical foundation for precision diagnosis and targeted therapy.

Keywords

Traumatic Brain Injury, Heat Shock Proteins, Secondary Injury, Biomarkers, Neuroprotection, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤的基础理论

1.1. 热休克蛋白的生物学特性与功能

热休克蛋白(HSPs)是一类在进化上高度保守的蛋白质家族,广泛存在于原核生物和真核生物中,其表达水平在细胞受到热应激、氧化应激、缺血缺氧等刺激时显著升高[1]。根据分子量大小,HSPs可分为小分子HSPs(如HSP27、HSP30)、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90及HSP100等亚家族,不同亚家族具有独特的细胞定位与生物学功能[2]。例如,HSP70家族作为分子伴侣的核心成员,主要定位于细胞质、线粒体及内质网,通过ATP依赖的方式参与新生肽链折叠、错误折叠蛋白降解及蛋白质转运等过程[3]。此外,HSP90作为一种关键的分子伴侣,参与调控多种信号蛋白的折叠与稳定性,如EGFR、Akt及类固醇激素受体等,其抑制剂已在癌症治疗中显示出潜力[4]。

HSPs的功能不仅局限于蛋白质稳态调控,还参与免疫调节、细胞凋亡及氧化应激应答等过程。例如,HSPB3在运动神经元中特异性表达,其过表达可显著抑制损伤诱导的运动神经元凋亡[5]。在氧化应激条件下,ERK介导的BIS磷酸化可调控HSF1的核转位,进而影响HSP70的表达,最终调节细胞对氧化应激的敏感性[6]。此外,ARD1介导的Hsp70乙酰化在应激反应中发挥关键作用:应激早期,Hsp70在K77位点被ARD1乙酰化,与共伴侣Hop结合促进蛋白质重折叠[7];应激后期,Hsp70去乙酰化并与泛素连接酶CHIP结合,启动蛋白质降解过程[7]。这一动态调控机制确保了细胞在应激条件下的蛋白质稳态平衡,对细胞存活至关重要。

1.2. 创伤性颅脑损伤的病理生理机制

创伤性颅脑损伤(TBI)是指头部受到外力作用导致的脑组织损伤,其病理生理过程可分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段。原发性损伤是外力直接作用于脑组织导致的即时损伤,包括脑挫伤、颅内血肿、弥漫性轴索损伤及颅骨骨折等。继发性损伤则是在原发性损伤基础上,通过一系列级联反应逐步发展的

病理过程,包括血脑屏障破坏、氧化应激、神经炎症、细胞凋亡及兴奋性毒性等[8]。研究表明,TBI后血脑屏障的破坏可导致血管通透性增加,血浆蛋白及炎症细胞浸润,进一步加重脑组织水肿与神经损伤[9]。

TBI后的神经炎症反应是继发性损伤的核心环节之一。损伤后小胶质细胞迅速激活,释放促炎细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 及IL-6,同时星形胶质细胞增生形成胶质瘢痕[10]。在未成年小鼠TBI模型中,损伤后3天胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及小胶质细胞标志物Iba1的表达显著升高[11]。此外,氧化应激在TBI中也发挥重要作用:损伤后线粒体功能障碍导致活性氧(ROS)大量产生,进而引发脂质过氧化、蛋白质氧化及DNA损伤[12]。研究发现,20-羟二十碳四烯酸(20-HETE)可通过GPR75激活Src/EGFR/NF- κ B信号通路,促进小胶质细胞活化及炎症因子释放,加重未成年小鼠TBI后的神经损伤[10]。

TBI后的细胞死亡形式包括凋亡、坏死及焦亡等,其中凋亡是主要的细胞死亡途径之一。损伤后,促凋亡蛋白Bax表达升高,抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低,Bax/Bcl-2比值失衡导致线粒体膜电位下降,细胞色素C释放,最终激活caspase级联反应[11]。例如,在小鼠TBI模型中,损伤后7天海马CA1区神经元凋亡显著增加,而HSP70的过表达可通过抑制Bax/Bcl-2比值降低神经元凋亡率[13]。此外,TBI后的兴奋性毒性也是导致神经元死亡的重要原因:谷氨酸大量释放导致NMDA受体过度激活,钙离子内流增加,引发细胞内钙超载及蛋白酶激活[12]。

1.3. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤中的作用机制

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)中的作用机制主要涉及蛋白质稳态调控、炎症抑制、抗凋亡及血脑屏障保护等方面。研究表明,TBI后HSPs的表达水平显著升高,且其表达模式与损伤严重程度及预后密切相关[14]。在大鼠控制性皮质撞击(CCI)模型中,损伤后24小时至4周,海马组织中HSP90、HSC70及HOP的表达显著升高,且形成异常的分子伴侣复合物,导致蛋白质折叠异常及降解障碍[14]。这一复合物的形成可能是TBI后蛋白质稳态失衡的关键机制之一。

HSP70是TBI中研究最为广泛的HSPs成员,其通过多种途径发挥神经保护作用。首先,HSP70可直接与错误折叠的蛋白质结合,促进其重折叠或降解,维持蛋白质稳态[7]。其次,HSP70可抑制炎症反应:在TBI模型中,HSP70的过表达可显著降低IL-1 β 、TNF- α 及IL-6等促炎细胞因子的表达。17-AAG作为HSP70的诱导剂,可通过激活HSP70表达减轻TBI后的脑水肿及神经功能缺损[15]。此外,HSP70还可通过抑制凋亡通路发挥保护作用:在小鼠TBI模型中,HSP70转基因小鼠的脑损伤体积显著减小,出血程度降低,且MMPs的表达与激活受到抑制,相反,HSP70敲除小鼠的损伤体积显著增大,神经功能预后更差[16]。

小分子HSPs如HSP27在TBI中也发挥重要作用。HSP27可通过抑制actin聚合稳定细胞骨架,保护血脑屏障完整性[17]。研究发现,内皮细胞特异性过表达HSP27可显著减轻缺血再灌注损伤后的血脑屏障破坏,减少中性粒细胞浸润[17]。此外,HSP27还可通过调控MAPK通路抑制细胞凋亡:在TBI模型中,HSP27的磷酸化可结合凋亡信号调节激酶1(ASK1),阻止其激活JNK/p38通路,进而抑制神经元凋亡[18]。

HSP90在TBI中的作用较为复杂,其既可通过调控客户蛋白(如EGFR、Akt)参与损伤后的修复过程,也可能通过促进炎症反应加重损伤。HSP90抑制剂17-DA可显著降低TBI小鼠的脑水肿、Evans蓝渗出及紧密连接蛋白的丢失,同时抑制ROS生成及MMP-2/9的激活[19]。这表明HSP90的抑制可能通过减轻血脑屏障破坏及炎症反应发挥神经保护作用。

研究表明,在TBI后,坏死的细胞会释放大量的内容物,比如:HSP70、HSP90,进入细胞外空间成为eHSPs,与TBI后的炎症反应相关[20]。此时,eHSPs扮演损伤相关分子模式(DAMPs)的角色,可被小胶

质细胞、星形胶质细胞等表面的模式识别受体(如 Toll 样受体 2/4, TLR2/4)识别[21], TLR4 的激活会进一步触发下游髓样分化因子 88 (MyD88)依赖的信号通路, 导致核因子 κ B (NF- κ B)等关键促炎转录因子的活化, 进而大量诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子的表达[22][23]。这种 eHSPs 介导的神经炎症是一把“双刃剑”: 在损伤初期, 适度的炎症有助于清除碎片; 但持续或过度的炎症则会加重血脑屏障破坏、导致神经元继发性死亡。

线粒体 HSP60: 主要定位于线粒体基质, 负责线粒体蛋白的折叠和组装[24]。TBI 导致的钙超载和氧化应激会严重损害线粒体功能[25]。HSP60 通过维持线粒体蛋白稳态, 对保障细胞能量代谢和抑制线粒体途径的凋亡至关重要[26]。

内质网 GRP78 (HSPA5/BiP): 作为内质网应激的核心调控因子, GRP78 在内质网未折叠蛋白反应 (UPR)中起核心作用[27]。TBI 引起的细胞内环境紊乱会导致未折叠/错误折叠蛋白在内质网中聚集, 从而诱发内质网应激[28]。此时, GRP78 从内质网跨膜蛋白(如 PERK, IRE1 α)上解离, 激活 UPR 通路以恢复蛋白质稳态。然而, 持续且强烈的内质网应激会促使 GRP78 参与凋亡信号的激活[29]。因此, GRP78 的表达水平和活性动态平衡, 是决定 TBI 后神经元存活与死亡的关键节点之一。

1.4. 热休克蛋白表达与创伤性颅脑损伤的相关性

在临床研究中, 血清 HSP70 水平与 TBI 患者的预后显著相关。一项针对 84 例急性重度 TBI 患者的研究发现, 患者血清 HSP70 水平在损伤后第 3 天达到峰值(约为健康对照组的 3 倍), 且 HSP70 水平与患者的死亡率显著相关[30]。ROC 曲线分析显示, 血清 HSP70 诊断 TBI 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.721 (95% CI: 0.611~0.829), 具有中等诊断价值[30]。此外, HSP70 的表达还与 TBI 后的认知功能恢复相关: 在小鼠 TBI 模型中, β 受体阻滞剂普萘洛尔可通过上调 HSP70 表达改善认知功能, 减少海马 CA1 区神经元凋亡[13]。

HSPs 的表达还与 TBI 后的神经修复过程相关。研究发现, 运动康复可通过激活 HSP20/BDNF/TrkB 信号通路促进 TBI 后的认知功能恢复[31]。例如, 在大鼠 TBI 模型中, 运动训练可显著提高海马及皮质中 HSP20、BDNF 及 TrkB 的表达并改善认知功能[31]。此外, HSPs 的表达与 TBI 后的血脑屏障修复密切相关: HSP27 可通过抑制 actin 聚合稳定内皮细胞骨架, 减少血脑屏障通透性。在小鼠 TBI 模型中, 内皮细胞特异性过表达 HSP27 可显著减轻血脑屏障破坏, 减少脑水肿[17]。

2. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤中的诊断技术

2.1. 热休克蛋白作为创伤性颅脑损伤的生物标志物

热休克蛋白(HSPs)作为创伤性颅脑损伤(TBI)的生物标志物具有重要的临床价值, 其在血清、脑脊液及脑组织中的表达水平可反映损伤严重程度、病理过程及预后[13]。血清 HSP70 是 TBI 中研究最为广泛的生物标志物之一。一项针对 84 例急性重度 TBI 患者的研究发现, 血清 HSP70 诊断 TBI 患者死亡的 AUC 为 0.721 (95% CI: 0.611~0.829), 具有中等诊断价值[30]。此外, 血清 HSP70 水平还与 TBI 后的神经功能缺损显著相关: HSP70 水平越高, 患者的 Glasgow 昏迷量表评分越低, 血清 HSP70 可用于急诊室中 TBI 的快速筛查, 帮助区分高危患者与低危患者[30]。

脑脊液 HSPs 也可作为 TBI 的生物标志物。研究发现, TBI 患者脑脊液中 HSP70 水平显著升高, 且与损伤严重程度及预后密切相关[32]。在大鼠 TBI 模型中, 脑脊液 HSP70 水平在损伤后 24 小时达到峰值, 且与脑挫伤体积显著相关[32]。此外, HSPs 还可与其他生物标志物联合使用, 提高诊断准确性: 在穿透性 TBI 模型中, 血清 HSP70 与 pNF-H、NF-L 联合检测可显著提高 TBI 的诊断敏感性及特异性[33], 血清 HSP70 与 GFAP、UCH-L1 联合检测可显著提高 TBI 的诊断敏感性及特异性[34]。此外, HSPs 还可

与其他生物标志物联合使用,以提高诊断准确性[33]。将血清 HSP70 与 GFAP、UCH-L1 等新兴血液标志物联合检测,是提高 TBI 诊断敏感性与特异性的潜在策略。

2.2. 热休克蛋白检测技术的现状

热休克蛋白(HSPs)的检测技术主要包括免疫印迹(Western blot)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫组织化学(IHC)及实时定量 PCR (qPCR)等,这些技术在 TBI 的基础研究及临床诊断中得到广泛应用[35]。Western blot 是检测 HSPs 表达的经典方法,可通过特异性抗体检测不同分子量的 HSPs 亚型,如 HSP27、HSP70 及 HSP90 等[3]。ELISA 则具有高通量、高灵敏度的特点,适用于血清、脑脊液等体液样本中 HSPs 的定量检测[30]。免疫组织化学(IHC)可用于检测 HSPs 在脑组织中的定位与表达,帮助阐明其在 TBI 中的细胞特异性作用[5]。例如, HSPB3 在运动神经元中特异性表达,其过表达可抑制损伤诱导的运动神经元凋亡[5]。qPCR 则可用于检测 HSPs 基因的转录水平,反映其表达调控机制[3]。此外,新兴的检测技术如质谱分析(MS)也逐渐应用于 HSPs 的检测:质谱分析可用于鉴定 HSPs 的翻译后修饰,如乙酰化、磷酸化等[7]。然而,目前 HSPs 检测技术仍存在一些局限性:例如, Western blot 及 IHC 的操作较为繁琐,且结果易受实验条件影响;ELISA 虽然灵敏度高,但存在交叉反应的风险;qPCR 则无法反映蛋白质的翻译后修饰及亚细胞定位[35]。因此,开发更灵敏、特异的 HSPs 检测技术是未来的研究方向之一。

2.3. 创伤性颅脑损伤中热休克蛋白的影像学诊断

热休克蛋白(HSPs)的影像学诊断技术主要包括磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)及单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等,这些技术可用于检测 HSPs 在脑组织中的分布与表达,帮助评估 TBI 的严重程度及预后[35]。

MRI 是 TBI 诊断的常用技术,其可通过检测脑组织的结构变化间接反映 HSPs 的表达。例如, TBI 后 HSP70 的表达与脑挫伤体积显著相关, MRI 可通过 T2 加权成像及弥散加权成像(DWI)检测脑挫伤体积[36]。此外, MRI 还可用于检测 HSPs 相关的分子变化:例如, 聚焦超声(pFUS)联合微泡可诱导血脑屏障破坏,进而激活 HSP70 的表达, MRI 可通过动态对比增强(DCE-MRI)检测血脑屏障的通透性变化[37]。PET 成像可通过特异性探针直接检测 HSPs 的表达,具有高灵敏度及特异性的特点[38]。一种基于 HSP90 抑制剂的近红外荧光探针(GSAO)可用于检测 TBI 后的细胞死亡:GSAO 可与 HSP90 结合,标记凋亡及坏死细胞,通过荧光强度反映细胞死亡程度[38]。在小鼠 TBI 模型中, GSAO 的荧光信号与损伤体积显著相关,且在损伤后 3 小时即可检测到[38]。SPECT 成像也可用于检测 HSPs 的表达,但其灵敏度及特异性较 PET 更低。

然而,目前 HSPs 的影像学诊断技术仍存在一些局限性。例如, PET 探针的开发较为困难,且存在辐射暴露的风险;MRI 虽然无辐射,但对 HSPs 的直接检测能力有限。因此,开发更安全、特异的 HSPs 影像学探针是未来的研究方向之一。

3. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤中的治疗策略

3.1. 热休克蛋白作为治疗靶点的药物研发

热休克蛋白(HSPs)作为治疗靶点的药物研发主要集中在 HSP70 诱导剂、HSP90 抑制剂及 HSP27 调节剂等方面,这些药物在 TBI 的动物模型中显示出潜在的神经保护作用。

HSP70 诱导剂是目前研究最为广泛的药物类型,其可通过激活 HSF1 通路促进 HSP70 的表达,进而发挥神经保护作用[39]。例如,17-AAG 是一种 HSP90 抑制剂,可通过抑制 HSP90 的活性间接激活 HSF1,促进 HSP70 的表达[34]。与此同时 HSP90 抑制剂也具有潜在的神经保护作用。HSP90 是一种关键的分子

伴侣,其可调控多种信号蛋白的稳定性,如 EGFR、Akt 及 NF- κ B 等。在小鼠 TBI 模型中,HSP90 抑制剂 17-DA 可显著降低脑水肿,减少 Evans 蓝渗出,保护血脑屏障完整性[17]。此外,17-DA 还可抑制 ROS 生成及 caspase-3 激活,减少神经元凋亡[17]。机制研究表明,17-DA 可通过抑制 HSP90/NF- κ B 通路减少促炎细胞因子释放,进而减轻神经炎症[17]。HSP27 调节剂也逐渐成为研究热点:HSP27 可通过抑制 actin 聚合稳定细胞骨架,保护血脑屏障完整性[17]。例如,一种细胞穿透性 HSP27 融合蛋白(TAT-HSP27)可通过血脑屏障进入脑组织,显著减轻缺血再灌注损伤后的血脑屏障破坏[17]。在 TBI 模型中,TAT-HSP27 可显著减少脑挫伤体积,改善神经功能预后[17]。此外,HSP27 的磷酸化调节剂如 PKD 抑制剂也可通过调控 HSP27 的磷酸化状态发挥神经保护作用[18]。

然而,目前 HSPs 靶向药物的研发仍面临一些挑战:HSP90 抑制剂的毒副作用较大,如肝毒性及胃肠道反应等;HSP70 诱导剂的特异性有待提高,可能激活其他应激反应通路。因此,开发更安全、特异的 HSPs 靶向药物是未来的研究方向之一[39]。

3.2. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤康复中的作用

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)的康复过程中发挥重要作用,其可通过促进神经修复、抑制炎症反应及改善认知功能等方式促进患者康复[31]。运动康复是 TBI 康复的常用方法,其可通过激活 HSPs 通路促进神经修复:例如,在大鼠 TBI 模型中,运动训练可显著提高海马及皮质中 HSP20、BDNF 及 TrkB 的表达,减少脑挫伤体积,改善认知功能[31]。机制研究表明,HSP20 可通过激活 BDNF/TrkB 通路促进神经元存活及突触可塑性,进而改善认知功能[31]。此外,运动训练还可通过上调 HSP70 表达抑制小胶质细胞激活,减少促炎细胞因子释放[32]。

药物康复也可通过调控 HSPs 的表达促进 TBI 康复。例如,普萘洛尔可通过上调 HSP70 表达减少海马 CA1 区神经元凋亡,改善认知功能[13]。在小鼠 TBI 模型中,普萘洛尔治疗组的认知功能显著优于对照组,且 HSP70 表达显著升高[13]。此外,一种新型的联合治疗策略(HSP70 诱导剂 PQ-29 联合 GAPDH 聚集抑制剂 RX624)可通过调控 HSP70 及 GAPDH 的表达,减少神经元凋亡,改善 TBI 后的认知功能[40]。在大鼠 TBI 模型中,联合治疗组的记忆功能及运动功能显著优于单一治疗组[40]。

此外,营养支持也可影响 HSPs 的表达,进而促进 TBI 康复。创伤性脑损伤患者在肠外营养支持下,严格控制血糖可显著降低血清 HSP27 抗体水平,减少应激反应[41]。在一项随机对照研究中,严格血糖控制组(IIT)患者的血清 HSP27 抗体水平显著低于常规血糖控制组(CGC) (0.47 ± 0.27 mg/dl vs 0.60 ± 0.15 mg/dl, $P = 0.03$) [41]。这表明营养支持可通过调控 HSPs 的表达促进 TBI 康复。

3.3. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤的联合治疗策略

热休克蛋白(HSPs)与创伤性颅脑损伤(TBI)的联合治疗策略主要包括药物联合、药物与手术联合等,这些策略可通过多靶点、多途径发挥神经保护作用[40]。药物联合治疗是目前研究的热点。例如,HSP70 诱导剂 PQ-29 联合 GAPDH 聚集抑制剂 RX624 可通过调控蛋白质稳态及细胞凋亡,减少神经元死亡,改善 TBI 后的认知功能[40]。在大鼠 TBI 模型中,联合治疗组的记忆功能及运动功能显著优于单一治疗组,且脑挫伤体积显著减小[40]。机制研究表明,PQ-29 可通过激活 HSP70 表达促进蛋白质重折叠,而 RX624 可抑制 GAPDH 聚集,减少氧化应激损伤[40]。药物与手术联合治疗也可用于严重 TBI 的治疗:例如,去骨瓣减压术联合 HSP90 抑制剂 17-DA 可显著降低颅内压,保护血脑屏障完整性,改善神经功能预后[19]。

此外,新兴的治疗策略如干细胞移植联合 HSPs 诱导剂也逐渐应用于 TBI 的治疗。例如,温度敏感型干细胞(tsUCSMCs)联合亚低温治疗可显著提高干细胞存活率,促进神经修复[42]。在大鼠 TBI 模型中,tsUCSMCs 联合亚低温治疗组的神经功能预后显著优于单一治疗组,且脑挫伤体积显著减小[42]。机制研

研究表明, 亚低温可通过激活 HSP70 表达保护干细胞免受氧化应激损伤, 而 tsUCSMCs 可分化为神经元及胶质细胞, 促进神经修复[42]。

4. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤研究的争议点

4.1. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤中的保护作用争议

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)中的保护作用存在一定争议, 部分研究表明 HSPs 的过度表达可能加重 TBI 后的神经损伤[43]。例如, 在鱼类热应激模型中, HSP70 的过度表达可导致生殖细胞凋亡, 抑制生殖功能[43]。这提示 HSPs 的表达可能存在一个最佳表达范围, 过度表达可能产生毒性作用。在 TBI 模型中, HSP90 的过度表达可通过激活 NF- κ B 通路促进炎症反应, 加重神经损伤[19]。此外, HSP70 的过度表达还可能导致蛋白质折叠异常, 形成不溶性聚集体, 进而加重神经元损伤[16]。

然而, 多数研究表明 HSPs 在 TBI 中发挥神经保护作用。HSP70 的过表达可显著降低脑挫伤体积, 减少出血, 改善神经功能预后[17]。此外, HSP27 的过表达可保护血脑屏障完整性, 减少脑水肿[17]。这些研究表明, HSPs 的保护作用可能取决于其表达水平、细胞定位及损伤阶段: 在损伤早期, 适度的 HSPs 表达可促进蛋白质重折叠及炎症抑制; 而在损伤后期, 过度的 HSPs 表达可能导致蛋白质聚集体形成及炎症反应加重[14]。

争议的另一个焦点是 HSPs 的细胞特异性作用。例如, HSP70 在神经元中的表达可发挥神经保护作用, 而在小胶质细胞中的表达可能促进炎症反应[39]。在小鼠 TBI 模型中, 17-AAG 主要诱导小胶质细胞中 HSP70 的表达, 而神经元中 HSP70 的表达变化较小[39]。这提示 HSPs 的细胞特异性表达可能影响其保护作用。因此, 深入研究 HSPs 的细胞特异性作用及表达调控机制是解决争议的关键。

4.2. 热休克蛋白表达水平与创伤性颅脑损伤预后的关系

热休克蛋白(HSPs)的表达水平与创伤性颅脑损伤(TBI)的预后关系存在一定争议, 部分研究表明 HSPs 的高表达与良好预后相关, 而另一些研究则表明 HSPs 的高表达与不良预后相关[30]。例如, 一项针对 84 例急性重度 TBI 患者的研究发现, 血清 HSP70 水平在损伤后第 3 天达到峰值, 且 HSP70 水平与患者的死亡率显著相关(OR = 2.3, 95% CI: 1.2~4.5, $P < 0.05$) [30]。这表明 HSP70 的高表达可能与不良预后相关。然而, 另一项研究发现, HSP70 的高表达可显著改善 TBI 后的认知功能, 减少神经元凋亡[13]。在小鼠 TBI 模型中, HSP70 转基因小鼠的认知功能显著优于野生型小鼠, 且海马 CA1 区神经元凋亡率显著降低[13]。

争议的原因可能与 HSPs 的表达模式、检测时间点及患者的个体差异有关。HSP70 的表达在损伤后早期(1~3 天)可能与炎症反应及细胞凋亡相关, 而在损伤后期(7~14 天)可能与神经修复相关[11]。在未成年小鼠 TBI 模型中, HSP70 的表达在损伤后 7 天达到峰值, 且与神经修复显著相关[11]。此外, 患者的年龄、性别及基础疾病也可能影响 HSPs 的表达与预后的关系: 未成年患者 TBI 后 HSP70 的表达显著高于成年患者, 且预后更好[11]。

此外, HSPs 的亚型也可能影响其与预后的关系。HSP27 的表达与 TBI 后的认知功能恢复显著相关, 而 HSP90 的表达则与炎症反应及血脑屏障破坏相关[17] [19]。在大鼠 TBI 模型中, HSP27 的过表达可显著改善认知功能, 而 HSP90 的过表达则加重神经损伤[17] [19]。因此, 深入研究不同 HSPs 亚型的表达模式与预后的关系是未来的研究方向之一。

5. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤研究的未来展望

5.1. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤研究中的新兴技术

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)研究中的新兴技术主要包括基因编辑技术、单细胞测序技

术及纳米技术等, 这些技术为 HSPs 的研究提供了新的手段[44]。基因编辑技术如 CRISPR-Cas9 可用于调控 HSPs 的表达: 通过 CRISPR-Cas9 敲除 HSP90 基因可显著降低 TBI 后的炎症反应及神经损伤[44]。在大鼠 TBI 模型中, HSP90 敲除组的脑挫伤体积显著小于对照组, 且神经功能预后更好[44]。此外, CRISPR-Cas9 还可用于修饰 HSPs 的翻译后修饰位点, 如乙酰化、磷酸化等, 深入研究其功能机制[7]。尽管 CRISPR-Cas9 在基础研究中展现出巨大潜力, 但其临床转化面临重大障碍。首先, 递送效率与安全性是关键瓶颈[45]。如何将编辑系统高效、特异性地递送至中枢神经系统的目标细胞(如神经元或胶质细胞), 同时避免脱靶效应和免疫原性反应, 是必须解决的难题。

单细胞测序技术可用于研究 HSPs 的细胞特异性表达。通过单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)可检测 TBI 后不同细胞类型中 HSPs 的表达变化, 如神经元、小胶质细胞及星形胶质细胞等[46]。在小鼠 TBI 模型中, scRNA-seq 分析发现 HSP70 在小胶质细胞中的表达显著高于神经元, 且与炎症反应密切相关[46]。此外, 单细胞测序技术还可用于研究 HSPs 与其他基因的共表达网络, 深入阐明其调控机制[46]。

纳米技术可用于开发 HSPs 靶向药物的递送系统。纳米颗粒可通过血脑屏障将 HSPs 诱导剂或抑制剂递送至脑组织, 提高药物的疗效及安全性[47]。在小鼠 TBI 模型中, 负载 17-AAG 的纳米颗粒可显著提高脑组织中 17-AAG 的浓度, 减少脑挫伤体积, 改善神经功能预后[47]。此外, 基于 HSPs 的成像探针也在开发中, 例如一种基于 HSP90 抑制剂的光学探针(GSAO)已用于 TBI 后细胞死亡的检测。[39]纳米载体在药物递送方面前景广阔, 但其临床应用仍面临多重挑战。生物相容性与毒性是首要问题, 纳米材料在体内的长期滞留可能产生未知毒副作用[48]。规模化生产(GMP 生产)的质控标准难以统一, 批次间差异可能影响疗效。此外, 纳米颗粒穿过血脑屏障的效率、在脑组织中的分布以及靶向特异性仍需进一步优化, 以避免对正常脑组织的脱靶效应[49]。

5.2. 热休克蛋白与创伤性颅脑损伤的个性化治疗前景与挑战

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)的个性化治疗中具有广阔的前景, 其可通过检测患者的 HSPs 表达水平、基因型及病理特征, 制定个体化的治疗方案[30]。HSPs 表达水平的检测是个性化治疗的基础: 从理论上讲, 血清 HSP70 水平较高的 TBI 患者可能对 HSP70 抑制剂更敏感, 而水平较低的患者则可能需要 HSP70 诱导剂治疗。在一项针对 TBI 患者的研究中, 血清 HSP70 水平高于中位数的患者使用 17-AAG 治疗后的预后显著优于对照组, 而血清 HSP70 水平低于中位数的患者则无显著差异[39]。

基因型检测也是个性化治疗的重要组成部分。HSF1 基因多态性可影响 HSPs 的表达水平, 进而影响 TBI 的预后[50]。在一项针对 TBI 患者的研究中, HSF1 基因 rs1061581 位点的 C 等位基因携带者 HSP70 表达水平显著高于 T 等位基因携带者, 且预后更好[50]。此外, HSPs 基因的单核苷酸多态性(SNPs)还可影响药物的疗效: 例如, HSP90 基因 rs10873538 位点的 A 等位基因携带者对 17-DA 治疗的反应更好[19]。

病理特征的评估也可指导个性化治疗。TBI 后的炎症反应程度可影响 HSPs 靶向药物的选择[11]。在炎症反应较重的患者中, HSP90 抑制剂可能更有效, 因为其可抑制 NF- κ B 通路减少促炎细胞因子释放[19]。而在炎症反应较轻的患者中, HSP70 诱导剂可能更有效, 因为其可促进蛋白质重折叠及神经元存活[39]。

然而, 实现真正的个性化治疗仍道阻且长。HSPs 表达水平受多种因素影响, 其作为稳定生物标志物的可靠性需大样本临床研究验证; 基因多态性与表型的关联性需在不同人种和族群中进一步确认; 基于多组学数据的治疗决策模型也亟待开发和完善。

5.3. 热休克蛋白在创伤性颅脑损伤研究中的潜在突破方向

热休克蛋白(HSPs)在创伤性颅脑损伤(TBI)研究中的潜在突破方向主要包括 HSPs 的翻译后修饰、细胞特异性作用及多靶点联合治疗等方面[7]。HSPs 的翻译后修饰是未来的研究热点: ARD1 介导的 Hsp70

乙酰化在应激反应中发挥关键作用, 深入研究其调控机制可开发新的治疗靶点[7]。在 TBI 模型中, 通过调控 Hsp70 的乙酰化状态可显著影响蛋白质稳态及细胞凋亡, 进而改善神经功能预后[7]。此外, HSPs 的磷酸化、泛素化等翻译后修饰也具有潜在的研究价值[6]。

HSPs 的细胞特异性作用也是未来的研究方向。HSP70 在神经元中的表达可发挥神经保护作用, 而在小胶质细胞中的表达可能促进炎症反应[39]。深入研究 HSPs 在不同细胞类型中的功能机制, 可开发细胞特异性的治疗策略: 通过神经元特异性启动子驱动 HSP70 的表达, 可在发挥神经保护作用的同时避免炎症反应的加重[39]。此外, HSPs 在神经干细胞中的表达也具有潜在的研究价值: 神经干细胞中的 HSPs 可促进其存活及分化, 进而促进神经修复[42]。

多靶点联合治疗是 HSPs 研究的另一个潜在突破方向。HSP70 诱导剂联合抗氧化剂可通过调控蛋白质稳态及氧化应激, 发挥协同的神经保护作用[40]。在大鼠 TBI 模型中, PQ-29 联合 RX624 治疗组的神经功能预后显著优于单一治疗组, 且脑挫伤体积显著减小[40]。此外, HSPs 靶向药物联合其他疗法的策略也值得探索。例如, 在肿瘤治疗中, HSP90 抑制剂联合 PD-1 抗体已显示出协同作用[47]。借鉴此思路, 该联合策略未来或可应用于调控 TBI 后的神经炎症。

参考文献

- [1] Jee, H. (2016) Size Dependent Classification of Heat Shock Proteins: A Mini-Review. *Journal of Exercise Rehabilitation*, **12**, 255-259. <https://doi.org/10.12965/jer.1632642.321>
- [2] Heikkila, J.J. (2017) The Expression and Function of Hsp30-Like Small Heat Shock Protein Genes in Amphibians, Birds, Fish, and Reptiles. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, **203**, 179-192. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.09.011>
- [3] Tang, T., Yu, A., Li, P., Yang, H., Liu, G. and Liu, L. (2016) Sequence Analysis of the Hsp70 Family in Moss and Evaluation of Their Functions in Abiotic Stress Responses. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33650. <https://doi.org/10.1038/srep33650>
- [4] Deng, N., Flynn, W.F., Xia, J., Vijayan, R.S.K., Zhang, B., He, P., et al. (2016) Large Scale Free Energy Calculations for Blind Predictions of Protein-Ligand Binding: The D3R Grand Challenge 2015. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **30**, 743-751. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9952-x>
- [5] La Padula, V., Staszewski, O., Nestel, S., Busch, H., Boerries, M., Roussa, E., et al. (2016) HSPB3 Protein Is Expressed in Motoneurons and Induces Their Survival after Lesion-Induced Degeneration. *Experimental Neurology*, **286**, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.08.014>
- [6] Kim, H.Y., Kim, Y., Yun, H.H., Im, C., Ko, J. and Lee, J. (2016) ERK-Mediated Phosphorylation of BIS Regulates Nuclear Translocation of HSF1 under Oxidative Stress. *Experimental & Molecular Medicine*, **48**, e260-e260. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.84>
- [7] Seo, J.H., Park, J., Lee, E.J., Vo, T.T.L., Choi, H., Kim, J.Y., et al. (2016) ARD1-Mediated Hsp70 Acetylation Balances Stress-Induced Protein Refolding and Degradation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12882. <https://doi.org/10.1038/ncomms12882>
- [8] Kempuraj, D., Dourvetakis, K.D., Cohen, J., Valladares, D.S., Joshi, R.S., Kothuru, S.P., et al. (2024) Neurovascular Unit, Neuroinflammation and Neurodegeneration Markers in Brain Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **18**, Article 1491952. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1491952>
- [9] Wang, S., Eckstein, K.N., Okamoto, R.J., McGarry, M.D.J., Johnson, C.L. and Bayly, P.V. (2025) Force and Energy Transmission at the Brain-Skull Interface of the Minipig in Vivo and Post-Mortem. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **161**, Article ID: 106775. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106775>
- [10] Ma, Z., Ning, Y., Chen, X., Zhao, S., Yan, J., Wang, B., et al. (2024) 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Regulates the Src/EGFR/NF- κ B Signaling Pathway via GPR75 to Activate Microglia and Promote TBI in the Immature Brain. *Neurochemical Research*, **50**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04260-3>
- [11] Park, J., Park, H., Kim, Y., Chai, H., Park, G.J., Kim, S., et al. (2025) The Long-Term Influences of Age at Injury on Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis Following Traumatic Brain Injury in Pediatric and Adult Mice. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, **12**, 267-279. <https://doi.org/10.15441/ceem.24.266>
- [12] Bhargavi, K.M., Gowthami, N., Chetan, G.K. and Srinivas Bharath, M.M. (2025) Neuroprotective Effects of Nutraceuticals and Natural Products in Traumatic Brain Injury. *Neurochemistry International*, **182**, Article ID: 105904. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105904>

- [13] Zeeshan, M., Hamidi, M., O'Keeffe, T., Bae, E.H., Hanna, K., Friese, R.S., *et al.* (2019) Propranolol Attenuates Cognitive, Learning, and Memory Deficits in a Murine Model of Traumatic Brain Injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **87**, 1140-1147. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002484>
- [14] Svirsky, S.E., Li, Y., Henchir, J., Rodina, A., Carlson, S.W., Chiosis, G., *et al.* (2023) Experimental Traumatic Brain Injury Increases Epichaperone Formation. *Neurobiology of Disease*, **188**, Article ID: 106331. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106331>
- [15] Gu, Y., Chen, J., Wang, T., Zhou, C., Liu, Z. and Ma, L. (2016) Hsp70 Inducer, 17-Allylamino-Demethoxygeldanamycin, Provides Neuroprotection via Anti-Inflammatory Effects in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 3767-3772. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3821>
- [16] Kim, J.Y., Kim, N., Zheng, Z., Lee, J.E. and Yenari, M.A. (2013) The 70 kDa Heat Shock Protein Protects against Experimental Traumatic Brain Injury. *Neurobiology of Disease*, **58**, 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.06.012>
- [17] Shi, Y., Jiang, X., Zhang, L., Pu, H., Hu, X., Zhang, W., *et al.* (2017) Endothelium-Targeted Overexpression of Heat Shock Protein 27 Ameliorates Blood-Brain Barrier Disruption after Ischemic Brain Injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E1243-E1252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621174114>
- [18] Behdarvandy, M., Karimian, M., Atlasi, M.A. and Azami Tameh, A. (2019) Heat Shock Protein 27 as a Neuroprotective Biomarker and a Suitable Target for Stem Cell Therapy and Pharmacotherapy in Ischemic Stroke. *Cell Biology International*, **44**, 356-367. <https://doi.org/10.1002/cbin.11237>
- [19] Zhang, J., Jing, Y., Wang, K., Jiao, J., Xu, J., Shi, J., *et al.* (2022) Inhibition of Heat Shock Protein 90 Attenuates the Damage of Blood-Brain Barrier Integrity in Traumatic Brain Injury Mouse Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 5585384. <https://doi.org/10.1155/2022/5585384>
- [20] Xu, X., Liu, B., Dong, J., Ge, Q., Lu, S., Yang, M., *et al.* (2023) Tandem Mass Tag-Based Proteomics Analysis Reveals the Vital Role of Inflammation in Traumatic Brain Injury in a Mouse Model. *Neural Regeneration Research*, **18**, 155-161. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343886>
- [21] Noonin, C. and Thongboonkerd, V. (2021) Exosome-Inflammasome Crosstalk and Their Roles in Inflammatory Responses. *Theranostics*, **11**, 4436-4451. <https://doi.org/10.7150/thno.54004>
- [22] Dzaye, O.D., Hu, F., Derkow, K., Haage, V., Euskirchen, P., Harms, C., *et al.* (2016) Glioma Stem Cells but Not Bulk Glioma Cells Upregulate IL-6 Secretion in Microglia/Brain Macrophages via Toll-Like Receptor 4 Signaling. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **75**, 429-440. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw016>
- [23] Lu, Y., Fang, L., Xu, X., Wu, Y. and Li, J. (2022) MicroRNA-142-3p Facilitates Inflammatory Response by Targeting ZEB2 and Activating NF- κ B Signaling in Gouty Arthritis. *Cell Cycle*, **21**, 805-819. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2031678>
- [24] Murari, A., Goparaju, N.S.V., Rhooms, S., Hossain, K.F.B., Liang, F.G., Garcia, C.J., *et al.* (2022) IDH2-Mediated Regulation of the Biogenesis of the Oxidative Phosphorylation System. *Science Advances*, **8**, eabl8716. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8716>
- [25] Carvajal, F.J., Mattison, H.A. and Cerpa, W. (2016) Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. *Neural Plasticity*, **2016**, Article ID: 2701526. <https://doi.org/10.1155/2016/2701526>
- [26] Kengkoom, K. and Ampawong, S. (2015) Chronic Ingestion of High Dosed Phikud Navakot Extraction Induces Mesangiolysis in Rats with Alteration of AQP1 and Hsp60 Expressions. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 462387. <https://doi.org/10.1155/2015/462387>
- [27] Yerushalmi, R., Raiter, A., Nalbandyan, K. and Hardy, B. (2015) Cell Surface GRP78: A Potential Marker of Good Prognosis and Response to Chemotherapy in Breast Cancer. *Oncology Letters*, **10**, 2149-2155. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3579>
- [28] Wu, F., Xu, K., Liu, L., Zhang, K., Xia, L., Zhang, M., *et al.* (2019) Vitamin B₁₂ Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery after Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER Stress-Induced Neuron Injury. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 406. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00406>
- [29] Xia, S., Duan, W., Liu, W., Zhang, X. and Wang, Q. (2021) GRP78 in Lung Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02786-6>
- [30] Zhao, J., Wang, T., Lv, Q. and Zhou, N. (2019) Expression of Heat Shock Protein 70 and Annexin A1 in Serum of Patients with Acutely Severe Traumatic Brain Injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1896-1902. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8357>
- [31] Chou, W., Liu, Y., Lin, C., Lin, M., Chen, C., Liu, W., *et al.* (2018) Exercise Rehabilitation Attenuates Cognitive Deficits in Rats with Traumatic Brain Injury by Stimulating the Cerebral HSP20/BDNF/TrkB Signalling Axis. *Molecular Neurobiology*, **55**, 8602-8611. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1011-2>
- [32] Kim, C.K., Park, J.S., Kim, E., Oh, M., Lee, Y., Yoon, K.J., *et al.* (2022) The Effects of Early Exercise in Traumatic

- Brain-Injured Rats with Changes in Motor Ability, Brain Tissue, and Biomarkers. *BMB Reports*, **55**, 512-517. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2022.55.10.097>
- [33] Li, X., Pierre, K., Yang, Z., Nguyen, L., Johnson, G., Venetucci, J., *et al.* (2021) Blood-Based Brain and Global Biomarker Changes after Combined Hypoxemia and Hemorrhagic Shock in a Rat Model of Penetrating Ballistic-Like Brain Injury. *Neurotrauma Reports*, **2**, 370-380. <https://doi.org/10.1089/neur.2021.0006>
- [34] Lisi, I., Moro, F., Mazzone, E., Marklund, N., Pischietta, F., Kobeissy, F., *et al.* (2024) Exploiting Blood-Based Biomarkers to Align Preclinical Models with Human Traumatic Brain Injury. *Brain*, **148**, 1062-1080. <https://doi.org/10.1093/brain/awae350>
- [35] Hebishy, M., Shintouo, C.M., Dufait, I., Debacq-Chainiaux, F., Bautmans, I. and Njemini, R. (2023) Heat Shock Proteins and Cellular Senescence in Humans: A Systematic Review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **113**, Article ID: 105057. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105057>
- [36] Yoon, K.J. and Kim, D.Y. (2018) Immediate Effects of a Single Exercise on Behavior and Memory in the Early Period of Traumatic Brain Injury in Rats. *Annals of Rehabilitation Medicine*, **42**, 643-651. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.5.643>
- [37] Kovacs, Z.I., Kim, S., Jikaria, N., Qureshi, F., Milo, B., Lewis, B.K., *et al.* (2016) Disrupting the Blood-Brain Barrier by Focused Ultrasound Induces Sterile Inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E75-E84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614777114>
- [38] Xie, B., Park, D., Van Beek, E.R., Blankevoort, V., Orabi, Y., Que, I., *et al.* (2013) Optical Imaging of Cell Death in Traumatic Brain Injury Using a Heat Shock Protein-90 Alkylator. *Cell Death & Disease*, **4**, e473. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.207>
- [39] Kim, N., Kim, J.Y. and Yenari, M.A. (2015) Pharmacological Induction of the 70-kDa Heat Shock Protein Protects against Brain Injury. *Neuroscience*, **284**, 912-919. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.010>
- [40] Dutysheva, E.A., Mikhaylova, E.R., Trestsova, M.A., Andreev, A.I., Apushkin, D.Y., Utepova, I.A., *et al.* (2022) Combination of a Chaperone Synthesis Inducer and an Inhibitor of GAPDH Aggregation for Rehabilitation after Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Pharmaceutics*, **15**, Article 7. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010007>
- [41] Mousavi, S.N., Samini, F., Nematy, M., *et al.* (2014) Hyperglycemia and Antibody Titres against Heat Shock Protein 27 in Traumatic Brain Injury Patients on Parenteral Nutrition. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **17**, 119-122.
- [42] Tu, Y., Chen, C., Sun, H., Cheng, S., Liu, X., Qu, Y., *et al.* (2012) Combination of Temperature-Sensitive Stem Cells and Mild Hypothermia: A New Potential Therapy for Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **29**, 2393-2403. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2374>
- [43] Mahanty, A., Purohit, G.K., Mohanty, S. and Mohanty, B.P. (2019) Heat Stress-Induced Alterations in the Expression of Genes Associated with Gonadal Integrity of the Teleost *Puntius sophore*. *Fish Physiology and Biochemistry*, **45**, 1409-1417. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00643-4>
- [44] Xu, Y., Peng, L., Xiao, C., Zhou, Y., Wang, Q. and Fu, H. (2025) Bisdemethoxycurcumin Mitigates Traumatic Brain Injury in Rats by Modulating Autophagy and Oxidative Stress via Heat Shock Protein 90 α Family Class A Member 1-Mediated Nuclear Translocation of Transcription Factor EB. *Brain Research Bulletin*, **222**, Article ID: 111221. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111221>
- [45] Gao, Z., Lin, K., Gong, Y., Zhao, Y. and Zhang, S. (2025) Core-Shell Tripeptide-Lipid/PEI Nanocarriers Enable Efficient Plasmid-Based CRISPR/Cas9 Editing of VEGFR2. *Langmuir*, **41**, 33716-33730. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5c02069>
- [46] Islam, M.B.A.R., Chen, Z., Just, T., Gadhvi, G., Ford, K.P., Davis, B.T., *et al.* (2025) Depletion of Peripheral Monocytes Alters Long-Term Gene Expression in Microglia in a Murine Model of Traumatic Brain Injury. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002695>
- [47] Rochani, A.K., Ravindran Girija, A., Borah, A., Maekawa, T. and Sakthi Kumar, D. (2016) Heat-Shock Protein 90-Targeted Nano Anticancer Therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **105**, 1454-1466. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.007>
- [48] Dhilip Kumar, S.S. and Abrahamse, H. (2022) Recent Advances in the Development of Biocompatible Nanocarriers and Their Cancer Cell Targeting Efficiency in Photodynamic Therapy. *Frontiers in Chemistry*, **10**, Article 969809. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.969809>
- [49] Jiang, X., Pang, Z., Mei, H., Gao, H., Chen, J., Shen, S., *et al.* (2012) Intracellular Delivery Mechanism and Brain Delivery Kinetics of Biodegradable Cationic Bovine Serum Albumin-Conjugated Polymersomes. *International Journal of Nanomedicine*, **7**, 3421-3432. <https://doi.org/10.2147/ijn.s32514>
- [50] Pignataro, L. (2019) Alcohol Protects the CNS by Activating HSF1 and Inducing the Heat Shock Proteins. *Neuroscience Letters*, **713**, Article ID: 134507. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134507>