

衰老、慢性应激与免疫细胞热休克蛋白 70 反应抑制

王玮文 邵枫 刘美 林文娟

自然衰老和慢性应激都能导致免疫细胞对环境刺激的抵抗力降低。衰老和慢性应激影响免疫细胞功能的分子机制目前还不清楚。热休克蛋白(HSP)是一类在所有原核细胞和真核细胞中均有表达的高度保守的蛋白质。研究表明,HSP反应是细胞维持正常功能,对抗应激性损伤的基本保护性机制之一。在HSP家族中,热休克蛋白70(HSP70)对应激条件最敏感,且被认为是功能最重要的一类热休克蛋白^[1]。本文综述衰老和慢性应激对免疫细胞HSP70表达的抑制作用及其调节机制。

一、热休克蛋白70的细胞保护作用

研究证实,HSP70通过“分子伴侣”作用广泛参与细胞周期控制、分化和凋亡等生理功能的调节,如促进新生多肽链的正确折叠,转运和组装,调节受体结合力或酶活性,以及变性蛋白质的修复、清除等^[2]。

此外,HSP70在对抗应激诱导的细胞损伤和细胞凋亡中发挥着重要的保护作用。既往研究一致发现,在各种应激条件下,表达高水平HSP70的细胞形态上保持完好并且具有活力,而表达水平低或未表达HSP70的细胞功能则严重受损,甚至死亡^[3,5]。预先适度应激刺激(如适度热刺激、缺血、缺氧、辐射等)诱发细胞明显表达HSP70,能够增强细胞对随后的伤害性刺激产生耐受或适应现象,细胞存活率明显提高,称为“获得性/条件化应激耐受”^[6,7]。进一步通过药物和基因技术(如基因敲除或基因转染)选择性地增加或降低细胞HSP70表达的方法已经证实,细胞的这种应激耐受作用是HSP70依赖的。转染HSP70的细胞能对抗多种应激和凋亡剂诱导的细胞凋亡^[8]。持续高表达HSP70的转基因小鼠细胞对缺血损伤具有抵抗能力^[9]。反之,HSP70基因敲除或HSP70抑制剂抑制则明显减弱或取消细胞的应激耐受能力。例如,给纤维瘤微注射抗HSP70抗体抑制HSP70合成导致细胞对亚致死性温度敏感性增加^[10]。研究还发现,HSP70主要通过抑制凋亡级联反应通路的上游过程,如Capase3, JNK和P38MAPK激酶的活性发挥抗凋亡作用^[11]。

这些研究充分证明,在受到刺激时,细胞HSP70反应的速度和强度是细胞生理功能及抗应激能力良好的重要生物学标志。

二、衰老与免疫细胞HSP70反应抑制

在自然衰老过程中免疫细胞功能及其对各种应激刺激的抵抗力都逐步减弱,这与老年群体中癌症和各种感染疾病的易感性增加有密切关系。由于HSP70在维护细胞正常功能和对抗应激损害中的重要作用,免疫细胞HSP70反应在老化过程中的变化引起了广泛的关注。

人类研究和动物研究都表明,在生理状态下,外周血单核细胞和淋巴细胞的HSP70水平呈年龄相关的降低。例如,85

岁年龄组健康个体的HSP70阳性淋巴细胞和粒细胞的百分比均明显低于25岁年龄组,且与年龄负相关。而且,65岁和85岁年龄组的单核细胞HSP70表达水平也明显低于25岁年龄组^[12]。此外,随着年龄增加,各种应激刺激诱导的免疫细胞HSP70产生也减少。例如,在相同的热应激条件下,老年大鼠和老年恒河猴外周血淋巴细胞的凋亡率明显高于青年个体,而HSP70产生的阳性细胞百分率和表达水平明显低于青年个体,且二者之间存在明显的负相关关系^[13]。老年大鼠(20~22个月)的脾脏免疫细胞对各种刺激的HSP70反应(HSP70mRNA水平和HSP70表达水平)与青年大鼠(4~8个月)相比也明显降低,而细胞凋亡率则显著增加^[14]。

研究还发现,只有青年供体的细胞具有HSP70依赖的“获得性/条件化应激耐受”的保护作用,老年供体细胞则缺乏这种保护作用。例如,温和热刺激诱导青年供体细胞的HSP70表达明显增加,而老年供体细胞应激后则缺乏、甚至没有明显的HSP合成。而采用转基因方法增加HSP70表达后,衰老细胞对相同伤害性应激的耐受反应明显恢复,细胞凋亡率显著降低^[15,16]。这些研究表明,HSP70反应的减弱是衰老细胞应激抵抗能力和耐受能力丧失的主要原因。

参与年龄相关的热休克反应调节的分子机制还不清楚。细胞胞浆中热休克蛋白转录因子(heat shock factor,HSF)活化,并与胞核内的热休克蛋白基因“启动子”-热休克元件(heat shock Element,HSE)结合是启动HSP70转录和翻译过程的关键步骤。HSF家族包括HSF1-4 4个亚型。对哺乳动物而言,HSF1参与调节热应激诱导的细胞HSP70转录过程。一些研究发现,经热休克的老年大鼠和青年大鼠肝和脾细胞中HSF1蛋白含量是类似的,但老年大鼠脾和肝细胞提取物与HSE结合率与青年大鼠相比降低约50%。因此年龄相关的热诱导的HSP70合成降低可能发生在转录水平,是由于HSF1与HSE的结合能力减弱所致^[14]。

总的来说,上述研究一致发现,在相同的刺激下,衰老细胞的HSP70应激反应延迟,HSP70表达峰值减少,表明衰老细胞的HSP70保护作用受到破坏,可能是造成老化过程中免疫细胞功能损害和对刺激的耐受能力下降的途径之一。

三、慢性应激与免疫细胞HSP70反应抑制

多项研究表明慢性应激抑制细胞的HSP70反应。例如,电磁辐射(EMF)是一种常见的环境刺激。鸡胚胎受到慢性和高频的电磁辐射(连续4d,每天30或60min)后,对随后的UV射线或乏氧应激的抵抗能力减弱,死亡率明显升高且HSP70表达水平降低^[17]。采用其他类型的应激刺激,研究得到了一致的发现。例如,10⁻⁷M浓度的维生素A处置8d后细胞HSP70反应明显降低^[18];20h乏氧应激后表皮细胞HSP70蛋白和mRNA水平与正常发育的大鼠相比显著降低^[19];慢性(1个月)重金属镉接触减弱细胞HSP70诱导水平^[20];6周慢性酒精摄入的小鼠中脑萎缩和认知功能受损,同时其神经细胞HSP70mRNA水平与控制组相比也明显降低^[21]。

慢性应激与抑郁症的发生密切相关^[22]。研究发现,重症抑郁患者外周血单个核细胞的HSP70-1基因mRNA162base缺

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30500158;30670708)

作者单位:100101 北京,中科院心理研究所心理健康重点实验室(王玮文、林文娟);北京大学心理学系(邵枫、刘美)

通讯作者:林文娟,Email:Linwj@psych.ac.cn

乏^[23,24]。另一项相关的研究也发现,慢性应激诱导抑郁行为的大鼠急性强迫游泳应激后,海马 CA3 区和齿状回内 HSP70 的表达较对照组显著降低,表明慢性应激使海马神经细胞对急性应激的 HSP70 反应抑制,对细胞的应激保护作用减弱,这与重症抑郁患者海马细胞凋亡增加、体积萎缩的症状是一致的^[25]。最近,彭敏等综述了 HSP70 对中枢神经元和突触可塑性的保护作用^[26]。

此外,一项研究发现,发生于个体生命早期的慢性应激可能长期抑制细胞的 HSP70 反应。例如,胎儿期受到慢性缺氧应激的幼鼠成年后对热应激的 HSP70 反应改变。成年大鼠在受到温和热应激 24 小时后,剥离心脏进行 30 分钟缺血/再灌注测试,结果发现,尽管正常对照组和早期慢性应激组大鼠的体质量和心脏重量没有差别,但热应激后控制组大鼠缺血心肌细胞的损伤和功能恢复均显著好于出生前应激大鼠。同时,热应激显著增加控制组大鼠心肌细胞的 HSP70 水平,而出生前应激大鼠心肌细胞则缺乏明显的 HSP70 反应,提示出生前慢性应激降低大鼠心肌细胞对缺血性损伤的耐受能力可能与其减弱细胞的 HSP70 保护性反应有关^[27]。

综上所述,慢性应激可能通过抑制 HSP70 保护作用的途径导致免疫细胞对继发性损害的易感性增加。

四、运动对免疫细胞 HSP70 反应的改善作用

运动是常用的延缓衰老、减轻应激、增强免疫功能的有效手段。研究表明,长期运动能够影响 HSP70 基础表达,使得应激诱导的细胞 HSP70 反应更快、表达峰值水平更高。因此,HSP70 可能是长期运动增强细胞对各种刺激的抵抗能力的重要介导因素之一。

一项研究测定了长期运动对不同年龄组(G25、G65 和 G85 组)的健康个体在生理状态和不同强度踏板运动后白细胞 HSP70 反应的影响。结果表明,长期运动和缺乏运动的老年人(G65 和 G85)的 HSP70 阳性细胞比均低于青年人(G25),且 G65 的 HSP70 阳性细胞比高于 G85,表明长期体育锻炼并不足以对抗衰老所致 HSP70 表达减少的作用。但是,在应激条件下,长期运动老年人的单核细胞和淋巴细胞的 HSP70 阳性细胞比和表达水平明显升高,在极限踏板运动后达到与年轻人的类似的 HSP70 表达水平,表明长期体育锻炼有助于保持衰老白细胞的 HSP70 应激反应能力^[12,28]。

在年龄相当的健康群体中,长跑运动员与缺乏运动者相比其白细胞在体外热休克时 HSP70 诱导表达更快、水平更高^[29]。一项动物实验研究比较了长期运动对受到不可逃避的电击和力竭运动应激的大鼠中枢、外周组织和免疫组织 HSP70 反应的影响。尽管在有自由转轮的笼中饲养的运动大鼠和在固定转轮的笼中饲养的安静大鼠应激后血清皮质酮水平都升高。但是,在不可逃避的电击和力竭运动后,长期运动的大鼠在背侧迷走,前额叶皮质,海马,垂体,肾上腺,肝,脾,肠系膜淋巴结和心脏的 HSP70 表达水平均明显高于对照组大鼠。此外,活动的大鼠在不可逃避电击后淋巴细胞 HSP70 的诱导合成与对照组大鼠相比更快,峰值水平更高^[30]。

这些结果表明,长期运动可能通过增强免疫细胞的 HSP70 反应的途径,增强细胞的应激抵抗能力。

五、热休克蛋白 70 反应的神经内分泌和免疫调节

下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA 轴)和交感神经系统(SNS)是应激激活的主要神经内分泌系统。HPA 轴和 SNS 及其释放的终产物糖皮质激素(GC)和去甲肾上腺素(NE)的免疫调节作用早已得到证实。研究表明,去甲肾上腺素和糖皮质

激素可以调节细胞的 HSP70 表达。例如,NE 或 α -去甲肾上腺素能受体激动剂 phenylephrine (PE) 诱导免疫细胞表达 HSP70,而 β -肾上腺素能受体激动剂则没有该作用。进一步, α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂和 HSP70 蛋白合成抑制剂取消去甲肾上腺素诱导的大鼠细胞 HSP70 表达,表明去甲肾上腺素上调 HSP70 表达的作用可能通过 α_1 -肾上腺素能受体介导^[31]。另外,HSP70 能够直接与细胞胞浆糖皮质激素受体(GR)相互作用,形成糖皮质激素受体-HSP 复合体。应激导致 GC 释放增加。GC 与细胞内的受体结合,促使与受体结合的 HSP70 释放,从而产生细胞保护作用^[11]。Martin 及同事考察了年龄对大鼠细胞糖皮质激素与受体结合反应的影响及其与热休克蛋白合成的关系。结果表明,衰老动物细胞胞浆未与胞核 GR 复合体结合的 3H-地塞米松浓度明显高于青年大鼠,同时热休克蛋白转录因子反应明显降低,表明老化过程中 HSP70 反应减弱可能与糖皮质激素异常有关^[32]。上述证据表明,神经内分泌反应与 HSP70 反应间存在结构和功能上的联系。但是这些激素通过何种途径调节衰老和慢性应激诱发的 HSP70 反应抑制尚不清楚。

免疫因子起着重要的免疫细胞功能调节作用。几项研究探讨促炎性细胞因子(主要包括 IL-1、IL-6 和 TNF- α)和 HSP 表达间的关系。尤其是 TNF- α 促发细胞凋亡而 HSP70 抗细胞凋亡的相互拮抗的作用引起一些研究的关注。研究表明,TNF- α 与 HSP70 反应间存在相互影响。例如,42 度热应激诱发血清 TNF- α 水平升高,单核细胞凋亡率增加,且细胞 HSP70 水平与血清 TNF- α 水平负相关,提示 TNF- α 促发细胞凋亡的作用与 HSP70 不表达或表达减少相关。当用药物阻断 TNF-1 受体则完全取消上述作用,而 TNF-2 受体阻断则无效,表明 TNF-R1 介导 TNF- α 的 HSP70 合成抑制作用。反过来,当通过预先热应激增加 HSP70 表达又可以增强细胞抵抗 TNF 诱发的凋亡作用^[33],表明 TNF- α 和 HSP70 在细胞凋亡中的相互拮抗作用。进一步的研究发现,胞内信号传导分子蛋白激酶 C- α (PKC α)可能参与介导 TNF- α 与 HSP70 间的相互作用。TNF 诱导的 HSP70 表达抑制和细胞凋亡与 PKC 蛋白表达降低相关。PKC α 反义技术阻断 PKC α 合成取消了热处置诱发的细胞 HSP70 保护作用,HSP70 表达显著降低。这些结果表明,PKC α 参与介导 HSP70 抗 TNF- α 诱导的细胞凋亡作用^[34]。老化伴随免疫细胞 HSP70 应激反应能力的下降。有关年龄和炎症细胞因子与外周血单个核细胞 HSP70 表达的研究发现,随着年龄增长,循环 TNF 和 IL-6 水平逐渐升高,而单核细胞和淋巴细胞 HSP70 水平逐渐降低,二者呈现负相关关系,提示年龄相关的 HSP70 反应抑制可能与高水平的细胞因子有关^[35]。此外,临床抑郁症研究资料表明,抑郁患者体内高水平表达促炎性细胞因子(主要包括 IL-1、IL-6 和 TNF- α)^[36],而重症抑郁患者免疫细胞 HSP70-1 基因 mRNA162base 缺乏^[23,24]。这些都表明,体内促炎性细胞因子水平升高可能参与调节老化和慢性应激抑制免疫细胞 HSP70 反应的作用。

六、小结

综上所述,HSP70 通过“分子伴侣”作用在保持细胞正常功能,对抗应激诱导的细胞损伤和细胞凋亡中发挥着重要的作用。衰老和慢性应激都能够降低免疫细胞的 HSP70 反应,进而损害其细胞保护作用。下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和交感神经系统及免疫调节因子参与调节免疫细胞 HSP70 反应。

由于热休克反应是从细菌到人类共有的高度保守的细胞保护性机制。因此,深入研究在衰老和慢性应激对免疫细胞

HSP70 反应的影响,对了解衰老、慢性应激所致免疫细胞功能异常的复杂分子机制,寻找新的抗免疫损伤的药物具有重要的意义。

参 考 文 献

- Kiang JG, Tsokos G. Heat Shock Protein 70 kDa; Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology. Pharmacol Ther, 1998, 80 :183-201.
- Kwak H, Jun C, Pae H, et al. The Role of Inducible 70-kDa Heat Shock Protein in Cell Cycle Control, Differentiation, and Apoptotic Cell Death of the Human Myeloid Leukemic HL-60 Cells. Cellular Immunology, 1998, 187;1-12.
- Caminsi A, Diez-fernandez C, Prieto P. Cell Expression of Heat Shock Proteins in Dog Neutrophils after Oxidative Stress. Toxicology in Vitro, 1999, 13: 437-443.
- Morita K, Saito T, Ohta M, et al. Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes. Neuroscience Letters, 2005, 381: 57-62.
- Oehler R, Pusch E, Zellner M, et al. Cell type-specific variations in the induction of hsp70 in human leukocytes by feverlike whole body hyperthermia. Cell Stress Chaperones, 2001, 6:306-15.
- Pespeni M, Hodnett M, Pittet JF. In vivo stress preconditioning. Methods, 2005, 35: 158-164.
- Kregel KC. Molecular Biology of Thermoregulation. J Appl Physiol, 2002, 92: 2177-2186.
- Somji S, Todd JH, Sens MA, et al. Expression of the constitutive and inducible forms of heat shock protein 70 in human proximal tubule cells exposed to heat, sodium arsenite, and CdCl₂. Environ Health Perspect, 1999, 107: 887-893.
- Tolson JK, Roberts SM. Manipulating heat shock protein expression in laboratory animals. Methods, 2005, 35: 149-157.
- Tanabe M, Kawazoe Y, Takeda S, et al. Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. The EMBO Journal, 1998, 17: 1750-1758.
- Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, et al. Heat Shock Proteins: Endogenous Modulators of Apoptotic Cell Death. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2001, 286: 433-442.
- Njemini R, Demanet C, Lambert M, et al. Age-Related Decrease in the Inducibility of Heat-Shock Protein 70 in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. Journal of Clinical Immunology, 2002, 22: 195-205.
- Mohammad AP, Melissa DH, Susan SM, et al. Expression of HSP70 decrease with age in lymphocyte from rats and rhesus monkeys. Experimental cell research, 1995, 218:310-318.
- Gutsmann-Conrad A, Mohammad A, Pahlavani AR, et al. Expression of heat shock protein 70 decreases with age in hepatocytes and splenocytes from female rats. Mechanisms of Ageing and Development, 1999, 107: 255-270.
- Houma Y, Tani M, Takayama M, et al. Aging abolishes the cardioprotective effect of combination heat shock and hypoxic preconditioning in perfused rat hearts. Basic Res Cardiol, 2002, 97: 489 - 495.
- Alsburry S, Papageorgiou K, Latchman DS. Heat shock proteins can protect aged human and rodent cells from different stressful stimuli. Mechanisms of Ageing and Development, 2004, 125: 201-209.
- Di Carlo AL, White N, Cuo F, et al. Chronic Electromagnetic Field Exposure Decreases HSP70 Levels and Lowers Cytoprotection. Journal of Cellular Biochemistry, 2002, 84: 447-454.
- Tosi P, Visani G, Ottaviani E, et al. Reduction of heat-shock protein-70 after prolonged treatment with retinoids; Biological and clinical implications. Am J Hematol, 1997, 56:143-150.
- Oehler R, Schmierer B, Zellner M, et al. Endothelial cells downregulate expression of the 70 kDa heat shock protein during hypoxia. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274: 542-547.
- Crout F, Beau B, Arrabit C, et al. Pattern of stress protein expression in human lung cell-line A549 after short- or long-term exposure to cadmium. Environ Health Perspect, 2000, 108: 55-60.
- Nakahara T, Hirano M, Uchimura H, et al. Chronic alcohol feeding and its influence on c-Fos and heat shock protein-70 gene expression in different brain regions of male and female rats. Metabolism, 2002, 51: 1562-1568.
- Eilat E, Mendlovic S, Doron A, et al. Increased Apoptosis in Patients with Major Depression; A Preliminary Study Journal of Immunology, 1999, 163: 533-534.
- Shimizu S, Nomura K, Ujihara M, et al. An allele-specific abnormal transcript of the heat shock protein 70 gene in patients with major depression. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 219:752-754.
- Takimoto T, Nakamura K, Uenod H, et al. Major depression and heat shock protein 70-1 gene. Clinica Chimica Acta, 2003, 332: 133-137.
- 彭森, 韩继阳, 朱宇章, 等. 慢性应激抑郁模型大鼠强迫游泳后海马中 HSP70 的表达. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31:326-329.
- 彭敏, 姚树桥, 朱熊兆, 等. 热休克蛋白 70 在神经元可塑性中作用的研究进展. 中国行为医学科学, 2007, 16: 184-186.
- Li G, Bae S, Zhang L. Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286:1712-1719.
- Simar D, Malatesta D, Koechlin C, et al. Effect of age on Hsp72 expression in leukocytes of healthy active people. Experimental Gerontology, 2004, 39: 1467-1474.
- Fehrenbach E. Transcription and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. J Appl Physiol, 2000, 89: 704-710.
- Campisi J, Leem TH, Greenwood BN, et al. Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284: 520-530 .
- Udelsman R, Blake MJ, Stagg CA, et al. Endocrine control of stress-induced heat shock protein 70 expression in vivo. Surgery, 1994, 115: 611-616.
- Martin R, Scheibani AH, Martin H. Age related changes in cellular signal transduction of glucocorticoid hormones in rat brain. Z Gerontol Geriatr, 1999, 32:76-82.
- Yang R, Jao HC, Huang LJ, et al. The essential role of PKCa in the protective effect of heat-shock pretreatment on TNF α -induced apoptosis in hepatic epithelial cell line. Experimental Cell Research, 2004, 296: 276- 284.
- Schett G, Steiner CW, Xu Q, et al. TNF mediates susceptibility to heat-induced apoptosis by protein phosphatase-mediated inhibition of the HSF1/hsp70 stress response. Cell Death and Differentiation, 2003, 10: 1126-1136.
- Njemini R, Lambert M, Demanet C, et al. The induction of Heat Shock Protein 70 in peripheral mononuclear blood cells in elderly patients: A role for inflammatory markers. Hum Immunol, 2003, 64:575-585.
- 潘玉芹, 林文娟. 细胞因子和抑郁症. 心理科学进展, 2006, 14:901-906.

(收稿日期:2007-03-14)

(本文编辑:冯学泉)

作者: [王玮文](#), [邵枫](#), [刘美](#), [林文娟](#)

作者单位: [王玮文, 林文娟\(中科院心理研究所心理健康重点实验室, 北京, 100101\)](#), [邵枫, 刘美\(北京大学心理学系\)](#)

刊名: [中国行为医学科学](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICAL SCIENCE](#)

年, 卷(期): 2007, 16(10)

参考文献(36条)

1. [Kiang JG;Tsokos G](#) [Heat Shock Protein 70 kDa:Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology](#)[外文期刊] 1998(2)
2. [Kwak H;Jun C;Pae H](#) [The Role of Inducible 70-kDa Heat Shock Protein in Cell Cycle Control, Differentiation, and Apoptotic Cell Death of the Human Myeloid Leukemic HL-60 Cells](#)[外文期刊] 1998
3. [Caminsi A;Diez-fernandez C;Prieto P](#) [Cell Expression of Heat Shock Proteins in Dog Neutrophils after Oxidative Stress](#)[外文期刊] 1999
4. [Morita K;Saito T;Ohta M](#) [Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes](#)[外文期刊] 2005
5. [Oehler R;Pusch E;Zellner M](#) [Cell type-specific variations in the induction of hsp70 in human leukocytes by feverlike whole body hyperthermia](#)[外文期刊] 2001
6. [Pespeni M;Hodnett M;Pittet JF](#) [In vivo stress preconditioning](#) 2005
7. [Kregel KC](#) [Molecular Biology of Thermoregulation](#) 2002
8. [Somji S;Todd JH;Sens MA](#) [Expression of the constitutive and inducible forms of heat shock protein 70 in human proximal tubule cells exposed to heat, sodium arsenite, and CdCl₂\(2\)](#)[外文期刊] 1999
9. [Tolson JK;Roberts SM](#) [Manipulating heat shock protein expression in laboratory animals](#) 2005
10. [Tanabe M;Kawazoe Y;Takeda S](#) [Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance](#)[外文期刊] 1998
11. [Garrido C;Gurbuxani S;Ravagnan L](#) [Heat Shock Proteins:Endogenous Modulators of Apoptotic Cell Death](#)[外文期刊] 2001
12. [Njemini R;Demant C;Lambert M](#) [Age-Related Decrease in the Inducibility of Heat-Shock Protein 70 in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells](#)[外文期刊] 2002
13. [Mohammad AP;Melissa DH;Susan SM](#) [Expression of HSP70 decrease with age in lymphocyte from rats and rhesus monkeys](#)[外文期刊] 1995(1)
14. [Gutsmann-Conrad A;Mohammad A;Pahlavani AR](#) [Expression of heat shock protein 70 decreases with age in hepatocytes and splenocytes from female rats](#)[外文期刊] 1999(3)
15. [Honma Y;Tani M;Takayama M](#) [Aging abolishes the cardioprotective effect of combination heat shock and hypoxic preconditioning in reperfused rat hearts](#)[外文期刊] 2002(6)
16. [Alsbury S;Papageorgioul K;Latchman DS](#) [Heat shock proteins can protect aged human and rodent cells from different stressful stimuli](#)[外文期刊] 2004
17. [Di Carlo AL;White N;Guo F](#) [Chronic Electromagnetic Field Exposure Decreases HSP70 Levels and](#)

[Lowers Cytoprotection](#)[外文期刊] 2002

18. [Tosi P;Visani G;Ottaviani E](#) [Reduction of heat-shock protein70 after prolonged treatment with retinoids:Biological and clinical implications](#)[外文期刊] 1997

19. [Oehler R;Schmierer B;Zellner M](#) [Endothelial cells downregulate expression of the 70 kDa heat shock protein during hypoxia](#)[外文期刊] 2000(2)

20. [Croute F;Beau B;Arrabit C](#) [Pattern of stress protein expression in human lung cell-line A549 after short-or long-term exposure to cadmium](#)[外文期刊] 2000

21. [NakaharaT;Hirano M;Uchimura H](#) [Chronic alcohol feeding and its influence on c-Fos and heat shock protein-70 gene expression in different brain regions of male and female rats](#)[外文期刊] 2002

22. [Eilat E;Mendlovic S;Doron A](#) [Increased Apoptosis in Patients with Major Depression:A Preliminary Study](#) 1999

23. [Shimizu S;Nomura K;Ujihara M](#) [An allele-specific abnormal transcript of the heat shock protein 70 gene in patients with major depression](#)[外文期刊] 1996

24. [Takimoto T;Nakamura K;Uenod H](#) [Major depression and heat shock protein 70-1 gene](#)[外文期刊] 2003(1/2)

25. [彭森;韩继阳;朱宇章](#) [慢性应激抑郁模型大鼠强迫游泳后海马中HSP70的表达](#)[期刊论文]-[中国神经精神疾病杂志](#) 2005(5)

26. [彭敏;姚树桥;朱熊兆](#) [热休克蛋白70在神经元可塑性中作用的研究进展](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2007(2)

27. [Li G;Bae S;Zhang L](#) [Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart](#)[外文期刊] 2004

28. [Simar D;Malatestab D;Koechlinb C](#) [Effect of age on Hsp72 expression in leukocytes of healthy active people](#)[外文期刊] 2004

29. [Fehrenbach E](#) [Transcription and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners](#) 2000

30. [Campisi J;Leem TH;Greenwood BN](#) [Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain,peripheral,and immune tissues](#) 2003

31. [Udelsman R;Blake MJ;Stagg CA](#) [Endocrine control of stress-induced heat shock protein 70 expression in vivo](#) 1994

32. [Martin R;Scheibani AH;Martin H](#) [Age related changes in cellular signal transduction of glucocorticoid hormones in rat brain](#) 1999

33. [Yang R;Jao HC;Huang L J](#) [The essential role of PKCa in the protective effect of heat-shock pretreatment on TNFa-induced apoptosis in hepatic epithelial cell line](#)[外文期刊] 2004

34. [Schett G;Steiner CW;Xu Q](#) [TNF mediates susceptibility to heat-induced apoptosis by protein phosphatase-mediated inhibition of the HSF1/hsp70 stress response](#)[外文期刊] 2003(10)

35. [Njemini R;Lambert M;Demagnet C](#) [The induction of Heat Shock Protein 70 in peripheral mononuclear blood cells in elderly patients:A role for inflammatory markers](#)[外文期刊] 2003

36. [潘玉芹;林文娟](#) [细胞因子和抑郁症](#)[期刊论文]-[心理科学进展](#) 2006(6)

本文读者也读过(10条)

1. 高炳俊 有氧运动和心理应激对衰老大鼠行为和自由基的影响[学位论文]2007
2. 何海蓉, 张石宁, 李萍, 孙秀兰, 田苏平, 陈启盛 游泳延缓小鼠衰老的神经内分泌机制[期刊论文]-基础医学与临床2001, 21(6)
3. 李云峰, 罗质璞 应激与衰老及相关神经系统疾患的研究进展[期刊论文]-国外医学(药学分册)2001, 28(6)
4. 郭健, 刘辉 应激与衰老的机制研究进展[期刊论文]-国外医学(老年医学分册)2004, 25(3)
5. 凌晨, 马齿苋 D-半乳糖衰老模型小鼠应激能力的影响[期刊论文]-中西医结合学报2004, 2(5)
6. 程飏, 刘宏伟, 付小兵 衰老后应激-神经-内分泌-免疫系统改变在创面愈合研究中的意义[期刊论文]-中华老年多器官疾病杂志2008, 7(5)
7. 徐小曼 “温阳补肾方”延缓衰老对衰老模型小鼠大脑MDA, MAO-B及应激反应的实验研究[学位论文]2006
8. 詹向红, 李伟, 赵君玫, 徐玮玮, 杨雪, 刘胜利 慢性愤怒应激对大鼠衰老进程的影响及其神经内分泌免疫机制[会议论文]-2009
9. 苗旺, 刘恒方, MIAO Wang, LIU Heng-fang 脑出血事件应激对患者内皮祖细胞增殖能力和衰老的影响[期刊论文]-中华行为医学与脑科学杂志2010, 19(11)
10. 孙秀兰, 田苏平, 陈启盛, Sun Xiu-lan, TIAN Su-ping, CHEN Qi-sheng 适宜应激延缓衰老的机制研究[期刊论文]-中国行为医学科学2001, 10(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200710035.aspx