

## 热休克蛋白 70 对青光眼性视神经损伤的保护作用

陈迪 综述 郭文毅 审校

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海交通大学医学院眼科视觉科学研究所 上海交通大学九院临床医学院 200011

通信作者:郭文毅,Email:wgyuo@163.com

**【摘要】** 青光眼是一种以进行性视野缺损为特征的疾病,视网膜神经节细胞(RGCs)发生特征性退行性改变。热休克蛋白(HSP)属于应激蛋白超级家族,可在各种应急刺激下诱导产生。HSP具有分子伴侣、抗细胞凋亡和坏死功能,因此发挥着保护细胞的作用。近年来的基因多态性研究表明,HSP70表达的改变与原发性闭角及开角型青光眼均具有相关性,并对视神经、RGCs及小梁网细胞具有重要保护作用。病毒转染、替普瑞同和HSP90抑制剂17-AAG均可以人为诱导体内HSP70的表达,并抑制青光眼性视神经损伤。这些证据为治疗青光眼提供了新的思路。本文就近年来HSP70在青光眼发生和发展及治疗方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 青光眼;热休克蛋白70;视网膜神经节细胞

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(8167040199)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.015

### Protective effect of heat shock protein 70 on glaucomatous optic nerve injury

Chen Di, Guo Wenyi

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Institute of Ophthalmology and Visual Science, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Jiuyuan Medical School, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Guo Wenyi, Email: wgyuo@163.com

**【Abstract】** Glaucoma is characterized by progressive loss of vision, which is caused by degeneration of retinal ganglion cells (RGCs). Heat shock proteins (HSP), whose expression could be induced by a variety of stressful stimuli, belong to a superfamily of stress proteins. Cell protective roles of HSPs are related to their chaperone functions, antiapoptotic and antinecrotic effects. In recent years, gene polymorphism studies have shown that changes in HSP70 expression are associated with primary angle-closure glaucoma and open angle glaucoma. Furthermore, emerging evidence reveals that HSP70 plays an important role in the protection of optic nerve, RGCs and trabecular meshwork cells. Animal experiment studies have shown that virus transfection, teprenone and HSP90 inhibitor 17-AAG could artificially induce the expression of HSP70 *in vivo* and prevent glaucomatous optic nerve from injury. These evidences provide new ideas of glaucoma treatment. This article aimed to review the current research progress of HSP70 in the pathogenesis, progression and treatment of glaucoma.

**【Key words】** Glaucoma; Heat shock protein 70; Retinal ganglion cells

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (8167040199)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.015

青光眼是全球范围内主要的不可逆致盲眼病。据估计,目前全球青光眼的确诊以及疑似病例总数约为6 000万;到2020年,全世界将有8 000多万人受到青光眼的威胁;预计在未来的25年,确诊及疑似病例数将达到1亿<sup>[1-3]</sup>。青光眼发病的确切机制目前仍未完全阐明。眼压升高是青光眼发生的主要危险因素,但部分患者眼压控制在正常水平后视野和视神经仍在持续损害<sup>[2,4]</sup>,说明除眼压之外另有其他因素在青光眼的发生和发展中起重要作用。多项研究表明,热休克蛋白(heat shock protein, HSP)70的基因突变与青光眼的发病相关<sup>[5-10]</sup>。此外,在青光眼大鼠模型中发现HSP70蛋白表达增多<sup>[11]</sup>。这些证据

更新了我们对青光眼的认识,引发了对青光眼的再思考。

### 1 青光眼 HSP70 的基因多态性

#### 1.1 HSP70 基因多态性与原发性房角关闭或原发性闭角型青光眼的相关性

原发性房角关闭(primary angle closure, PAC)是原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)的早期阶段。中国一项538名汉族人群的研究显示,汉族人外周血HSP70(rs1043618)的基因变异与PAC存在相关性,PAC患者HSP70(rs1043618)的CC基因型频率较健康对照人群更高,CC

基因型下调了 HSP70 的表达水平,且为 PAC 发生的危险因素 [优势比 (odd ratio, OR) 为 1.79]<sup>[6]</sup>。此外,在巴基斯坦的一项多中心病例对照研究中,研究人员用限制性片段长度多态性聚合酶链反应 (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 分别检测了 111 例 PACG 患者和 166 名健康人的 HSP70 单核苷酸基因多态性,结果显示 HSP70 基因多态性与 PACG 有显著相关性<sup>[7]</sup>。

### 1.2 HSP70 基因多态性与原发性开角型青光眼的相关性

Nowak 等<sup>[6]</sup>采用 PCR-RFLP 分析 769 例原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 的外周血 HSP70 基因多态性,结果提示 HSP70(rs1043618) 基因多态性在神经纤维指数和盘沿面积方面与 POAG 的进展有显著的相关性,即 HSP70 基因突变与 POAG 的发生相关<sup>[6]</sup>。日本的一项相关研究也得出同样的结论<sup>[9]</sup>。

上述研究结果均提示,HSP70 与青光眼之间存在某种关联,探索这二者之间的联系或许可以帮助解释青光眼的发病原因,进而为青光眼治疗提供新的思路。

## 2 HSP70 的结构及作用机制

### 2.1 HSP 的结构

HSP 是生物体中广泛存在的一类热应激蛋白质,根据相对分子质量可将其分为 6 个家族,包括 small HSPs (12 000 ~ 43 000)、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90 以及 large HSPs (100 000 ~ 110 000)<sup>[12]</sup>。多种应激刺激均可诱导 HSP 的产生,HSP 可作为分子伴侣协助蛋白质折叠、复杂蛋白质组装与分解、蛋白质修复与降解、促进新合成蛋白质的亚细胞定位以及辅助细胞骨架组装<sup>[13-18]</sup>,从而达到修复损伤的目的。此外,HSP 还可通过与启动细胞死亡的信号转导相关蛋白反应来抑制细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

### 2.2 HSP70 对细胞的保护作用

HSP70 由包括 HSCHSP70 (HSPA8)、HSP70-1 (HSPA1A, 亦称作 HSP72 或 HSPA1) 和 HSP70-2 (HSPA1B) 在内的多个成员组成 (本文在描述时将上述各类成员统称为 HSP70)。HSP70 主要出现在细胞质、细胞核及内质网中,细胞受到刺激时,HSP70 表达明显增加。HSP70 在首次被描述为一种具有保护细胞潜力的蛋白质<sup>[20]</sup>。大量研究表明,HSP70 的过表达能保护细胞在受到各种有害因素刺激时免于凋亡和坏死,起到细胞保护作用<sup>[19,21-22]</sup>;HSP70 通过与凋亡蛋白酶激活因子 1 结合及抑制凋亡复合体胱天蛋白酶的募集来阻断有功能凋亡小体的形成<sup>[23]</sup>;HSP70 还可以通过凋亡诱导因子相互作用抑制半胱天冬酶非依赖性细胞死亡<sup>[24]</sup>;此外,HSP70 可辅助鞘磷脂降解,促进蛋白质正确卷曲折叠,从而保护溶酶体膜的完整性,发挥细胞保护作用<sup>[25]</sup>。

#### 2.2.1 HSP70 对视网膜神经节细胞的保护作用 Park 等<sup>[26]</sup>

研究将高热组大鼠置于 42 °C 的恒温水浴中,在大鼠体温达 40 °C 时再热水浴 15 min,并制作大鼠高眼压模型,结果显示对照组大鼠在眼压升高后 4 周平均视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 细胞密度为 890 个/mm<sup>2</sup>,高热组为 1 318 个/mm<sup>2</sup>,高热联合腹腔内注射褪皮素组为 1 069 个/mm<sup>2</sup>。

与对照组相比,高热组 RGCs 中 HSP70 的免疫反应更强,腹腔内注射褪皮素可以抑制 HSP70 的表达。这提示我们,高热可以诱导 HSP70 表达水平升高,而高表达的 HSP70 可以保护 RGCs 免于高血压引起的损伤。

#### 2.2.2 HSP70 对小梁网细胞的保护作用 Ito 等<sup>[27]</sup>

将敲除 HSP70 的小梁网细胞暴露于严重氧化应激条件下,采用免疫印迹法检测凋亡标志物多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 蛋白水平,结果显示敲除 HSP70 的小梁网细胞较敲除前凋亡标志物增加。当质粒转染过表达 HSP70 时,细胞在高剂量 (浓度为 1 000 μmol/L) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激状态下生存能力明显提升。因此,认为在严重氧化应激条件下,HSP70 是一种具有抗细胞凋亡能力的蛋白,从而保护小梁网细胞<sup>[27]</sup>。

由此可见,HSP70 作为 HSP 家族的一员,可以保护 RGCs、小梁网细胞等免受多种应激刺激的伤害。如何利用 HSP70 这种细胞保护作用来治疗青光眼是目前研究的热点。

## 3 HSP70 与青光眼的治疗

青光眼发病具有多因素性,因此单纯控制眼压预后并不理想,提高细胞整体防御能力可能是更具有针对性的抗青光眼治疗方案。HSP70 的抗细胞凋亡作用、保护细胞免受各种应激损伤的能力以及其药物的可诱导性,使加强视神经的防御能力及延缓疾病进展成为可能。HSP70 已在多种神经退行性疾病动物模型中被证明具有神经保护作用<sup>[28-29]</sup>。HSP70 介导的青光眼治疗已成为目前研究的热点。

### 3.1 HSP70 对视神经损伤的修复作用

鱼类在视神经受损后具有再生视神经轴突的自我修复能力。Nagashima 等<sup>[30]</sup>研究了斑马鱼在视神经损伤后视网膜 HSP70 的表达情况,发现在斑马鱼视神经损伤后早期表达的基因是 HSP70 和热休克因子 1 (heat shock factors1, HSF1)。在斑马鱼眼内注入 HSP 抑制剂 I 后出现损伤后视神经轴突延长受阻及视功能恢复延迟的现象。因此,推测 HSP70 在鱼类视神经损伤后的修复与再生中起着至关重要的作用。

### 3.2 病毒转染 HSP70 的治疗作用

为了确定 HSP70 对损伤的 RGCs 生存能力是否具有促进作用,研究人员在视神经损伤的大鼠玻璃体腔内注射腺病毒载体 (AAV2-HSP70),并对其视网膜提取物进行免疫印迹实验,发现提取物中 HSP70 表达量是 PBS-HSP70 载体组的 2.2 倍,且在轴突损伤后 2 周幸存 RGCs 的数量是对照组的 2.1 倍,尤其在视网膜下象限,RGCs 的数量是对照组的 3.06 倍。这是由于该部位靠近注射部位,AAV2-HSP70 载体转染效率较其他区域高<sup>[31]</sup>。Sohn 等<sup>[32]</sup>研究也借助 AAV 载体过表达 HSP70 得到了同样的结论。此外,研究表明 AAV 介导的基因疗法在某些眼科疾病,如无脉络膜症中已取得了良好的疗效<sup>[33]</sup>。以上研究结果提示,通过 AAV2 载体介导的基因治疗可诱导 HSP70 的表达,从而保护和修复损伤的 RGCs。

### 3.3 替普瑞酮与青光眼视神经保护

替普瑞酮 (geranylgeranylacetone, GGA) 自 1984 年被用于治疗胃溃疡。在缺血-再灌注动物模型中,GGA 可以抵御氧化应

激,从而保护脑功能免受损伤<sup>[34-35]</sup>。Ishii 等<sup>[36]</sup>给予大鼠每日 200 mg/kg GGA 腹腔内注射,结果显示注射后第 1 天,大鼠 RGCs 中 HSP70 表达升高,注射后第 3 天和第 7 天升高更明显;与对照组相比,GGA 注射组大鼠眼压升高后 5 周幸存 RGCs 数量升高约 10%,同时通过槲皮素抑制 HSP70 的表达后 GGA 失去了对 RGCs 的保护作用。Dong 等<sup>[37]</sup>、Liu 等<sup>[38]</sup>和聂庆珠等<sup>[39]</sup>的研究也得到了一致的结论。以上研究表明,在慢性高血压过程中,通过 GGA 可诱导 HSP70 表达,进而保护 RGCs。

### 3.4 17-AAG 与青光眼视神经保护

17-AAG 是一种格尔德霉素的半合成类似物,为 HSP90 抑制剂,其可以特异性地结合到 HSP90 的 ATP 结合域<sup>[40]</sup>,使原本处于被抑制状态的 HSF1 复合体解离、活化,从而诱导 HSP 的转录<sup>[19]</sup>。HSP90 抑制剂这种模拟细胞热休克反应诱导 HSPs (特别是 HSP70)表达的能力与其在各种退行性疾病模型中的细胞保护作用密切相关<sup>[41-46]</sup>。Kwong 等<sup>[31]</sup>建立了视神经损伤小鼠模型,于建模前 2 周在模型组小鼠玻璃体腔单次注射 0.2 μg/μl 17-AAG;注射后 4 周模型组小鼠幸存的 RGCs 数目是对照组的 1.49 倍;免疫印迹分析结果显示,模型组小鼠视网膜 HSP70 的表达水平较对照组高 2 倍。

以上这些研究结果说明,通过病毒或药物均可以上调 HSP70 的表达,而过表达的 HSP70 可以促进 RGCs 的存活。以 HSP70 为基础的治疗方法可以提高细胞抵御外界各种伤害的能力,是一种具有前景的治疗措施。

## 4 展望

青光眼是多因素疾病,近年来的治疗重点仍然在于降低眼压,然而部分青光眼患者在眼压控制在目标水平后仍存在视力的持续恶化,因此寻找一种能提高 RGCs 在青光眼性损伤与应激中的存活率至关重要。HSP70 在青光眼动物模型中所显示的视神经保护作用为我们开辟一条新的青光眼治疗方法。我们相信 HSP70 的细胞保护作用、抗凋亡特性及 HSP70 的药物可诱导性将使其成为青光眼 RGCs 保护性治疗的新焦点。

**利益冲突** 本研究所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Barkana Y, Dorairaj S, Re: Tham et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis (Ophthalmology 2014, 121 : 2081 - 90) [J]. Ophthalmology, 2015, 122(7) : 40-41. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 11. 030.
- [2] Quigley HA. Glaucoma [J]. Lancet, 2011, 377(9774) : 1367 - 1377. DOI: 10. 1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [3] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3) : 262-267. DOI: 10. 1136/bjo. 2005. 081224.
- [4] Hsu CH, Lin IC, Shen YD, et al. Ophthalmic plastic and orbital surgery in Taiwan [J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(6) : 333-336. DOI: 10. 1016/j. jema. 2013. 05. 014.
- [5] Shi H, Zhu R, Hu N, et al. Association of frizzled-related protein (MFRP) and heat shock protein 70 (HSP70) single nucleotide polymorphisms with primary angle closure in a Han Chinese population: Jiangsu Eye Study [J]. Mol Vis, 2013, 19 : 128-134.
- [6] Nowak A, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, et al. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma [J/OL]. Biomed Res Int, 2015, 2015 : 258281 [2018-06-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25893192>. DOI: 10. 1155/2015/258281.
- [7] Ayub H, Khan MI, Micheal S, et al. Association of eNOS and HSP70 gene polymorphisms with glaucoma in Pakistani cohorts [J]. Mol Vis, 2010, 16 : 18-25.
- [8] Nowak A, Szaflik JP, Gacek M, et al. BDNF and HSP gene polymorphisms and their influence on the progression of primary open-angle glaucoma in a Polish population [J]. Arch Med Sci, 2014, 10(6) : 1206-1213. DOI: 10. 5114/aoms. 2014. 45089.
- [9] Tosaka K, Mashima Y, Funayama T, et al. Association between open-angle glaucoma and gene polymorphism for heat-shock protein 70-1 [J]. Jpn J Ophthalmol, 2007, 51(6) : 417-423. DOI: 10. 1007/s10384-007-0475-9.
- [10] Salehi Z, Gholaminia M, Gholaminia Z, et al. The GG genotype of the HSPA1B gene is associated with increased risk of glaucoma in northern Iran [J]. Mol Biol (Mosk), 2017, 51(1) : 31-36. DOI: 10. 7868/S0026898416060185.
- [11] Schallenberg M, Prokosch V, Thanos S. Regulation of retinal proteome by topical antiglaucomatous eye drops in an inherited glaucoma rat model [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(7) : e33593 [2018-08-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22792152>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0033593.
- [12] Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins [J]. Cell Stress Chaperones, 2009, 14(1) : 105-111. DOI: 10. 1007/s12192-008-0068-7.
- [13] Zhou HX, Rivas G, Minton AP. Macromolecular crowding and confinement: biochemical, biophysical, and potential physiological consequences [J]. Annu Rev Biophys, 2008, 37 : 375-397. DOI: 10. 1146/annurev.biophys. 37. 032807. 125817.
- [14] Saibil H. Molecular chaperones: containers and surfaces for folding, stabilising or unfolding proteins [J]. Curr Opin Struct Biol, 2000, 10(2) : 251-258.
- [15] Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response [J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74 : 739-789. DOI: 10. 1146/annurev.biochem. 73. 011303. 074134.
- [16] Gottesman S. Proteolysis in bacterial regulatory circuits [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2003, 19 : 565-587. DOI: 10. 1146/annurev.cellbio. 19. 110701. 153228.
- [17] Ohtsuka K, Hata M. Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40—a review [J]. Int J Hyperthermia, 2000, 16(3) : 231-245.
- [18] Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(1) : 11-22. DOI: 10. 1038/nrn1587.
- [19] Kwong JM, Gu L, Nassiri N, et al. AAV-mediated and pharmacological induction of Hsp70 expression stimulates survival of retinal ganglion cells following axonal injury [J]. Gene Ther, 2015, 22(2) : 138-145. DOI: 10. 1038/gt. 2014. 105.
- [20] Livak KJ, Freund R, Schweber M, et al. Sequence organization and transcription at two heat shock loci in Drosophila [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978, 75(11) : 5613-5617.
- [21] Noonan EJ, Place RF, Rasoulpour RJ, et al. Cell number-dependent regulation of Hsp70B' expression: evidence of an extracellular regulator [J]. J Cell Physiol, 2007, 210(1) : 201-211. DOI: 10. 1002/jcp. 20875.
- [22] Jäättelä M. Heat shock proteins as cellular lifeguards [J]. Ann Med, 1999, 31(4) : 261-271.
- [23] Beere HM, Wolf BB, Cain K, et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome [J]. Nat Cell Biol, 2000, 2(8) : 469-475. DOI: 10. 1038/35019501.
- [24] Matsumori Y, Hong SM, Aoyama K, et al. Hsp70 overexpression sequesters AIF and reduces neonatal hypoxic/ischemic brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25(7) : 899-910. DOI: 10.

- 1038/sj.jcbfm.9600080.
- [25] Yamashita T. Hsp70. 1 and related lysosomal factors for necrotic neuronal death [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(4): 477-494. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07596.x.
- [26] Park KH, Cozier F, Ong OC, et al. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(7): 1522-1530.
- [27] Ito YA, Goping IS, Berry F, et al. Dysfunction of the stress-responsive FOXCl transcription factor contributes to the earlier-onset glaucoma observed in Axenfeld-Rieger syndrome patients [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1069 [2018-08-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556684>. DOI: 10.1038/cddis.2014.8.
- [28] Dong Z, Wolfer DP, Lipp HP, et al. Hsp70 gene transfer by adeno-associated virus inhibits MPTP-induced nigrostriatal degeneration in the mouse model of Parkinson disease [J]. *Mol Ther*, 2005, 11(1): 80-88. DOI: 10.1016/j.yth.2004.09.007.
- [29] Hay DG, Sathasivam K, Tobaben S, et al. Progressive decrease in chaperone protein levels in a mouse model of Huntington's disease and induction of stress proteins as a therapeutic approach [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13): 1389-1405. DOI: 10.1093/hmg/ddh144.
- [30] Nagashima M, Fujikawa C, Mawatari K, et al. HSP70, the earliest-induced gene in the zebrafish retina during optic nerve regeneration: its role in cell survival [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(8): 888-895. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.02.017.
- [31] Kwong JM, Gu L, Nassiri N, et al. AAV-mediated and pharmacological induction of Hsp70 expression stimulates survival of retinal ganglion cells following axonal injury [J]. *Gene Ther*, 2015, 22(2): 138-145. DOI: 10.1038/gt.2014.105.
- [32] Sohn S, Im JE, Kim TE, et al. Effect of heat shock protein 72 expression on etoposide-induced cell death of rat retinal ganglion cells [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2013, 27(1): 48-51. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.1.48.
- [33] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia; initial findings from a phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9923): 1129-1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62117-0.
- [34] Zhao Z, Faden AI, Loane DJ, et al. Neuroprotective effects of geranylgeranylacetone in experimental traumatic brain injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(12): 1897-1908. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.144.
- [35] He D, Song X, Li L. Geranylgeranylacetone protects against cerebral ischemia and reperfusion injury: HSP90 and eNOS phosphorylation involved [J]. *Brain Res*, 2015, 1599: 150-157. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.12.019.
- [36] Ishii Y, Kwong JM, Caprioli J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(5): 1982-1992.
- [37] Dong Z, Shinmei Y, Dong Y, et al. Effect of geranylgeranylacetone on the protection of retinal ganglion cells in a mouse model of normal tension glaucoma [J/OL]. *Heliyon*, 2016, 2(10): e00191 [2018-08-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861646>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00191.
- [38] Liu ZL, Wang YR, Sha Q, et al. Influence of geranylgeranylacetone on the expression of HSP70 in retina of rats with chronic IOP elevation [J]. *Int J Ophthalmol*, 2010, 3(1): 28-31. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.01.07.
- [39] 聂庆珠, 刘致力, 于泳, 等. 替普瑞酮对大鼠慢性高眼压视网膜热休克蛋白 70 表达的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(11): 992-993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.009.
- Nie QZ, Liu ZL, Yu Y, et al. influence of geranylgeranylacetone on the expression of HSP70 in retina of rats with chronic IOP elevation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(11): 992-993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.009.
- [40] Giubellino A, Sourbier C, Lee MJ, et al. Targeting heat shock protein 90 for the treatment of malignant pheochromocytoma [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56083 [2018-09-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23457505>. DOI: 10.1371/journal.pone.0056083.
- [41] McLean PJ, Klucken J, Shin Y, et al. Geldanamycin induces Hsp70 and prevents alpha-synuclein aggregation and toxicity *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321(3): 665-669. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.021.
- [42] Waza M, Adachi H, Katsuno M, et al. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration [J]. *Nat Med*, 2005, 11(10): 1088-1095. DOI: 10.1038/nm1298.
- [43] Batulan Z, Taylor DM, Aarons RJ, et al. Induction of multiple heat shock proteins and neuroprotection in a primary culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(2): 213-225. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.06.017.
- [44] Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, et al. Heat shock transcription factor 1-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(38): 26188-26197. DOI: 10.1074/jbc.M710521200.
- [45] Putsche P, Danzer KM, Kranich LR, et al. Brain-permeable small-molecule inhibitors of Hsp90 prevent alpha-synuclein oligomer formation and rescue alpha-synuclein-induced toxicity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(3): 849-857. DOI: 10.1124/jpet.109.158436.
- [46] Tam LC, Kiang AS, Campbell M, et al. Prevention of autosomal dominant retinitis pigmentosa by systemic drug therapy targeting heat shock protein 90 (Hsp90) [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(22): 4421-4436. DOI: 10.1093/hmg/ddq369.

(收稿日期: 2018-10-22 修回日期: 2019-05-05)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)