

热休克蛋白 27 和热休克蛋白 70 与视网膜视神经疾病关系的研究进展

王茂人¹, 刘芳², 李才锐¹

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81260153)

作者单位:¹(671000)中国云南省大理市,大理大学临床医学院;²(510060)中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心
作者简介:王茂人,在读硕士研究生,研究方向:视网膜视神经病变。

通讯作者:李才锐,毕业于中南大学湘雅医学院,眼科学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. lerbrett@163.com
收稿日期:2017-07-11 修回日期:2017-11-20

Advances on heat shock protein 27 and heat shock protein 70 in retinopathy and optical neuropathy

Mao-Ren Wang¹, Fang Liu², Cai-Rui Li¹

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81260153)

¹Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China; ²Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Cai-Rui Li. Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China. lerbrett@163.com

Received:2017-07-11 Accepted:2017-11-20

Abstract

• Heat shock protein(HSP) is a family of high expressed proteins under the different stimulus. This family is highly conserved in structure and can protect cells in function. In recent years, there are some researches illustrate that HSP 27 and HSP 70 have protective effect on retinal cells and optical nerve cells, while the HSP-27 Ab and HSP-70 Ab can promote the apoptosis of these cells. In the cell culture and animal experiment, we have observed that it is beneficial to protect retinal cells and optical cells through blocking the express of HSP-27 Ab and HSP-70 Ab. This article reviews the relationship between HSP 27 and HSP 70 with retinal diseases and optical nerve diseases.

• KEYWORDS: heat shock protein; retina; glaucoma; diabete

Citation: Wang MR, Liu F, Li CR. Advances on heat shock protein 27 and heat shock protein 70 in retinopathy and optical neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):72-75

摘要

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是细胞受到不同刺激时产生的一组高度表达的蛋白。这种蛋白在结构上高度保守,在功能上常被认为具有保护细胞的作用。近年来,有研究表明 HSP27 和 HSP70 具有保护视网膜视神经细胞的作用,而其相关抗体具有促进这些细胞凋亡的作用。在细胞培养和动物实验中,我们观察到阻断 HSP27 抗体和 HSP70 抗体的表达有利于保护视网膜视神经细胞。本文就 HSP27 和 HSP70 与视网膜视神经疾病的关系作一综述。

关键词:热休克蛋白;视网膜;青光眼;糖尿病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.16

引用:王茂人,刘芳,李才锐. 热休克蛋白 27 和热休克蛋白 70 与视网膜视神经疾病关系的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(1):72-75

0 引言

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)最早是 1962 年, Ritossa 给予果蝇短暂的热休克诱导后发现其染色体上出现 3 个膨突,提示该区带的基因转录增强。1974 年 Tissières 利用 SDS-PAGE 从果蝇的唾液腺细胞中分离得到一组特殊的蛋白,并证明此种蛋白和热休克反应有关,故把它命名为“热休克蛋白”。近年来, HSP 已成为医学领域研究的热门问题, HSP 在肿瘤、心血管疾病以及神经保护等方面的研究取得了突破性的进展。有研究表明在所有的 HSP 中,当受到外界刺激时, HSP27 和 HSP70 表达量是最多的^[1]。例如 Okuno 等^[2]研究发现 HSP27 不仅是癌症发展的标志,还参与调节癌症的转移。徐好杰等^[3]采用放射免疫法研究了心肌梗死患者静脉血中 HSP70 的量,最终证明了心肌梗塞患者 HSP70 的量明显增高,并推测 HSP70 可能是急性心肌梗塞的保护因素。在眼科领域, 仝佳等^[4]在前人研究的基础上,阐释了 HSP 与沙眼、白内障、葡萄膜疾病和视网膜疾病存在的相关性。本课题组一直关注 HSP 在视网膜视神经疾病中的作用,并发现 HSP27 致敏的大鼠血液中 HSP27 的抗体量增加,且增加的和视网膜神经节细胞的凋亡趋势一致,证明了 HSP27 的抗体可能对视网膜神经节细胞具有破坏作用^[5]。现将 HSP27 和 HSP70 在视网膜视神经疾病中可能的发病机制、存在的问题以及潜在的治疗方法综述如下。

1 HSP27 和 HSP70 的生物学功能

HSP27 分子量较小,机体内存在两种 HSP27,即构成型和诱导型。在生物体内构成型主要参与细胞的分化和发育,其表达量较少。当受到外界刺激时,诱导型表达显

著增加,起到抗细胞凋亡的作用^[6]。HSP27 只有在磷酸化的时候才具有生物活性,在人类中,其磷酸化的主要位点位于 15、78、72 位点的丝氨酸残基上^[7],而在鼠科动物中则存在于 15、86 位点的丝氨酸残基上^[8]。吴庆建等^[9]归纳了 HSP 抗凋亡的机制,主要有以下几点:(1) HSP27 可阻止细胞膜上 Fas 死亡受体与 FasL 的结合,起到抗凋亡作用。(2) HSP 可以通过抑制细胞内的氧化应激,从而保护细胞内 DNA、线粒体,以及其他细胞器等免受氧自由基损伤。(3) HSP27 通过干扰线粒体中细胞色素 C 释放与 pro-Caspase-9 相互作用,抑制 pro-Caspase-9 激活发挥抗凋亡的作用。(4) 通过其他通路,例如胰岛素样生长因子 1,使 BAD 促凋亡蛋白失去活性。HSP70 家族是目前研究较深入的一类,体内主要有两个成员:HSP73 和 HSP72,前者为结构型,后者为诱导型,即通常提到的 HSP70。HSP70 除具有分子伴侣、保护细胞、抗细胞凋亡作用外,还具有免疫功能,即 HSP70 可在受损伤的细胞表面表达,从而帮助免疫系统辨认并清除这些细胞,也可协助抗原提呈细胞将抗原提呈给 T 细胞参与细胞免疫,还可抑制 IL-1、TNF- α 等炎症介质的表达^[10]。

2 HSP27 和 HSP70 在体外细胞培养中与视网膜视神经细胞的作用

近年来,越来越多的人意识到 HSP 在神经保护中的重要作用,国内外已有学者研究了 HSP27 和 HSP70 及其相关抗体在体外细胞培养中的作用。邸霞^[11]将大鼠视网膜神经细胞(RNS)和 Müller 细胞体外培养体系分别进行热休克预处理,并通过免疫组化检测 HSP27 的表达,结果发现经过热处理后的细胞均有 HSP27 表达显著增多,且观察到神经细胞在实验组中谷氨酸破坏下比对照组中细胞活力明显增多,而这一现象可以被 HSP27 相关抗体阻断。同样,Tezel 等^[12]研究在体外培养人视网膜细胞和鼠视网膜细胞,并引入外源性 HSP27 抗体孵育后,发现 HSP27 抗体是通过胞吞机制进入视网膜神经元和神经节细胞的。HSP27 抗体激活了蛋白水解级联反应,包括 Caspase-8 和 Caspase-3 的激活和聚合酶(ADP 核糖糖)的分解。他们又观察到 HSP27 抗体结合到肌动蛋白,使肌动蛋白溶解,从而说明了 HSP27 抗体钝化和减弱了 HSP27 稳定肌动蛋白丝的作用,从而导致细胞凋亡;白海青等^[13]用同样的方法验证了 HSP70 同样具有保护 RNS 及 Müller 细胞的作用,并证明了 HSP70 抗体具有拮抗 HSP70 的作用。HSP 抗体对热休克细胞具有破坏作用最早由 Riabowol 等^[14]提出。这些研究给予我们重要的提示:如何安全有效地诱导机体产生内源性 HSP27 和内源性 HSP70 将有可能成为保护 RNS 和 Müller 细胞的新方向。

3 HSP27 和 HSP70 在动物实验中与视网膜视神经细胞的作用

3.1 HSP27 和 HSP70 与缺血性眼底病变

缺血缺氧是很多眼底病的共同发病机制。Yokoyama 等^[15]研究了 HSP27 在缺血再灌注大鼠眼球中的作用,他们通过在缺血再灌注的大鼠模型的玻璃体腔内注射外源性 HSP27,并通过电刺激眼球使 HSP27 到达视网膜神经节细胞(RGC),最终通过 TUNEL 末端标记法证明 HSP27 有保护 RGC 细胞的作用,说明了 HSP27 作为分子伴侣有保护细胞骨架的作用,从而避免了细胞凋亡。牛膺筠等^[16]通过前房加压法建立大鼠眼部缺血再灌注模型,

并通过免疫组化检测到了 HSP70 在造模后 1h 就有表达,随着时间延长逐渐增加,在 24h 达到高峰,之后逐渐下降。王刚等^[17]在缺血再灌注大鼠模型上利用硫酸锌腹腔注射诱导出内源性 HSP70,并最终证明该内源性 HSP70 能有效地提高 RGCs 对于缺血再灌注损伤的耐受性。

3.2 HSP27 和 HSP70 与青光眼

眼压增高对视神经细胞的机械压力常常被认为是青光眼的发病机制,但无法解释正常眼压性青光眼和低眼压性青光眼,且在临床上我们发现术后眼压控制较好的患者,其视力和视野也会进一步恶化。近年来有学者发现随着青光眼病程增长,患者血清中非特异性自身抗体的表达增多,这就给青光眼的发病机制新的提示:证明青光眼的发病和免疫机制有关^[18]。戴乐^[19]研究了在大鼠玻璃体腔预先注射 HSP27,能够减少后期因青光眼高眼压形成的视神经细胞的凋亡,但随着时间的延长,由于大鼠血清中 HSP27 抗体表达增多,导致 RGC 细胞凋亡逐渐增多。Tezel 等^[20-21]研究发现 HSP27 抗体导致 RGCs 凋亡主要通过胞吞方式激活蛋白水解的瀑布反应,包括 Caspase-3 和 Caspase-8 两条途径,此外还能裂解多聚赖氨酸聚合酶,从而导致细胞凋亡。又证明了玻璃体腔注射 HSP27 能够抑制机体 HSP27 抗体的产生,这就验证了眼的前房免疫偏离^[22](ACAID)学说。李燕等^[23]研究了 HSP27、HSP90、HSP70 mRNA 在青光眼大鼠中的表达,研究结果显示 HSP27 水平明显增高,而另外两种变化不大。Gapioli 等应用替普瑞酮(geranylgeranylation, GGA)可诱导青光眼大鼠视网膜神经节细胞表达 HSP70,从而减轻高眼压下 RGCs 的凋亡^[24]。Qing 等^[25]运用硫酸锌给急性青光眼大鼠进行腹腔注射,发现可诱导大鼠视网膜上 HSP72 的表达,并发现这种方法能避免 RGCs 凋亡。从中我们可以看出:如何安全有效地诱导出体内 HSP27 和 HSP70 或如何引入外源性 HSP27 和 HSP70,且如何避免机体产生其相关抗体将有可能成为治疗青光眼的新的突破点。

3.3 HSP27 和 HSP70 在其他视网膜视神经动物疾病模型中的作用

3.3.1 HSP27 与糖尿病视网膜病变

许建斌等^[26]研究发现,在糖尿病大鼠的视网膜上,有 HSP27 蛋白及其 mRNA 表达,且主要分布于视网膜神经节细胞层、内界膜及内外核层等,证明 HSP27 参与了糖尿病视网膜发病机制,并对视网膜及视神经细胞起到了内源性保护作用。有国外学者提出 HSP27 保护视网膜神经细胞的机制:(1)在热休克的情况下,细胞骨架发生紊乱,激活 P38-MAPK 激酶途径,使 HSP27 磷酸化发挥作用^[27]。(2) HSP27 能激活单核细胞产生 IL-10,抑制了炎症细胞因子的合成和释放,减轻细胞损伤^[28]。(3)通过延迟 Ca²⁺诱导细胞凋亡和抑制 Caspase-3 的活性,从而保护视网膜细胞^[29]。

3.3.2 HSP70 与视网膜光损伤

国外有学者分别向正常和视网膜光损伤的大鼠玻璃体腔中注射保守型和诱导型(Hsc/HSP70)的复合物,结果证明该复合物可以被视网膜摄取,且具有保护改善感光细胞的作用^[30]。

3.3.3 HSP70 与视网膜色素变性

在视网膜退行性疾病中,例如视网膜色素变性(RP),是基因突变导致的进行性夜盲和周边视野丢失,暂无有效治疗,虽有基因治疗

表1 HSP27和HSP70诱导剂

作用	复合物	参考文献	作用	复合物	参考文献
HSP27 诱导剂	五味子乙素	[34]	HSP70 诱导剂	双槐儿牛基丙酮	[35]
	水杨酸	[36]		紫草素	[37]
	甲基强的松龙	[38]		氯肟衍生物	[39]
	5-氟尿嘧啶	[40]		氯吡哌醇	[41]
	雌激素	[42]		甘珀酸	[43]
			双环醇	[44]	

的相关报告,但由于可能造成RP的基因较多,很难找到合适的基因靶点。有学者曾用亚硝基脲(N-methyl-N-nitrosourea, MNU)诱导小鼠产生RP,观察到细胞死亡的两个阶段:早期由于活性氧的产生造成蛋白的羟基化,从而导致HSP70的解体,也包括脂质的过氧化和钙蛋白酶的活化。晚期则是由于组织蛋白酶和半胱天冬酶的激活。有研究证明诱导产生的内源性HSP70有可能对光感受器细胞产生保护作用^[31]。

4 HSP27和HSP70的诱导剂及其运用

目前诱导视网膜产生HSP27和HSP70的方法有:玻璃体腔注射引入外源性HSP27和HSP70,热休克处理以及诱导内源性HSP27和HSP70的产生。最新动物实验研究发现,给大鼠灌胃或腹腔注射一些药物能引起视网膜处HSP27及HSP70的表达增多,此方法能够避免玻璃体腔注射可能引起的眼内炎等副作用。因此,探索内源性诱导剂有可能成为治疗视网膜神经细胞凋亡的新方法。李艳涛^[32]用儿茶素给糖尿病大鼠进行灌胃,通过免疫组化的方法检测大鼠视网膜切片,结果证明在灌胃后的第2wk和第4wk,HSP27的表达较对照组明显增多。Park等^[33]在青光眼大鼠的腹腔中注射含有二价的锌离子液体,结果发现锌离子可以诱导视网膜内源性HSP70的升高,具有保护视网膜神经节细胞的作用。此外,已有学者研究发现,尚有其他HSP27和HSP70的诱导剂可诱导体内HSP27和HSP70在不同的组织表达,将有可能成为保护视网膜神经细胞新疗法。文献中的诱导剂归纳于表1。

5 展望

目前,临床上对于视网膜视神经相关的疾病治疗仍有一些问题。糖尿病视网膜病变的治疗以玻璃体腔内注射抗VEGF药物以及眼底激光治疗为主,但抗VEGF药物常需要多次注射且病情难以达到长期控制,而眼底激光同样需要多次治疗且可能会导致视野缺损、继发出血、黄斑水肿等并发症。青光眼的治疗以手术或局部降压药物为主,但存在一系列手术并发症,如滤过泡纤维化、植入阀相关性角膜或晶状体损伤等,药物治疗存在依从性差等棘手问题,且有相当一部分患者虽然眼压控制良好,但视野损伤仍在进展,视力恶化。对于视网膜色素变性目前尚无有效治疗。因此,对于视网膜视神经损伤的机制仍值得进一步探讨,临床上也急需新的有效的干预手段,随着体外细胞培养和动物实验研究的不断深入,对HSP27和HSP70在眼科中的运用,尤其是在视网膜视神经疾病发病过程中的机制及作用将有可能开辟一条新的道路,为将来应用于临床上有效干预视网膜视神经相关疾病提供理论基础。

参考文献

1 O'Reilly AM, Currie RW, Clarke DB. HspB1 (Hsp 27) expression and neuroprotection in the retina. *Mol Neurobiol* 2010;42(2):124-132
 2 Okuno M, Yasuda I, Adachi S, et al. The significance of

phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016;7(12):14291-14299
 3 徐好杰,蒋有绪. miRNA-1 HSP70与急性心肌梗死相关性研究. *现代医药卫生* 2017;33(4):576-577
 4 仝佳,王胜军,肖寿华. 热休克蛋白及其在眼部疾病中作用的研究进展. *国际眼科杂志* 2006;6(1):152-157
 5 赵薇,戴乐,唐志屏,等. 热休克蛋白27致敏对大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响. *中华眼底病杂志* 2014;30(5):500-503
 6 Treweek TM, Meehan S, Ecroyd H, et al. Small heat-shock proteins: important players in regulating cellular proteostasis. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(3):429-451
 7 Landry J, Lambert H, Zhou M, et al. Human HSP27 is phosphorylated at serines 78 and 82 by heat shock and mitogen-activated kinases that recognize the same amino acid motif as S6 kinase II. *J Bio Chem* 1992;267(2):794-803
 8 Gaestel M, Schröder W, Benndorf R, et al. Identification of the phosphorylation sites of the murine small heat shock protein hsp25. *J Bio Chem* 1991;266(22):14721
 9 吴庆建,孙树印,闫承军,等. 热休克蛋白27的抗凋亡机制及在神经保护中的应用. *中华老年心脑血管病杂志* 2017;19(2):214-216
 10 Moseley PL. Heat shock proteins and the inflammatory response. *Ann New York Acad Sci* 1998;856(1):206-213
 11 邸霞. HSP27在体外培养的视网膜神经元和Müller细胞的诱导及其保护作用. 青岛大学 2006
 12 Tezel G, Seigel GM, Wax MB. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(12):2277
 13 白海青,王净华,王大博,等. 热休克蛋白70在视网膜神经元和Müller细胞中的诱导及其保护作用. *中华眼底病杂志* 2005;21(2):110-113
 14 Riabowol KT, Mizzen LA, Welch WJ. Heat shock is lethal to fibroblasts microinjected with antibodies against hsp70. *Science* 1988;242(4877):433-436
 15 Yokoyama A, Oshitari T, Negishi H, et al. Protection of retinal ganglion cells from ischemia-reperfusion injury by electrically applied Hsp27. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(13):3283
 16 牛膺筠,赵颖,贾新国,等. 视网膜缺血再灌注损伤后HSP70、NF-κB的表达和细胞凋亡的关系. *中华实验眼科杂志* 2005;23(4):377-379
 17 王刚,李贵仁,康凤英,等. 诱导型热休克蛋白70在大鼠视网膜的表达及其对视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. *潍坊医学院学报* 2004;26(2):90-93
 18 Romano C, Barrett DA, Li Z, et al. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(10):1968-1975
 19 戴乐. 玻璃体腔注射热休克蛋白27对大鼠慢性青光眼模型视网膜神经节细胞影响的研究. 昆明医学院 2008
 20 Tezel G, Wax M. Inhibition of caspase activity in retinal cell apoptosis induced by various stimuli *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2660-2667
 21 Tezel G, Wax MB. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells. *J Neurosci* 2000;20(10):3552-3562

- 22 Ksander BR, Streilein JW. Analysis of cytotoxic T cell responses to intracameral allogeneic tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(2):323-329
- 23 李燕,赵薇,曾勇,等. 三种热休克蛋白 mRNA 在高眼压大鼠视网膜中的表达. *中华实验眼科杂志* 2008;26(10):766-769
- 24 Ishii Y, Kwong J M, Caprioli J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):1982
- 25 Qing G, Duan X, Jiang Y. Heat Shock Protein 72 Protects Retinal Ganglion Cells in Rat Model of Acute Glaucoma. *Yan Ke Xue Bao* 2005;21(3):163
- 26 许建斌,谢茂松,胡建章,等. 早期糖尿病大鼠视网膜 Hsp27 表达的研究. *中国实用眼科杂志* 2015;33(3):307-310
- 27 Fujita Y, Ohto E, Katayama E, et al. AlphaB-Crystallin-coated MAP microtubule resists nocodazole and calcium-induced disassembly. *J Cell Sci* 2004;117(P19):1719
- 28 De AK, Kodys KM, Yeh BS, et al. Exaggerated human monocyte IL-10 concomitant to minimal TNF-alpha induction by heat-shock protein 27 (Hsp27) suggests Hsp27 is primarily an antiinflammatory stimulus. *J Immunol* 2000;165(7):3951
- 29 Whitlock NA, Lindsey K, Agarwal N, et al. Heat shock protein 27 delays Ca^{2+} -induced cell death in a caspase-dependent and -independent manner in rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(3):1085-1091
- 30 Yu Q, Kent CR, Tytell M. Retinal uptake of intravitreally injected Hsc/Hsp70 and its effect on susceptibility to light damage. *Mol Vis* 2001;7(8):48
- 31 Furukawa A, Koriyama Y. A role of Heat Shock Protein 70 in Photoreceptor Cell Death: Potential as a Novel Therapeutic Target in Retinal Degeneration. *Cns Neurosci Ther* 2016;22(1):7-14
- 32 李艳涛. 儿茶素对糖尿病大鼠视网膜蛋白激酶 C 及热休克蛋白 27 变化的影响. 河北医科大学 2012
- 33 Park K, Cozier FO, Caprioli J. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(7):1522
- 34 李丽波,王玉祥,杨宏艳,等. 五味子乙素诱导的 HSP27 和 HSP70 对 Con A 诱导小鼠肝损伤的保护作用. *第三军医大学学报* 2013;35(12):1210-1214
- 35 Koriyama Y, Ogai K, Sugitani K, et al. Geranylgeranylacetone Suppresses N-Methyl-N-nitrosourea-Induced Photoreceptor Cell Loss in Mice. *Adv Experiment Med Bio* 2016;854:237-243
- 36 高瑞莹,王智,李一壮,等. 丝裂素蛋白激活激酶信号途径介导水杨酸钠诱导的人晶状体上皮细胞中 HSP27 表达. *中华实验眼科杂志* 2011;29(5):412-417
- 37 Yoshihisa Y, Hassan MA, Furusawa Y, et al. Alkannin, HSP70 inducer, protects against UVB-induced apoptosis in human keratinocytes. *PloS One* 2012;7(10):e47903
- 38 周若南. 甲基强的松龙上调缺血再灌注损伤脊髓热休克蛋白 27 表达的剂量研究. 郑州大学 2010
- 39 Parfitt DA, Aguila M, Mc Culley CH, et al. The heat-shock response co-inducer arimoclochol protects against retinal degeneration in rhodopsin retinitis pigmentosa. *Cell Death Dis* 2014;5:e1236
- 40 李鹤佳,刘树发. 5-氟尿嘧啶对口腔鳞癌细胞株热休克蛋白27/70 表达的影响. *黑龙江医药科学* 2009;32(1):34-36
- 41 Hargitai J, Lewis H, Boros I, et al. Bimoclochol, a heat shock protein co-inducer, acts by the prolonged activation of heat shock factor-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307(3):689-695
- 42 周琴. 雌激素和 HSP27 与冠心病的关系及其对内皮细胞功能的影响. 南华大学 2011
- 43 Nagayama S, Jono H, Suzaki H, et al. Carbenoxolone, a new inducer of heat shock protein 70. *Life Sciences* 2001;69(24):2867-2873
- 44 Bao XQ, Liu GT. Induction of overexpression of the 27- and 70-kDa heat shock proteins by bicyclol attenuates concanavalin A-Induced liver injury through suppression of nuclear factor-kappaB in mice. *Mol Pharmacol* 2009;75(5):1180-1188