

· 论著 ·

# 热休克蛋白 70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与慢性心力衰竭患者预后的关系研究

张伟<sup>1</sup>, 宋小英<sup>1</sup>, 李芸<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 探讨热休克蛋白(HSP)70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与慢性心力衰竭(CHF)患者预后的关系。方法 选取2013年1月—2015年7月延安大学附属医院东关分院心内科收治的CHF患者366例,随访2年,按照随访结果分为预后不良组90例和预后良好组276例。比较不同基因型患者血清HSP70水平及不同预后患者临床特征、基因型、等位基因分布频率;基因型与CHF患者预后的关系分析采用多因素Logistic回归分析。结果 (1)本组患者中T/T基因型者236例(占64.5%)、T/C基因型者115例(占31.4%)、C/C基因型者15例(占4.1%),基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡( $P>0.05$ )。(2)不同基因型患者血清HSP70水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(3)预后良好组和预后不良组患者男性比例、体质指数、冠心病发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、吸烟率、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );预后不良组患者年龄大于预后良好组,脑钠肽(BNP)、纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级者所占比例及左心室射血分数(LVEF)高于预后良好组,左心室舒张末期径(LVEDD)、右心室舒张末期径(RVEDD)长于预后良好组( $P<0.05$ )。(4)预后良好组和预后不良组患者基因型比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而等位基因分布频率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(5)多因素Logistic回归分析结果显示,基因型是CHF患者预后的独立影响因素[OR=1.412, 95%CI(1.107, 1.801)],  $P<0.05$ ]。结论 HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与CHF患者预后有关,C/C基因型可能增加CHF患者预后不良发生风险。

**【关键词】** 心力衰竭;热休克蛋白质70;多态性,单核苷酸;预后

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.007

基金项目:陕西省卫计委科技计划项目(2016D065)

1.716000 陕西省延安市,延安大学附属医院东关分院心内科 2.716000 陕西省延安市,延安大学附属医院东关分院心电生理科

通信作者:李芸, E-mail: 138233347@qq.com

439-448.DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.001.

[14] MACK M, GOPAL A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease [J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3): 323-332. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.003.

[15] 黄晖, 严宁, 王义勇, 等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变 SYNTAX 积分的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(10): 1208-1213, 1224.

[16] 郭明, 赵翔宇, 徐艳. 糖化血红蛋白水平与老年2型糖尿病合并冠心病患者血糖波动及低血糖的关系 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(7): 99-102. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.07.22.

[17] 闫雅芳, 王智培, 赵志杰. HbA<sub>1c</sub> 对冠心病合并2型糖尿病患者冠脉病变的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(3): 222-224. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.03.007.

[18] MIYOSHI T, HIROHATA A, USUI S, et al. Olmesartan reduces inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OLIVUS trial [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(2): 178-185.

DOI: 10.1007/s00380-013-0343-0.

[19] 房振, 宋书凯, 李敬田. 2型糖尿病合并冠心病患者血浆hs-CRP、IL-6与颈动脉内中膜厚度的相关性 [J]. *山东医药*, 2016, 56(14): 50-52.

[20] BYRKJELAND R, NJERVE I U, ANDERSEN S, et al. Effects of exercise training on HbA<sub>1c</sub> and VO<sub>2</sub>peak in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: A randomised clinical trial [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(5): 325-333. DOI: 10.1177/1479164115590552.

[21] AVADHANI R, FOWLER K, BARBATO C, et al. Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease [J]. *Am J Med*, 2015, 128(1): 46-55. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.08.025.

[22] 罗雅婷. 2型糖尿病合并冠心病患者糖化血红蛋白水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(8): 1332-1334. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.08.014.

(收稿日期: 2018-05-06; 修回日期: 2018-08-16)

(本文编辑: 谢武英)

张伟, 宋小英, 李芸. 热休克蛋白70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与慢性心力衰竭患者预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (8) : 27-31. [ [www.syxnf.net](http://www.syxnf.net) ]

ZHANG W, SONG X Y, LI Y. Relationship between hom gene +2437 T/C polymorphism of heat shock protein 70 and prognosis in patients with chronic cardiac failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8) : 27-31.

**Relationship between Hom Gene +2437 T/C Polymorphism of Heat Shock Protein 70 and Prognosis in Patients with Chronic Cardiac Failure** ZHANG Wei<sup>1</sup>, SONG Xiao-ying<sup>1</sup>, LI Yun<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, Dongguan Branch of the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2. Department of Electrophysiology, Dongguan Branch of the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Corresponding author: LI Yun, E-mail: 138233347@qq.com

**【 Abstract 】 Objective** To explore the relationship between hom gene +2437 T/C polymorphism of heat shock protein70 (HSP70) and prognosis in patients with chronic cardiac failure (CHF). **Methods** From January 2013 to July 2015, a total of 366 patients with CHF were selected in the Department of Cardiology, Dongguan Branch of the Affiliated Hospital of Yan'an University, and they were divided into A group (with poor prognosis, n=90) and B group (with good prognosis, n=276) according to the 2-year follow-up. Serum HSP70 level was compared in patients with different genotypes, clinical features, genotypes and allelic frequency were compared between A group and B group; relationship between genotypes and prognosis in patients with CHF was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** (1) Of the 366 patients, 236 cases were T/T genotype (accounting for 64.5%), 115 cases were T/C genotype (accounting for 31.4%), 15 cases were C/C genotype (accounting for 4.1%), the genotype distribution was accord with Hardy-Weinberg genetic equilibrium (P>0.05). (2) No statistically significant differences of serum HSP70 level was found in patients with different genotypes (P>0.05). (3) No statistically significant differences of male proportion, BMI, incidence of coronary heart disease, hypertension or diabetes, smoking rate, TG or LDL-C was found between A group and B group (P>0.05); age in A group was statistically significantly older than that in B group, BNP and proportion of patients with III - to IV - grade NYHA classification in A group were statistically significantly higher than those in B group, LVEDD and RVEDD in A group were statistically significantly longer than that in B group (P<0.05). (4) There were statistically significant differences of genotypes between A group and B group (P<0.05), while no statistically significant differences of allelic frequency was found between A group and B group (P>0.05). (5) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, genotype was one of independent influencing factors of prognosis in patients with CHF [OR=1.412, 95%CI (1.107, 1.801), P<0.05]. **Conclusion** Hom gene +2437 T/C polymorphism of HSP70 was significantly correlated with prognosis in patients with CHF, C/C genotype may increase the risk of poor prognosis to some extent.

**【 Key words 】** Heart failure; Heat shock proteins 70; Polymorphism, single nucleotide; Prognosis

热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 是一类广泛存在于哺乳动物体内的高度保守的热应激蛋白, 按照蛋白大小分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60 及小分子 HSP。近年来越来越多研究证实, HSP70 可维持钙离子动态平衡, 减轻由钙离子介导的心肌损伤<sup>[1-2]</sup>; 此外, 其还参与慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 病理生理过程, 且与 CHF 患者病情严重程度及远期预后有关<sup>[3-4]</sup>。HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点属于非同义突变, 该位点突变可直接影响 HSP70 结构、稳定性并与多种疾病有关<sup>[5-6]</sup>。本研究旨在探讨 HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与 CHF 患者预后的关系, 为改善 CHF 患者预后提供参考依据。

**1 对象与方法**

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月—2015 年 7 月延安大

学附属医院东关分院心内科收治的 CHF 患者 366 例, 年龄 18~80 岁, 均符合中华医学会心血管病学分会制定的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[7]</sup> 中的 CHF 诊断标准; 并排除合并心脏瓣膜病、先天性心脏病、心包疾病、心肌炎等其他类型心脏病者, 合并严重肝肾疾病、恶性肿瘤、内分泌系统疾病、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、感染性疾病者, 妊娠期妇女。按照随访结果将所有患者分为预后不良组 90 例和预后良好组 276 例。本研究经延安大学附属医院东关分院伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 临床特征 分析所有患者临床特征, 包括年龄、性别、体质指数、有无冠心病、有无高血压、有无糖尿病、吸烟 (吸烟 ≥ 1 支 /d 且至少吸烟 3 个月者定义为吸烟)、

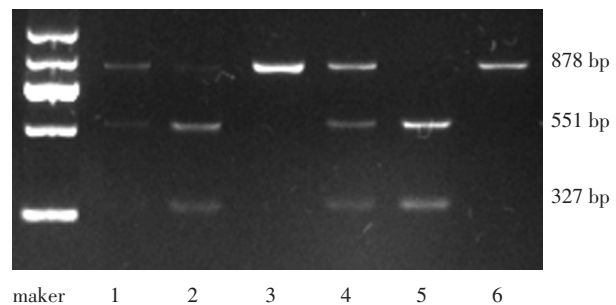
三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级。所有患者入院后采用 Philips 公司生产的 Elite 型多普勒彩色超声心动图检测左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、右心室舒张末期内径 (right ventricular end diastolic diameter, RVEDD) 及左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.2 血清 HSP70 水平 采集所有患者清晨空腹外周静脉血并置于肝素抗凝的无菌聚丙烯试管中, 3 000 r/min 离心 5 min (离心半径 13.5 cm), 留取上清液并置于 -20 °C 冰箱中保存待测, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 HSP70 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 基因多态性 基因多态性检测方法如下: (1) DNA 提取: 采集患者清晨空腹外周静脉血, 采用 DNA 提取试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有限公司生产] 提取全血基因组 DNA; (2) 聚合酶链式反应 (PCR) 扩增: PCR 反应体系主要包括上游引物 (上游引物序列: 5' -GGACAAGTCTGAGAAGCTACAG-3') 和下游引物 (下游引物序列: 5' -GTAAGTTAGATTCAGGTCTGG-3') 各 1 μl、dNTP 混合物 2 μl、Taq DNA 聚合酶 0.25 μl、模板 DNA 1 μl、10 × Buffer 2.5 μl。反应条件: 95 °C 预变性 4 min, 然后按照变性 95 °C 20 s、退火 60 °C 30 s、延长 72 °C 50 s 的顺序循环 30 个周期, 最后 72 °C 延长 3 min; (3) 酶切: 取 0.5 μl 延伸产物, 采用限制性内切酶 Nco I 进行酶切, 酶切体系包括 PCR 产物 17 μl、10 × Buffer 2 μl、内切酶 1 μl, 反应条件为 37 °C 16 h, 然后于 65 °C 下酶切 10 min 终止反应; (4) 基因型判读: 取酶切产物进行电泳, 其中仅有 1 条 878 bp 电泳带为 C/C 基因型, 有 2 条长度分别为 327、551 bp 电泳带为 T/T 基因型, 有 3 条长度分别为 327、551、878 bp 电泳带为 T/C 基因型, HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点聚合酶链式反应 - 限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 电泳图见图 1。

1.3 随访 所有患者出院后 1 个月内门诊随访 1 次, 之后每 3 个月门诊或电话随访 1 次, 至少随访 2 年。记录所有患者随访期间心血管事件发生情况, 包括心源性死亡 (心源性猝死及充血性心力衰竭导致的死亡)、心脏移植、恶性心律失常及 CHF 再住院。本研究将随访期间发生心血管事件定义为预后不良, 未发生心血管事件定义为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组



注: 1、2、4 为 T/C 基因型, 3、6 为 C/C 基因型, 5 为 T/T 基因型  
图 1 HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点 PCR-RFLP 电泳图

Figure 1 PCR-RFLP electrophoresis for HSP70-hom gene +2437 T/C locus

间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以 *M* (*QR*) 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; Hardy-Weinberg 平衡定律采用吻合度检验; CHF 患者预后影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡 本组患者中 T/T 基因型者 236 例 (占 64.5%)、T/C 基因型者 115 例 (占 31.4%)、C/C 基因型者 15 例 (占 4.1%), 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ( $\chi^2 = 0.044$ ,  $P > 0.05$ )。

2.2 不同基因型患者血清 HSP70 水平比较 T/T 基因型患者血清 HSP70 水平为 12.4 (3.6) μg/L, T/C 基因型患者为 12.3 (3.4) μg/L, C/C 基因型患者为 11.0 (3.1) μg/L; 不同基因型患者血清 HSP70 水平比较, 差异无统计学意义 ( $u = 1.329$ ,  $P > 0.05$ )。

2.3 不同预后患者临床特征比较 预后良好组和预后不良组患者男性比例、体质指数、冠心病发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、吸烟率、TG、LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 预后不良组患者年龄大于预后良好组, BNP、NYHA 分级 III ~ IV 级者所占比例及 LVEF 高于预后良好组, LVEDD、RVEDD 长于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

2.4 不同预后患者基因型及等位基因比较 预后良好组和预后不良组患者基因型比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而等位基因分布频率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 2)。

2.5 CHF 患者预后影响因素分析 将表 1~2 中有统计学差异的指标作为自变量, 将预后作为因变量 (变量赋值见表 3) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, BNP、RVEDD、LVEF 及基因型是 CHF 患者预后的独立影响因素 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。



表1 不同预后患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features in patients with different prognosis

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男性 [n (%)]	体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	冠心病 [n (%)]	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	吸烟 [n (%)]
预后良好组	276	64.3 ± 7.4	149 (54.0)	25.2 ± 2.8	123 (44.6)	126 (45.7)	46 (16.7)	124 (44.9)
预后不良组	90	66.3 ± 8.0	57 (63.3)	25.8 ± 3.2	35 (38.9)	48 (53.3)	18 (20.0)	46 (51.1)
t (χ <sup>2</sup> ) 值		2.182	2.410 <sup>a</sup>	1.703	0.891 <sup>a</sup>	1.606 <sup>a</sup>	0.523 <sup>a</sup>	1.043 <sup>a</sup>
P 值		0.030	0.121	0.090	0.345	0.205	0.470	0.307

组别	TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	BNP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	NYHA 分级 Ⅲ ~ Ⅳ级[n (%)]	LVEDD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	RVEDD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	LVEF ( $\bar{x} \pm s$ , %)
预后良好组	1.5 ± 0.3	3.6 ± 1.3	2 061.5 ± 583.7	193 (69.9)	52.4 ± 5.6	21.4 ± 1.9	33.5 ± 3.8
预后不良组	1.6 ± 0.4	3.6 ± 1.5	2 467.8 ± 634.9	74 (82.2)	54.0 ± 6.2	22.5 ± 2.2	35.6 ± 4.3
t (χ <sup>2</sup> ) 值	1.492	0.177	5.610	5.199 <sup>a</sup>	2.291	4.583	4.404
P 值	0.137	0.860	<0.001	0.023	0.023	<0.001	<0.001

注: <sup>a</sup> 为 χ<sup>2</sup> 值; TG= 三酰甘油, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, BNP= 脑钠肽, NYHA= 纽约心脏病协会, LVEDD= 左心室舒张末期内径, RVEDD= 右心室舒张末期内径, LVEF= 左心室射血分数

表2 不同预后患者基因型和等位基因分布频率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of genotypes and allelic frequency in patients with different prognosis

组别	例数	基因型			等位基因分布频率	
		T/T	T/C	C/C	T	C
预后良好组	276	181 (65.6)	88 (31.9)	7 (2.5)	450 (81.5)	102 (18.5)
预后不良组	90	55 (61.1)	27 (30.0)	8 (8.9)	137 (76.1)	43 (23.9)
χ <sup>2</sup> 值		6.970			2.502	
P 值		0.030			0.114	

表3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

变量	赋值
年龄	<63 岁 =0, ≥ 63 岁 =1
BNP	<1 955 ng/L=0, ≥ 1 955 ng/L=1
NYHA 分级	I ~ II 级 =0, III ~ IV 级 =1
LVEDD	<51 mm=0, ≥ 51 mm=1
RVEDD	<20 mm=0, ≥ 20 mm=1
LVEF	<32%=0, ≥ 32%=1
基因型	T/T 基因型 +T/C 基因型 =0, C/C 基因型 =1
预后	良好 =0, 不良 =1

表4 CHF 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of prognosis in patients with CHF

变量	β	SE	Wald χ <sup>2</sup> 值	OR (95%CI)	P 值
年龄	0.284	0.236	1.445	1.328 (0.836, 2.110)	0.128
BNP	0.683	0.249	7.514	1.980 (1.215, 3.227)	<0.001
NYHA 分级	0.534	0.300	3.170	1.706 (0.947, 3.072)	0.072
LVEDD	0.484	0.288	2.824	1.623 (0.923, 2.855)	0.095
RVEDD	0.536	0.216	6.169	1.710 (1.119, 2.612)	<0.001
LVEF	-1.158	0.460	6.341	0.314 (0.127, 0.774)	<0.001
基因型	0.345	0.124	7.741	1.412 (1.107, 1.801)	0.007

### 3 讨论

HSP 家族最重要的生物学功能是在各种应激状态下维持细胞自身稳定, 故被认为是细胞损伤的保护因素。近年来不断有研究发现, 多个 HSP 家族成员均参与了 CHF 的发生发展过程, 其中 HSP70 关注较多<sup>[3-4, 8]</sup>。既往有研究显示, 急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 患者血清 HSP70 水平明显升高, 分析原因可能与坏死的心肌细胞释放大量的 HSP70 入血及机体启动应激保护机制有关<sup>[9]</sup>; 而 CHF 患者血清 HSP70 水平明显降低, 分析原因可能为心力衰竭患者心肌细胞功能减退, 长期慢性炎症反应可抑制 HSP70 表达, 且血清 HSP70 水平与年龄、CHF 病程呈负相关<sup>[3]</sup>。但也有研究结果显示, HSP70 水平与 CHF 严重程度呈正相关, 病情越重则 HSP70 水平越高<sup>[10]</sup>。笔者分析研究结果产生不同的原因可能与纳入的 CHF 患者病程长短有关, 病程短者 HSP70 水平趋近于 AHF 患者。

人类 HSP70 基因位于 6p21.3, 是一种高度保守基因, 由 HSP70-1、HSP70-2、HSP-hom 组成。HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点是目前研究最多的单核苷酸多态性位点之一, 该位点的 T → C 突变是一种非同义突变, 可将 HSP70 肽链中的一个蛋氨酸替换为苏氨酸, 进而直接影响 HSP70 的结构及稳定性<sup>[5-6]</sup>。本研究结果显示, 本组患者基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 具有群体代表性; 且不同基因型患者血清 HSP70 水平间无差异, 提示 HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性发挥生物学功能与 HSP70 水平无关, 可能与 HSP70 蛋白自身结构及稳定性有关; 但本研究中 C/C 基因型患者例数较少, 故不能排除检验效能不足。

另外, 不同地区、不同种族人群基因型和等位基因分布频率间具有明显差异。既往有关西方人群 HSP70-

hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性的研究显示, 突变纯合子基因型频率为 5%~20%<sup>[11-12]</sup>; 而我国汉族健康人群突变纯合子基因型频率为 1%~5%<sup>[5-6, 13-14]</sup>, 本研究结果与之相一致。近年来国内外研究相继发现, HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与脑梗死、冠心病及多种肿瘤发生有关<sup>[5-6, 13, 15]</sup>。本研究旨在探讨 HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与 CHF 患者预后的关系, 结果显示, BNP、RVEDD、LVEF 及基因型是 CHF 患者预后的独立影响因素。

综上所述, HSP70-hom 基因 +2437 T/C 位点基因多态性与 CHF 患者预后有关, C/C 基因型可能增加 CHF 患者预后不良发生风险。但本研究为单中心研究, 样本量较小, 且 C/C 基因型患者例数较少, 故研究结果存在一定偏倚, 仍需进一步研究证实。

作者贡献: 张伟进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析, 数据收集、整理、分析, 负责撰写论文; 宋小英进行文章的质量控制及审校; 李芸负责结果分析与解释, 并对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] MOLVAREC A, SZARKA A, WALENTIN S, et al. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412 (21/22): 1957-1962. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.042.
- [2] BAUSINGER H, LIPSKER D, ZIYLAN U, et al. Endotoxin-free heat-shock protein 70 fails to induce APC activation [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32 (12): 3708-3713.
- [3] 田倪妮, 魏玲, 李宏键, 等. 心肌热休克蛋白 70 在慢性心力衰竭患者中的表达 [J]. *心脏杂志*, 2015, 27 (3): 314-317. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0095.
- [4] MIN T J, JO W M, SHIN S Y, et al. The protective effect of heat shock protein 70 (Hsp70) in atrial fibrillation in various cardiomyopathy conditions [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30 (3): 379-385. DOI: 10.1007/s00380-014-0521-8.
- [5] LAKHANPAL M, SINGH L C, RAHMAN T, et al. Study of single nucleotide polymorphisms of tumour necrosis factors and HSP genes in nasopharyngeal carcinoma in North East India [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37 (1): 271-281. DOI: 10.1007/s13277-015-3767-6.
- [6] 王玉珍, 吴逸明, 李伟辉, 等. 热休克蛋白 70-hom 基因 +2437 (T/C) 位点基因多态性与肺癌的关系 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2010, 45 (2): 219-222. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2010.02.015.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (2): 3-10. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [8] 刘俊磊, 逢帅. 老年慢性心力衰竭患者血清 HSP70、NT-pro BNP 水平的临床价值研究 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42 (12): 2279-2281.
- [9] 罗先道, 刘宁, 阿布都热合曼, 等. 缺血性心力衰竭患者热休克蛋白 70 水平变化及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31 (9): 890-893. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.09.018.
- [10] GENTH-ZOTZ S, BOLGER A P, KALRA P R, et al. Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 96 (3): 397-401.
- [11] SFAR S, SAAD H, MOSBAH F, et al. Synergistic effect and VEGF/HSP70-hom haplotype analysis: relationship to prostate cancer risk and clinical outcome [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71 (4): 377-382. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.01.017.
- [12] BOIOCCHI C, MONTE M C, OSERA C, et al. Heat shock protein 70-hom gene polymorphism and protein expression in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298: 189-193. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.011.
- [13] WANG Y P, TANG Z, PENG B K, et al. Heat shock protein 70 polymorphisms in Chinese patients with Graves' disease [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 18376-18383. DOI: 10.4238/2015. December.23.25.
- [14] 王媛媛, 艾克东, 寇建锋. 热休克蛋白 70-hom 基因 +2437T/C 多态性与乳腺癌易感性的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32 (6): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.036.
- [15] 韦霄, 梁桂云, 施礼威, 等. 热休克蛋白 70-Hom 基因多态性与长寿家族史关系的初步研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33 (3): 216-219. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2016.03.009.

(收稿日期: 2018-04-23; 修回日期: 2018-08-10)

(本文编辑: 谢武英)