

# The Relationship between Heat Shock Protein and Senile Essential Hypertension and Its Research Progress

Yaning Yin<sup>1</sup> Zhenli Wu<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

## Abstract

China has gradually entered the aging era, the elderly patients with essential hypertension are increasing year by year, which has brought a very large economic burden to the society and family, stroke, diabetes mellitus and ischemic heart disease are currently the top three causes of death in China, and stroke and ischemic heart disease are closely related to essential hypertension. Heat shock proteins (HSPs) are a collection of conserved protein families induced by various cellular and environmental stresses (such as high temperature, hypoxic damage and oxidative stress), heat shock protein 90 (HSP90) is one of them, and there have been studies to show that HSP90 is closely related to senile essential hypertension, on the one hand, HSP90 can lead to a chronic inflammatory state and then lead to the occurrence and development of senile essential hypertension, on the other hand, studies have shown that Increased HSP90 $\alpha$  expression in older patients with essential hypertension may be a compensatory mechanism for decreased nitric oxide bioavailability, but it has also been suggested that HSP90 can lead to endothelial dysfunction. This paper reviews the relationship between heat shock protein and senile essential hypertension and its research progress.

## Keywords

elderly with primary hypertension; heat shock protein; correlation

## 热休克蛋白与老年原发性高血压的关系及研究进展

殷亚宁<sup>1</sup> 邬真力<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

## 摘要

中国目前已经逐步走进老龄化时代,老年原发性高血压患者逐年增长,为社会和家庭带来了非常大的经济负担,脑卒中、糖尿病、缺血性心脏病目前是中国死亡原因的前三位,脑卒中与缺血性心脏病与原发性高血压关系密切。热休克蛋白(HSPs)是由各种细胞和环境应激(如高温,缺氧损伤和氧化应激)诱导的保守蛋白质家族的集合,热休克蛋白90(HSP90)是其中一种,目前已经有研究表明HSP90与老年原发性高血压关系密切,一方面是HSP90可以导致慢性炎症状态进而导致老年原发性高血压的发生及发展,另一方面研究表明,老年原发性高血压患者中HSP90 $\alpha$ 表达的增加可能是一氧化氮生物利用度降低的补偿机制,但也有研究认为HSP90可以导致内皮功能障碍。论文对热休克蛋白与老年原发性高血压的关系及研究进展进行综述。

## 关键词

热休克蛋白;老年原发性高血压;相关性

## 1 引言

原发性高血压(Essential hypertension EH)是指在未服用降压药的条件下,非同日至少2次在静息状态下测血压达到,收缩压: $\geq 140\text{mmHg}$ 或者舒张压: $\geq 90\text{mmHg}$ <sup>[1]</sup>。随着经济发展,人均寿命延长及生育率的下降,中国已经进入

老龄化社会。随着年龄的增长,机体免疫力、抵抗力的减退,在高脂肪、不规范饮食下,中国老年高血压发病率呈现逐年增长趋势<sup>[2]</sup>。高血压现在被认为是心血管疾病发病和死亡的重要因素的危险因素,长期发展可严重损害心、脑、肾等靶器官,其并发症冠心病、中风、肾衰竭等都具有高致残率和病死率<sup>[3]</sup>,为社会及家庭带来很大的经济负担,所以对于高血压的早期发现及合理控制非常重要。热休克蛋白(HSPs)是由各种细胞和环境应激(如高温,缺氧损伤和氧化应激)诱导的保守蛋白质家族的集合<sup>[4]</sup>,研究表明,HSP有助于细胞折叠多肽,修复/重新折叠/降解错误折叠的蛋白质,并调节细胞凋亡<sup>[5]</sup>。近年来有研究显示,HSP与原发性高

【作者简介】殷亚宁(1998-),女,蒙古族,中国内蒙古赤峰人,在读硕士,医师,从事心血管内科研究。

【通讯作者】邬真力(1973-),男,中国内蒙古呼和浩特人,博士,主任医师,从事老年心血管研究。

血压发生密切相关。根据分子量的大小, HSPs 可以分为 HSP70、HSP60、HSP90 和小 HSPs (HSPB)。论文主要探讨 HSP90 与老年原发性高血压的关系及研究进展。

## 2 HSP90 功能与结构

### 2.1 热休克蛋白 90 的功能

热休克蛋白 90 (HSP90) 是一种高度丰富和普遍存在的分子伴侣, 是目前研究最广泛的热休克蛋白家族成员之一, 在许多细胞过程中发挥重要作用, 包括细胞周期控制、细胞存活、激素和其他信号传导途径<sup>[6]</sup>。它对于细胞对压力的反应很重要, 并且是维持细胞稳态的关键角色<sup>[7]</sup>。在非应激情况下, Hsp90 占哺乳动物细胞内总蛋白的 1%~2%, 而在应激条件下会增加到 4%~6%, Hsp90 有四种亚型, 分别是胞质热休克蛋白 90 $\alpha$  (诱导型) 和热休克蛋白 90 $\beta$  (组成型)、葡萄糖调节蛋白 94 (GRP94)、线粒体肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (TRAP-1), HSP90 $\alpha$  与 HSP90 $\beta$  存在于细胞质中, 葡萄糖调节蛋白 94 与线粒体肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 分别存在于内质网与线粒体中。应激诱导表达的 Hsp90 $\alpha$  和组成性表达的 Hsp90 $\beta$  是哺乳动物两种主要的亚型<sup>[8]</sup>。

### 2.2 热休克蛋白 90 的结构

Hsp90 由两个结构相同亚基组成的同二聚体, 每个亚基结构包括三个主要的保守结构域, 即氨基端结构域 (amino-terminal domain, NTD)、羧基端结构域 (carboxy-terminal domain, CTD) 和中间结构域 (middle domain, MD)。NTD 和 MD 通过连接结构域连接, 该结构域可以调 NTD-MD 接触并影响 Hsp90 的功能。HSP90 的 C- 端还包含一段 MEEVD (Met-Glu-Glu-ValAsp) 结构模体, 该模体可结合含有 TPR 结构域 (tetratricopeptide repeat domains) 的共伴侣蛋白。NTD 介导 HSP90 与 ATP 的结合; MD 主要负责 HSP90 与分子伴侣及客户蛋白的结合; CTD 则主要参与 HSP90 亚基的同源二聚化<sup>[9]</sup>; NTD 结合 ATP 是 HSP90 折叠新生肽链所必需的, 当 MD 没有与底物结合时, HSP90 具有固有的低酶活性, 因此 MD 具有调节 HSP90 ATP 酶的作用<sup>[10]</sup>。

## 3 HSP90 与老年原发性高血压的研究现状

### 3.1 HSP90 可以通过导致慢性炎症进而导致老年原发性高血压的发生

慢性炎症是很多疾病的促进原因, 随着年龄的增长, 体内的炎症标志物也在不断地增长。关于高血压与炎症的相关研究已经很多, 高血压与炎症关系目前已经明确, 炎症因子在人体血管等病变处过度表达, 这些大量表达的炎症因子对血管壁的浸润会产生相应的炎症反应, 从而刺激血管平滑肌细胞的增殖和变化, 最终发生血管重塑, 促使血压升高, 升高的血压又进一步加重炎症反应, 形成恶性循环。所以控制炎症反应是控制老年原发性高血压的关键点。目前已经有

很多研究表明 HSP90 也可导致慢性炎症状态, Huang 等人在关于类风湿性关节炎的研究中发现在类风湿性关节炎患者中检测到血清 HSP90 水平升高, 并且已被证明可以激活巨噬细胞。Hem D Shukla 等人对于系统性红斑狼疮患者的研究中发现系统性红斑狼疮患者血清中 HSP90 水平升高。核转录因子 kappaB (NF- $\kappa$ B) 是一种影响广泛的转录调节因子, 它参与慢性炎症的调节过程, 并涉及到很多精细的分子调节, NF- $\kappa$ B 的激活导致促炎细胞因子的表达, Xu 等人研究表明 HSP90 抑制剂可减少动脉粥样硬化的炎症反应, 在培养的血管平滑肌细胞和肝巨噬细胞中, HSP90 抑制剂可降低 STAT、NF- $\kappa$ B 活化和趋化因子表达。在高脂血症载脂蛋白 E 缺陷小鼠中, HSP90 抑制剂治疗也显示 NF- $\kappa$ B 激活减少, 脂质和巨噬细胞含量降低, 动脉粥样硬化斑块病变减少。同时 Madrigal-Matut 等人使用 HSP90 抑制剂如 17-AAG/17-DMAG 也发现可以导致巨噬细胞和 VSMC 中炎症反应基因 (即 STAT 和 NF- $\kappa$ B) 的表达降低。这些研究均表明 HSP90 抑制剂通过减少氧化应激来影响该过程。以上研究均提示 HSP90 可以导致慢性炎症状态, 故 HSP90 导致老年慢性高血压的一个途径可能为通过导致慢性炎症状态进而参与老年原发性高血压的发生及发展的过程, 这为临床以后控制老年原发性高血压患者的炎症反应提供新的靶点, 但需要更多的临床研究来支持证明。

### 3.2 HSP90 可以通过引起内皮功能障碍与一氧化氮 (NO) 进而导致老年原发性高血压的发生

NO 发挥多种生物学功能, 如调节血管张力、血管舒张、血管通透性、抗血小板、抗血栓形成和脉管系统内的抗炎特性, 一氧化氮对于维持正常血压至关重要。此外, 内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 产生的 NO 会扩散到血管平滑肌细胞, 并激活可溶性鸟苷酸环化酶-cGMP 依赖性蛋白激酶通路, 最终导致血管舒张。NO 生物利用度降低在高血压的发展中起着关键作用。高血压的早期特征是内皮功能障碍或内皮功能障碍, 内皮功能障碍是高血压和冠心病等一系列心血管疾病的重要危险因素。内皮是血管张力和血压的中央调节剂, 因为它能够产生 NO。反过来, NO 也能够明显影响内皮功能。内皮功能障碍的一个标志就是 NO 生物利用度的保护作用丧失, 这是由于 eNOS 合成减少和活性氧 (ROS) 清除增加。内皮功能障碍与 NO 在老年原发性高血压的发生、发展过程中的作用已经明确。

目前我们已知一氧化氮是维持正常血压的关键因素之一。动脉高血压与 NO 功能受损有关, HSP90 的关键客户蛋白之一是内皮 NOS。HSP90 是一种分子伴侣, 可以参与蛋白质的折叠和调控过程, HSP90 与 eNOS 结合, 从而确定其正确的折叠和功能, 在多重作用下, HSP90 可以促进 eNOS 分泌增加, 使 NO 释放增加而导致血管舒张功能降低。在自发性高血压动物模型中, 与血压正常的对照动物相比, 强直大鼠左心室中 HSP90 的表达更高。但 NOS 的所有

亚型(神经元(nNOS),诱导型(iNOS)和eNOS)最初都下调,但最终在自发性高血压大鼠的左心室中显著增加。Skorzynska-Dziduszko 等人认为 HSP90 $\alpha$  表达的增加可补偿与一氧化氮生物利用度降低相关的 eNOS 功能受损。但在另一方面 Saha 等人也通过研究表明 HSP90 和 HSP60 可促进血管紧张素-2 活性,导致心肌损伤和心血管系统内皮功能障碍。因此, HSP90 可能是高血压患者内皮损伤的早期标志物。但是 HSP90 导致内皮损害及对于 NO 的影响作用目前仍有争议, HSP90 可能通过多种途径影响 NO 的分泌及功能,这些需要完善进一步研究来明确,为临床提供更加准确的指导价值。

#### 4 总结与展望

中国已经进入老龄化快速发展期,积极应对老龄化已上升为国家战略。老年原发性高血压作为老年人的主要健康问题之一,如何早期发现及控制高血压是非常重要的公共卫生问题,通过我的综述表明, HSP90 可以通过导致慢性炎症状态,引起内皮损伤等方面参与老年原发性高血压的发生及发展的过程中,但也有研究者表明, HSP90 可能是因为原发性高血压患者 NO 受损的一种补偿机制。总之 HSP90 在老年原发性高血压中有着至关重要的作用,临床上可以通过对高血压患者 HSP90 $\alpha$  水平进行检测,有助于高血压的诊断和预后评估,或通过药物或其他手段靶向 HSP90 可能是非常具有潜力的老年原发性高血压的治疗方法。但具体机制仍存在争议,需要完善更多的研究为临床工作提供更客观具体的依据。

#### 参考文献

[1] Writing Group of Chinese Guidelines For The Management of

- Hypertension C H L, Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Doctor Association Hypertension Committee.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] 霍玉如.社区老年人群高血压的流行病学特征和危险因素分析[J].护理实践与研究,2018,15(16):26-28.
- [3] 刁健彬.社区老年人群高血压的流行病学特征与危险因素分析[J].基层医学论坛,2022,26(10):133-135.
- [4] YOUNG J C, AGASHE V R, SIEGERS K, et al. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol [J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2004,5(10):781-791.
- [5] DATTILO S, MANCUSO C, KOVERECH G, et al. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases [J]. Immun Ageing, 2015(12):20.
- [6] DE MAIO A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams [J]. Shock,1999,11(1):1-12.
- [7] HARTL F U, HAYER-HARTL M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo [J]. Nat Struct Mol Biol,2009,16(6):574-581.
- [8] ECHEVERRIA P C, FIGUERAS M J, VOGLER M, et al. The Hsp90 co-chaperone p23 of Toxoplasma gondii: Identification, functional analysis and dynamic interactome determination [J]. Mol Biochem Parasitol,2010,172(2):129-140.
- [9] ECHEVERRIA P C, PICARD D. Molecular chaperones, essential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility [J]. Biochim Biophys Acta,2010,1803(6):641-649.
- [10] PEARL L H, PRODROMOU C. Structure and in vivo function of Hsp90 [J]. Curr Opin Struct Biol, 2000,10(1):46-51.