

- ecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(6): 463-484.
- [8] Mazarati AM, Pineda E, Shin D, et al. Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1beta[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(2): 461-467.
- [9] Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(3): 174-184.
- [10] Dupuis N, Auvin S. Inflammation and epilepsy in the developing brain: clinical and experimental evidence[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(2): 141-151.
- [11] Zajkowska ZE, Englund A, Zunszain PA. Towards a personalized treatment in depression: endocannabinoids, inflammation and stress response[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(5): 687-698.
- [12] Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 38(2): 173-192.
- [13] Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders [J]. Front Physiol, 2015(6): 230.
- [14] Ngoupaye GT, Bum EN, Daniels WM. Antidepressant-like effects of the aqueous macerate of the bulb of *Gladiolus dalenii* Van Geel (Iridaceae) in a rat model of epilepsy-associated depression [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 1-8.
- [15] Liu YN, Peng YL, Liu L, et al. TNFalpha mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress[J]. Eur Cytokine Netw, 2015, 26(1): 15-25.
- [16] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48(1433): 102-111.
- [17] Zoga M, Oulis P, Chatzipanagiotou S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune changes under antidepressive treatment in major depression in females[J]. In Vi-
- vo, 2014, 28(4): 633-638.
- [18] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(9): 1609-1616.
- [19] Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48(1433): 304-313.
- [20] Morris G, Anderson G, Dean O, et al. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders[J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(3): 1059-1084.
- [21] Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2013, 26(3): 352-362.
- [22] Maes M, Ringel K, Kubera M, et al. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression[J]. J Affect Disord, 2012, 136(3): 386-392.
- [23] Kanner AM. Depression and epilepsy: do glucocorticoids and glutamate explain their relationship? [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(4): 307-312.
- [24] Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new 5-HT hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 702-721.
- [25] Xie W, Cai L, Yu Y, et al. Activation of brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11(1): 1-10.
- [26] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part III [J]. Headache, 2016, 56(3): 479-490.

(收稿日期: 2016-04-30 修回日期: 2016-06-18)

• 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.037

热休克蛋白 70 基因多态性与疾病易感性的研究进展

付林尧, 熊清综述, 杜衍捷, 易宣孜, 金醒昉[△]审校
(昆明医科大学附属延安医院老年病科, 昆明 650000)

[关键词] 热休克蛋白 70; 基因多态性; 易感性; 综述

[中图分类号] R394

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)33-4718-04

原核和真核生物在受到理化因素如缺氧缺血、高温、毒物、及某些重金属刺激后, 产生热应激蛋白基因的启动, 诱导合成

一组有保护作用的蛋白质, 能使细胞或生物从各种应激中恢复以及保护它们免遭应激因素损害, 称此类蛋白为热休克蛋白

(heat shock proteins, HSPs)。HSPs 在机体应激损伤的恢复中起着至关重要的作用,根据其大概的相对分子质量主要分为 6 个家族,如 HSP100($100 \times 10^3 \sim 110 \times 10^3$)、HSP90($83 \times 10^3 \sim 90 \times 10^3$)、HSP70($66 \times 10^3 \sim 78 \times 10^3$)、HSP60、HSP40 及小 HSP($< 40 \times 10^3$)家族^[1]。而 HSPs 作为一个多基因家族,在其漫长的进化过程中本来就存在着遗传和突变,有研究发现 HSPs 的基因多态性与许多疾病的发生有关联。近年来 HSP70 基因多态性的研究较多,很多研究都表明它与某些疾病的易感性有关,本文主要综述了近年来关于 HSP70 的基因多态性与某些疾病相关性的研究概况。

1 HSP70 基因家族

HSP70 家族是 HSPs 中最为保守和研究最多的应激蛋白,对温度和应激条件最为敏感,且功能最为重要。机体或细胞受到应激刺激时,HSP70 的合成明显增加,能够使机体或细胞受损减轻和恢复加快。HSP70 作为许多结构和功能蛋白质的“分子伴侣”,在促进新生多肽链的正确折叠、转运和组装以及变性蛋白质的修复、清除中起到了调节蛋白质活性和功能的作用。在正常情况下,HSP70 只位于细胞质内;当细胞受到应激刺激时,细胞核、胞质内 HSP70 迅速增加;当细胞处于恢复阶段时,细胞核内的 HSP70 消失,细胞质内仍有低水平 HSP70 表达。

表 1 人热休克家族主要成员^[2]

基因	表达蛋白	位置	别名	位置
HSPA1A	HSP70	6p21.3	HSP70-1,HSP72	胞液、细胞核、溶酶体
HSPA1B	HSP70	6p21.3	HSP70-2,HSP72	胞液、细胞核
HSPA1L	HSP70	6p21.3	HSP70-hom	胞液、细胞核
HSPA5	HSP70-5	9p33.3	GRP78,BiP	内质网
HSPA8	HSP70-8	11q24.1	HSC70,HSP73	胞液、细胞核
HSPA9	HSP70-9	5q31.1	GRP75,mtHSP75	线粒体

依据划分标准的不同,对 HSP70 的分类也不尽相同,按照其功能和表达位置的不同可主要分为 4 种:(1)HSP72(诱导型 HSP70),通常在正常细胞中不表达或表达较少,但在热应激或者是其他应激原的诱导下,表达迅速的增加;(2)HSP73(结构型 HSP70),又称为热应激同源蛋白 70[HSC70(HSPA8)],在所有细胞中均能表达,含量较高,应激时可略增加;(3)GRP78(葡萄糖调节蛋白 78),存在于内质网腔中;(4)GRP75,主要存在于线粒体中。

按照基因编码的位置不同可主要分为 HSP70-1(HSPA1A),HSP70-2(HSPA1B),HSP70-hom(HSPA1L),三者均无内含子,基因编码均位于 6 号染色体短臂上,主要组织相容性复合体 III 区域内。HSP70-1 或 HSP70-2 基因编码区十分相似,仅 3'非翻译区略有不同。HSP70-Hom 表达产物与 HSP70-1 或 HSP70-2 基因产物序列 90%相同,在表达调控上有差异,HSP70-1 结构性低水平表达可以被诱导;HSP70-2 仅在诱导后表达;HSP70-hom 在正常和应激状态均可表达,但正常情况下表达水平较低。

2 HSP70 基因多态性

HSP70 的基因多态性主要表现在其相应基因位点上,各显性基因位点上等位基因的差异造成 HSP70 的表达的不同,很多研究表明 HSP70 基因位点的多态性与某些疾病或机体再次应激的易感性有关^[2],HSP70-1 基因主要在 110(A/C)、120

(T/C)、190(G/C)和 438(C/T)位点存在多态性,HSP70-2 基因主要在 145(A/G)、1267(A/G)、2074(G/C)和 2257(G/C)位点存在多态性,HSP70-hom 基因主要在 1097、2437(T/C)、2180(G/A)和 2763(G/A)位点存在多态性^[3]。

3 HSP70 多态性与疾病发生的相关性

在同一环境因素变化下,一些人反应强烈,出现患病,甚至死亡。然而有些人对这一变化毫无反应,这就说明不同的个体对于外界环境中有害因素的易感性存在差异,这也决定了不同个体对于疾病的易感性明显不同。导致个人对于疾病的易感性的不同一般是由相应基因位点突变引起的,即单核苷酸多态性(SNP),这一基因被称为易感基因。HSP70 是作为一种应激性蛋白,对应激因素的反应较为敏感,会因为应激反应的刺激而表达明显增加。研究发现 HSP70 基因位点多态性与多种疾病相关联,目前研究得较多的与 HSP70 多态相关的疾病有缺血性脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病、2 型糖尿病、消化道溃疡、肺癌、职业病等。

3.1 缺血性脑卒中 缺血性脑卒中是指局部脑组织因血液循环障碍,缺血、缺氧而发生的软化坏死。研究显示,HSP70 蛋白水平的动态变化与缺血性脑梗死及其病情的轻重密切相关。有研究发现^[4],HSP70-1(190G/C)位点基因型分布在缺血性脑卒中患者和健康人中有明显差异,特别是缺血性脑卒中患者中 CC、GC 基因型出现的频率要明显高于健康对照组,说明 HSP70-1(190G/C)位点基因多态性与缺血性脑卒中密切相关,CC、GC 基因型会加大患缺血性脑卒中的风险。Wei 等^[5]发现,HSP70-1(190G/C)位点 GC 基因型在脑梗死组中明显升高,说明携带 GC 基因型的个体发生脑梗死的风险明显较高。虽然二者都是研究的同一基因同一位点的单核苷酸多态性,但结果却出现差异,这可能与研究的例数较少、人群不同有关,需要大样本研究来进一步的证实,究竟是 HSP70-1(190G/C)位点的哪一等位基因与脑梗死的关联更为密切。何燕等^[6]研究显示与健康组比较,脑梗死组 HSP70-hom TT 基因型及 T 等位基因明显升高,分别达到 70.48%和 82.38%。携带 T 等位基因人群发生脑梗死的风险是 C 等位基因的 2.121 倍,TT 基因型人群发生脑梗死的风险明显升高。说明 HSP70-hom(2437T/C)位点 TT 基因型及 T 等位基因与脑梗死的发生有密切关系,下一步笔者将通过体外细胞试验和动物实验来进一步验证 HSP70-hom+2437 位点在脑梗死的发生、发展中的作用,观察 T、C 两种等位基因中哪种等位基因对脑梗死的神经元凋亡有保护作用以及该作用的具体机制。

3.2 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD) CHD 是威胁人类健康的常见疾病,发展中国家的 CHD 患者近年来逐渐增多^[7]。Hrira 等^[8]研究表明,HSP70-2(1267A/G)位点 G 等位基因在慢性冠状动脉疾病(CAD)患者中出现的频率明显增高,与健康对照组相比 GG 基因型在 CAD 患者中有更高的分布率;Mardan 等^[9]通过对 628 例 CAD 患者的 HSP70-2(1267A/G)位点研究发现,HSP70-2(1267A/G)位点 G 等位基因在血管造影阳性和血管造影阴性的 CAD 患者中出现频率均明显高于对照组,均说明 HSP70-2(1267A/G)位点 G 等位基因携带者对 CAD 具有隐性易感性,并可能增加患 CAD 的风险。吴韦等^[10]通过 CHD 组与对照组对比检测 HSP70 基因多态性发现:HSP70-1(+190G/C)多态性与 CHD 危险性有关联,其中 HSP70-1(190G/C)位点(GC+CC)基因型、C 等位基因是 CHD 的独立危险因素;Dulin 等^[11]通过研究体循环中粒细胞内 HSP70-1 与动脉粥样硬化风险发现,携带 HSP70-1(-

110A/C 和 190G/C)CC 基因型的患者比其他基因型的粒细胞内 HSP70-1 水平低,介于粒细胞内 HSP70-1 抗动脉粥样硬化的功能,血清中 HSP70 的浓度则可作为一项检测动脉粥样硬化的生物指标,用于预防 CAD 的发生。

3.3 2 型糖尿病 据中华医学会糖尿病学分会流行病学调查显示:目前我国城镇人口中,糖尿病患者约有 4 100 万人,人口老龄化和生活方式的改变使我国糖尿病患病率呈明显上升趋势。研究发现,糖尿病肾脏病变和健康人 HSP70-1、HSP70-2 基因型分布明显不同,HSP70-1(-110A/C)和 HSP70-1(190A/C)位点 CC 基因型在糖尿病肾病患者中出现的频率要比健康对照组更加频繁。HSP70-2(1267A/G)位点 GG 基因型及 G 等位基因与糖尿病肾病密切相关,G 等位基因的 OR 值达到 4.7^[12]。Umapathy 等^[13]发现,HSP70-2(1538A/G)位点 GG 基因型、HSP70-hom(2437C/T)位点 TT 基因型频率在 2 型糖尿病患者和健康人的分布有明显差异,HSP70-2(1538A/G)位点 G 等位基因、HSP70-hom(2437C/T)位点 T 等位基因的分布频率明显高于健康人,说明 HSP70-1(-110A/C、190A/C)位点 C 等位基因、HSP70-2(1267A/G、1538A/G)位点 G 等位基因、HSP70-hom(2437C/T)位点 T 等位基因均有增加糖尿病肾病风险的趋势。

3.4 消化性溃疡 近期研究发现压力和抑郁等心理应激与消化系统疾病密切相关,心理应激会增加消化系统疾病的风险^[14],HSP70 蛋白作为一种应激蛋白,与消化性溃疡有密切联系。Ferrer 等^[15]发现 HSP70-2(1267A/G)位点 AG 基因型与 GG 基因型相比更容易导致十二指肠溃疡的风险增加。Ghorbani 等^[16-18]对消化性溃疡、幽门螺旋杆菌感染者、健康人各 50 名,进行活检组织 DNA 提取是发现 HSP70-2(1267A/G)位点的 AA/AG/GG 基因型分布分别为 10%、88%、2%;10%、86%、4%;40%、52%、8%,说明 HSP70-2(1267A/G)位点基因多态性与消化性溃疡和幽门螺旋杆菌的感染密切相关,AG 基因型会增加消化性溃疡的风险,该位点与幽门螺旋杆菌的相关性可能是导致消化性溃疡易感性的主要原因,HSP70-2(1267A/G)位点可以作为消化性溃疡易感性的遗传学标记物。

3.5 肺癌 在我国肺癌的发病率及病死率已居所有恶性肿瘤之首,其中男性发病率和病死率居第一位,女性发病率居第二位,病死率居第一位^[19]。有学者^[20]对 159 例肺癌患者做病例对照研究时发现,肺癌患者 HSP70-1(190G/C)位点 G、C 等位基因频率在两组之间的分布具有明显差异,差异均有统计学意义。同时,CC 基因型的个体患肺癌的风险是 GG 基因型的 2.30 倍,纯合子 CC 基因型可能会加大患肺癌的风险,并且能影响其 HSP70 的转录和蛋白表达。通过对 43 例晚期转移性小细胞肺癌的 HSP72 的表达研究发现,HSP70-2(1267A/G)位点具有多态性,GG 基因型携带者细胞中 HSP70 的表达较携带 AA 或 AG 基因型的患者明显减少,并且携带 GG 基因型的患者较 A 等位基因携带者生存率低。HSP70 GG 基因型与小细胞肺癌患者细胞中 HSP72 表达减少密切相关,也是小细胞肺癌患者预后的消极因素^[21]。王玉珍等^[22]研究发现 HSP70-hom(2437C/T)位点各基因型和等位基因频率分布在肺癌病例组和对照组之间,差异均有统计学意义。非 TT 基因型携带者患肺鳞癌危险性是 TT 基因型携带者的 2.17 倍,说明 HSP70-hom 2437 位点基因多态性与肺鳞癌的发生具有相关性。以上研究都说明 HSP70 的基因多态性与肺癌的形成有着密切的联系,HSP70 基因位点多态性可能会为肺癌的风险和预后提供有效的生物学指标,但是肺癌的发生机制与 HSP70

关系还需要进一步研究和验证,为肺癌的预防和治疗提供新的依据。

3.6 职业病 当机体受到环境的刺激时就会产生热休克蛋白对机体、细胞进行保护,如高原病的缺氧,煤矿、矿工工作环境中的粉尘都会促进热休克蛋白的产生增加,从而减轻外界环境刺激对机体的伤害。周肪等^[23]将煤矿工人中病例组与对照组进行对比发现,病例组 HSP70-1(190G/C)位点 CC 基因型的频率明显高于对照组,CC 基因型个体发生煤矿尘肺的风险是 GG 基因型个体的 2.36 倍,HSP70-1(190G/C)位点 CC 基因型可能是煤矿尘肺的一个易感基因型,有该基因型的工人患煤矿尘肺的概率更大。Zhang 等^[24]通过对 225 例煤矿尘肺(CWP)患者及 294 例健康人的 HSP70-1(190G/C)、HSP70-2(1267A/G)、HSP70-hom(2347T/C)位点基因单核苷酸多态性做评估时发现,这些基因的多态性与 CWP 的风险有关,在不同种类的 CWP 患者中 HSP70-2(1267A/G)位点 G 等位基因有明显差异,在 CWP 患者和对照组中,HSP70-hom(2347T/C)位点 G 等位基因的频率也存在明显的区别,差别具有统计学意义。Hu 等^[25]也发现 HSP70-1(190G/C)、HSP70-hom(2347T/C)基因多态性与煤矿肺损伤密切相关,以上研究说明 HSP70-1(190G/C)C 等位基因、HSP70-2(1267A/G)位点 G 等位基因、HSP70-hom(2347T/C)T 等位基因与 CWP 严重程度及易感性关系密切,并又增加 CWP 患病的风险。外界环境对机体的影响是职业病发生的最主要因素,而环境理化因素改变时则会导致 HSP70 发生相应的变化,所以职业病的发生与 HSP70 变化有着密切联系,HSP70 基因多态性的研究对于职业病的防治有促进作用。

4 展 望

近年来的研究还显示,HSP70 基因多态性还与甲状腺功能亢进^[26]、肝癌、胃癌^[27]、神经系统疾病^[28]、青光眼^[29]、白内障^[30]、肥胖等有关联。这些疾病与外界因素刺激或遗传因素有一定关系,而 HSP70 的位点上基因的变异的会导致对于这些疾病的易感性,从而增加患病的风险。然而,仅了解基因多态性与疾病的相关性还不能够解释疾病易感的机制,下一步将针对 HSP70 某一位点的等位基因与疾病的相关性做出深入探究,明确基因的突变对于疾病易感性的联系以及该突变基因对于疾病发生、发展影响的内在机制。HSP70 基因多态性的研究将有助于对某些疾病易感性的预测,为未来疾病的预防和基因靶点治疗方面提供了新的方向。

参考文献

- [1] Tiwari S, Thakur R, Shankar J. Role of heat-shock proteins in cellular function and in the biology of fungi[J]. *Biot Res Intern*, 2015(2):1-11.
- [2] Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(3): 379-404.
- [3] Broquet AH, Thomas G, Masliah J, et al. Expression of the molecular chaperone Hsp70 in detergent-resistant microdomains correlates with its membrane delivery and release[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24):21601-21606.
- [4] Liu J, Cheng J, Peng J, et al. Effects of polymorphisms of heat shock protein 70 gene on ischemic stroke, and interaction with smoking in China[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 384(1/2):64-68.

- [5] Wei Y, Wang W, He Y, et al. Interaction between hypertension and HSP70 variants increase the risk of cerebral ischemia in Chinese Han population; an association study. [J]. *Gene*, 2013, 513(2): 239-243.
- [6] 何燕, 魏云鸿, 杨文慧, 等. 热休克蛋白 70-hom 基因多态性与老年脑梗死易感性的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(12): 1271-1274.
- [7] Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2010, 35(2): 72-115.
- [8] Hrira MY, Chkioua L, Slimani A, et al. Hsp70-2 gene polymorphism: susceptibility implication in Tunisian patients with coronary artery disease[J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7(1): 1-5.
- [9] Mardan NM, Pasdar A, Jamialahmadi K, et al. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with coronary artery disease in an Iranian population[J]. *Gene*, 2014, 550(2): 180-184.
- [10] 吴韦, 姜醒华, 黄谦, 等. 热休克蛋白 70 基因多态性在冠心病中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(3): 231-235.
- [11] Dulin E, García-Barreno P, Guisasola MC. Genetic variations of HSPA1A, the heat shock protein levels, and risk of atherosclerosis[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2012, 17(4): 507-516.
- [12] Buraczynska M, Swatowski A, Buraczynska K, et al. Heat-shock protein gene polymorphisms and the risk of nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(1): 81-86.
- [13] Umopathy D, Krishnamoorthy E, Muthukumaran P, et al. Association of A1538G and C2437T single nucleotide polymorphisms in heat shock protein 70 genes with type 2 diabetes[J]. *Lab Med*, 2012(6): 250-255.
- [14] Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(2): 273-282.
- [15] Ferrer M, Malespín-Bendaña W. Polymorphisms in genes coding for HSP-70 are associated with gastric cancer and duodenal ulcer in a population at high risk of gastric cancer in Costa Rica[J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(6): 467-474.
- [16] Ghorbani MJ, Salehi Z, Sabet EE, et al. Analysis of HSPA1B A1267G gene polymorphism in peptic ulcer[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2015, 48(5): 728-732.
- [17] Ghorbani M, Salehi Z, Ghorbani E, et al. Analysis of 1267G/A HSP70-2 gene polymorphism in patients with peptic ulcers in Shiraz[J]. *Arak Med Univers J*, 2014, 16(82): 53-62.
- [18] Ghorbani M, Salehi Z, Ejtehad F, et al. Analysis of HSP70-2 gene G1267A polymorphism in Helicobacter pylori infected patients[J]. *J Mazand Univers Med Sci*, 2014, 23(2): 128-133.
- [19] Hong QY, Wu GM, Qian GS, et al. Prevention and management of lung cancer in China[J]. *Cancer*, 2015, 121(Suppl 17): 3080-3088.
- [20] Wang Y, Zhou F, Wu Y, et al. The relationship between three heat shock protein 70 gene polymorphisms and susceptibility to lung cancer[J]. *Clin Chem Laborat Med*, 2010, 48(11): 1657-1663.
- [21] Szondy K, Rusai K, Szabó AJ, et al. Tumor cell expression of heat shock protein (HSP) 72 is influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] polymorphism and predicts survival in small cell lung cancer (SCLC) patients[J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(4): 317-322.
- [22] 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.
- [23] 周舫, 秦卫东, 王玉珍, 等. HSP70 基因多态性对煤矿尘肺遗传易感性的影响[J]. *卫生研究*, 2010(3): 279-282.
- [24] Zhang H, Jin T, Zhang G, et al. Polymorphisms in heat shock protein 70 genes are associated with coal workers' pneumoconiosis in southwestern China[J]. *In Vivo*, 2011, 25(2): 251-257.
- [25] Hu Z, Zhang H, Li W, et al. Relationship between HSP70 gene polymorphisms and susceptibility to lung function injury of cock-oven workers[J]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi*, 2015, 33(3): 166-170.
- [26] Wang YP, Tang Z, Peng BK, et al. Heat shock protein 70 polymorphisms in Chinese patients with Graves' disease[J]. *Gene Mole Res Gmr*, 2015, 14(4): 18376-18383.
- [27] Kuang D, Chen W, Song YZ, et al. Association between the HSPA1B ±1267A/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 14 case-control studies[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(16): 6855-6861.
- [28] Bozidis P, Hyphantis T, Mantas C, et al. HSP70 polymorphisms in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients[J]. *Life Sci*, 2014, 100(2): 133-137.
- [29] Nowak A, Majsterek I, Karolina PS, et al. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma[J]. *Current Molecul Med*, 2015(3): 384-391.
- [30] Zhang Y, Gong J, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of HSP70 in age-related cataract[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2013, 18(6): 703-709.

(收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-06-06)