· 药咖论坛 ·

# 逆转肿瘤治疗耐药——基于热休克蛋白 90 视角的机制与药物研发前沿

曹宇昊，孙善亮，顾春艳*，杨烨**

（南京中医药大学医学院，江苏 南京 210023）

**[ 摘要 ]** 肿瘤治疗耐药性已成为当前临床面临的主要挑战，约 90% 的癌症相关死亡与其密切相关。热休克蛋白 90（heat shock protein 90, HSP90）作为分子伴侣系统的核心组分，通过稳定多种致癌客户蛋白、激活代偿信号通路、促进 DNA 修复、调控肿瘤免疫及代谢重编程等多重机制，成为介导肿瘤耐药的关键分子。系统综述 HSP90 在肿瘤耐药中的作用机制，并深入探讨靶向 HSP90 的药物研发策略与前沿进展，涵盖传统 N 端 ATP 竞争性抑制剂、C 端抑制剂、亚型选择性抑制剂、双靶点抑制剂，以及诸如靶向 HSP90-共伴侣蛋白相互作用、分子伴侣保留效应药物缀合物和分子伴侣介导的蛋白降解剂等新兴策略，旨在为克服肿瘤治疗耐药提供新的理论依据和策略方向。

**[ 关键词 ]** 肿瘤耐药；热休克蛋白 90；分子伴侣抑制剂；蛋白相互作用；成药性优化

**[ 中图分类号 ]** R730.5 **[ 文献标志码 ]** **[ 文章编号 ]** 1001-5094（2026）05-0402-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202510170791

# Reversing Tumor Therapy Resistance—Mechanistic Insights from Heat Shock Protein 90 and Frontiers in Drug Development

Cao Yuhao, Sun Shanliang, Gu Chunyan, Yang Ye

*( School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China )*

**[Abstract]** Tumor therapy resistance has emerged as a major challenge in clinical oncology, and is closely associated with approximately 90% of cancer-related deaths. Heat shock protein 90 (HSP90), a central component of the molecular chaperone system, serves as a key mediator in drug resistance through diverse mechanisms. These include stabilizing oncogenic client proteins, activating compensatory signaling pathways, promoting DNA repair, modulating tumor immunity, and facilitating metabolic reprogramming. This article systematically reviews the involvement of HSP90 in tumor therapy resistance and explores recent advances in HSP90-targeted drug development strategies. These encompass traditional N-terminal ATP-competitive inhibitors, C-terminal inhibitors, isoform-selective inhibitors, dual-target inhibitors, as well as emerging approaches such as targeting HSP90-co-chaperone interactions, chaperone-retention effect drug conjugates (CREDC), and chaperone-mediated protein degraders. Together, these strategies aim to provide new theoretical foundations and strategic directions for overcoming tumor therapy resistance.

**[Key words]** tumor therapy resistance; heat shock protein 90; molecular chaperone inhibitors; protein-protein interaction; druggability optimization

近年来，肿瘤治疗在化疗、靶向治疗及免疫治疗领域取得长足进步，2001 年伊马替尼（imatinib）的上市标志着全球肿瘤治疗迈入“靶向时代”[1-2]。截至目前，全球获批小分子抗肿瘤靶向药物总数逾 400 种，其中激酶抑制剂超 100 种；该类药物可通过精准阻断致癌信号通路，显著提升患者生存率[3-4]。然而，靶向治疗取得显著成果的同时，仍面临一个严峻挑战：肿瘤细胞耐药性。约 90% 的癌症死亡与之相关，根据耐药产生的原因可划分为原发性耐药和继发性耐药，其机制涵盖药物递送屏障、肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）、上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）、肿瘤异质性、肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）、基因突变及基因表达改变[5]等多个层面。

“免疫时代”的到来彻底革新了肿瘤治疗格局。2017 年，全球首款嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）产品 Kymriah（tisagenlecleucel）获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，使复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）完全缓解率突破 80%[6]；免疫检查点阻断疗法（immune checkpoint blockade，ICB）更将晚期黑色素瘤的 5 年生存率从 5% 提升至 40%[7]，部分患者甚至实现了长期生存。然而，免疫治疗同样深陷耐药困境：对胰腺癌等“冷肿瘤”的有效率不足 3%，

**接受日期：** 2025-12-08

**基金项目：** 国家自然科学基金资助项目（No. 82274000，No. 82173849）；国家自然科学基金青年项目（No. 82103985）

***通信作者：** 顾春艳，教授

**研究方向：** 恶性肿瘤的发病机制与药物靶点发现研究

**E-mail：** guchunyan@njucm.edu.cn

****通信作者：** 杨烨，教授

**研究方向：** 恶性肿瘤的发病机制与药物靶点发现研究

**E-mail：** yangye876@sina.com

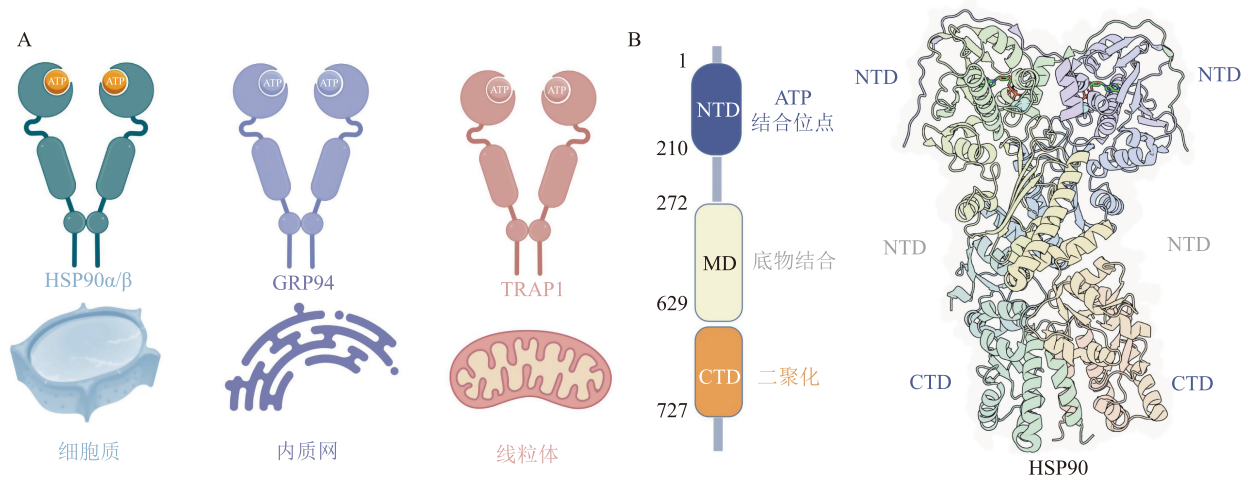
且高达 70% 的响应者会在 1～2 年内复发[8-9]。TME 中复杂的免疫抑制屏障以及“假进展”现象，大大加剧了治疗难度[10]。

在此背景下，热休克蛋白 90（heat shock protein 90，HSP90）作为肿瘤耐药的“关键枢纽”日益成为研究焦点。HSP90 通过稳定致癌客户蛋白或激活代偿通路驱动肿瘤恶性进展与治疗抵抗，堪称癌细胞中的“分子保镖”。此外，HSP90 还通过削弱抗肿瘤免疫、干扰肿瘤代谢微环境、参与分子伴侣协同作用等方式导致抗肿瘤治疗失败。因此，靶向 HSP90 不仅能同时降解多个致癌客户蛋白，更能切断肿瘤耐药的多层次网络，为逆转耐药开拓新思路[11]。本文从 HSP90 的视角揭示其与肿瘤耐药的关联，并重点介绍药物研发前沿，为抗肿瘤治疗和克服耐药提供新策略。

## 1 HSP90 结构与功能

HSP90 是一种高度保守的分子伴侣蛋白，在维持细胞蛋白质稳态中扮演着核心角色。它通过动态构象变化调控客户蛋白的折叠、稳定性和功能活性，构成高效的“分子伴侣机器”。在应激条件下（如热休克、氧化损伤等），HSP90 表达水平显著上调，通过稳定关键信号蛋白（如激酶、转录因子）保护细胞免受应激损伤[12]。

在哺乳动物中，HSP90 包含 4 种亚型：胞质型 HSP90α 与 HSP90β、内质网定位的葡萄糖调节蛋白 94（glucose-regulated protein 94，GRP94）及线粒体型肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1（tumor necrosis factor receptor-associated protein 1，TRAP1）（见图 1A）。HSP90 以同源二聚体形式发挥作用，每个单体包含 3 个功能域。其中，N 端结构域（N-terminal domain，NTD）作为腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合位点，为客户蛋白折叠与运输提供能量；中间结构域（middle domain，MD）经由带电连接子与 NTD 相连，是客户蛋白结合区，参与底物识别与构象调控；C 端结构域（C-terminal domain，CTD）作为二聚化关键区域，其末端的 MEEVD 基序负责介导与含 TPR 结构域的共伴侣蛋白结合（见图 1B）。HSP90 的异常表达与肿瘤、神经退行性疾病等多种病理过程密切相关，已成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。然而，近年研究发现，HSP90 本身是肿瘤耐药网络的关键枢纽，多项临床研究证实 HSP90 抑制剂的联合使用在多癌种治疗中可显著延缓耐药性产生。




A：HSP90 各亚型二维结构及亚细胞定位；B：HSP90 各结构域起止氨基酸编号及三维结构示意图
HSP90α：热休克蛋白 90α；HSP90β：热休克蛋白 90β；GRP94：葡萄糖调节蛋白 94；TRAP1：肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1；NTD：N 端结构域；MD：中间结构域；CTD：C 端结构域；ATP：腺苷三磷酸

图 1 HSP90 各种亚型二维及三维结构示意图

## 2 HSP90 与肿瘤耐药

癌细胞为应对恶劣的 TME，常过度表达 HSP90（约占胞内蛋白总量的 4%～6%），其功能不仅限于压力保护，更通过维持突变致癌蛋白的稳定性、激活代偿通路、促进 DNA 修复、调控肿瘤免疫和代谢以维持恶性表型与药物抵抗。值得注意的是，HSP90 的客户蛋白覆盖激酶、转录因子、信号转导蛋白、表观遗传调控蛋白、细胞周期蛋白等关键致癌节点，这些蛋白共同构成一个动态的“生存网络”，使癌细胞能够快速适应治疗压力，介导耐药逃逸。

### 2.1 稳定致癌蛋白

多项研究表明，致癌蛋白通过多种形式的突变获得靶向治疗抵抗能力，而 HSP90 通过与突变体结合协助癌蛋白维持正确折叠与稳定。该过程使癌蛋白逃逸

蛋白酶体途径的降解，进而引发肿瘤进展与耐药性。

临床前研究表明，在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）中，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）20 号外显子插入突变（EGFR ex20ins）约占 EGFR 突变非小细胞肺癌的 12%。该突变位于 EGFR 酪氨酸激酶结构域，致使患者对第一、二代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）不敏感，缓解率较低，通常不大于 9%[13]。HSP90 与 EGFR 第 20 号外显子突变蛋白发生相互作用，辅助其正确折叠形成具有功能的三级结构，从而加剧肿瘤耐药性。

### 2.2 激活代偿信号通路

在肿瘤治疗过程中，当原有靶向药或化疗药阻断特定信号通路时，HSP90 通过稳定并激活替代性的生存与增殖信号通路，使肿瘤细胞得以适应治疗压力，最终导致治疗耐药。

研究表明，前列腺癌（prostate cancer，PCa）的主要疗法，如靶向雄激素受体（androgen receptor，AR）的疗法虽在初期可有效控制疾病，但 HSP90 通过稳定 AR 变异体并激活旁路信号通路，最终导致治疗失效[14]。在磷酸酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）缺失的 PCa 中，HSP90 通过稳定磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）和蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB，又称 AKT），持续驱动 PI3K/AKT 信号通路信号轴活化，提供关键的替代生存信号；活化态 AKT 进一步磷酸化 AR，增强其转录活性，形成正反馈循环[15]。

鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B，KRAS）一直以来被认为是不可成药的靶点，近年来因索托拉西布和阿达格拉西布等抑制剂的成功应用而取得突破，但在 NSCLC 中仍面临严峻的耐药挑战[16−18]。研究发现，$KRAS^{G12C}$ 被抑制后，HSP90 客户蛋白在耐药细胞中呈现全局性富集。它们通过维持表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族及间质上皮转化因子（mesenchymal-epithelial transition factor，MET）原癌基因编码的受体酪氨酸激酶的活性，驱动下游非 RAS 依赖性信号通路，导致细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路在 12 ~ 24 h 内快速重激活[19]；同时，HSP90 支持的 TME 及 E2 启动子结合因子 (E2 promoter binding factor，E2F) /骨髓细胞瘤癌基因蛋白（myelocytomatosis oncogene，MYC）等通路进一步构成生存冗余，促使肿瘤细胞逃逸 KRAS 抑制[20]。

### 2.3 促进 DNA 修复与化疗抵抗

HSP90 通过稳定 DNA 修复关键蛋白、调控细胞周期检查点及损伤应答，构成肿瘤细胞抵抗化疗与放疗的重要机制。多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase，PARP]抑制剂是一类基于“合成致死”原理的重要靶向抗肿瘤药物，其作用依赖于肿瘤细胞自身存在的同源重组（homologous recombination，HR）修复缺陷，例如乳腺癌易感基因 1（breast cancer susceptibility gene 1，*BRCA1*）/*BRCA2* 基因突变导致的功能丧失。然而，在多数 HR 功能完整的卵巢癌中，肿瘤细胞因具备有效的 HR 修复能力而对 PARP 抑制剂天然不敏感，这严重限制了该类药物的临床应用。

为克服这一局限，靶向 HSP90 成为一种极具前景的联合治疗策略。HSP90 通过稳定多种 DNA 损伤修复关键蛋白[包括 BRCA1/2、DNA 修复重组酶 RAD51 及减数分裂重组蛋白 11（meiotic recombination 11 homolog，MRE11）]，在维持 HR 修复功能及介导放化疗抵抗中发挥核心作用。使用 HSP90 抑制剂（如 STA-9090）可诱导这些客户蛋白发生剂量和时间依赖性降解，从而功能性破坏 HR 修复通路，模拟“合成致死”所需的 BRCA 缺陷状态。

### 2.4 调控肿瘤免疫

程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）/程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）通路在癌症免疫疗法中的变革性成功重塑了癌症治疗格局。然而，仅少数实体瘤患者及部分血液恶性肿瘤患者对抗 PD-1 疗法产生响应，其耐药性与 TME 密切相关[21]。其中，调节性 T 细胞（regulatory T Cell，Treg）通过抑制多种抗肿瘤免疫反应介导 PD-1 阻断疗法耐药，在癌症免疫中发挥关键作用。研究表明，HSP90 通过降低肿瘤细胞表面 PD-L1 表达，同时维持 Treg 细胞的存活与功能，从而介导免疫逃逸。HSP90 抑制剂匹米替比（pimitespib）可选择性降解信号转导与转录激活因子 5（signal transducer and activator of transcription 5，STAT5），损害转录调控因子叉头框蛋白 P3（forkhead box P3，FOXP3）表达，进而削弱 Treg 细胞在 TME 中的免疫抑制功能[22]。EPOC1704 临床试验证实 pimitespib 在动物模型和胃癌患者中均能选择性减少 Treg 细胞数量，从而增强抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞的启动[23]与活化。此外，HSP90 还促进单核细胞向肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）分化，这类巨噬细胞是免疫

抑制性细胞因子白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）的重要分泌源，而 IL-10 可显著削弱机体抗肿瘤免疫应答[24]。

### 2.5 重编程肿瘤代谢

癌细胞固有的代谢异常，即瓦尔堡效应（Warburg effect），表现为即便在富氧环境中仍优先进行糖酵解，这种独特的代谢模式为癌细胞快速增殖及适应缺氧、营养匮乏等应激环境奠定了基础。在头颈部鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma，HNSCC）中，放射治疗作为标准疗法常受制于肿瘤细胞产生的放射抵抗性[25]。研究揭示，放射治疗本身可重塑癌细胞代谢谱，调控葡萄糖摄取利用及关键代谢物水平，而 HSP90 的活性深度参与这一过程[26]。HSP90 抑制剂加纳他匹布（ganetespib）能同时靶向抑制糖酵解通路中的 2 个关键酶—丙酮酸激酶 M2（pyruvate kinase M2，PKM2）与血小板型磷酸果糖激酶（platelet isoform of phosphofructokinase，PFKP），二者共同催化葡萄糖分解及 ATP 生成的核心步骤。这种双重抑制由此下调 IL-8 相关通路，从而显著增强放射治疗对 HNSCC 细胞的抗肿瘤效应[27]。

### 2.6 分子伴侣协同网络：多维度耐药机制

分子伴侣协同网络通过 HSP90 与其辅助伴侣的精密协作，形成了肿瘤多维度耐药的复杂机制。HSP90 的功能发挥高度依赖于其与辅助伴侣形成的复合物，这些复合物通过稳定大量致癌客户蛋白，共同维持肿瘤细胞的存活、增殖及耐药性。例如，在 EGFR 突变型肺腺癌中，HSP90 ATP 酶激活因子 1（activator of HSP90 ATPase homolog 1，AHA1）与热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1（heat shock protein 90 alpha family class A member 1，HSP90AA1）复合物能够稳定干扰素 α 诱导蛋白 6（interferon alpha inducible protein 6，IFI6）和转化生长因子 β1（transforming growth factor β1，TGFβ1），从而显著增强癌细胞对奥希替尼的耐药性[28]。在肿瘤细胞中，细胞周期分裂蛋白 37（cell division cycle 37，CDC37）的上调表达可增强多种激酶的热稳定性，进而介导靶向治疗的耐药性。同时，靶向 HSP90-CDC37 的相互作用可以抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 6（cyclin-dependent kinase 6，CDK6）的成熟进程，为克服此类耐药性提供一种有效方案[29]。

## 3 靶向 HSP90 的药物研发进展

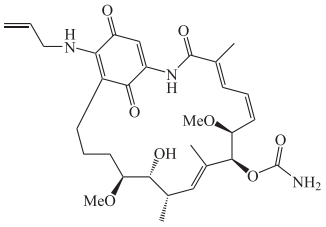
### 3.1 HSP90 N 端抑制剂

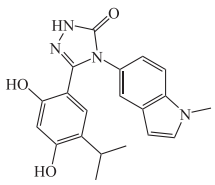
鉴于 HSP90 通过稳定致癌蛋白、调控信号通路等多重作用在肿瘤发生发展中成为关键靶点，其功能抑制可同时阻断多条耐药通路，研究者持续致力于靶向 HSP90 的药物开发。早期策略聚焦于竞争性抑制 N 端 ATP 结合口袋，通过阻断分子伴侣功能诱导客户蛋白降解。自 1999 年首个进入临床试验的格尔德霉素衍生物 17-AAG（**1**）问世以来，已有超过 20 种不同化学骨架的 NTD 抑制剂进入临床研究，主要包括间苯二酚类、嘌呤类及苯甲酰胺类化合物（**2**～**4**）[30]。然而，传统 NTD 抑制剂因非选择性抑制引发的严重毒性限制了其应用：它们强力阻断 ATP 酶活性，导致不可逆的热休克反应（heat shock response，HSR），激活热休克因子 1（heat shock factor 1，HSF1）代偿性上调 HSP70、HSP40 等分子伴侣[31]。这不仅诱导肿瘤耐药，更对正常组织产生毒性。临床证据显示，Ganetespib 在III期肺癌试验（NCT01798485）中未能改善无进展生存期（progression free survival，PFS），而 icapamespib 的 II期研究（NCT04311515）亦因未公布疗效数据，已于 2023 年 3 月被终止。这些结果进一步凸显了泛 HSP90 抑制策略的局限，促使研究人员转向开发新型 HSP90 抑制剂。

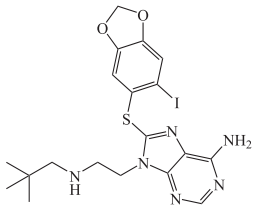
### 3.2 HSP90 C 端抑制剂

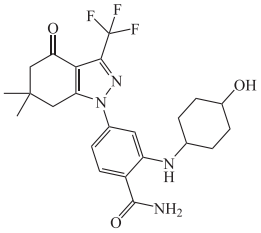
与传统靶向 N 端 ATP 结合口袋的抑制剂相比，作用于 HSP90 CTD 的调控剂不会诱导 HSR，从而避免 HSP70 等分子伴侣的代偿性上调，展现出更优的临床潜力和安全性。新生霉素（novobiocin，**5**）作为首个被发现的 C 端抑制剂，属于香豆素酰胺类抗生素，可较弱结合 HSP90 CTD 并诱导客户蛋白降解。研究人员通过结构优化获得了一系列活性增强的衍生物。例如，2011 年报道的 KU-174（**6**）在前列腺癌 PC3-MM2 大鼠模型中，以 75 $mg\cdot kg^{-1}$ 剂量给药显示出抗肿瘤效果且未引发 HSR[32]。值得注意的是，Ghosh 等[33]进一步研究证实，KU-174 能同时结合 HSP90 与共伴侣蛋白 AHA1，破坏 HSP90α-AHA1 相互作用进而抑制细胞迁移。

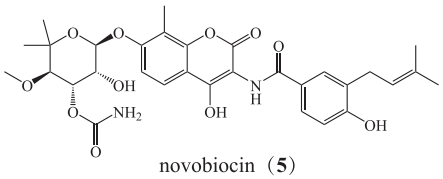
除新生霉素衍生物外，其他结构类型的 C 端抑制剂也不断涌现。经虚拟筛选获得的化合物 TVS-23，其优化衍生物 7I（**7**）在 MCF-7 乳腺癌和 SK-N-MC 尤文肉瘤细胞中均表现出显著的增殖抑制活性，其 $IC_{50}$ 可低至 1.4 $\mu mol\cdot L^{-1}$[34]。三嗪啶酰胺类抑制剂 5b（**8**）在斑马鱼白血病异种移植模型中显著降低癌细胞负荷，并可有效诱导断点簇区-阿贝尔白血病（T315I 突变）耐药白血病细胞凋亡[35]。HSP90 CTD 抑制剂凭借其不诱发 HSR、可克服耐药性及毒性较低的特点，展现出广阔的转化前景。未来的研究应侧重于探索亚型选择性抑制剂、优化先导化合物的成药性以及深入拓展其临床应用。

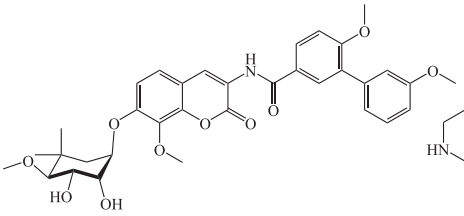

17-AAG（**1**）

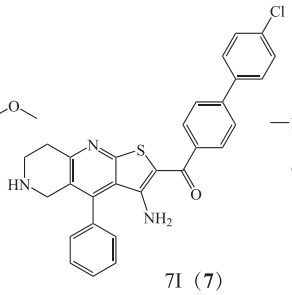

ganetespib（**2**）

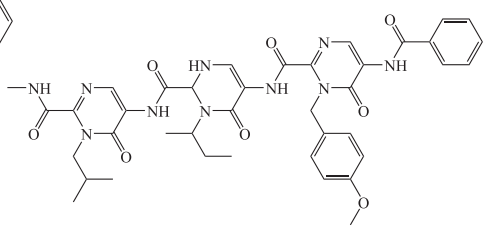

icapamespib（**3**）


SNX-2112（**4**）


novobiocin（**5**）

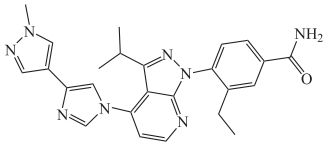

KU-174（**6**）

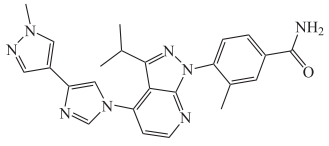

7l（**7**）

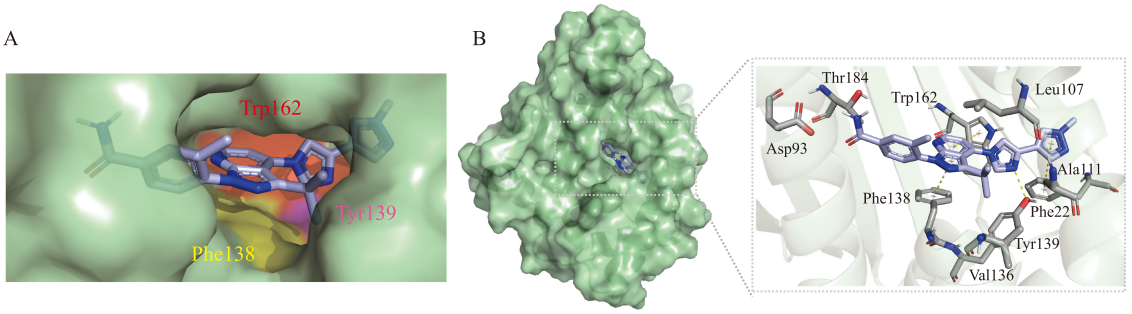

5b（**8**）

### 3.3 HSP90 亚型选择性抑制剂

HSP90 在哺乳动物细胞中的 4 种亚型高度同源，这为开发亚型特异性抑制剂带来了巨大挑战。随着结构生物学的发展和小分子-蛋白晶体结构研究的解析，基于亚型间细微差异的设计策略已成为可能，并推动了一系列选择性抑制剂的开发。其中，Pimitespib（**9**）是目前最具代表性的 HSP90α/β 选择性抑制剂，也是全球唯一获批临床的 HSP90 抑制剂（2022 年于日本获批用于治疗胃肠道间质瘤）。Pimitespib 类似物 16d（**10**）的 X 射线共晶结构（PDB ID: 5ZR3）揭示：其选择性源于酰胺基团与 HSP90α/β 的 NTDAsp93、Thr184 残基形成的关键氢键网络，以及其并咪唑侧链与 Phe138、Leu107、Trp162 等疏水残基的范德华力相互作用。C-3 位的异丙基填充了由 Ala111、Tyr139 和 Val136 形成的较小疏水口袋，该特征在此前的 HSP90 抑制剂中未见报道（图 2）。


pimitespib（**9**）


16d（**10**）




A：HSP90α结合口袋的分子表面表征；B：化合物**10**与HSP90α残基形成的氢键网络

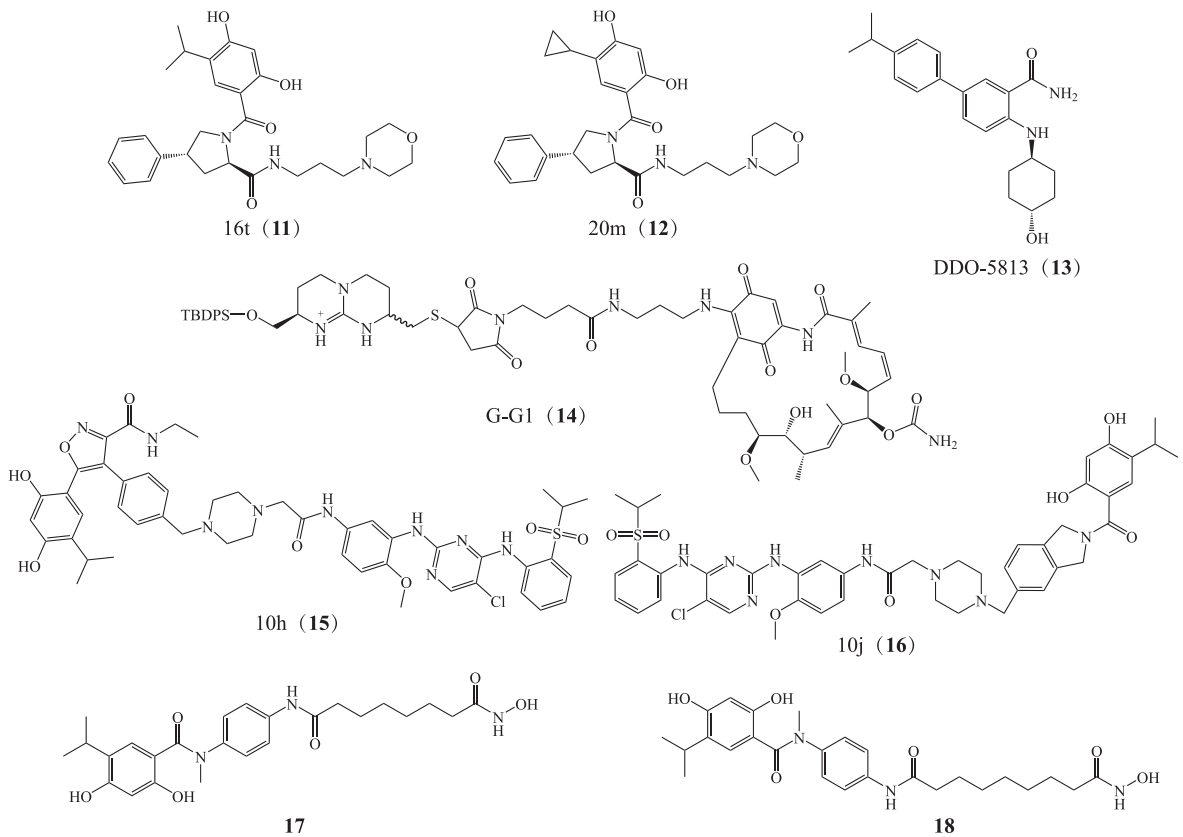
图2 化合物**10**与HSP90α的共晶结构

除 pimitespib 外，其他亚型选择性抑制剂也取得进展：手性脯氨酸衍生物化合物 16t（**11**）和 20m（**12**）通过计算机模拟设计，对 HSP90α 亚型表现出显著选择性，为新型结构抑制剂的开发提供了方向[36]。GRP94 选择性抑制剂 DDO-5813（**13**）通过在苯甲酰胺骨架上引入刚性疏水苯环，使之对 GRP94 的亲和力高于 HSP90α 上千倍[37]。TRAP1 抑制剂 G-G1（**14**）则利用其线粒体定位特点，通过将 17-AAG 与线粒体靶向基团（如三苯基磷）偶联，实现肿瘤细胞线粒体内的特异性富集，减少脱靶效应[38]。尽管这些进展有力推动了亚型选择性抑制剂的发展，但多数分子仍处于临床前研究阶段。未来亟需借助计算机辅助药物设计、化合物库重利用等策略，进一步优化先导化合物的选择性与药代动力学特性，加速其临床转化。

### 3.4 双靶点抑制剂

鉴于 HSP90 在肿瘤中通过垂直协同及旁路代偿发挥关键作用，其抑制剂在逆转靶向药物耐药性方面凸显重要治疗价值。例如，联合使用 HSP90 抑制剂与吉非替尼可协同阻断 PI3K/AKT 和鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma virus oncogene homolog，RAS）-快速加速纤维肉瘤（rapidly accelerated fibrosarcoma，RAF）-ERK 信号通路，显著增强抗肿瘤效应[39]。然而，联合治疗仍存在多重临床挑战：患者依从性降低、毒副作用叠加、复杂药代动力学行为以及高发的药物-药物相互作用风险。因此，开发兼具双重作用机制的单分子 HSP90 双靶点抑制剂，成为克服耐药的关键策略之一。

分子杂交策略作为设计 HSP90 双靶点抑制剂的主流方法之一，通过共价偶联 HSP90 抑制剂的药效团与另一靶点抑制剂的活性片段，构建兼具多重药理活性的单一分子。例如，研究者将 HSP90 抑制剂的关键药效团间苯二酚与间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）抑制剂的 2,4-二氨基嘧啶结构通过连接链共价连接，成功设计出 HSP90-ALK 双靶点抑制剂。其中，代表性化合物 10h（**15**）和 10j（**16**）在酶水平对 ALK 和 HSP90α 的 $IC_{50}$分别达 17.3/9.8 和 100/40 nmol·$L^{-1}$，尤其对 ALK 耐药突变体 L1196M 展现出显著抑制活性[40]。类似地，基于 HSP90 抑制剂间苯二酚和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）抑制剂伏立诺他构建的 HSP90-HDAC 双靶点抑制剂化合物 **17** 和化合物 **18**，不仅对 HDAC 和 HSP90α 产生强效抑制，还能以剂量依赖性方式下调 H1975 细胞中 PD-L1 的表达水平[41]。




### 3.5 靶向 HSP90-共伴侣蛋白相互作用

近年研究发现，分子伴侣系统功能紊乱与癌症、自身免疫疾病、炎症、感染性疾病及神经退行性疾病的发生发展密切相关，已成为极具潜力的药物研

发靶标群。通过深入解析 HSP90 与其伴侣蛋白的相互作用机制及结合位点，靶向共伴侣蛋白与 HSP90 之间的蛋白-蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）、干扰共伴侣蛋白对分子伴侣循环的调控，已发展为创新药物设计策略。该策略不仅可避免强烈抑制 HSP90 的 ATP 口袋而引发客户蛋白相关的毒副作用，同时能得益于各共伴侣蛋白对不同底物蛋白的特异性，实现对高表达特定客户蛋白的疾病实施精准治疗。

CDC37 是 HSP90 最重要的共伴侣蛋白之一，在多种癌症中，CDC37 表达显著上调，且与肿瘤细胞增殖、存活及耐药性密切相关。早期从雷公藤根提取的天然产物 Celastrol（**19**）被证实可破坏 HSP90-CDC37 相互作用[42]（见图 3）。Wang 等[43]对 HSP90-CDC37 PPI 抑制剂开展了系统性研究。他们报道的首创小分子抑制剂 DDO-5936（**20**）通过结合 HSP90 N 端 Glu47 附近的全新位点，经分子动力学模拟及关键残基突变验证，证实其可特异性破坏 HSP90-CDC37 相互作用。2025 年披露的 DDO-6079（**21**）则靶向 CDC37 中间结构域的变构位点，通过变构调控同时协同抑制 HSP90-CDC37 与 CDC37-CDK4/6 伴侣复合物，恢复了耐药细胞对 CDK4/6 抑制剂的敏感性[29]。

AHA1 是 HSP90 ATP 酶活性的关键调节因子，通过结合 HSP90 的 MD 和 NTD 结构域，促进 HSP90 的 ATP 水解活性并驱动其构象变化。AHA1 在多种癌症中过度表达，与肿瘤进展及不良预后密切相关。本课题组研究证实，KU-177（**22**）能够特异性结合 AHA1 并破坏 HSP90-AHA1 PPI，从而逆转由 AHA1 过表达引发的蛋白酶体抑制剂耐药[44]。基于荧光共振能量转移（fluorescence resonance energy transfer，FRET）的筛选发现，HAM-1（**23**）以 24 μmol·L$^{-1}$ 的亲和力结合于 HSP90 的 NTD 结构域，通过抑制 ATP 水解选择性干扰 HSP90-AHA1 PPI[45]。

p23 蛋白的核心功能在于稳定 HSP90 的封闭构象并抑制其 ATP 酶活性，从而延长 HSP90 与客户蛋白的结合时间，促进客户蛋白成熟。该蛋白在多种癌症中的过度表达与激素治疗耐药性密切相关[46]。葛杜宁（**24**）、葫芦素 D（**25**）和表没食子儿茶素没食子酸酯（**26**）[47]等天然产物已被证实可干扰 HSP90-p23 复合物的形成。分子伴侣组织者 HSP70/HSP90 组织蛋白 1（HSP70/HSP90 organizing protein 1，HOP1）则充当桥梁分子，通过其 TPR 结构域同时识别 HSP70 和 HSP90 C 端的 MEEVD 基序，在分子伴侣循环起始阶段介导客户蛋白从 HSP70 向 HSP90 系统的转移。化合物 7-氮杂蝶啶（**27**）能以纳摩尔级亲和力结合 HOP 的 TPR2A 结构域，显著降低人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）等 HSP90 客户蛋白水平且不引发 HSR，展现出优异的安全性前景[48]。尽管多数分子尚处于发现阶段，未来随着对 HSP90-共伴侣蛋白互作机制的深入解析及药物开发技术的进步，分子伴侣抑制剂有望为多种疾病提供更加精准个体化的治疗策略。

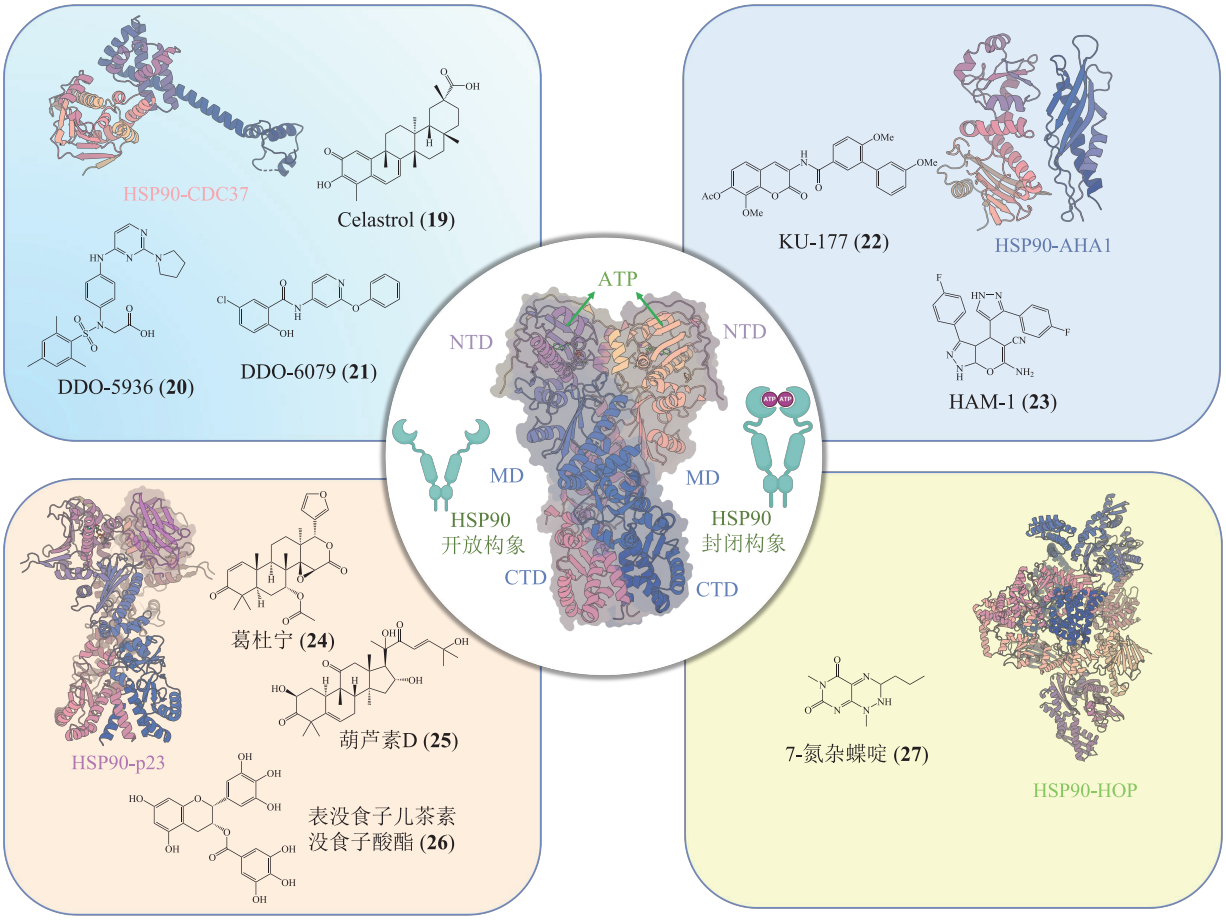
### 3.6 分子伴侣保留效应药物缀合物

分子伴侣保留效应药物缀合物（chaperone retention effect drug conjugate，CREDC）是一种新兴的靶向治疗策略，其核心机制是利用肿瘤细胞高表达的 HSP90 伴侣蛋白作为递送载体，实现化疗药物在肿瘤组织中的特异性富集[49]。在针对 MV4-11 白血病细胞的研究中，研究人员以拓扑异构酶抑制剂伊立替康作为荷载，通过系统优化连接子的长度及可裂解性，设计出系列 CREDC 化合物。其中多数化合物在体外实验中于纳摩尔浓度下即表现出显著抗增殖活性，充分验证了 CREDC 策略的可行性。

### 3.7 分子伴侣介导的蛋白质降解剂

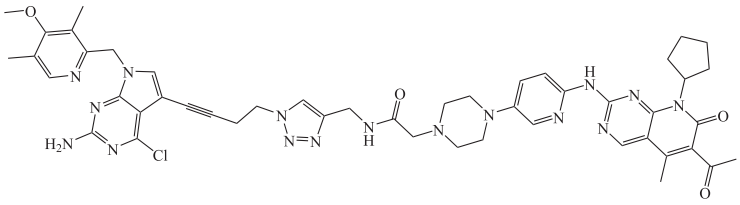
在靶向蛋白降解领域，除广为人知的蛋白水解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimera，PROTAC）技术外，分子伴侣介导的蛋白降解剂（chaperone-mediated protein degradation，CHAMP）和 HSP90 介导的靶向嵌合体（heat shock protein 90-mediated targeting chimeras，HEMTAC）正崛起为 2 种极具前景的新策略。

相较于传统 PROTAC 技术，CHAMP 摆脱了对单一特定 E3 连接酶的依赖，有望克服基于传统 E3 泛素连接酶 cereblon（CRBN）或 VHL 蛋白的 PROTAC 可能引发的耐药性问题。研究显示，CHAMP 分子（如 RNK05047）在临床前研究中已展现出优异的血脑屏障穿透能力与显著的肿瘤抑制效果[11]。针对 CDK4/6 设计的 HEMTAC 分子（如化合物 **28**），在 B16F10 黑色素瘤细胞中表现出高效的降解能力，对 CDK4 和 CDK6 的半数降解浓度（half-maximal degradation concentration，$DC_{50}$）分别达到 26 和 19 nmol·L$^{-1}$，最大降解率（maximum degradation，$D_{max}$）高达 88% 和 92%[50]。在动物模型中，化合物 **28** 也显著抑制了肿瘤生长，且未观察到明显毒性，其抗增殖活性（$IC_{50}$ = 0.112 μmol·L$^{-1}$）远优于单一 CDK4/6 抑制剂帕博西尼（$IC_{50}$ > 10 μmol·L$^{-1}$）。当前这些技术仍处于发展的早期阶段，其成药性、药代动力学特性及长期安全性尚需通过后续研究进行全面验证。




HSP90：热休克蛋白90；NTD：N端结构域；MD：中间结构域；CTD：C端结构域；ATP：腺苷三磷酸；HOP：HSP90组织蛋白

图3 分子伴侣抑制剂分类及代表分子化学结构



28

## 4 结语与展望

肿瘤治疗耐药性的本质是癌细胞在进化压力下的动态适应过程，而 HSP90 在此过程中充当“核心枢纽”角色。本文系统论证 HSP90 通过多维度机制驱动耐药：既通过稳定突变型激酶、转录因子及修复蛋白维持致癌信号，又通过调控免疫微环境和代谢重编程协助肿瘤逃逸治疗压力。尤为关键的是，肿瘤中 HSP90 与共伴侣蛋白的相互作用通过稳定致癌客户蛋白，共同维持肿瘤恶性增殖和治疗抵抗。传统 NTD ATP 竞争性抑制剂虽能广谱降解客户蛋白，却因触发 HSR 和剂量限制毒性阻碍临床转化。近年来兴起的精准靶向策略，包括 CTD 抑制剂、亚型选择性抑制剂、降解剂及靶向 HSP90-共伴侣相互作用的小分子，通过规避 HSR、增强肿瘤选择性、协同抑制多重通路，为克服耐药开辟新路径。

未来 HSP90 靶向治疗需从“广谱抑制”转向“精准调控”：运用基于结构的药物设计和人工智能辅助分子生成，开发针对特定 HSP90-共伴侣复合物的变构抑制剂或分子胶降解剂，实现对特定客户蛋白群的选择性调控，规避全局抑制的毒性风险。其次应进一步加强对耐药机制的理解：借助多组学技术追踪治疗压力下 HSP90 客户蛋白谱的表达水平，鉴定新型耐药依赖蛋白，为联合用药提供新靶标。此外，新型递送系统可优化 HSP90 抑制剂的肿瘤蓄积与释放动力学，而将其与免疫治疗、细胞治疗或

表观调控剂联用，有望通过重塑 TME 协同逆转耐药。总之，靶向 HSP90 及其共伴侣网络是逆转肿瘤耐药的重要方向，尽管挑战尚存，随着机制认知的进一步深化与药物研发新技术的应用，新一代 HSP90 靶向药物，有望为克服肿瘤耐药提供更高效、更安全的解决方案，最终改善癌症患者预后。

## [ 参考文献 ]


[1] Cohen P, Cross D, Jänne P A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7): 551−569.

[2] Cao Y, Yu T, Zhu Z, *et al*. Exploring the landscape of post-translational modification in drug discovery[J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 265: 108749.

[3] Wu Q, Qian W, Sun X, *et al*. Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 143.

[4] Zhong L, Li Y, Xiong L, *et al*. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 201.

[5] Wei J R, Lu M Y, Wei T H, *et al*. Overcoming cancer therapy resistance: from drug innovation to therapeutics[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81: 101229.

[6] Zha C, Song J, Wan M, *et al*. Recent advances in CAR-T therapy for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2024, 15: 20406207241263489.

[7] Huang A C, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 660−670.

[8] Ely Z A, Kulstad Z J, Gunaydin G, *et al*. Pancreatic cancer-restricted cryptic antigens are targets for T cell recognition[J]. *Science*, 2025, 388(6747): eadk3487.

[9] Zhang J, Huang D, Saw P E, *et al*. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(7): 523−545.

[10] Wardell C M, Boardman D A, Levings M K. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(2): 93−111.

[11] Gu J, He Y, He C, *et al*. Advances in the structures, mechanisms and targeting of molecular chaperones[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 84.

[12] 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.

[13] 杨雪，赵军. *EGFR* 外显子 20 插入突变阳性 NSCLC 治疗的临床研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022, (25): 337−350.

[14] He Y, Xu W, Xiao Y T, *et al*. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 198.

[15] Lee Y R, Chen M, Pandolfi P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 547−562.

[16] Modest D P, Fakih M, Salvatore L, *et al*. Health-related quality of life in patients with $KRAS^{G12C}$-mutated chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with sotorasib plus panitumumab or standard of care (CodeBreaK 300): results from a phase 3, randomised clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(9): 1240−1251.

[17] Canon J, Rex K, Saiki A Y, *et al*. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217−223.

[18] Awad M M, Liu S, Rybkin I I, *et al*. Acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (25): 2382−2393.

[19] Isermann T, Sers C, Der C J, *et al*. KRAS inhibitors: resistance drivers and combinatorial strategies[J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(2): 91−116.

[20] Pulido I, Luan Q, Pastor-Puente S, *et al*. Chaperone directed heterobifunctional molecules circumvent $KRAS^{G12C}$ inhibitor resistance[J]. *Cancer Lett*, 2025, 622: 217691.

[21] Vesely M D, Zhang T, Chen L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 45−74.

[22] Tsuge A, Watanabe S, Kawazoe A, *et al*. The HSP90 inhibitor pimitespib targets regulatory T cells in the tumor micro-environment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2025, 13(2): 273−285.

[23] Kawazoe A, Itahashi K, Yamamoto N, *et al*. TAS-116 (pimitespib), an oral HSP90 inhibitor, in combination with nivolumab in patients with colorectal cancer and other solid tumors: an open-label, dose-finding, and expansion phase ib trial (EPOC1704) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(24): 6709−6715.

[24] Hong L, Tanaka M, Yasui M, *et al*. HSP90 promotes tumor associated macrophage differentiation during triple-negative breast cancer progression[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22541.

[25] Johnson D E, Burtness B, Leemans C R, *et al*. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 92.

[26] Liu X, Harbison R A, Varvares M A, *et al*. Immunotherapeutic strategies in head and neck cancer: challenges and opportunities[J]. *J Clin Investig*, 2025, 135(8): e188128.

[27] Chen F, Tang C, Yang F, *et al*. HSP90 inhibition suppresses tumor glycolytic flux to potentiate the therapeutic efficacy of radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(8): eadk3663.

[28] Sui Y, Shen Z, Pan R, *et al*. AHSA1-HSP90AA1 complex stabilized IFI6 and TGFB1 promotes mitochondrial stability and EMT in EGFR-mutated lung adenocarcinoma under Osimertinib pressure[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 298.

[29] Zhang L, Liu W, Zheng Z, *et al*. Allosteric CDC37 inhibitor disrupts chaperone complex to block CDK4/6 maturation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(2): e202413618.

[30] Wang L, Xu X, Jiang Z, *et al*. Modulation of protein fate decision by small molecules: targeting molecular chaperone machinery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(10): 1904−1925.

[31] Singh M K, Shin Y, Ju S, *et al*. Heat shock response and heat shock proteins: current understanding and future opportunities in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4209.
[32] Eskew J D, Sadikot T, Morales P, *et al*. Development and characterization of a novel C-terminal inhibitor of Hsp90 in androgen dependent and independent prostate cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 468.
[33] Ghosh S, Shinogle H E, Garg G, *et al*. Hsp90 C-terminal inhibitors exhibit antimigratory activity by disrupting the Hsp90α/Aha1 complex in PC3-MM2 cells[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(2): 577−590.
[34] Zajec Ž, Dernovšek J, Gobec M, *et al*. In silico discovery and optimisation of a novel structural class of Hsp90 C-terminal domain inhibitors[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 884.
[35] Bhatia S, Spanier L, Bickel D, *et al*. Development of a first-in-class small-molecule inhibitor of the C-terminal Hsp90 dimerization[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(5): 636−655.
[36] Zhang C, Cui S, Mu J, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of chiral-proline derivatives as novel HSP90 inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2025, 16(2): 301−310.
[37] Jiang F, Guo A P, Xu J C, *et al*. Discovery of a potent GRP94 selective inhibitor with anti-inflammatory efficacy in a mouse model of ulcerative colitis[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(21): 9513−9533.
[38] Kang B H, Plescia J, Song H Y, *et al*. Combinatorial drug design targeting multiple cancer signaling networks controlled by mitochondrial Hsp90[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3): 454−464.
[39] Wang L, Fan Y, Mei H, *et al*. Novel Hsp90 inhibitor C086 potently inhibits non-small cell lung cancer cells as a single agent or in combination with gefitinib[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8937−8945.
[40] Geng K, Liu H, Song Z, *et al*. Design, synthesis and pharmacological evaluation of ALK and Hsp90 dual inhibitors bearing resorcinol and 2, 4-diaminopyrimidine motifs[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 152: 76−86.
[41] Mehndiratta S, Lin M H, Wu Y W, *et al*. *N*-alkyl-hydroxybenzoyl anilide hydroxamates as dual inhibitors of HDAC and HSP90, downregulating IFN-γ induced PD-L1 expression[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 199: 112406.
[42] Liao W, Dong A, Hafeez F, *et al*. Celastrol protected the MPTP-injected mice Parkinson's disease model *via* redox regulation of CDC37[J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157067.
[43] Wang L, Zhang L, Li L, *et al*. Small-molecule inhibitor targeting the Hsp90-Cdc37 protein-protein interaction in colorectal cancer[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(9): eaax2277.
[44] Gu C, Wang Y, Zhang L, *et al*. AHSA1 is a promising therapeutic target for cellular proliferation and proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 11.
[45] Stiegler S C, Rübbelke M, Korotkov V S, *et al*. A chemical compound inhibiting the Aha1-Hsp90 chaperone complex[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(41): 17073−17083.
[46] Dean M E, Johnson J L. Human Hsp90 cochaperones: perspectives on tissue-specific expression and identification of cochaperones with similar *in vivo* functions[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(1): 3−13.
[47] Hall J A, Seedarala S, Rice N, *et al*. Cucurbitacin D is a disruptor of the HSP90 chaperone machinery[J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 873−879.
[48] Yi F, Regan L. A novel class of small molecule inhibitors of Hsp90[J]. *ACS Chem Biol*, 2008, 3(10): 645-654.
[49] Yin W, Ying W W, Paul F K, *et al*. Methods and compositions for targeted protein degradation: WO2024199473A1[P]. 2024-10-03.
[50] Li Z, Ma S, Zhang L, *et al*. Targeted protein degradation induced by HEMTACs based on HSP90[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 733−751.



**[专家介绍] 杨烨**：博士，教授，博士生导师，现任南京中医药大学科技处处长。先后入选江苏省特聘教授、国家级青年人才项目、江苏省“双创团队”领军人才、江苏省“333工程”第二层次培养对象、江苏省“双创人才”、江苏省“六大人才高峰”A类高层次人才培养对象、南京中医药大学A类特聘教授。荣获江苏省杰出青年基金和第十五届江苏省青年科技奖暨“十大青年科技之星”等人才类项目称号。兼任中国药理学会生化与分子药理学专委员会副秘书长、中国药理学会生化与分子药理学专委员会青年副主任委员、中国抗癌协会中西医整合肿瘤专业委员会常务理事、中国老年学和老年医学学会老年病学分会血液学专家委员副主任委员等。从事多发性骨髓瘤靶标发现与干预研究，研究成果发表在*Cancer Cell*，*Mol Cancer*，*Blood*，*STTT*，*Leukemia*，*Cancer Res*等国际知名期刊上。主持国家自然科学基金项目（含重大专项项目）、国家重点研发计划子课题等国家、省部级项目20余项。迄今，共发表SCI科研论文100余篇，总影响因子近600，获得国家发明专利授权9项。



**[专家介绍] 顾春艳**：博士，教授，博士生导师，南京中医药大学病理学与病理生理学系主任。美国犹他大学医学院、爱荷华大学医学院博士后；江苏省“六大人才高峰”创新团队带头人；江苏省优秀青年科学基金获得者；江苏省“333高层次人才培养工程”中青年科学技术带头人；江苏省“双创计划”团队项目核心成员等。担任*STTT*，*Mol Cancer*，*APSB*，*Adv Sci*，*Br J of Pharmacol*等学术杂志审稿人。主要从事恶性肿瘤的发病机制与药物靶点发现研究，主持国家自然科学基金项目6项、江苏省“六大人才高峰”创新团队项目1项、江苏省自然科学基金项目2项、山东省自然科学基金创新发展联合基金1项、江苏省方剂高技术研究重点实验室重点项目1项，参与江苏省“双创计划”团队项目1项；发表SCI论文逾50篇，累计影响因子逾500；获得国家发明专利授权8项；获得2023年江苏省高等学校科学技术研究成果一等奖及2024年南京中医药科学技术奖一等奖；获得江苏省研究生教育改革成果优秀奖等。

（责任编辑：姚思卉）