·药咖论坛·
INSIDERS FORUM



热休克蛋白家族调控代谢网络促进肿瘤恶性进展的新范式

汤于婷，沈瑛*

（上海交通大学医学院，上海 201318）

[摘要] 代谢重编程是癌症的重要特征之一，其调控机制不仅依赖于代谢酶活性的改变，更涉及广泛的蛋白-蛋白相互作用网络。热休克蛋白（heat shock protein, HSP）家族是细胞内重要的分子伴侣系统，广泛参与肿瘤代谢重编程的调控。系统梳理 HSP 驱动肿瘤代谢重编程与恶性进展的最新研究进展，提出“HSP-代谢轴”整合调控框架：1）直接结合并稳定糖酵解、三羧酸循环、脂质代谢等通路的关键代谢酶；2）调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、缺氧诱导因子-1α 等信号分子，系统重塑肿瘤代谢状态；3）作为支架蛋白组装代谢酶-信号蛋白复合体，在时空维度实现代谢过程与信号转导的耦合联动。在此基础上对比分析了不同 HSP 成员的代谢调控特征及代表性抑制剂的研究现状。相关研究阐明了 HSP 调控肿瘤代谢网络的全新功能，为开发靶向 HSP 的抗肿瘤干预策略提供了理论依据。

[关键词] 热休克蛋白；分子伴侣；代谢重编程；蛋白-蛋白相互作用；代谢酶；肿瘤恶性进展

[中图分类号] R730.231 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0679-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202512080978

A New Paradigm for the Regulation of Metabolic Networks by Heat Shock Protein Family in Promoting Malignant Tumor Progression

TANG Yuting, SHEN Ying

(Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201318, China)

[Abstract] Metabolic reprogramming represents one of the core hallmarks of cancer, and the underlying regulatory mechanisms are attributable not only to alterations in the activities of metabolic enzymes, but also to the participation of elaborate protein-protein interaction networks. As a key intracellular molecular chaperone system, the heat shock protein (HSP) family is extensively involved in the regulation of tumor metabolic reprogramming. This review systematically summarizes the latest research progress of HSP-driven tumor metabolic reprogramming and malignant tumor progression, and proposes an integrated regulatory framework termed the “HSP-metabolism axis”: 1) directly binding to and stabilizing key metabolic enzymes involved in glycolysis, tricarboxylic acid cycle, lipid metabolism and other metabolic pathways; 2) regulating signaling molecules such as mammalian target of rapamycin and hypoxia-inducible factor-1α, to systematically reshape tumor metabolic profiles; and 3) assembling metabolic enzyme-signaling protein complexes as scaffold proteins, thereby coupling metabolic processes and signal transduction in a spatiotemporal manner. On this basis, this paper compares the metabolic regulatory features of distinct HSP members and reviews the research status of their representative HSP inhibitors. Relevant studies have clarified the novel function of HSPs in modulating tumor metabolic networks, providing a theoretical basis for the development of anti-tumor strategies targeting HSPs.

[Key words] heat shock protein; molecular chaperone; metabolic reprogramming; protein-protein interaction; metabolic enzyme; malignant tumor progression

代谢重编程是癌症的重要特征之一，为满足快速增殖需求，肿瘤细胞重塑自身代谢程序，优先保障自身能量及生物合成前体的供应，维持细胞内氧化还原稳态[1]。近年来的研究表明，代谢酶除催化代谢反应外，还能通过蛋白-蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）参与信号转导和表观遗传调控。这种“兼职”功能促使该领域研究焦点从单

接受日期： 2026-06-24
基金项目： 国家自然科学基金面上项目（No. 82473936）
***通信作者：** 沈瑛，研究员，博士生导师
研究方向： 肿瘤药理学
E-mail： yshen0510@sjtu.edu.cn

纯的代谢通量分析转向代谢酶的非经典功能[2]。

热休克蛋白（heat shock protein，HSP）是进化上高度保守的分子伴侣，介导蛋白质的正确折叠、构象稳定及亚细胞定位，在应激条件下发挥细胞保护作用。HSP 家族主要包括 HSP90、HSP70、HSP60、HSP40 以及小分子 HSP（如 HSP27）等成员，其表达受热休克因子精密调控[3]。在肿瘤组织中，HSP 长期被视作“致癌伴侣”，通过稳定癌蛋白参与信号通路调控；而最新证据显示，HSP 的客户蛋白网络已拓展至糖酵解、三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA 循环）、脂质代谢和谷氨酰胺代谢等通路的关键酶类，提示 HSP 的功能角色已从单一蛋白的“守护者”延伸为肿瘤代谢网络的调控者。然而，现有相关研究仍较为零散，尚未形成可系统阐释 HSP 多层次代谢调控效应的理论框架。

为此，本文将 HSP 驱动肿瘤代谢重编程与恶性进展的作用机制归纳为 3 个协同层面：直接调控（结合并稳定关键代谢酶）、间接调控[调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor 1α，HIF-1α）等代谢信号中枢]、整合调控（组装功能性代谢酶-信号蛋白复合体）。在此基础上梳理 HSP 家族成员的具体作用机制，探讨靶向“HSP-代谢轴”治疗策略的转化潜力，以期为肿瘤代谢干预提供新的研究思路。

1 热休克蛋白家族

1.1 HSP90

HSP90 是研究最深入的 HSP 之一，其功能依赖高度保守的构象循环，该循环由腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合与水解驱动。ATP 结合诱导 HSP90 形成闭合构象以捕获客户蛋白；ATP 水解后构象恢复开放，促使客户蛋白折叠成熟并释放。HSP90 对客户蛋白具有高度选择性，倾向于结合处于激活或构象不稳定状态的信号转导分子，如蛋白激酶、核激素受体和转录因子，这一特性为其稳定肿瘤细胞中异常活化的信号通路提供了结构基础[4]。

HSP90 在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种恶性肿瘤中异常高表达，且与肿瘤恶性进展及患者不良预后密切相关[5]。凭借对异常活化蛋白的高亲和力，HSP90 可结合并稳定表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）、AKT[即蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）]及突变型 BRAF V600E 等致癌信号通路关键蛋白，帮助肿瘤细胞建立并维持“致癌成瘾”状态，促进肿瘤细胞增殖、侵袭与转移；同时，HSP90 还可通过抑制凋亡、诱导保护性自噬等途径导致化疗耐药[6−10]。

1.2 HSP70

HSP70 包含组成型热休克同源 71 kDa 蛋白（heat shock cognate 71 kDa protein，HSC70）、应激诱导型 HSP70、内质网葡萄糖调节蛋白 78（glucose-regulated protein 78，GRP78）和线粒体 HSP70 等多种亚型[11]。与主要结合成熟信号蛋白的 HSP90 不同，HSP70 的功能更为基础且广泛，参与折叠新生肽链、应激条件下防止蛋白聚集、清除错误折叠蛋白以及调控凋亡信号等生物学过程[12]。HSP70 依赖于其 N 端 ATP 酶结构域与 C 端底物结合结构域发挥功能：结合 ATP 时，底物结合域对客户蛋白的亲和力较低；ATP 水解为腺苷二磷酸（adenosine diphosphate，ADP）后，亲和力显著升高；这一 ATP 水解依赖的构象循环受到 HSP40 等共伴侣蛋白的精细调控[13]。

HSP70 可通过多种机制促进肿瘤恶性进展。例如，HSP70 与凋亡诱导因子直接结合，抑制其介导的染色质凝聚，进而阻断慢性髓系白血病细胞凋亡[14]；肿瘤细胞分泌的 HSP70 还可与巨噬细胞表面的 Toll 样受体 2（Toll-like receptor 2，TLR2）结合，诱导其发生免疫抑制性 M2 表型极化，促进胰腺癌等肿瘤细胞免疫逃逸[15]。

1.3 HSP60

HSP60 是定位于线粒体基质的关键分子伴侣，可与辅分子伴侣 HSP10 形成复合体，通过 ATP 依赖的循环介导线粒体蛋白的正确折叠与组装[16]。与以胞质分布为主的 HSP70、HSP90 不同，HSP60 主要负责维持线粒体蛋白稳态；但后续研究发现，HSP60 也能在胞质、膜表面及细胞外环境中存在，提示其作用已超出线粒体范畴，参与更广泛的生理病理过程[17]。

HSP60 的异常表达与结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤的不良预后相关[18]。机制研究发现，HSP60 与凋亡抑制蛋白 Survivin 结合并使其稳定，同时结合并削弱肿瘤抑制因子 p53 的促凋亡功能，从而抑制肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌等多种肿瘤细胞凋亡[19]；氧化应激刺激下，线粒体释放至胞质的 HSP60 可直接结合 IκB 激酶并激活核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路，介导宫颈癌 HeLa 细胞的存活[20]。此外，HSP60 还可利用

其顶端结构域直接结合 β-联蛋白并增强其转录活性，驱动肿瘤侵袭与转移[17]。

1.4 HSP27

HSP27（HSPB1）是小分子 HSP 家族的典型代表。与 HSP90 和 HSP70 不同的是，HSP27 具有独特的 ATP 非依赖性分子伴侣功能，通过与其互作蛋白的多重相互作用介导多重细胞保护效应，在肿瘤应激适应与耐药过程中发挥重要作用[21]。HSP27 在乳腺癌、肺癌及前列腺癌等多种实体瘤中异常高表达，且与肿瘤进展及患者不良预后密切相关[22–24]。HSP27 直接结合部分变性的蛋白质，避免其形成不可逆聚集体，维持蛋白质组稳态，为 HSP70/HSP90 介导的蛋白质修复争取时间窗口[25]。

多种应激通路的异常活化可诱导 HSP27 发生磷酸化修饰。磷酸化的 HSP27 可直接结合细胞色素 c 等凋亡关键因子，抑制肿瘤细胞凋亡[26]。HSP27 还可调控上皮间质转化与 NF-κB 信号通路，参与乳腺癌干细胞表型维持[27]；并通过调控氧化应激反应抑制细胞铁死亡，促进肿瘤细胞存活并介导耐药[28]。此外，HSP27 可上调肿瘤细胞内谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平，增强活性氧清除能力，介导肿瘤细胞对 HSP90 抑制剂产生耐药[29]。

2 直接调控：HSP 结合并稳定关键代谢酶

作为分子伴侣，HSP 最基础的功能是直接结合客户蛋白并维持其空间构象、稳定性及亚细胞定位。现有证据表明，HSP 的客户蛋白网络已覆盖糖酵解、TCA 循环、脂质代谢及谷氨酰胺代谢等通路的关键代谢酶，借此实现对细胞代谢通量的直接调控。

2.1 HSP 调控糖酵解

HSP 可作用于糖酵解通路上游、中游、下游的关键步骤（含多个限速步骤），实现对糖酵解进程的全程调控。

在糖酵解起始阶段，己糖激酶 2（hexokinase 2，HK2）作为糖酵解首个限速酶，催化葡萄糖磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸。人类己糖激酶家族包括 HK1–HK4 和己糖激酶结构域蛋白 1 共 5 种亚型，其中 HK2 在多种肿瘤组织中呈显著高表达状态[30]。HK2 可直接结合线粒体外膜的电压依赖性阴离子通道（voltage-dependent anion-selective channel，VDAC），该相互作用对维持肿瘤细胞高糖酵解活性及抵抗凋亡至关重要[31]。定位于线粒体的 HSP90 家族成员肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1（tumour necrosis factor receptor-associated protein 1，TRAP1），可通过维持基质脯氨酰异构酶亲环素 D（cyclophilin D，CYPD）的正确折叠，保障 HK2 在线粒体膜上的定位与催化活性；抑制线粒体 HSP90/TRAP1 功能可导致 CYPD 发生错误折叠，促使 HK2 自线粒体膜脱落，最终造成糖酵解效率与 ATP 生成水平显著下降[32]。

在糖酵解中游过程中，磷酸甘油酸激酶 1（phosphoglycerate kinase 1，PGK1）可催化 1, 3-二磷酸甘油酸和 ADP 发生反应，生成 3-磷酸甘油酸和 ATP。研究发现，HSP90 可通过自身 C 端结构域结合闭合构象的 PGK1 并维持其稳定性；HSP90-PGK1 复合体还可稳定糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK3β），间接调控 Wnt/β-联蛋白信号通路，维持乳腺癌干细胞的生物学特性[33]。

M2 型丙酮酸激酶（pyruvate kinase M2，PKM2）是糖酵解下游的关键限速酶，可催化磷酸烯醇式丙酮酸和 ADP 生成丙酮酸和 ATP。HSP90 与 HSC70 可分别通过作用机制相反的调控方式协同调节 PKM2，维持肿瘤细胞代谢的可塑性。一方面，HSP90 可直接结合 PKM2，并通过 GSK3β 介导 PKM2 第 328 位苏氨酸磷酸化，提升 PKM2 的催化活性，提高糖酵解通量，促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡，最终加速肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）进展[34]；另一方面，HSC70 可通过分子伴侣介导的自噬途径，特异性识别乙酰化修饰的 PKM2 并将其靶向至溶酶体进行降解，动态调控细胞内 PKM2 蛋白丰度，使肿瘤细胞可根据微环境变化，平衡糖酵解供能与生物合成进程，提升环境适应能力[35]。

2.2 HSP 调控 TCA 循环

琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）是 TCA 循环关键酶之一，可催化琥珀酸脱氢生成延胡索酸，并将辅酶黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide，FAD）还原为 $FADH_2$。研究表明，线粒体分子伴侣 TRAP1 可直接结合 SDH 并抑制其活性，导致呼吸链复合体II功能异常、琥珀酸大量蓄积；累积的琥珀酸可竞争性抑制脯氨酰羟化酶，稳定 HIF-1α 蛋白，驱动肿瘤细胞的代谢模式从氧化磷酸化向有氧糖酵解转换，该调控特征在结直肠癌与肾细胞癌中尤为突出，提示 TRAP1 是介导线粒体呼吸与糖酵解切换的关键代谢调控分子[36–37]。

此外，HSP60 作为线粒体基质分子伴侣，对维持 TCA 循环代谢稳态具有重要作用。敲低 HSP60 可导致柠檬酸、异柠檬酸、α-酮戊二酸及琥珀酸等多种 TCA 循环中间代谢物含量显著下降，提示 HSP60 可广泛维持 TCA 循环相关功能酶的稳定性，其作用机制可能与调控相关酶复合体的正确折叠与组装有关[38]。

2.3 HSP 调控脂质代谢与铁死亡

谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）是细胞内关键的抗氧化酶，可特异性催化磷脂氢过氧化物还原为相应的醇，同时消耗还原型 GSH，阻断脂质过氧化链式反应，从而维持脂质代谢稳态、抑制铁死亡，促进肿瘤细胞存活及耐药[39]。近年研究发现，多种 HSP 可通过不同机制参与 GPX4 功能的精细调控。

内质网 HSP70 家族成员 GRP78（HSPA5）可直接结合 GPX4 并抑制其降解，降低细胞内脂质过氧化水平，导致胰腺导管腺癌细胞对吉西他滨耐药[40]。HSP90 可通过 C 端结构域维系 GPX4 与 VDAC1 的相互作用，以非经典分子伴侣依赖的方式稳定 GPX4，抑制 HSP90 功能可破坏 GPX4-VDAC1 互作并增强铁死亡[41]。此外，HSP27 可通过调控 p53/胱氨酸-谷氨酸反向转运体/GPX4 信号轴在食管癌干细胞中形成独特的抗氧化机制，增强肿瘤细胞在氧化应激条件下的存活能力[42]。

2.4 HSP 调控谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺酶（glutaminase，GLS）是谷氨酰胺分解代谢的限速酶，可催化谷氨酰胺水解生成谷氨酸并释放氨基；产物谷氨酸回补 TCA 循环并维持 GSH 合成，促进肿瘤细胞增殖、增强抗氧化应激能力，其表达与活性受到多层次精细调控[43]。在葡萄糖缺乏条件下，线粒体分子伴侣 TRAP1 可激活 HIF-2α/丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2（alanine-serine-cysteine transporter 2，ASCT2）/GLS 信号轴，重塑代谢网络，增强谷氨酰胺分解代谢，进而恢复受损线粒体功能[44]。此外，HSC70 可直接结合细胞内谷氨酰胺，阻断 HSC70 介导的 OTU 去泛素化酶 4（OTU deubiquitinase 4，OTUD4）降解过程，稳定 OTUD4/乳酸脱氢酶 A（lactate dehydrogenase A，LDHA）信号轴并促进乳酸生成；同时，该过程可抑制干扰素 β 介导的免疫原性细胞死亡，削弱肿瘤化疗效果[45]。

HSP 可通过直接结合多种关键代谢酶，维持其稳定性、催化活性及亚细胞定位，实现应激条件下细胞代谢通量的快速调节；同时，代谢酶及代谢产物也能反向调控 HSP 的活性与功能。例如，糖酵解酶 PGK1 可作为蛋白激酶激活 HSP90 的 ATP 酶活性，活化胞外信号调节激酶信号并促进 DNA 修复，进而诱导子宫内膜癌细胞对顺铂耐药[46]。上述双向相互作用不依赖转录与翻译层面的慢速调控，构成肿瘤代谢重编程的快速响应层，为肿瘤细胞满足能量与生物合成需求提供了分子基础（见图 1）。

3 间接调控：HSP 通过信号通路重编程肿瘤代谢

除了直接结合代谢酶外，HSP 还通过稳定并控制代谢调控中枢（信号激酶与转录因子），对肿瘤代谢进行系统性重编程。这种间接调控可同时覆盖多条代谢通路，实现协同控制（见图 2）。

3.1 mTOR 信号通路

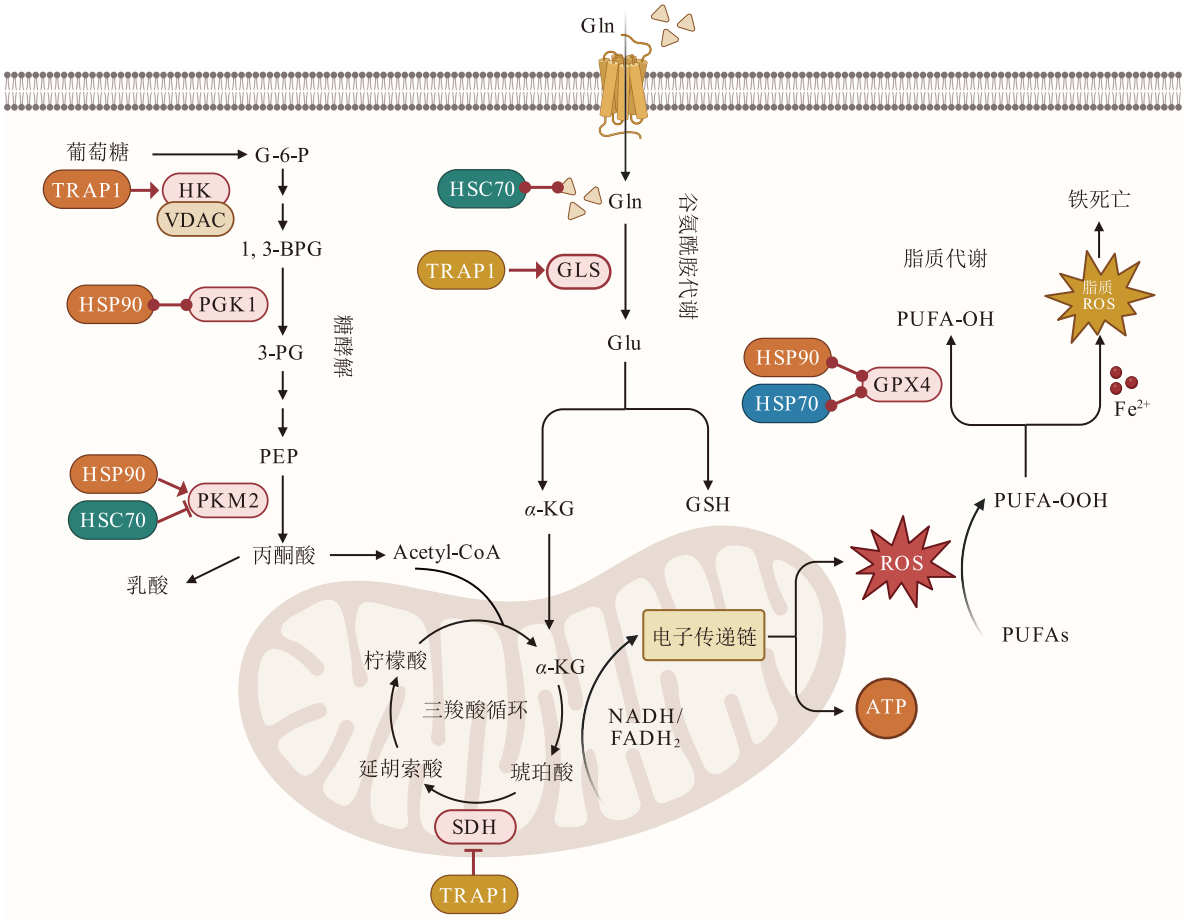
mTOR 是细胞感知营养与能量状态的分子枢纽，参与协调合成代谢过程。其信号异常活化与多种肿瘤的发生发展密切相关，可广泛调控葡萄糖、脂肪酸及脂质代谢，促进肿瘤生长与存活[47]。

HSP 通过维持 mTOR 通路关键组分的稳定性，间接调控上述代谢过程。研究表明，HSP90 通过与 mTOR 调节相关蛋白（regulatory-associated protein of mTOR，Raptor）结合，增强 mTOR-Raptor 复合体的磷酸化活性；HSP90 抑制剂则通过破坏这一相互作用抑制 mTOR 信号[48]。HSP90 与细胞分裂周期蛋白 37（cell division cycle 37，CDC37）形成复合体维持 AKT 的稳定性，从而调控 AKT 下游 mTOR 复合体 1（mTOR complex 1，mTORC1）的活化水平[49]；HSP70 与 DnaJ 同源 C 亚家族成员 12 形成复合体，通过增强 AKT 信号间接激活 mTOR 通路[50]。综上，HSP 通过上述机制促进 mTOR 驱动的糖酵解与脂质合成，为肿瘤细胞快速增殖提供物质基础。

3.2 HIF 信号通路

由于肿瘤血管系统异常，病灶内部常形成缺氧区域，HIF-1α 的快速积累是驱动肿瘤代谢适应的重要事件。HIF-1α 直接上调溶质载体家族 2 成员 1 [solute carrier family 2 member 1，*SLC2A1*，编码葡萄糖转运体 1（glucose transporter 1，GLUT1）]、*HK2*、*LDHA* 等糖酵解相关基因的转录，一方面增强糖酵解以降低对氧气的依赖，另一方面抑制线粒体氧化磷酸化，全面重构肿瘤的能量代谢模式[51]。

HSP 家族可通过稳定 HIF 通路参与上述缺氧适应过程。研究表明，HSP90 可直接结合 HIF-1α 的 Per-ARNT-Sim（PAS）结构域，抑制 HIF-1α 降解，进而维持 HIF-1α 的蛋白稳定性[52]。在胰腺导管腺癌中，GRP78 可易位至细胞核，与 HIF-1α 形成转录复合体并结合靶基因启动子区域的缺氧反应元件，以正反馈方式增强 HIF-1α 的转录及其下游靶基因 *LDHA* 的表达，最终驱动肿瘤细胞有氧糖酵解[53]。在肾细胞癌中，TRAP1 可通过 HIF-2α 亚型激活 ASCT2/GLS 信号轴，调控谷氨酰胺代谢，为 TCA 循环提供回补底物[44]。



注：黑色箭头表示代谢流/信号传递，红色圆点线表示结合并稳定，红色箭头表示激活作用；红色T形线表示抑制作用（采用BioRender专业在线科研绘图绘制）

G-6-P：葡萄糖-6-磷酸；1,3-BPG：1,3-二磷酸甘油酸；3-PG：3-磷酸甘油酸；PEP：磷酸烯醇式丙酮酸；PKM2：M2型丙酮酸激酶；HSP：热休克蛋白；Acetyl-CoA：乙酰辅酶A；Gln：谷氨酰胺；Glu：谷氨酸；HSC70：热休克同源71 kDa蛋白；TRAP1：肿瘤坏死因子受体相关蛋白1；GLS：谷氨酰胺酶；α-KG：α-酮戊二酸；GSH：谷胱甘肽；NADH：还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；$FADH_2$：还原型黄素腺嘌呤二核苷酸；SDH：琥珀酸脱氢酶；ROS：活性氧；ATP：腺苷三磷酸；PUFA-OH：羟基多不饱和脂肪酸；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶4；PUFA-OOH：氢过氧多不饱和脂肪酸；PUFAs：多不饱和脂肪酸

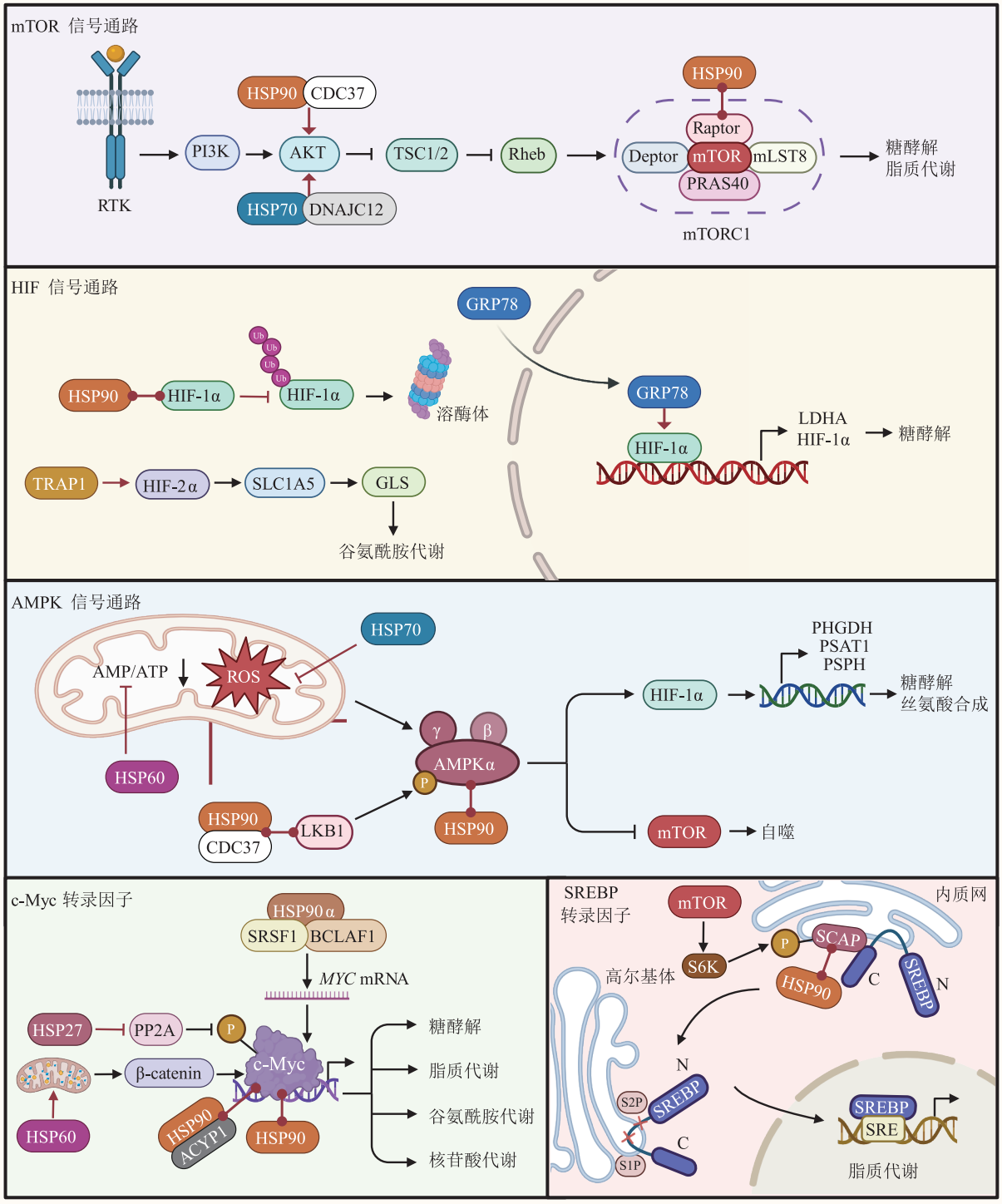
图1 HSP对关键代谢酶的直接调控

3.3 AMP活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）信号通路

AMPK由催化亚基α及调节亚基β、γ共同组成，是细胞能量感知的核心分子。在能量匮乏或缺氧条件下，AMPK可被上游肝激酶B1（liver kinase B1，LKB1）激活，进而抑制合成代谢并促进能量生成，维持细胞能量稳态。AMPK可通过抑制mTOR信号、诱导自噬及维持线粒体功能，协助肿瘤细胞在代谢压力条件下存活[54]。在丝氨酸/甘氨酸缺乏引发的代谢压力下，AMPK可介导HIF-1α蛋白稳定并增强其转录活性，上调糖酵解与丝氨酸合成通路相关酶的表达，促进胶质母细胞瘤的代谢适应与生长[55]。

HSP家族可通过与AMPK相互作用，参与肿瘤细胞对代谢压力的适应过程。研究发现，HSP90可直接结合AMPKα亚基形成功能复合体，维持其蛋白结构稳定性并阻止其发生泛素化降解，确保AMPK具备持续的激酶活性。抑制HSP90可显著降低AMPK活性，其下游底物乙酰辅酶A羧化酶的磷酸化水平亦随之降低[56]。此外，HSP90-CDC37复合体可稳定上游LKB1，间接维持AMPK信号通路的激活状态[57]。

HSP60与HSP70对AMPK的调控作用不同。HSP60可激活AMPK及其下游6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3，PFKFB3），介导糖酵解与脂肪酸代谢重编程，促进多发性骨髓瘤的生长[38]；HSP70则通过抑制AMPK过度活化并调控线粒体动力学，促进肿瘤恶性进展[58]。



注：黑色箭头表示信号传递，绿色箭头表示激活/促进，红色圆点线表示结合并稳定，红色T形线表示抑制（采用BioRender专业在线科研绘图绘制）mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；RTK：受体酪氨酸激酶；PI3K：磷脂酰肌醇3-激酶；AKT：蛋白激酶B；CDC37：细胞分裂周期蛋白37；DNAJC12：DnaJ同源C亚家族成员12；TSC1/2：结节性硬化症蛋白1/2；Rheb：脑富集Ras同源蛋白；Deptor：含DEP结构域的mTOR相互作用蛋白；Raptor：mTOR调节相关蛋白；PRAS40：富含脯氨酸的40 kDa AKT底物；mTORC1：mTOR复合体1；mLST8：哺乳动物LST8同源蛋白；HIF-1α：缺氧诱导因子1α；GRP78：葡萄糖调节蛋白78；LDHA：乳酸脱氢酶A；HIF-2α：缺氧诱导因子2α；SLC1A5：溶质载体家族1成员5；AMP：腺苷一磷酸；AMPK：AMP活化的蛋白质激酶；AMPKα：AMP活化的蛋白质激酶α；LKB1：肝激酶B1；PHGDH：磷酸甘油酸脱氢酶；PSAT1：磷酸丝氨酸氨基转移酶1；PSPH：磷酸丝氨酸磷酸酶；c-Myc：Myc原癌基因蛋白；SRSF1：丝氨酸/精氨酸富集剪接因子1；BCLAF1：Bcl-2相关转录因子1；β-catenin：β-联蛋白；PP2A：蛋白磷酸酶2A；ACYP1：酰基磷酸酶1；SREBP：固醇调节元件结合蛋白；SCAP：SREBP裂解激活蛋白；S6K：核糖体蛋白S6激酶；SRE：固醇调节元件；S1P：位点1蛋白酶；S2P：位点2蛋白酶

图2 HSP通过代谢信号枢纽间接调控肿瘤代谢

3.4 Myc 原癌基因蛋白（Myc proto-oncogene protein，c-Myc）转录因子

c-Myc 是肿瘤中异常活化的转录因子，可广泛调控细胞增殖、代谢及凋亡相关基因的表达。c-Myc 能够上调 GLUT、多种糖酵解酶、谷氨酰胺转运体及 GLS 的相关基因，促进糖酵解和谷氨酰胺分解代谢，同时驱动核苷酸与脂肪酸的生物合成[59]。但 c-Myc 蛋白自身半衰期较短，蛋白构象不稳定，其蛋白稳定性与功能高度依赖分子伴侣的调控。

HSP90 是稳定 c-Myc 蛋白的关键分子伴侣。HSP90 可直接与 c-Myc 结合，维持其构象稳定性并抑制其降解[60]；HSP90 还可与酰基磷酸酶-1 协同增强 c-Myc 蛋白稳定性，并上调糖酵解关键酶 LDHA 的表达，进而促进 HCC 对仑伐替尼的耐药及恶性进展[61]。除调控蛋白稳定性外，HSP90α 还通过稳定 Bcl-2 相关转录因子 1，促使其与丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1 形成功能复合体，进而增强 *MYC* mRNA 的稳定性[62]。

其他 HSP 家族成员同样参与调控 c-Myc。研究显示，磷酸化激活的 HSP27 可通过抑制蛋白磷酸酶 2A 的活性，增强 c-Myc 关键位点 Thr58 与 Ser62 的磷酸化修饰，促进其核内积累与稳定性，最终导致乳腺癌细胞对阿霉素的耐药[63]。HSP60 可通过维持线粒体 ATP 生成激活 β-联蛋白通路，间接上调 c-Myc 表达[64]。这些发现共同揭示 HSP 家族通过多层次协同网络调控 c-Myc 稳定性与生物学功能。

3.5 固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SREBP）转录因子

SREBP 是调控脂质合成的关键转录因子。研究发现，HSP90 通过直接结合 SREBP 裂解激活蛋白（SREBP cleavage-activating protein，SCAP），稳定 SREBP-SCAP 复合体并促进其由内质网向高尔基体的转运；在高尔基体中，SREBP 被位点 1/位点 2 蛋白酶依次切割，释放出 N 端活性片段进入细胞核，启动脂肪酸和胆固醇合成相关基因的转录；抑制 HSP90 则降低 SREBP-SCAP 复合体的稳定性，阻碍其向高尔基体转运，减少成熟 SREBP 片段生成，进而下调脂质合成相关基因的表达[65]。此外，SREBP 的活性还受 mTORC1 信号通路调控[66]，而 HSP90 同时稳定 mTORC1 通路，提示 HSP90 可通过直接和间接两种方式对 SREBP 活性形成多层次调控。

综上所述，通过稳定 mTOR、HIF、AMPK、c-Myc 及 SREBP 等代谢调控枢纽，HSP 可全面调控肿瘤细胞的代谢程序，介导肿瘤细胞增殖、存活与应激适应。

4 整合调控：HSP 组装功能性代谢酶-信号蛋白复合体

除稳定单一蛋白外，HSP 还可作为分子支架同时结合代谢酶与信号蛋白，形成功能性代谢酶相关 PPI 复合体，在时空维度将代谢状态与信号转导耦合，实现高效的细胞应答，使 HSP 成为代谢网络的整合枢纽。

HSP90 作为支架分子，可与 PGK1、PKM2、α-烯醇化酶及 LDHA 等多种糖酵解酶形成 HSP90-糖酵解输出复合体。该复合体在核纤层蛋白 A 的调控下定位至细胞核，更新了糖酵解酶仅存在于细胞质的传统认知；入核的糖酵解酶能够原位生成 ATP 或发挥蛋白激酶活性，直接调控转录、DNA 修复等核内生物学过程，进而提升胃癌细胞糖酵解通量，促进化疗耐药和肿瘤恶性进展[67]。该研究结果将 HSP 介导的代谢空间重排布与细胞核功能建立关联，为解析代谢酶的多功能属性提供新视角。HSP90 还能同时结合糖酵解酶 PKM2 和信号蛋白 EGFR，形成三元复合体，将糖酵解过程与信号通路相耦联。PKM2 发挥分子支架作用以维持突变型 EGFR 蛋白稳定性，阻碍 EGFR 发生泛素化降解；EGFR 反过来调控 PKM2 的代谢活性，介导非小细胞肺癌对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的获得性耐药[6]。

HSP70 可特异性识别溶酶体膜上的双（单酰基甘油）磷酸酯，通过维持溶酶体膜完整性抑制药物诱导的细胞死亡，提升肿瘤细胞化疗耐药能力，促进脂质代谢产物在细胞内循环利用；定位于细胞膜表面的 HSP70 可干扰磷脂酰丝氨酸介导的免疫识别信号，促进肿瘤细胞免疫逃逸[68]。通过介导形成上述各类 PPI 复合体，HSP 实现对肿瘤细胞代谢、信号转导及细胞命运的整合调控。该机制阐释了靶向 HSP 可同时干预肿瘤代谢、信号转导与细胞存活，进而产生协同抗肿瘤效应的内在原因，为 HSP 用作抗肿瘤靶点提供理论依据。

5 靶向 HSP-代谢轴的治疗策略

5.1 HSP90 抑制剂

HSP90 抑制剂是 HSP 靶向药物中研究较为充分的类别，按作用位点可分为 3 类：1）N 端 ATP 竞争性抑制剂，包括格尔德霉素及其衍生物坦螺旋霉素（tanespimycin，17-AAG）、阿螺旋霉素（alvespimycin，17-DMAG），间苯二酚类[如 ganetespib (STA-9090)]和嘌呤骨架类[如泽拉维昔布

（PU-H71）]等，通过占据 N 端 ATP 结合口袋阻断 HSP90 分子伴侣循环，促使客户蛋白降解；2）C 端抑制剂（如新生霉素衍生物），通过结合 C 端结构域干扰 HSP90 的二聚化及其与共伴侣蛋白、客户蛋白的相互作用；3）线粒体靶向抑制剂 gamitrinibs，由 HSP90 ATP 酶抑制剂与线粒体导向基团偶联而成，可选择性富集于线粒体，抑制线粒体 HSP90/TRAP1 伴侣网络，抑制肿瘤细胞的能量代谢，降低其存活能力[32, 69]。

HSP90 抑制剂在前列腺癌、胃癌等多种肿瘤模型中表现出抗肿瘤活性[70−71]。从代谢角度出发，其独特优势在于可同时降解多个代谢相关客户蛋白，包括代谢酶（如 PKM2、GLS）、信号节点（如 AKT、mTOR）和转录因子（如 c-Myc、HIF-1α、SREBP），进而破坏肿瘤代谢网络，克服肿瘤细胞代谢可塑性，抑制耐药表型形成。例如，17-AAG 可降低 PKM2 Thr-328 磷酸化水平并加速其降解，显著抑制 HCC 细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成与细胞增殖，并诱导细胞凋亡[34]。在缺氧/低糖肿瘤微环境中，HSP90 新型抑制剂 C210 通过靶向 TRAP1 依赖的代谢重编程，选择性清除静止期乳腺癌细胞并逆转其对多柔比星的耐药[72]。HSP90 抑制剂 PU-H71 通过降解 c-Myc 蛋白，抑制其下游代谢酶转录，降低有氧糖酵解水平并诱导线粒体功能紊乱，抑制淋巴瘤细胞增殖与存活[73]。然而，HSP90 抑制剂的临床应用仍面临肝毒性、视网膜毒性和单药疗效有限等挑战。为此，有必要研发新一代亚型选择性抑制剂（如 HSP90α 或 HSP90β 抑制剂），以期提升用药安全性与治疗有效性[74]。

5.2 HSP60 抑制剂

HSP60 同样具有成为抗肿瘤靶点的潜力，其抑制剂研发已取得一定进展。根据作用机制，现有 HSP60 抑制剂主要分为两类：一类可直接抑制其分子伴侣功能，如咪唑立宾、桃金娘酮 A 和 KHS101，通过结合 HSP60 抑制其 ATP 酶活性或底物蛋白折叠功能，破坏 HSP60-HSP10 伴侣循环；另一类通过调控 HSP60 翻译后修饰间接影响其功能与稳定性，如多柔比星可诱导 HSP60 乙酰化并促进其降解，epolactaene 通过烷基化特定半胱氨酸残基使 HSP60 失活[17]。

HSP60 抑制剂在胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌等多种肿瘤模型中展现出抗肿瘤作用[17, 75−76]。从代谢调控角度看，HSP60 是线粒体蛋白质量控制系统的重要组分，KHS101 抑制 HSP60 后可引发呼吸链复合体组装障碍，造成 SDH 等 TCA 循环关键酶功能受损，进而破坏胶质母细胞瘤细胞的能量代谢平衡；该药物对胶质母细胞瘤患者来源异种移植瘤生长抑制率约 50%，并可显著延长荷瘤小鼠生存期，且对正常脑细胞无明显毒性[77]。敲低 HSP60 能显著降低糖酵解与 TCA 循环相关代谢物水平，并通过抑制 AMPK 磷酸化抑制多发性骨髓瘤生长[38]。此外，HSP60 还能稳定 β-联蛋白等促癌信号分子，HSP60 抑制剂可通过干扰上述信号通路，间接抑制肿瘤代谢重编程与转移进程[78]。

然而，HSP60 是维持正常细胞线粒体功能不可或缺的分子，靶向抑制 HSP60 可能诱发神经毒性和心肌毒性，这是其临床转化面临的突出安全问题。现有 HSP60 抑制剂的作用效力和选择性仍有待提升，且抑制单一 HSP 可能引发其他 HSP 的代偿性上调，进而削弱药物的抗肿瘤效应[79]。因此，后续研究一方面需开发选择性更高、活性更强的 HSP60 靶向抑制剂，另一方面也可探索其与化疗药物、其他靶向药物的联合用药策略，以应对耐药问题并提高治疗指数。

5.3 HSP70 和 HSP27 抑制剂

与 HSP90 和 HSP60 相比，HSP70 与 HSP27 的靶向治疗研究进展相对缓慢，仅少数候选分子进入临床前及早期临床评价阶段。例如，HSP70 抑制剂 VER-155008 通过结合 ATP 口袋干扰其伴侣功能，显著抑制结直肠癌细胞增殖（半数抑制浓度为 5.3 ~ 14.4 μmol·L^{-1}），诱导细胞凋亡，并协同增强 HSP90 抑制剂抑瘤效应[80−81]。反义寡核苷酸药物阿帕托森（apatorsen，OGX-427）可下调 HSP27 表达，恢复肿瘤细胞凋亡敏感性，并提升标准化疗药物的疗效[82]。I期临床剂量递增研究显示，OGX-427 在去势抵抗性前列腺癌及其他晚期肿瘤患者中显示出可控的安全性[83]。针对转移性尿路上皮癌一线治疗的随机II期临床研究（Borealis-1）结果表明，OGX-427 联合吉西他滨/顺铂方案虽未能显著改善总体人群生存，但在预后不良亚组中，600 mg OGX-427 联合化疗组的中位总生存期为 11.9 个月，对照组为 9.0 个月（HR = 0.72），呈现出生存获益趋势[84]。此外，HSP27 小分子抑制剂 J2 可在多种肿瘤模型中有效增敏化疗与靶向治疗[85−86]。天然产物伊维菌素亦可抑制 HSP27 并调控其下游信号通路[87]。

6 总结与展望

本综述系统阐述了 HSP 在肿瘤代谢重编程中构建的多层次调控网络。相关机制涵盖直接稳定关键代谢酶、调控代谢相关信号通路与转录因子，以及

组装功能性代谢酶-信号蛋白复合体，实现代谢过程与信号转导整合调控。如表 1 所示，HSP90 主要作为信号网络与代谢酶稳定性的关键调控节点；HSP70/HSC70 作为分子伴侣，可在蛋白质量控制与代谢物感知过程中发挥双向调控作用；TRAP1 与 HSP60 的调控作用主要聚焦于线粒体能量代谢；HSP27 则主要参与肿瘤细胞应激适应，并调控细胞凋亡与铁死亡的临界阈值。上述研究结论将 HSP 的功能定位从单一的蛋白质折叠辅助分子拓展为肿瘤代谢网络的重要调控分子，深化了对肿瘤代谢调控机制的理解，也为新型抗肿瘤策略的研发提供了理论依据。

表 1 主要 HSP 家族成员调控肿瘤代谢网络的特征

HSP 成员	主要调控模式	代表性代谢底物/通路	关联信号枢纽	代表性抑制剂
HSP90	直接结合并稳定客户蛋白；信号网络主导	PKM2、GLS；糖酵解/谷氨酰胺代谢	AKT-mTOR、HIF-1α、c-Myc、AMPK	17-AAG、PU-H71、C210
HSP70/HSC70	伴侣介导质量控制与代谢物感知；双向调控	PKM2 降解、谷氨酰胺-HSC70、乳酸生成	AMPK、OTUD4-LDHA	VER-155008
TRAP1（线粒体 HSP90）	线粒体区室化重编程	ASCT2/GLS、氧化磷酸化	HIF-2α、缺氧/低糖适应	C210
HSP60	线粒体蛋白质量控制与能量稳态	SDH/TCA 循环、氧化磷酸化、糖酵解	AMPK-PFKFB3、β-联蛋白	KHS101
HSP27	应激适应与凋亡/铁死亡阈值调控	脂质过氧化、GSH 稳态	化疗敏感性、应激信号	OGX-427、J2

OTUD4：OTU 去泛素化酶 4；ASCT2：丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2；PFKFB3：6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3

目前该领域仍存在诸多问题亟待深入探究。其一，参与代谢调控的 HSP 家族成员及其特异性客户蛋白体系尚不完善。除经典的 HSP90、HSP70、HSP60 与 HSP27 外，HSP10、HSP110、HSP40 等家族成员在肿瘤代谢中的生物学功能仍不明确；亲和纯化-质谱联用、邻近标记技术等蛋白质组学技术有助于绘制更完整的 HSP-代谢酶相互作用图谱。其二，HSP 的代谢调控功能存在明显异质性，可随肿瘤类型、疾病进展阶段和肿瘤微环境的改变产生差异。缺氧、营养缺乏或药物干预压力下，HSP 表达水平和功能状态的动态变化对肿瘤代谢可塑性及治疗效果的影响，仍需进一步挖掘。其三，HSP 对多条代谢通路的协同调控模式，以及该调控模式对肿瘤整体代谢网络、细胞非自主功能的影响，亦是未来重点研究方向。

从药物研发与临床转化视角来看，开发高选择性、低毒性的 HSP 抑制剂是现阶段研究的重点和难点。新一代抑制剂需聚焦肿瘤特异性客户蛋白或 HSP 亚型，最大程度降低药物对正常细胞的损伤；基于结构的药物设计、高通量筛选及 DNA 编码化合物库等技术将有力推动新型特异性抑制剂的研发进程。同时，筛选可预测 HSP 抑制剂疗效的生物标志物（如特异性客户蛋白依赖模式、代谢物谱特征等），并优化其与代谢靶向药物的联合治疗方案，是未来转化医学研究的重要内容。此外，单细胞技术、空间多组学、实时代谢成像和化学生物学等新技术的发展，有望以更高分辨率、更动态的视角解析 HSP 在肿瘤代谢调控中的作用机制，为肿瘤基础研究提供新认知，也为开发靶向 HSP-代谢轴的新型抗肿瘤疗法奠定基础。

综上，HSP 是调控肿瘤代谢网络的重要分子，其相关研究已成为抗肿瘤领域的研究热点。通过多学科合作和新技术的应用，有望进一步阐明 HSP 参与调控肿瘤代谢的分子机制，推动基础研究成果向临床转化，最终改善肿瘤患者的预后。

[参考文献]

[1] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31−46.

[2] Tang Y T, Chen T Y, Liu Z Y, *et al*. Metabolic enzyme-associated protein-protein interactions (mPPIs) in cancer: potential vulnerability for cancer treatment? [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(12): 3154−3162.

[3] Akerfelt M, Morimoto R I, Sistonen L. Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(8): 545−555.

[4] Taipale M, Jarosz D F, Lindquist S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(7): 515−528.

[5] Garcia-Carbonero R, Carnero A, Paz-Ares L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): e358−e369.

[6] Yang Y C, Cheng T Y, Huang S M, *et al*. Cytosolic PKM2 stabilizes mutant EGFR protein expression through regulating HSP90-EGFR association[J]. *Oncogene*, 2016, 35(26): 3387−3398.

[7] Xu W, Marcu M, Yuan X, *et al*. Chaperone-dependent E3

ubiquitin ligase CHIP mediates a degradative pathway for c-ErbB2/Neu[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(20): 12847−12852.

[8] Li X, Wang G, Zhou X, *et al*. Targeting HSP90 with piropodophyllin suppresses gastric cancer tumorigenesis by disrupting the association of HSP90 and AKT[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4740−4754.

[9] Grbovic O M, Basso A D, Sawai A, *et al*. V600E B-Raf requires the Hsp90 chaperone for stability and is degraded in response to Hsp90 inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(1): 57−62.

[10] Xiao X, Wang W, Li Y, *et al*. HSP90AA1-mediated autophagy promotes drug resistance in osteosarcoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 201.

[11] Rai R, Kennedy A L, Isingizwe Z R, *et al*. Similarities and differences of Hsp70, hsc70, Grp78 and mortalin as cancer biomarkers and drug targets[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2996.

[12] Rosenzweig R, Nillegoda N B, Mayer M P, *et al*. The Hsp70 chaperone network[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 665−680.

[13] Chen Y, Tsai B, Li N, *et al*. Structural remodeling of ribosome associated Hsp40-Hsp70 chaperones during co-translational folding[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3410.

[14] Kumar S, Stokes J, Singh U P, *et al*. Targeting Hsp70: a possible therapy for cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 156−166.

[15] Kaynak A, Vallabhapurapu S D, Davis H W, *et al*. TLR2-bound cancer-secreted Hsp70 induces MerTK-mediated immuno-suppression and tumorigenesis in solid tumors[J]. *Cancers*, 2025, 17(3): 450.

[16] Zhou C, Sun H, Zheng C, *et al*. Oncogenic HSP60 regulates mitochondrial oxidative phosphorylation to support Erk1/2 activation during pancreatic cancer cell growth[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 161.

[17] Tang Y, Zhou Y, Fan S, *et al*. The multiple roles and therapeutic potential of HSP60 in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201: 115096.

[18] Singh M K, Shin Y, Han S, *et al*. Molecular chaperonin HSP60: current understanding and future prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5483.

[19] Ghosh J C, Dohi T, Kang B H, *et al*. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(8): 5188−5194.

[20] Min S, Kim J Y, Cho H M, *et al*. Heat shock protein 60 couples an oxidative stress-responsive p38/MK2 signaling and NF-κB survival machinery in cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102293.

[21] Carra S, Alberti S, Arrigo P A, *et al*. The growing world of small heat shock proteins: from structure to functions[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22(4): 601−611.

[22] Huo Q, Wang J, Xie N. High HSPB1 expression predicts poor clinical outcomes and correlates with breast cancer metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 501.

[23] Sheng B, Qi C, Liu B, *et al*. Increased HSP27 correlates with malignant biological behavior of non-small cell lung cancer and predicts patient's survival[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13807.

[24] Cherif C, Nguyen D T, Paris C, *et al*. Menin inhibition suppresses castration-resistant prostate cancer and enhances chemosensitivity[J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 125−137.

[25] Calderwood S K, Gong J. Heat shock proteins promote cancer: it′s a protection racket[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(4): 311−323.

[26] Bruey J M, Ducasse C, Bonniaud P, *et al*. Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome c[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(9): 645−652.

[27] Wei L, Liu T T, Wang H H, *et al*. Hsp27 participates in the maintenance of breast cancer stem cells through regulation of epithelial-mesenchymal transition and nuclear factor-κB[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5): R101.

[28] Zou Y, Yang A, Chen B, *et al*. crVDAC3 alleviates ferroptosis by impeding HSPB1 ubiquitination and confers trastuzumab deruxtecan resistance in HER2-low breast cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 77: 101126.

[29] McCollum A K, Teneyck C J, Sauer B M, *et al*. Up-regulation of heat shock protein 27 induces resistance to 17-allylamino-demethoxygeldanamycin through a glutathione-mediated mechanism[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 10967−10975.

[30] Guo D, Meng Y, Jiang X, *et al*. Hexokinases in cancer and other pathologies[J]. *Cell Insight*, 2023, 2(1): 100077.

[31] Goldin N, Arzoine L, Heyfets A, *et al*. Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase[J]. *Oncogene*, 2008, 27(34): 4636−4643.

[32] Chae Y C, Caino M C, Lisanti S, *et al*. Control of tumor bioenergetics and survival stress signaling by mitochondrial HSP90s[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3): 331−344.

[33] Tang W, Wu Y, Qi X, *et al*. PGK1-coupled HSP90 stabilizes GSK3β expression to regulate the stemness of breast cancer stem cells[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(4): 486−503.

[34] Xu Q, Tu J, Dou C, *et al*. HSP90 promotes cell glycolysis, proliferation and inhibits apoptosis by regulating PKM2 abundance *via* Thr-328 phosphorylation in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 178.

[35] Lv L, Li D, Zhao D, *et al*. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(6): 719−730.

[36] Sciacovelli M, Guzzo G, Morello V, *et al*. The mitochondrial chaperone TRAP1 promotes neoplastic growth by inhibiting succinate dehydrogenase[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 988−999.

[37] Yoshida S, Tsutsumi S, Muhlebach G, *et al*. Molecular chaperone TRAP1 regulates a metabolic switch between mitochondrial respiration and aerobic glycolysis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(17): E1604-12.

[38] Wu X, Guo J, Chen Y, *et al*. The 60-kDa heat shock protein regulates energy rearrangement and protein synthesis to promote proliferation of multiple myeloma cells[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5): 741−752.

[39] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381−396.

[40] Zhu S, Zhang Q, Sun X, *et al*. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2064−2077.

[41] Li J, Wu G, Su H, *et al*. Hsp90 C-terminal domain inhibition enhances ferroptosis by disrupting GPX4-VDAC1 interaction to increase HMOX1 release from oligomerized VDAC1 channels[J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103672.

[42] Liu C C, Li H H, Lin J H, *et al*. Esophageal cancer stem-like cells resist ferroptosis-induced cell death by active Hsp27-GPX4 pathway[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 48.

[43] Adamoski D, Dos Reis L M, Mafra A C P, *et al*. HuR controls glutaminase RNA metabolism[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5620.

[44] Dharaskar S P, Amere Subbarao S. The mitochondrial chaperone TRAP-1 regulates the glutamine metabolism in tumor cells[J]. *Mitochondrion*, 2023, 69: 159−170.

[45] Zhang D, Song S, Lin J, *et al*. Glutamine binds HSC70 to transduce signals inhibiting IFN-β-mediated immunogenic cell death[J]. *Dev Cell*, 2025, 60(14): 1958−1973.e9.

[46] Zhou J W, Tang J J, Sun W, *et al*. PGK1 facilities cisplatin chemoresistance by triggering HSP90/ERK pathway mediated DNA repair and methylation in endometrial endometrioid adenocarcinoma[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 11.

[47] Mossmann D, Park S, Hall M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744−757.

[48] Ohji G, Hidayat S, Nakashima A, *et al*. Suppression of the mTOR-raptor signaling pathway by the inhibitor of heat shock protein 90 geldanamycin[J]. *J Biochem*, 2006, 139(1): 129−135.

[49] Basso A D, Solit D B, Chiosis G, *et al*. Akt forms an intracellular complex with heat shock protein 90 (Hsp90) and Cdc37 and is destabilized by inhibitors of Hsp90 function[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39858−39866.

[50] Shen M, Cao S, Long X, *et al*. DNAJC12 causes breast cancer chemotherapy resistance by repressing doxorubicin-induced ferroptosis and apoptosis via activation of AKT[J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103035.

[51] Semenza G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3664−3671.

[52] Katschinski D, Le L, Schindler S, *et al*. Interaction of the PAS B domain with HSP90 accelerates hypoxia-inducible factor-1α stabilization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2004, 14(4/5/6): 351−360.

[53] Zhao T, Jiang T, Li X, *et al*. Nuclear GRP78 promotes metabolic reprogramming and therapeutic resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5183−5195.

[54] You B, Xia T, Gu M, *et al*. AMPK-mTOR-mediated activation of autophagy promotes formation of dormant polyploid giant cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 846−858.

[55] Yun H J, Li M, Guo D, *et al*. AMPK-HIF-1α signaling enhances glucose-derived *de novo* serine biosynthesis to promote glioblastoma growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 340.

[56] Zhang L, Yi Y, Guo Q, *et al*. Hsp90 interacts with AMPK and mediates acetyl-CoA carboxylase phosphorylation[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(4): 859−865.

[57] Ye F, Wang X, Liu H, *et al*. HSP90/CDC37 inactivation promotes degradation of LKB1 protein to suppress AMPK signaling in bronchial epithelial cells exposed to sulfur mustard analog, 2-chloroethyl ethyl sulfide[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382: 110643.

[58] Ferretti G D S, Quaas C E, Bertolini I, *et al*. HSP70-mediated mitochondrial dynamics and autophagy represent a novel vulnerability in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(7): 881−896.

[59] Dong Y, Tu R, Liu H, *et al*. Regulation of cancer cell metabolism: oncogenic MYC in the driver’s seat[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 124.

[60] Lin Z, Pan R, Wu L, *et al*. AFP-HSP90 mediated MYC/MET activation promotes tumor progression in hepatocellular carcinoma and gastric cancers[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24 (1): 283.

[61] Wang S, Zhou L, Ji N, *et al*. Targeting ACYP1-mediated glycolysis reverses lenvatinib resistance and restricts hepatocellular carcinoma progression[J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 69: 100976.

[62] Zhou X, Wen Y, Tian Y, *et al*. Heat shock protein 90α-dependent B-cell-2-associated transcription factor 1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation by regulating MYC proto-oncogene c-MYC mRNA stability[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1564−1581.

[63] Bi X, Zhang M, Zhou J, *et al*. Phosphorylated Hsp27 promotes adriamycin resistance in breast cancer cells through regulating dual phosphorylation of c-Myc[J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110913.

[64] Kumar R, Chaudhary A K, Woytash J, *et al*. A mitochondrial unfolded protein response inhibitor suppresses prostate cancer growth in mice *via* HSP60[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e149906.

[65] Kuan Y C, Hashidume T, Shibata T, *et al*. Heat shock protein 90 modulates lipid homeostasis by regulating the stability and function of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) and SREBP cleavage-activating protein[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(7): 3016−3028.

[66] Panwar V, Singh A, Bhatt M, *et al*. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 375.

[67] Shen G, Liu S, Cao Y, *et al*. HSP90 co-regulates the formation and nuclear distribution of the glycolytic output complex to promote resistance and poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 172.

[68] Balogi Z, Multhoff G, Jensen T K, *et al*. Hsp70 interactions with membrane lipids regulate cellular functions in health and disease[J]. *Prog Lipid Res*, 2019, 74: 18−30.
[69] Chiosis G, Digwal C S, Trepel J B, *et al*. Structural and functional complexity of HSP90 in cellular homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11): 797−815.
[70] Rice M A, Kumar V, Tailor D, *et al*. SU086, an inhibitor of HSP90, impairs glycolysis and represents a treatment strategy for advanced prostate cancer[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(2): 100502.
[71] Yoshimura K, Zou G, Fan Y, *et al*. HSP90 inhibitor AUY922 suppresses tumor growth and modulates immune response through YAP1-TEAD pathway inhibition in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2025, 610: 217354.
[72] Saleem M Z, Huang R, Huang Y, *et al*. Targeting TRAP1-dependent metabolic reprogramming to overcome doxorubicin resistance in quiescent breast cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81: 101226.
[73] Calvo-Vidal M N, Zamponi N, Krumsiek J, *et al*. Oncogenic HSP90 facilitates metabolic alterations in aggressive B-cell lymphomas[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5202−5216.
[74] Mishra S J, Khandelwal A, Banerjee M, *et al*. Selective inhibition of the Hsp90α isoform[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(19): 10547−10551.
[75] Parma B, Ramesh V, Gollavilli P N, *et al*. Metabolic impairment of non-small cell lung cancers by mitochondrial HSPD1 targeting[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 248.
[76] Li N, Li N, Wen S, *et al*. HSP60 regulates lipid metabolism in human ovarian cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6610529.
[77] Polson E S, Kuchler V B, Abbosh C, *et al*. KHS101 disrupts energy metabolism in human glioblastoma cells and reduces tumor growth in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(454): eaar2718.
[78] Tsai Y P, Yang M H, Huang C H, *et al*. Interaction between HSP60 and β-catenin promotes metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(6): 1049−1057.
[79] Taldone T, Ochiana S O, Patel P D, *et al*. Selective targeting of the stress chaperome as a therapeutic strategy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(11): 592−603.
[80] Schlecht R, Scholz S R, Dahmen H, *et al*. Functional analysis of Hsp70 inhibitors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78443.
[81] Massey A J, Williamson D S, Browne H, *et al*. A novel, small molecule inhibitor of Hsc70/Hsp70 potentiates Hsp90 inhibitor induced apoptosis in HCT116 colon carcinoma cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 535−545.
[82] Zhang Y, Tao X, Jin G, *et al*. A targetable molecular chaperone Hsp27 confers aggressiveness in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2016, 6(4): 558−570.
[83] Chi K N, Yu E Y, Jacobs C, *et al*. A phase I dose-escalation study of apatorsen (OGX-427), an antisense inhibitor targeting heat shock protein 27 (Hsp27), in patients with castration-resistant prostate cancer and other advanced cancers[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1116−1122.
[84] Bellmunt J, Eigl B J, Senkus E, *et al*. Borealis-1: a randomized, first-line, placebo-controlled, phase II study evaluating apatorsen and chemotherapy for patients with advanced urothelial cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2481−2488.
[85] Yoo H, Choi S K, Lee J, *et al*. Drug-like small molecule HSP27 functional inhibitor sensitizes lung cancer cells to gefitinib or cisplatin by inducing altered cross-linked Hsp27 dimers[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 630.
[86] Hwang S Y, Choi S K, Seo S H, *et al*. Specific roles of HSP27 S15 phosphorylation augmenting the nuclear function of HER2 to promote trastuzumab resistance[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1540.
[87] Nappi L, Aguda A H, Nakouzi N A, *et al*. Ivermectin inhibits HSP27 and potentiates efficacy of oncogene targeting in tumor models[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 699−714.



[本期栏目主编] 沈瑛：研究员、博士生导师，上海交通大学医学院肿瘤药理学研究组组长（PI），教育部-上海市生物医药临床研究与转化协同创新中心副主任，细胞分化与凋亡教育部重点实验室PI，美国加州大学圣地亚哥分校访问学者。聚焦肿瘤代谢酶调控机制及靶向干预策略，开展新靶点挖掘及候选新药研发。以通信（含共同通信）作者身份在*Cell Metab*、*Sci Transl Med*、*Cancer Res*和*Acta Pharm Sin B*等权威期刊发表系列研究成果；获授权国家发明专利5项，其中1项完成成果转化。主持国家自然科学基金项目6项等科研课题。入选上海市东方英才计划（拔尖），获中国药学会科学技术奖二等奖（排名第2）和上海药学科技奖一等奖（排名第2）等荣誉；兼任上海市药理学会理事会理事、中国药理学会肿瘤药理学专委会委员等。

（责任编辑：邢爱敏）