

本文引文格式:蓝朝钧,覃月秋. HSF1 在胰腺疾病中的研究进展[J].  
右江民族医学院学报,2026,48(1):119-122.

【医学综述】

## HSF1 在胰腺疾病中的研究进展

蓝朝钧<sup>1,2</sup>, 覃月秋<sup>1</sup>

(1. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000;  
2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 热休克转录因子 1(heat shock transcription factor 1, HSF1)作为细胞应激反应的重要调控因子,在胰腺疾病中具有重要作用。在急性胰腺炎(AP)中,HSF1 通过诱导热休克蛋白表达、抑制 NLRP3 炎症小体活化、调控 SOCS3 转录活性及促进线粒体自噬等多重机制发挥细胞保护作用,其活性水平与疾病严重程度呈显著负相关。在慢性胰腺炎(CP)中,HSF1 的异常激活在介导腺泡一导管化生及胰腺上皮内瘤变形成过程中起重要作用。而在胰腺癌(PC)中,HSF1 则表现出促瘤特性,通过促进 DNA 损伤修复、重编程能量代谢、抑制细胞凋亡等机制促进肿瘤进展。本研究系统综述 HSF1 在胰腺疾病中的作用,为靶向 HSF1 的胰腺疾病治疗提供理论依据。

**关键词:** 热休克转录因子;胰腺炎,急性坏死性;胰腺炎,慢性;胰腺肿瘤;信号通路

**中图分类号:** R576 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2026)01-0119-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.019

热休克转录因子 1(heat shock transcription factor 1, HSF1)是细胞应激反应的“总开关”,是热休克反应(heat shock reaction, HSR)的核心调控者<sup>[1]</sup>。当细胞遭遇高温、氧化应激、感染、缺血、毒物、重金属等导致蛋白质变性时,HSF1 迅速从胞质单体形成同源三聚体,经磷酸化修饰后转入核内,结合于靶基因启动子区的热休克元件,瞬时启动热休克蛋白(heat shock proteins, HSP),如 HSP70、HSP90、HSP27 等分子伴侣的转录,帮助重折叠或降解受损蛋白,恢复蛋白稳态,发挥细胞保护作用<sup>[1-2]</sup>。值得注意的是,HSF1 在病理进程中呈现功能多样性:在炎症性疾病中,HSF1 通过调节 HSP 及炎症信号通路发挥抗炎效应<sup>[3]</sup>;而在肿瘤中 HSF1 则通过调控 DNA 修复、凋亡自噬及微环境重塑等机制促进肿瘤发生、发展<sup>[4]</sup>。近年研究发现,HSF1 在胰腺疾病的发生、发展中具有重要作用<sup>[5-7]</sup>。本研究将系统综述 HSF1 在胰腺疾病中的作用,以期为其治疗提供新思路。

### 1 HSF1 的结构与功能

HSF1 分子结构包含 4 个功能结构域<sup>[8]</sup>:DNA 结

合结构域负责识别并结合热休克元件,从而调控下游靶基因的转录与翻译<sup>[9]</sup>;三聚化结构域由 3 个疏水七肽重复序列(HR-A、HR-B 和 HR-C)构成,通过 HR-A/B 促进三聚体形成,而 HR-C 则抑制该过程的这一机制,以实现精确调控防止其三聚化的自发形成<sup>[10]</sup>;调节结构域作为感应热信号并启动 HSR 的肽区,含有大量翻译后修饰位点,在静息时抑制转录活性,应激时解除抑制,其作用具有双向性<sup>[11]</sup>;转录激活结构域和协同调节结构域共同调节 HSF1 靶基因的转录激活<sup>[12]</sup>。在正常状态下,HSF1 以与 HSP70、HSP90 等伴侣蛋白结合的失活单体形式存在于胞质;应激状态下,其脱离伴侣蛋白、发生磷酸化修饰并形成活性三聚体,入核启动 HSP 表达以及对下游基因的活性调控;应激结束后又恢复为单体状态,形成完整的活化-失活循环<sup>[13]</sup>。HSF1 作为 HSR 的“核心调控者”,通过上调 HSP 等方式以维持蛋白质稳态、帮助细胞抵御各种应激损伤外,还广泛参与自噬、凋亡等生理过程,并在炎症反应和肿瘤进展等病理过程中发挥重要调控作用。

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82260134);广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026118);右江民族医学院附属医院高层次人才科研项目(R202011702)

**第一作者:**蓝朝钧,在读硕士研究生,研究方向:胰腺疾病发病机制及诊治,E-mail:18777847227@163.com

**通讯作者:**覃月秋,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:胰腺疾病发病机制及诊治,E-mail:gxbsyqy@126.com

## 2 HSF1 在急性胰腺炎中的作用

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种由胆结石、高脂血症、酒精等多种病因引起的胰腺炎性疾病。其核心病理过程始于胰蛋白酶原在致病因素作用下异常激活,进而引发胰腺组织自身消化,表现为水肿、出血及坏死等局部损伤,并启动贯穿病程的持续性炎症反应,通过炎症级联反应不断放大,形成全身炎症反应综合征。HSF1 在 AP 发生发展过程中发挥保护作用。动物实验发现 HSF1 在 AP 中具有重要的器官保护与抗炎功能:在 AP 小鼠模型中,HSF1 基因敲除会导致其生存率下降,血清损伤标志物升高,并加剧胰腺组织炎症及病理损伤<sup>[14]</sup>。临床观察也显示,AP 患者外周血单核细胞中 HSF1 被系统性激活,其活性显著高于健康对照组且与病情严重程度呈负相关,在重症 AP 患者中其激活程度显著降低<sup>[15]</sup>。目前 HSF1 对 AP 发挥保护作用的相关分子机制尚不明确。研究发现在转录调控层面,HSF1 不仅可以直接激活 HSP27 与 HSP70,保护残留腺泡细胞<sup>[16]</sup>,还可通过抑制 SOCS3 基因的转录活性,减轻胰腺损伤<sup>[17]</sup>。此外,研究发现白藜芦醇通过激活 SIRT1 增强对 HSF1 的去乙酰化作用,恢复其转录活性,从而重新平衡促炎与抗炎因子的表达,协同减轻炎症反应,改善胰腺损伤<sup>[18]</sup>。同时,HSF1 还能激活 PARK2 表达,启动线粒体自噬进程,进而减少活性氧(ROS)生成并抑制 NLRP3 炎症小体活化,缓解 AP 炎症损伤<sup>[14]</sup>。在信号通路层面,HSF1 受 DRD2/PP2A 信号轴激活去磷酸化并发生核转位,进而上调 HSP70 表达,通过恢复溶酶体功能、抑制胰蛋白酶原的活化,阻止病情进展<sup>[19]</sup>;近年研究还发现 AhR-RBX1-HSF1 轴通过抑制 HSF1 泛素化降解、稳定并激活其信号通路,进而通过增强细胞连接、诱导巨噬细胞 M2 极化及抑制促炎因子释放等途径发挥胰腺保护作用,该过程可能涉及组蛋白修饰、染色质重塑等多层次表观遗传调控<sup>[5]</sup>。尽管现有研究从多角度揭示了 HSF1 在 AP 中的保护功能,但其完整分子机制网络仍有待系统阐明。

## 3 HSF1 在慢性胰腺炎—炎癌转化中的作用

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种由遗传、环境等因素导致的胰腺慢性进行性炎症,常见病因包括长期饮酒、吸烟及自身免疫异常等,病理特征为胰腺间质纤维化与腺泡萎缩破坏。CP 作为胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的高危因素,其持续的炎症微环境与异常病理刺激可驱动腺泡细胞去分化,形成腺泡—导管化生(acinar-to-ductal metaplasia, ADM),进而发展为胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neo-

plasia, PanIN),构成“CP→PanIN→PC”的恶性演进通路。最近研究揭示了 HSF1 在此过程中的重要作用:在 CP 小鼠模型中,HSF1 表达显著升高并发生核转位等激活表现,同时胰腺组织出现大量高级别 PanIN、腺泡结构丢失及明显纤维化改变,甚至出现早期 PC 病灶;使用 HSF1 抑制剂 KRIBB11 干预后,上述病理改变均被显著抑制<sup>[7]</sup>。另有相关文献<sup>[20]</sup>报道,在 CP 向 PC 转化的“炎癌转化”过程中,HSF1 作为细胞应激感受效应器,是 EGFR 通路下游介导癌前病变形成与进展的重要靶点。以上研究结果表明 HSF1 的激活可能是 CP 向 PC 发展的重要环节,提示其作为连接慢性炎症与 PC 发生的重要分子节点,为针对该靶点开发阻断炎癌转化的治疗策略提供了实验依据。然而,目前关于 HSF1 在 CP 中的具体作用及 CP 向 PC 转化的分子机制研究报道尚少,其完整的调控机制及临床转化潜力需深入探究。

## 4 HSF1 在胰腺癌中的作用

PC 是一种起源于胰腺导管上皮(占 90%)及腺泡细胞的恶性肿瘤,具有起病隐匿、治疗困难及预后极差的特征。其发生与饮酒、肥胖、糖尿病、CP 等高危因素密切相关,并涉及炎症、应激、自噬等多种病理过程。目前,该疾病的具体分子机制尚未完全阐明,且缺乏针对性高效诊疗策略,仍是未来研究的重要方向。现有研究表明<sup>[21]</sup>,在 PC 发生发展过程中,HSF1 通过作用 DNA 修复、细胞周期、能量代谢、凋亡与自噬等多重生物学过程,在驱动肿瘤细胞迁移、侵袭、增殖及代谢重编程中发挥重要作用。在转录调控层面,HSF1 通过直接抑制促凋亡基因 SMAC 的表达来阻断线粒体凋亡通路,从而促进肿瘤细胞的存活与增殖<sup>[22]</sup>;而在 BAP1 缺失等条件下,HSF1 会被异常激活,进一步启动免疫抑制性转录程序,重塑肿瘤微环境并抑制 T 细胞浸润,诱导免疫逃逸<sup>[23]</sup>。在信号通路层面,EGFR-HSF1 信号轴被证实是 KRAS 突变驱动 PC 发生的重要机制,且 EGFR 介导的肿瘤启动作用部分依赖于 HSF1 的参与<sup>[7]</sup>;另外,AMPK-HSF1-HSP 信号通路的激活通过增强细胞抗凋亡能力及对环境压力的耐受性,显著提升肿瘤细胞的化疗耐药性与存活优势<sup>[24]</sup>;而 HSF1-JNK-mTORC1 轴研究提示,HSF1 转录抑制会进一步激活 JNK1/2 通路并抑制 mTORC1 活性,从而诱导自噬的发生,控制并影响细胞生存<sup>[25]</sup>。除此之外,在肿瘤微环境调控方面,HSF1 还可通过促进血管生成<sup>[26]</sup>、维持肿瘤干细胞特性<sup>[27]</sup>及重塑免疫微环境<sup>[28]</sup>等多机制推动疾病进展。临床转化研究进一步证实了 HSF1 的重要价值:HSF1 在胰腺癌中的高表

达与患者预后不良密切相关,可作为预后标志物和潜在治疗靶点<sup>[26,29]</sup>。目前已有多种治疗 PC 策略通过靶向 HSF1 发挥作用,如活化的己糖相关化合物通过下调 HSF1-HSP27 通路,恢复凋亡敏感性、加剧氧化应激、削弱 DNA 修复等多途径增敏吉西他滨化疗疗效<sup>[30]</sup>;山楂酸<sup>[6]</sup>和高三尖杉酯碱<sup>[31]</sup>则分别通过促进 HSF1 蛋白降解和抑制其转录活性,诱导自噬、凋亡与周期阻滞,从而抑制 PC 细胞生长。上述发现共同确立了 HSF1 在 PC 发生发展中的重要作用,为靶向 HSF1 的防治策略提供了理论支持。

## 5 总结及展望

总之,HSF1 作为应激调控的重要因子,在胰腺疾病中呈现复杂的功能多面性:在 AP 中,HSF1 通过诱导 HSP 表达、抑制炎症小体等发挥保护作用;在 CP 中,其异常激活成为驱动“炎癌转化”的重要环节,通过促进 ADM 及 PanIN 的发生,加速慢性炎症向 PC 的转化;在 PC 中,HSF1 则通过调控 DNA 修复、能量代谢、细胞自噬、凋亡等促进肿瘤的进展。HSF1 在不同疾病及疾病的不同阶段表现出的抗炎保护、炎癌转化到恶性进展的功能特性,使其成为贯穿胰腺疾病发生发展过程的重要调控因子与潜在治疗靶标。当前研究虽证实了 HSF1 在胰腺疾病中的重要性,但其完整调控网络仍有待阐明。未来需聚焦其动态修饰机制,推进临床转化与靶向干预,有望突破现有治疗瓶颈,为胰腺疾病治疗提供新策略。

感谢广西医疗卫生重点培育学科(消化内科)与百色市临床重点专科(消化内科)在科研平台与资源方面提供的大力支持。

## 参考文献:

[1] LI J, LABBADIA J, MORIMOTO R I. Rethinking HSF1 in stress, development, and organismal health[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(12): 895-905.

[2] CHIN Y, GUMILAR K E, LI X G, et al. Targeting HSF1 for cancer treatment: mechanisms and inhibitor development[J]. *Theranostics*, 2023, 13(7): 2281-2300.

[3] CYRAN A M, ZHITKOVICH A. HIF1, HSF1, and NRF-2: oxidant-responsive trio raising cellular defenses and engaging immune system[J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(10): 1690-1700.

[4] CARPENTER R L, GÖKMEN-POLAR Y. HSF1 as a cancer biomarker and therapeutic target[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(7): 515-524.

[5] FANG Y, ZHANG C H, YU J H, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor relieves acute pancreatitis via

the RBX1/HSF1 pathway[J]. *J Inflamm*, 2025, 22(1): 54.

[6] CHENG L, GUO M Y, AHMAD FAROOQI A, et al. Interaction between Maslinic acid and HSF1 enhances the ubiquitin degradation of HSF1, resulting in the inhibitory effect of pancreatic cancer[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 1069.

[7] QIAN W K, CHEN K, QIN T, et al. The EGFR-HSF1 axis accelerates the tumorigenesis of pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 25.

[8] 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.

[9] FENG N, FENG H, WANG S, et al. Structures of heat shock factor trimers bound to DNA[J]. *iScience*, 2021, 24(9): 102951.

[10] KAWAGOE S, KUMASHIRO M, MABUCHI T, et al. Heat-induced conformational transition mechanism of heat shock factor 1 investigated by tryptophan probe[J]. *Biochemistry*, 2022, 61(24): 2897-2908.

[11] KIJIMA T, PRINCE T, NECKERS L, et al. Heat shock factor 1 (HSF1)-targeted anticancer therapeutics: overview of current preclinical progress[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(5): 369-377.

[12] BUDZYŃSKI M A, PUUSTINEN M C, JOUTSEN J, et al. Uncoupling stress-inducible phosphorylation of heat shock factor 1 from its activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(14): 2530-2540.

[13] SHAH S P, LONIAL S, BOISE L H. When cancer fights back: multiple myeloma, proteasome inhibition, and the heat-shock response[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(8): 1163-1173.

[14] 朱莉莉. HSF1 对急性胰腺炎的保护作用及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.

[15] O'REILLY D A, ROBERTS J R, CARTMELL M T, et al. Heat shock factor-1 and nuclear factor-kappaB are systemically activated in human acute pancreatitis[J]. *JOP*, 2006, 7(2): 174-184.

[16] ETHRIDGE R T, EHLERS R A, HELLMICH M R, et al. Acute pancreatitis results in induction of heat shock proteins 70 and 27 and heat shock factor-1[J]. *Pancreas*, 2000, 21(3): 248-256.

[17] WANG G L, XIAO G, LIU H, et al. Heat shock factor 1 inhibits the expression of suppressor of cytokine signaling 3 in cerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Shock*, 2018, 50(4): 465-471.

[18] WANG N, ZHANG F, YANG L, et al. Resveratrol protects against L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis in mice by enhancing SIRT1-mediated deacetylation

- of p53 and heat shock factor 1[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2):427-437.
- [19] YE X, HAN X, LI B, et al. Dopamine D2 receptor activator quinpirole protects against trypsinogen activation during acute pancreatitis via upregulating HSP70[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(6):G1000-G1012.
- [20] 王铮, 仵正, 韩亮, 等. 慢性胰腺炎-胰腺癌一站式诊疗单元建立及关键技术应用[J]. *中国科技成果*, 2024, 25(23):44-45.
- [21] PRINCE T L, LANG B J, GUERRERO-GIMENEZ M E, et al. HSF1: primary factor in molecular chaperone expression and a major contributor to cancer morbidity[J]. *Cells*, 2020, 9(4):1046.
- [22] LIANG W J, LIAO Y, ZHANG J, et al. Heat shock factor 1 inhibits the mitochondrial apoptosis pathway by regulating second mitochondria-derived activator of caspase to promote pancreatic tumorigenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):64.
- [23] YUAN W W, ZHANG Q Y, ZHAO Y H, et al. BAP1 regulates HSF1 activity and cancer immunity in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):275.
- [24] MASUO H, KUBOTA K, SHIMIZU A, et al. Increased mitochondria are responsible for the acquisition of gemcitabine resistance in pancreatic cancer cell lines[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(11):4388-4400.
- [25] GHAI S, YOUNG A, SU K H. Abstract 4319: HSF1 inhibition induces pancreatic ductal adenocarcinoma autophagy through JNK[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6\_Supplement):4319.
- [26] LIN Q M, XIAO G, WANG G L, et al. Heat shock factor 1 in relation to tumor angiogenesis and disease progression in patients with pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2020, 49(10):1327-1334.
- [27] QIN T, CHEN K, LI J, et al. Heat shock factor 1 inhibition sensitizes pancreatic cancer to gemcitabine via the suppression of cancer stem cell-like properties[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148:112713.
- [28] SHAASHUA L, BEN-SHMUEL A, PEVSNER-FISCHER M, et al. BRCA mutational status shapes the stromal microenvironment of pancreatic cancer linking clusterin expression in cancer associated fibroblasts with HSF1 signaling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6513.
- [29] 吴灶璇, 王桂良, 肖归, 等. HSF1 与 Beclin1 在胰腺癌组织中相关性表达及其与患者预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6):1319-1325.
- [30] TOKUNAGA M, BARON B, KITAGAWA T, et al. Active hexose-correlated compound down-regulates heat shock factor 1, a transcription factor for HSP27, in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(11):6063-6067.
- [31] LI G H, MIAO Y, CHEN H, et al. The small-molecule drug homoharringtonine targets HSF1 to suppress pancreatic cancer progression[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(5):2072-2087.

收稿日期:2025-10-19;修回日期:2025-12-29

(本文编辑 覃黎黎)

(上接第 118 页)

- [12] 曹富, 王永久, 夏静, 等. 设计正交实验优选虎杖膏的提取工艺[J]. *云南化工*, 2024, 51(11):21-23.
- [13] 邵海荣. 冬菊利咽合剂的制备工艺研究[J]. *光明中医*, 2014, 29(7):1528-1529.
- [14] 卞振华, 刘顺, 朱旭祥. 正交试验优选清热解毒合剂制备工艺研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(8):1438-1441.
- [15] 董蓓蓓, 孙耀贵, 孙娜, 等. 板茂口服液的工艺研究[J]. *中国兽医杂志*, 2019, 55(1):111-114.
- [16] 任龙艳, 杨亮, 曾真, 等. 益肾结透合剂制备工艺研究和验证[J]. *贵州科学*, 2024, 42(6):41-45.
- [17] 郑江萍, 梁俊, 张幼林, 等. 瘰疬消炎洗剂的制备和质量标准研究[J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(4):47-51.
- [18] 李文兵, 张诚光, 王洛临, 等. 固本安神合剂的制备工艺研究[J]. *今日药学*, 2016, 26(5):335-337, 320.
- [19] 周国彦, 徐文杰, 李洁环, 等. 金香行气通淋合剂制备工艺研究[J]. *海峡药学*, 2021, 33(10):1-3.

收稿日期:2025-10-09;修回日期:2025-11-06

(本文编辑 覃黎黎)