

• 综 述 •

热休克蛋白 70 与肺部疾病的相关性的研究进展*

牟丽丽 综述, 夏 婧[△] 审校
(贵州护理职业技术学院, 贵州 贵阳 550001)

[摘 要] 热休克蛋白 70(HSP70)是应激状态或高温下能抑制细胞蛋白质变性或展开的蛋白质,在炎症因子表达、抑制细胞凋亡、抑制蛋白质聚集等方面发挥关键作用。该文阐述了国内外研究 HSP70 与肺癌、肺炎、肺结核、哮喘等肺部疾病发病机制的密切关系,为肺部疾病的快速诊断提供了新思路。

[关键词] 热休克蛋白 70; 肺部疾病; 快速诊断; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.028

中图法分类号:R563

文章编号:1009-5519(2024)07-1214-05

文献标识码:A

**Research Progress on the correlation between Heat Shock
Protein 70 and Pulmonary Diseases***

MU Lili, XIA Jing[△]

(Guizhou Nursing Vocational College, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] Heat shock protein 70(HSP70) is a protein that can inhibit cell protein denaturation or expansion under stress or high temperature. It plays a key role in the expression of inflammatory factors, inhibition of apoptosis, and inhibition of protein aggregation. HSP70 is a protein that can inhibit cell protein denaturation or expansion under stress or high temperature. It plays a key role in the expression of inflammatory factors, inhibition of apoptosis, and inhibition of protein aggregation. This paper expounds the close relationship between heat shock protein 70 and the pathogenesis of lung diseases such as lung cancer, pneumonia, pulmonary tuberculosis and asthma, and provides a new idea for the rapid diagnosis of lung diseases.

[Key words] Heat shock protein 70; Pulmonary disease; Rapid diagnosis; Review

热休克蛋白(HSPs)是一组在应激状态或高温下能抑制细胞蛋白质变性或展开的蛋白质^[1]。当原核与真核生物的细胞暴露于极端温度、缺氧、重金属、药物或其他可能引起应激反应或蛋白质变性的化学物质时, HSPs 有助于蛋白质正确折叠和维持其他蛋白质的自然结构和功能^[2-3]。HSPs 构成了一个蛋白质大家族, 通常根据其相对分子质量进行分类: HSP10、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90 等^[4]。其中 HSP70 也称为 HSP72, HSP70i 是 HSP 家族中最保守、最主要、含量最丰富的一种, 具有多种功能, 是一种非特异性细胞保护蛋白, 也是近年来研究备受关注的蛋白^[5]。研究发现, HSP70 在炎症因子表达、抑制细胞凋亡、抑制蛋白质聚集等方面发挥作用, 并且与肺部系统疾病的发病机制关系密切, 目前发现 HSP70 与肺癌、肺炎、肺结核、哮喘等肺部疾病具有相关性。

1 HSP70 结构

HSP70 是高度保守的分子, 呈现共同的结构域。HSP70s 由 3 个结构域组成: 一个 44 kDa 的 N 端核苷酸结合域(NBD)可结合并水解 ATP、一个 18 kD 底物结合结构域(SBD)和一个 10 kD 的 C 端结构域

(CTD), 后者在 SBD 上形成一个盖状结构, 有助于捕获底物在 SBD 中^[6-8]。HSP70 的功能需要所有 3 个结构域的协同作用, 依赖 HSP70 的多肽折叠是通过消耗 ATP 的底物结合和释放的重复循环发生的。HSP70 的 ATP 酶循环模型图中展示, ATP 与 HSP70 的 NBD 结合“打开”了底物结合区域的盖子, 允许底物结合。ATP 水解, 由各种辅助因子催化, 随后盖子“关闭”, 捕获底物在底物结合结构域。核苷酸交换因子的进一步作用使 ADP 与 ATP 交换, 释放结合的底物, 一个新的循环开始^[9]。

2 HSP70 功能

蛋白质错误折叠是许多人类疾病的主要原因, HSP70 蛋白通过维持细胞蛋白的折叠状态, 与其他伴侣蛋白协同作用, 在细胞活性中发挥重要作用。在细胞内 HSP70 可识别错误折叠或聚集的蛋白质, 将其展开和自发重新折叠^[10]。错误折叠的多肽被 HSP70 识别后, 结合二聚体 HSP40 和核苷酸交换因子(NEFs), 可将错误折叠的蛋白质转化为天然蛋白质。聚集的蛋白质可以通过 HSP70/HSP110 异二聚体转化为天然折叠底物^[11-12]。HSP70/HSP110 异质二聚

* 基金项目: 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwmkj2020-1-062)。

[△] 通信作者, E-mail: 1019535819@qq.com。

体通过相互作用形成 NEF,并协同有效地分解稳定的蛋白质聚集体^[13],从而保护细胞免受损伤。此外,HSP70 是细胞内一种强大的抗凋亡蛋白,能在不同水平上阻止细胞凋亡。一方面,HSP70 阻断了线粒体的易位和 Bax 的激活,从而阻止了线粒体膜的通透性和促凋亡因子的释放^[14];另一方面,抑制死亡诱导信号复合物的组装^[15]。HSP70-1 还能直接与凋亡蛋白酶激活因子 1(Apaf-1)结合,并阻止前 caspase-9 向线粒体凋亡体形成^[16],阻断凋亡途径。而在细胞外,HSP70 则被认为是具有免疫调节功能的分子^[17-19]作为伴侣因子,可以刺激先天性免疫和适应性免疫的^[20],同时也是自然杀伤细胞介导的先天性免疫应答的刺激物和靶点。由于 HSP70 能够诱导促炎细胞因子的产生,如 γ -干扰素 (IFN- γ)和诱导炎症 T 细胞反应,细胞外驻留的 HSP70 可能对先天性免疫系统起到危险信号的作用,也可能与癌症和自身免疫疾病的形成有关^[21-22]。可溶性 HSP70 除了诱导促炎信号外,还具有抗炎特性^[23]。HSP70 能够调节树突状细胞的细胞因子的产生,从而在固有免疫应答和适应性免疫应答之间提供联系。树突状细胞有助于抑制环境的形成,并介导调节性 T(Treg)细胞的外周生成。Treg 细胞在抑制对宿主有害的效应免疫反应中发挥关键作用^[24],并表达多种介导靶细胞抑制的效应分子,包括抗炎细胞因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-10 和 IL-35^[25]。

3 HSP70 与肺部疾病的相关性

3.1 HSP70 与肺癌的相关性 肺癌是指原发于气管、支气管和肺的恶性肿瘤,是最常见的癌症之一。根据 GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据报告,肺癌是全球第二大常见癌症,新发病例为 2 206 771 例,死亡病例为 1 796 144 例,男性发病率和死亡率几乎均是女性的 2 倍。已有许多研究表明,HSP70 和肺癌之间存在着广泛联系。有研究表明,肺癌患者体内 HSP70 高量表达,HSP70 协助蛋白质折叠,防止蛋白质聚集和生理条件下启动凋亡细胞死亡^[28-29]。与正常细胞相比,肿瘤细胞不仅在细胞质中表达更高的 HSP70^[26-27],还在其细胞质膜上存在 HSP70 作为肿瘤特异性的生物标志物^[30]。PARK 等^[31]研究发现,HSP70 的过表达可以作为预测铂基辅助化疗的生存获益的一个标志物。有研究建议,将非小细胞肺癌患者的 HSP70 水平与成熟的标志物癌胚抗原(CEA)作为早期肺癌的诊断标志物^[32]。HSP70 与其他肿瘤标志物联合应用可提高肺癌诊断的特异性和敏感性。POWERS 等^[33]指出,HSP70 可通过 AKT 信号通路激活一种适应的机制来保护细胞存活。AKT 信号通路调控 HSP70 的表达^[34],HSP70 和 AKT 信号通路在高度保守的应激反应基因 Redd1 过量表达的细胞中相互正调控,参与了肺癌细胞的存活^[35]。此外,有研究发现,早期肺癌患者术后存在广泛的心理问题,不同心理应激水平的患者应激相关因子 HSP70 表达水平存在差异,提出 HSP70 作为反应性心理应激的

监测指标具有一定的临床价值^[36]。

3.2 HSP70 与肺炎的相关性 肺炎是一种常见的肺部感染,可影响所有年龄段的人,在老年人、儿童及免疫功能低下者中最为严重。肺部感染后的炎症可损害肺内皮及上皮屏障的功能。有研究中发现,HSP70 通过抑制人肺动脉内皮细胞中活性氧(ROS)^[37]与肺炎球菌溶血素(PLY)产生,来发挥其对肺微血管水平内皮细胞的保护作用,并指出升高患者体内 HSP70 可作为链球菌感染的肺炎的治疗方案^[38]。GALLY 等^[39]研究发现,热休克因子 1(HSF1)对小鼠肺部肺炎支原体感染有保护作用,当肺炎支原体感染人体后,HSF1 被激活,诱导 HSP70 的转录和分泌。HSP70 与 TLR2 结合,通过核因子- κ B(NF- κ B)核易位途径刺激肺泡巨噬细胞在肺细胞产生,从而诱导中性粒细胞募集将患者体内细菌清除。此外,WATERER 等^[40]研究发现,携带 HSP70-2+1267AA 基因型的社区获得性肺炎患者继发感染性休克的风险更高,其中炎症机制可能与致病位点 HSP70-2+1267 A/LT α +250 A 有关。

3.3 HSP70 与肺结核的相关性 肺结核是由结核分枝杆菌引发的肺部感染性疾病,是严重威胁人类健康的疾病。世界卫生组织统计表明,全世界每年发生结核病 800~1 000 万,每年约有 300 万人病死于结核病,是造成死亡人数最多的单一传染病。此病曾肆虐全球,被视为“白色瘟疫”。我国是世界上结核疫情最严重的国家之一。国内外大量研究表明,HSP70 与肺结核的发生发展关系密切。WANG 等^[41]研究发现,HSP70 参与了活动性肺结核患者肺泡巨噬细胞 NF- κ B 活化的调节,HSP70 通过抑制 I κ B- α 磷酸化,或作为伴侣分子,通过促进降解来阻止 NF- κ B p65 亚基与靶基因结合,来调节 NF- κ B 的活化。HSP70 的上调可能会抑制活动性肺结核感染过程中促炎细胞因子的释放,并防止进一步的组织损伤。BULUT 等^[42]研究发现,HSP70 等家族成员通过多种 toll 样受体途径,激活促炎信号,在结核分枝杆菌感染期间的肉芽肿形成和免疫保护中发挥重要作用。在 RA-JALINGAM 等^[43]研究亚洲印第安人 HSP70-1 基因启动子区多态性与肺结核的易感性关系中发现,肺结核患者 HSP70-1 A/C 基因型明显增加,相对危险度最高,提示 HSP70-1 基因在控制分枝杆菌感染性疾病易感性方面扮演着一角色。

3.4 HSP70 与哮喘的相关性 哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。其主要特征包括气道慢性炎症,气道对多种刺激因素呈现的高反应性,多变的可逆性气流受限,以及随着病程的延长而导致一系列气道结构的改变。20 多年前,VIGNOLA 等^[44]在体外免疫染色证实哮喘患者气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞中 HSP70 的表达水平增加;TONG 等^[45]在哮喘患者急性发作期间外周血单个核细胞中发现 HSP70 mRNA 表达水平升高;TAMÁSI 等^[46]报道了妊娠期哮喘妇女血清 HSP70

水平的显著升高,并与孕龄呈正相关。此外,YANG 等^[47]报道了 HSP70 自身抗体的存在与哮喘的严重程度有关,也与哮喘患者总免疫球蛋白 E 和 IL-4 水平较高相关。HOU 等^[48]研究发现,哮喘患者痰和血浆的 HSP70 水平可作为评估哮喘患者气道阻塞程度的有用指标,哮喘患者 HSP70 的水平升高与疾病严重程度和哮喘症状评分相关。此外,HSP70 的水平与外周血中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比、诱导痰淋巴细胞计数和中性粒细胞百分比呈显著正相关,并推测 HSP70 可能在哮喘发病机制中发挥重要作用,HSP70 可能将是一个有吸引力的哮喘治疗靶点。

3.5 HSP70 与败血症的相关性 败血症是一种致命的炎症紊乱综合征,是危重患者死亡的主要原因^[49-51],以急性呼吸窘迫综合征形式出现的肺损伤是败血症中最常见的器官损伤形式^[52]。LYONS 等^[52]在利用 HIV-1 反式转录激活因子(TAT)细胞穿透蛋白系统提高了肺组织中 HSP70 蛋白水平,研究发现提高肺组织中 HSP70 蛋白水平能改善败血症模型大鼠 48 h 的生存,减轻了模型大鼠肺损伤,并提示 TAT 增强肺部 HPS70 是治疗急性呼吸窘迫综合征一种新的潜在治疗策略。此外,有研究发现,提高细胞内 HSP70 蛋白丰度可能减少间接肺损伤,如使用腺病毒载体传递系统增加 HSP70 丰度,能显著降低盲肠结扎和双穿刺大鼠的肺损伤^[53-54],其作用机制包括限制 NF-κB 活化、保存肺上皮肺泡 I 型细胞、抑制 II 型细胞增殖和损伤凋亡细胞通路^[55-57]。SINGLETON 等^[58]研究发现,缺乏 HSP70 基因的表达水平可显著增加急性呼吸窘迫综合征、NF-κB 激活和炎性细胞因子反应,同时也导致败血性损伤后病死率的增加,间接说明 HSP70 对肺损伤的保护作用。

综上所述,大量学者认为 HSP70 与肺部疾病有着不可分割的密切关系,HSP70 在大多数的肺部疾病中起着保护作用,同时也有大量的临床研究在患者的血清中发现了更高表达水平。因此,HSP70 对肺部疾病的诊断起着指导作用,并为疾病的药物治疗、基因治疗及靶向治疗提供了新思路和新途径。

参考文献

[1] WU J M,LIU T E,RIOS Z,et al. Heat shock proteins and cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017,38(3):226-256.

[2] LIU T E,DANIELS C K,CAO S S. Comprehensive review on the HSC70 functions, interactions with related molecules and involvement in clinical diseases and therapeutic potential [J]. Pharmacol Ther,2012,136(3):354-374.

[3] MACARIO A J L,CONWAY DE MACARIO E. Molecular chaperones: multiple functions, pathologies, and potential applications [J]. Front Biosci,2007,12:2588-2600.

[4] CIOCCA D R,CALDERWOOD S K. Heat

shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications[J]. Cell Stress Chaperones,2005,10(2):86-103.

[5] 王宇萍,蒋建东. 热休克蛋白 70 的结构和功能[J]. 中国细胞生物学学报,2010,32(2):305-313.

[6] FLAHERTY K M,DELUCA-FLAHERTY C, MCKAY D B. Three-dimensional structure of the ATPase fragment of a 70K heat-shock cognate protein[J]. Nature,1990,346(6285):623-628.

[7] ZHU X,ZHAO X,BURKHOLDER W F,et al. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK[J]. Science,1996, 272(5268):1606-1614.

[8] SCHEUFLER C,BRINKER A,BOURENKOV G,et al. Structure of TPR domain-peptide complexes:critical elements in the assembly of the Hsp70-Hsp90 multichaperone machine [J]. Cell,2000,101(2):199-210.

[9] SHARMA M,DEEPAK S,MASISON D,et al. Hsp70 structure,function,regulation and influence on yeast prions[J]. Protein Peptide Letters,2019,16(6):571-581.

[10] SHARMA S K,DE LOS RIOS P,CHRISTEN P,et al. The kinetic parameters and energy cost of the Hsp70 chaperone as a polypeptide unfoldase[J]. Nat Chem Biol,2010,6(12):914-920.

[11] FINKA ANDRIJA,SHARMA S K,PIERRE G. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding,unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones[J]. Frontiers Mol Biosci,2015,2:112-119.

[12] MATTOO R U H,GOLOUBINOFF P. Molecular chaperones are nanomachines that catalytically unfold misfolded and alternatively folded proteins[J]. Cell Mol Life Sci,2014,71(17): 3311-3325.

[13] MATTOO R U H,SHARMA S K,PRIYA S, et al. Hsp110 is a bona fide chaperone using ATP to unfold stable misfolded polypeptides and reciprocally collaborate with Hsp70 to solubilize protein aggregates [J]. J Biol Chem, 2013,288(29):21399-21411.

[14] YANG X K,WANG J D,ZHOU Y,et al. Hsp70 promotes chemoresistance by blocking Bax mitochondrial translocation in ovarian cancer cells[J]. Cancer Lett,2012,321(2):137-143.

[15] GUO F. Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl-mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells[J]. Blood,2015,

- 105(3):1246-1255.
- [16] BEERE H M, WOLF B B, 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.
- [17] HENDERSON B, POCKLEY A G. Molecular chaperones and protein-folding catalysts as intercellular signaling regulators in immunity and inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(3): 445-462.
- [18] MULTHOFF G, POCKLEY A G, STREFFER C, et al. Dual role of heat shock proteins (HSPs) in anti-tumor immunity[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(9): 1174-1182.
- [19] MULTHOFF G, POCKLEY A G, SCHMID T E, et al. The role of heat shock protein 70 (Hsp70) in radiation-induced immunomodulation[J]. *Cancer Lett*, 2015, 381(2): 179-184.
- [20] ASEA A. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 15028-15034.
- [21] PADUCH R, JAKUBOWICZ-GIL J, KANDER-SZERSZEN M. Expression of HSP27, HSP72 and MRP proteins in in vitro co-culture of colon tumour cell spheroids with normal cells after incubation with rhTGF-beta1 and/or CPT-11[J]. *J Biosci*, 2009, 34(6): 927-940.
- [22] TSAN M F, GAO B C. Heat shock protein and innate immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1(4): 274-279.
- [23] BORGES T J, WIETEN L, VAN HERWIJNEN M J C, et al. The anti-inflammatory mechanisms of Hsp70 [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 95.
- [24] SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, NOMURA T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775-787.
- [25] COLLISON L W, WORKMAN C J, KUO T T, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [26] HANTSCH M, PFISTER K, JORDAN A, et al. Hsp70 plasma membrane expression on primary tumor biopsy material and bone marrow of leukemic patients[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2000, 5(5): 438-442.
- [27] PFISTER K, RADONS J, BUSCH R, et al. Patient survival by Hsp70 membrane phenotype: association with different routes of metastasis [J]. *Cancer*, 2007, 110(4): 926-935.
- [28] LINDQUIST S, CRAIG E A. The heat-shock proteins[J]. *Annu Rev Genet*, 1988, 22: 631-677.
- [29] HART I, LRIC F U. Molecular chaperones in cellular protein folding[J]. *Nature*, 1996, 381(6583): 571-580.
- [30] GEHRMANN M, MARIENHAGEN J, EICH-HOLTZ-WIRTH H, et al. Dual function of membrane-bound heat shock protein 70 (Hsp70), Bag-4, and Hsp40: protection against radiation-induced effects and target structure for natural killer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(1): 38-51.
- [31] PARK T S, KIM H R, KOH J S, et al. Heat shock protein 70 as a predictive marker for platinum-based adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 262-267.
- [32] WANG Q, HE Z, ZHANG J, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum molecular chaperone GRP94 and GRP78 in human lung cancer tissues and its significance[J]. *Cancer Detect Prev*, 2005, 29(6): 544-551.
- [33] POWERS M V, CLARKE P A, WORKMAN P. Dual targeting of HSC70 and HSP72 inhibits HSP90 function and induces tumor-specific apoptosis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(3): 250-262.
- [34] CHATTERJEE M, ANDRULIS M, STÖHMER T, et al. The PI3K/Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2013, 98(7): 1132-1141.
- [35] JIN H O, HONG S E, KIM J Y, et al. Induction of HSP27 and HSP70 by constitutive overexpression of Redd1 confers resistance of lung cancer cells to ionizing radiation [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 3119-3126.
- [36] MENG L L, JIANG X X, LIANG J, et al. Post-operative psychological stress and expression of stress-related factors HSP70 and IFN-γ in patients with early lung cancer[J]. *Minerva Med*, 2023, 114(1): 43-48.
- [37] CHEN F, YU Y, QIAN J, et al. Opposing actions of heat shock protein 90 and 70 regulate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase stability and reactive Oxygen species production[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12): 2989-2899.

- [38] LI X Y, YU Y F, GORSHKOV B, et al. Hsp70 suppresses mitochondrial reactive Oxygen species and preserves pulmonary microvascular barrier integrity following exposure to bacterial toxins[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1309.
- [39] GALLY F, MINOR M N, SMITH S K, et al. Heat shock factor 1 protects against lung mycoplasma pneumoniae infection in mice[J]. *J Innate Immun*, 2012, 4(1):59-68.
- [40] WATERER G W, ELBAHLAWAN L, QUASNEY M W, et al. Heat shock protein 70-2 + 1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(5):1367-1372.
- [41] WANG C H, CHOU P C, CHUNG F T, et al. Heat shock protein70 is implicated in modulating NF- κ B activation in alveolar macrophages of patients with active pulmonary tuberculosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1214.
- [42] BULUT Y, MICHELSEN K S, HAYRAPE-TIAN L, et al. Mycobacterium tuberculosis heat shock proteins use diverse toll-like receptor pathways to activate pro-inflammatory signals[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(22):20961-20967.
- [43] RAJALINGAM R, MEHRA N K, SINGAL D P. Polymorphism in heat-shock protein 70-1 (HSP70-1) gene promoter region and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians[J]. *Indian J Exp Biol*, 2000, 38(7):658-662.
- [44] VIGNOLA A M, CHANEZ P, POLLA B S, et al. Increased expression of heat shock protein 70 on airway cells in asthma and chronic bronchitis[J]. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 1995, 13(6):683-691.
- [45] TONG W, LUO W. Heat shock proteins mRNA expressions by peripheral blood mononuclear cells in asthma and chronic bronchitis[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2000, 113(2):175-177.
- [46] TAMÁSI L, BPHACS A, TAMÁSI V, et al. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(3):295-300.
- [47] YANG M, WU T C, CHENG L X, et al. Plasma antibodies against heat shock protein 70 correlate with the incidence and severity of asthma in a Chinese population[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1):18.
- [48] HOU C C, ZHAO H J, LI W J, et al. Increased heat shock protein 70 levels in induced sputum and plasma correlate with severity of asthma patients[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2011, 16(6):663-671.
- [49] ANGUS D C, VAN DER P T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9):840-851.
- [50] HOYERT D L, XU J Q. Deaths: preliminary data for 2011[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61(6):1-51.
- [51] VINCENT J L, SAKR Y, SPRUNG C L, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2):344-353.
- [52] LYONS M M, RAJ N N, CHITTAMS J L, et al. TAT-HSP70 attenuates experimental lung injury[J]. *Shock*, 2015, 43(6):582-588.
- [53] WEISS Y G, MALOYAN A, TAZELAAR J, et al. Adenoviral transfer of HSP-70 into pulmonary epithelium ameliorates experimental acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6):801-806.
- [54] WEISS Y G, TAZELAAR J, GEHAN B A, et al. Adenoviral vector transfection into the pulmonary epithelium after cecal ligation and puncture in rats[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(4):974-982.
- [55] ASCHKENASY G, BROMBERG Z, RAJ N, et al. Enhanced Hsp70 expression protects against acute lung injury by modulating apoptotic pathways[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26956.
- [56] BROMBERG Z, RAJ N, GOLOUBINOFF P, et al. Enhanced expression of 70-kilodalton heat shock protein limits cell division in a sepsis-induced model of acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):246-255.
- [57] WEISS Y G, BROMBERG Z, RAJ N, et al. Enhanced heat shock protein 70 expression alters proteasomal degradation of IkappaB kinase in experimental acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9):2128-2138.
- [58] SINGLETON K, WISCHMEYER P. Effects of HSP70. 1/3 gene knockout on acute respiratory distress syndrome and the inflammatory response following sepsis [J]. *Ame J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(5):956-961.