

HSP70-2基因多态性与体质指数、饮酒的交互作用对维吾尔族缺血性心力衰竭患者预后的影响

郭淑丽^{1,2}, 罗先道³, 尹小雨¹, 杨毅宁⁴, 杨磊¹

1. 杭州师范大学公共卫生学院, 浙江 杭州 311100
2. 新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆 乌鲁木齐 830000
3. 乌鲁木齐市友谊医院心内三科, 新疆 乌鲁木齐 830049
4. 新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000



[摘要] 目的: 探讨HSP70-2基因多态性与体质指数(BMI)、饮酒对维吾尔族缺血性心力衰竭(IHF)患者预后的影响及其交互作用。方法: 选择2014年6月—2017年6月在乌鲁木齐市友谊医院心内科住院的维吾尔族IHF患者205例, 匹配年龄、性别、民族, 收集同期在该院门诊体检指标无明显异常的健康体检者200名作为健康对照组。采用聚合酶链反应检测HSP70-2基因+1267多态性。采用多因素非条件logistic回归分析IHF患者预后相关的危险因素, 并通过叉生分析法计算交互作用的相对超额风险(RERI), 分析HSP70-2基因多态性与BMI、饮酒的交互作用对患者预后的影响。结果: 随访3年, 205例IHF患者中, 预后不良56例(27.32%), 预后良好149例(72.68%)。与健康对照组和预后良好组比较, 预后不良组饮酒比例明显增加, BMI、左心室射血分数明显降低, 丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)明显升高(均 $P<0.05$)。与预后良好组比较, 预后不良组HSP70-2基因型AA/AG/GG、A/G等位基因分布差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 且不同纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级IHF患者HSP70-2基因型分布不同($\chi^2=45.42, P<0.01$); A/G等位基因分布也不同, 随着心功能级别升高, HSP70-2基因A等位基因频率升高、G等位基因频率降低($\chi^2=19.14, P<0.01$)。多因素logistic回归分析结果显示, 饮酒、ALT、AST是IHF患者预后不良的危险因素, 而BMI、HSP70-2 GG基因型(相比AA基因型)为IHF患者预后不良的保护因素(均 $P<0.05$)。叉生分析结果显示, BMI与HSP70-2基因多态性有显著加性交互作用($RERI=1.15, 95\%CI: 0.54\sim 1.76, P<0.01$), 对于携带HSP70-2 AA/AG基因型的患者, BMI小于

收稿日期(Received): 2022-08-30 接受日期(Accepted): 2022-12-22

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01A30)

第一作者: 郭淑丽, 副教授, 副主任技师, 主要从事心血管病健康管理研究; E-mail: guoshuli@sina.cn; <https://orcid.org/0000-0001-9550-0187>

通信作者: 罗先道, 副主任医师, 主要从事心血管病临床与基础研究; E-mail: 45399518@qq.com; <https://orcid.org/0000-0001-6108-1359>; 杨磊, 教授, 博士生导师, 主要从事慢病精准健康管理研究; E-mail: yanglei62@hznu.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7618-9936>

26.5 kg/m²会增加预后不良的风险($OR=7.47, 95\%CI: 2.51\sim 22.22, P<0.01$); 饮酒与 *HSP70-2* 基因多态性无显著加性交互作用($RERI=0.56, 95\%CI: -6.07\sim 7.20, P>0.05$)。结论: 维吾尔族 IHF 患者 *HSP70-2* 基因多态性与 BMI 具有交互作用, 携带 AA/AG 基因型、BMI 小于 26.5 kg/m² 会增加 IHF 患者预后不良的风险。

[关键词] 缺血性心力衰竭; *HSP70-2* 基因; 体质指数; 饮酒; 交互作用

[中图分类号] R449 [文献标志码] A

Interaction of *HSP70-2* gene polymorphism with body mass index and alcohol consumption on the prognosis of Uyghur patients with ischemic heart failure

GUO Shuli^{1,2}, LUO Xiandao³, YIN Xiaoyu¹, YANG Yining⁴, YANG Lei¹ (1. School of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311100, China; 2. Clinical Laboratory Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000, China; 3. The Third Department of Cardiology, Urumqi Friendship Hospital, Urumqi 830049, China; 4. Department of Cardiology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000, China)

Corresponding authors: LUO Xiandao, E-mail: 45399518@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-6108-1359>; YANG Lei, E-mail: yanglei62@hznu.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-7618-9936>

[Abstract] **Objective:** To investigate the interaction of *HSP70-2* gene polymorphism with body mass index (BMI) and alcohol consumption on the prognosis of Uyghur patients with ischemic heart failure (IHF). **Methods:** A total of 205 Uyghur patients with IHF admitted in Urumqi Friendship Hospital from June 2014 to June 2017 were enrolled; 200 age and sex-matched healthy Uyghur physical examiners in the hospital were enrolled as healthy controls. The *HSP70-2* gene +1267 polymorphism was detected by PCR. Multivariate unconditional logistic regression was used to analyze the risk factors associated with prognosis in patients with IHF, and the relative excess risk of interaction (RERI) was calculated by crossover analysis to determine the interaction of *HSP70-2* gene polymorphism with BMI and alcohol consumption. **Results:** Patients were followed up for 3 years, there were 56 cases with poor prognosis (27.32%) and 149 cases with good prognosis (72.68%). Compared with the healthy control group and the good prognosis group, the poor prognosis group had a significantly higher proportion of subjects with alcohol consumption, abnormal alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels as well as lower BMI and left ventricular ejection fraction (all $P<0.05$). There were significant differences in distributions of *HSP70-2* genotype AA/AG/GG and A/G allele between the good prognosis group and the poor prognosis group (both $P<0.05$). There were significant differences in the distribution of *HSP70-2* genotype ($\chi^2=45.42, P<0.01$) and A/G allele among IHF patients with different NYHA cardiac function class; the frequency of A allele of *HSP70-2* gene increased, and G allele decreased with the increase of cardiac function class ($\chi^2=19.14, P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that alcohol consumption as well

as abnormal ALT and AST were risk factors for poor prognosis in patients with IHF, while BMI and GG type of *HSP70-2* gene (compared with AA type) were protective factors (all $P<0.05$). Crossover analysis showed a significant additive interaction between BMI and *HSP70-2* gene polymorphism ($RERI=1.15$, $95\%CI: 0.54-1.76$, $P<0.01$), and for patients carrying *HSP70-2* gene type AA/AG, $BMI<26.5\text{ kg/m}^2$ increased the risk of poor prognosis ($OR=7.47$, $95\%CI: 2.51-22.22$, $P<0.01$); there was no significant additive interaction between alcohol consumption and *HSP70-2* gene polymorphism ($RERI=0.56$, $95\%CI: -6.07-7.20$, $P>0.05$). **Conclusion:** The *HSP70-2* gene polymorphism interacts with BMI in Uyghur IHF patients, and $BMI<26.5\text{ kg/m}^2$ increases the risk of poor prognosis in IHF patients carrying the *HSP70-2* AA/AG genotype.

[**Key words**] Ischemic heart failure; *HSP70-2* gene; Body mass index; Alcohol consumption; Interaction

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(1): 101-109.]

[**缩略语**] 缺血性心力衰竭 (ischemic heart failure, IHF); 热休克蛋白 (heat shock protein, HSP); 体质指数 (body mass index, BMI); 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF); 纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA); 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C); 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT); 天冬氨酸转氨酶 (aspartate amino transferase, AST); 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR); 受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线); 相对超额风险 (relative excess risk due to interaction, RERI); 比值比 (odds ratio, OR); 置信区间 (confidence interval, CI)

心力衰竭具有高患病率、高病死率、高医疗负担等特点,已成为全球重大公共健康问题。IHF为心血管疾病的终末阶段,与遗传和环境等因素密切相关^[1]。研究发现,*HSP70-2*基因+1267A/G多态性可影响心力衰竭患者的预后^[2];吸烟、饮酒等不健康行为方式可导致肥胖等代谢问题,也与心力衰竭密切相关。但*HSP70-2*基因多态性与上述行为方式对于IHF的发生及预后是否存在交互作用目前尚不清楚。本研究通过多因素分析和叉生分析法对维吾尔族IHF患者*HSP70-2*基因+1267A/G多态性与BMI、上述行为方式对患者预后的影响进行研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2014年6月—2017年6月在乌鲁木齐市友谊医院心内科住院的维吾尔族IHF患者205

例。纳入标准:①年龄50岁及以上;②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》中IHF诊断标准^[3],即住院期间行冠状动脉造影检查提示单支血管狭窄50%以上,或左主干狭窄30%以上,或既往诊断为心肌梗死或行冠状动脉血运重建,超声心动图评估LVEF在45%以下,伴或不伴心力衰竭症状;③相关检查记录完整。排除标准:①合并遗传性结缔组织疾病、肿瘤等;②合并瓣膜性心脏病、扩张型心肌病等冠状动脉以外病因所致的心力衰竭;③资料不全者或不愿意配合者。205例患者中,男性112例,女性93例,中位年龄70.0(60.5,78.5)岁。匹配年龄、性别、民族,收集同期在该院门诊体检指标无明显异常的健康体检者200名作为健康对照组,其中男性109例,女性91例,中位年龄69.5(58.5,80.5)岁。本研究方案通过乌鲁木齐市友谊医院医学伦理委员会审查(KY2020011845),所有受试者均自愿

参加并签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集所有受试者的信息,包括年龄、性别、民族等人口学指标,吸烟、饮酒等行为习惯,采用NYHA心功能分级标准评估患者的心功能^[3],记录患者的血压、BMI、LVEF、空腹血糖、三酰甘油、LDL-C、ALT、AST、肌酐、尿酸等实验室检查结果,对所有出院患者通过电话进行不良事件随访。不良事件定义为心源性死亡和全因死亡。随访终点为发生不良事件或出院后3年,所有随访截至2020年5月31日。

1.3 DNA提取和基因分型

采用天根生化科技有限公司的血液基因组DNA提取试剂盒提取外周血DNA,进行PCR检测,引物(正向:CATCGACTTCTACACGTCCA,反向:CAAAGTCCTTGAGTCCCAAC)由赛默飞世尔科技公司合成。25 μL 反应体系包括PrimeSTAR 0.5 μL ,前、后引物各1 μL (10 pmol/ μL),DNA模板1 μL ,5 \times 磷酸盐缓冲液(含镁离子)10 μL ,脱氧核苷三磷酸1 μL ,双蒸水10.5 μL 。PCR扩增条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,循环30次,最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸5 min。采用限制性内切酶片段长度多态性方法鉴定单核苷酸多态性基因型,酶切体系10 μL ,产物通过琼脂糖凝胶电泳鉴定基因型。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。不同心功能分级间等位基因分布频率比较采用Mantel-Haenszel χ^2 检验,并进行Spearman相关性分析。采用多因素非条件logistic回归分析IHF患者预后相关危险因素;利用ROC曲线确定诊断的截断值。采用叉生分析法,通过计算交互作用的 $RERI$,检测HSP70-2基因多态性与BMI、饮酒间的交互作用对患者预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后IHF患者与健康对照者临床特征及实验室检测值比较

随访3年,205例IHF患者中,预后不良56例

(27.32%),预后良好149例(72.68%)。与健康对照组和预后良好组比较,预后不良组饮酒比例明显增加,BMI、LVEF明显降低,ALT和AST明显升高(均 $P < 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组HSP70-2基因型AA/AG/GG、A/G等位基因分布差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。Mantel-Haenszel χ^2 检验结果显示,HSP70-2 AG、GG基因型在预后良好组与预后不良组的分布差异无统计学意义($P > 0.05$),但预后良好组HSP70-2 AA基因型的标化残差为-3.20,表明预后良好组是HSP70-2 AA基因型的可能性不大。结果提示,维吾尔族IHF患者预后不同,遗传、BMI以及饮酒等行为方式可能与IHF患者的预后存在一定的相关性。

2.2 不同心功能分级IHF患者HSP70-2基因表达比较

不同IHF患者NYHA心功能分级不同,HSP70-2基因型分布不同($\chi^2=45.42, P < 0.01$)。NYHA心功能I级的IHF患者以HSP70-2 GG基因型为主(54.05%),II和III级的IHF患者以AG基因型(64.71%和65.57%)为主,IV级的IHF患者以AA基因型为主(51.28%)。不同心功能分级IHF患者HSP70-2基因的A/G等位基因分布也不同,随着心功能级别升高,HSP70-2基因A等位基因频率升高、G等位基因频率降低($\chi^2=19.14, P < 0.01$)。见表2。Spearman相关性分析结果也显示,NYHA心功能级别与HSP70-2 AA基因型呈正相关($r=0.26, P < 0.01$),与AG基因型无明显相关性($r=-0.01, P > 0.05$),与GG基因型呈负相关($r=-0.23, P < 0.01$);且心功能级别与A等位基因频率呈正相关($r=0.21, P < 0.01$),与G等位基因频率呈负相关($r=-0.21, P < 0.01$)。结果提示,维吾尔族IHF患者携带HSP70-2基因A等位基因频率越高,NYHA心功能级别越高、心功能越差;携带HSP70-2基因G等位基因频率越高,NYHA心功能级别越低,心功能越好。

2.3 IHF患者预后不良影响因素的多因素分析结果

以不良事件为因变量,纳入单因素分析结果显示差异有统计学意义的指标(饮酒、BMI、LVEF、AST、ALT、HSP70-2基因型AA/AG/GG、等位基因A/G)为自变量,进行多因素logistic回归分析。结果显示,饮酒、ALT、AST是IHF患者预后不

表1 不同预后IHF患者与健康对照者临床特征及实验室检测值比较

Table 1 Differences in clinical and laboratory test results among IHF patients with different prognosis and healthy controls [M(Q₁,Q₃)或n(%)]

组别	n	年龄(岁)	男性	吸烟	饮酒	舒张压(mmHg)	BMI(kg/m ²)	LVEF(%)	空腹血糖(mmol/L)
预后不良组	56	70.5 (59.0, 79.8)	25(44.6)	16(28.6)	20(35.7)*#	78.0 (67.8, 85.0)	22.5 (21.6, 23.2)*#	28.5 (22.9, 40.4)*#	6.4 (4.4, 7.2)
预后良好组	149	70.0 (61.5, 78.0)	87(58.4)	35(23.5)	30(20.1)	75.4 (71.0, 83.0)	25.2 (23.4, 28.4)	35.0 (30.2, 38.7)#	5.8 (4.1, 7.2)
健康对照组	200	69.5 (58.5, 80.5)	109(54.5)	39(19.5)	42(21.0)	70.5 (64.5, 77.0)	25.4 (23.5, 27.8)	55.0 (50.6, 57.4)	5.2 (4.7, 5.6)
T/χ ² 值	—	5.06	3.62	2.30	6.30	4.10	16.90	11.90	3.77
P值	—	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05

组别	n	三酰甘油(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	肌酐(U/L)	尿酸(umol/L)	HSP70-2基因	
								基因型(AA/AG/GG)	等位基因(A/G)
预后不良组	56	2.7 (1.9, 3.0)	2.9 (2.3, 3.1)	34.3 (28.6, 43.2)*#	35.1 (30.2, 46.1)*#	72.0 (45.3, 102.3)	172.1 (148.5, 235.4)	20/26/10*	66/46*
预后良好组	149	2.9 (1.6, 3.3)	2.5 (2.3, 3.0)	33.5 (25.3, 35.6)	32.5 (26.5, 36.8)	65.4 (42.6, 95.3)	165.7 (123.6, 236.0)	25/80/44#	130/168
健康对照组	200	2.3 (1.5, 2.8)	2.9 (2.7, 3.3)	32.3 (23.5, 34.8)	33.4 (25.6, 37.0)	64.4 (40.8, 87.2)	135.3 (125.1, 156.8)	60/88/52	208/192
T/χ ² 值	—	5.17	1.92	13.20	10.70	0.64	4.53	12.00	9.05
P值	—	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

—:无相关数据.与预后良好组比较,*P<0.05;与健康对照组比较,#P<0.05. IHF:缺血性心力衰竭;BMI:体质指数;LVEF:左心室射血分数;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;AST:天冬氨酸转氨酶;ALT:丙氨酸转氨酶;HSP:热休克蛋白.

表2 不同心功能分级缺血性心力衰竭患者HSP70-2基因型和等位基因分布

Table 2 Distribution of HSP70-2 genotype and allele in ischemic heart failure patients with different cardiac function grades [n(%)]

NYHA心功能分级	n	基因型*			等位基因#	
		AA	AG	GG	A	G
I级	37	6(16.22)	11(29.73)	20(54.05)	23(31.08)	51(68.92)
II级	68	8(11.76)	44(64.71)	16(23.53)	60(44.12)	76(55.88)
III级	61	11(18.03)	40(65.57)	10(16.39)	62(50.82)	60(49.18)
IV级	39	20(51.28)	11(28.21)	8(20.51)	51(65.38)	27(34.62)

*χ²=45.42, P<0.01; #χ²=19.14, P<0.01. HSP:热休克蛋白;NYHA:纽约心脏病协会.

良好的危险因素,而BMI、HSP70-2 GG基因型(相比AA基因型)为IHF患者预后不良的保护因素(均P<0.05),见表3。以患者BMI判断预后不良事件发生情况绘制ROC曲线(图1),确定BMI的截断值为26.5 kg/m²,预测敏感度为89.1%,特异度为64.0%,曲线下面积为0.82(95%CI:0.77~0.88)。结果提示,携带HSP70-2 GG基因型的维吾尔族IHF患者发生预后不良的风险降低,通过控制饮酒、ALT、AST、BMI等危险因素可改善IHF患者预后。

2.4 HSP70-2基因多态性与IHF患者预后的相关性

进一步分析发现, HSP70-2基因+1267A/G多态性分布频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡(P>0.05)。分别检测加性、隐性、显性三种模型下HSP70-2基因+1267A/G多态性与IHF预后的相关性,结果显示,在加性模型中,与G等位基因比较,携带A等位基因增加与更高的预后不良风险相关(P<0.05),提示A等位基因为维吾尔族IHF患者预后不良的风险基因,G等位基因为保护基因;在显性模型中,与AG或GG基因型携带者比较,携带AA基因型倾向与更高的IHF预后不良事件相关,但校正后差异无统计学意义(P>0.05);在隐性模型中,与GG基因型比较,携带AA或AG基因型与较高的预后不良风险相关(P<0.05)。见表4。结果提示,对于维吾尔族IHF患者,HSP70-2 A等位基因为预后不良的风险基因,而G等位基因为保护基因;相比GG基因型,AA或AG基因型患者预后不良的风险更高。

表3 缺血性心力衰竭患者预后不良危险因素的多因素 logistic 回归分析结果
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with ischemic heart failure

危险因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
BMI	-0.48	0.10	25.29	0	0.62(0.52~0.75)
饮酒	0.97	0.47	4.27	0.04	2.63(1.05~6.60)
AST	0.04	0.02	4.12	0.04	1.04(1.00~1.09)
<i>HSP70-2</i>					
AG 基因型相比 AA 基因型	-0.23	0.48	0.24	0.63	0.79(0.31~2.04)
GG 基因型相比 AA 基因型	-1.61	0.60	7.12	0.01	0.20(0.06~0.65)

BMI: 体质指数; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; HSP: 热休克蛋白.

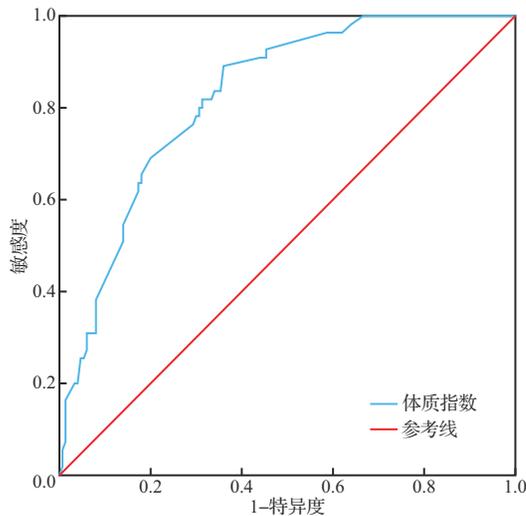


图1 体质指数判断缺血性心力衰竭患者预后的受试者操作特征曲线

Figure 1 Receiver operating characteristic curve of body mass index predicting prognosis of patients with ischemic heart failure

2.5 HSP70-2 基因多态性与 BMI 交互作用对 IHF 患者预后的影响

在隐性模型中, *HSP70-2* 基因多态性与 BMI 对 IHF 患者预后风险的交互作用分析结果显示, 控制潜在混杂因素后, *HSP70-2* AA 或 AG 基因型和 BMI 小于 26.5 kg/m² 均为 IHF 患者预后不良的危险因素 ($OR=7.75, 95\%CI=1.75\sim34.33, P<0.01$; $OR=9.00, 95\%CI: 1.27\sim63.89, P<0.05$)。对于携

带 *HSP70-2* AA 或 AG 基因型的患者, BMI 降低会增加预后不良的风险 ($OR=7.47, 95\%CI: 2.51\sim22.22, P<0.01$)。对于 BMI 小于 26.5 kg/m² 患者, 携带 *HSP70-2* AA 或 AG 基因型相比 GG 基因型, 预后不良的风险显著增加 ($OR=6.53, 95\%CI: 1.20\sim35.57, P<0.05$)。与 BMI 26.5 kg/m² 及以上且携带 GG 基因型患者比较, 携带 AA 或 AG 基因型且 BMI 较小患者, 预后

不良风险显著增加 ($OR=54.43, 95\%CI: 9.29\sim318.92, P<0.01$), 且携带 BMI 与 *HSP70-2* 基因多态性有显著加性交互作用 ($RERI=1.15, 95\%CI: 0.54\sim1.76, P<0.01$)。结果提示, 对于维吾尔族 IHF 患者, *HSP70-2* 基因多态性与 BMI 具有加性交互作用, 携带 *HSP70-2* AA 或 AG 基因型时, BMI 小于 26.5 kg/m² 会进一步增加预后不良的风险。

2.6 HSP70-2 基因多态性与饮酒交互作用对 IHF 患者预后的影响

在隐性模型中, *HSP70-2* 基因多态性与饮酒对 IHF 患者预后风险的交互作用分析结果显示, 控制潜在混杂因素后, 与携带 *HSP70-2* GG 基因型及不饮酒的 IHF 患者比较, 携带 *HSP70-2* AA 或 AG 基因型是 IHF 患者预后不良的危险因素 ($OR=12.74, 95\%CI=2.83\sim57.41, P<0.01$), 而饮酒对疾病预后无显著影响 ($OR=2.30, 95\%CI: 0.34\sim15.57, P>0.05$)。对于携带 AA 或 AG 基因型者, 饮酒与疾病预后风险无关 ($OR=15.24, 95\%CI: 1.02\sim228.20, P>0.05$), 但相比携带 GG 基因型且不饮酒者, 携带 AA 或 AG 基因型且饮酒者预后不良风险显著增加 ($OR=7.71, 95\%CI=2.00\sim29.75, P<0.01$)。对于饮酒者, 相较于 GG 基因型, 携带 *HSP70-2* AA 或 AG 基因型不会显著增加预后不良风险 ($OR=1.22, 95\%CI: 0.45\sim$

表4 不同模型下 *HSP70-2* 基因多态性与缺血性心力衰竭患者预后的相关性

Table 4 Correlation between *HSP70-2* gene polymorphisms and ischemic heart failure prognosis under different models

<i>HSP70-2</i> 基因	预后不良组(n)	预后良好组(n)	OR(95%CI)	P值	校正 OR(95%CI)*	P值
加性模型 A 等位基因相比 C 等位基因	66 与 46	130 与 168	1.92(1.21~3.06)	0.01	1.83(1.06~3.18)	<0.05
显性模型 AA 基因型相比 GG 或 AG 基因型	20 与 36	25 与 124	2.76(1.38~5.52)	0.00	1.77(0.75~4.16)	>0.05
隐性模型 AA 或 AG 基因型相比 GG 基因型	46 与 10	105 与 44	1.93(0.89~4.16)	0.09	3.06(1.14~8.18)	<0.05

*校正年龄、性别、体质指数、吸烟、饮酒、左心室射血分数、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶. HSP: 热休克蛋白.

3.36, $P>0.05$)。饮酒与HSP70-2基因多态性无显著加性交互作用($RERI=0.56$, $95\%CI: -6.07\sim 7.20$, $P>0.05$)。结果提示,HSP70-2基因多态性与饮酒不会协同影响维吾尔族IHF患者的预后。

3 讨论

一项大型心力衰竭(包含47 309个病例和930 014个对照)GWAS荟萃分析发现,11个基因位点、12个突变与心力衰竭相关,通过孟德尔随机化进一步证明,BMI、心房颤动、高血压是心力衰竭的独立危险因素且为因果相关^[4],表明心力衰竭的发生与遗传和BMI有关。HSP70-2基因与心力衰竭密切相关,当心力衰竭等应激发生时,HSP70可通过发挥分子伴侣等功能对抗缺血再灌注损伤,保护心肌细胞^[5]。研究显示,在突尼斯、伊朗人群中,HSP70-2基因多态性与冠心病发病风险相关^[6-7];对匈牙利人群研究发现,心功能受损严重者HSP70-2的G等位基因为风险基因,与HSP70升高存在交互作用,同时伴有肝脏损伤标志物升高^[2];我国相关研究证实,HSP70-2基因多态性可影响冠心病患病风险,且GG基因型与汉族心力衰竭患者预后不良事件有关^[8-9]。本文资料也提示,HSP70-2基因多态性与维吾尔族IHF患者的预后相关。但本文资料中GG基因型和G等位基因是IHF患者预后的保护因素,与心功能级别呈负相关,与以往研究结果不同,提示HSP70-2基因多态性与IHF患者的相关性可能因人群种族不同而存在差异。

心力衰竭与BMI之间的关系目前尚存在争议。有研究显示,高BMI是心力衰竭的危险因素,肥胖可通过脂肪组织分泌的炎症细胞因子和其他介质等多系统的联合效应作用于心脏,脂肪组织局部沉积,导致心包抑制、左心室重构和右心室扩张等功能障碍,从而影响心力衰竭的预后^[10]。但也有研究显示,高BMI是心力衰竭的保护因素^[11],老年心力衰竭患者存在“肥胖悖论”现象,即肥胖虽为疾病的危险因素,但肥胖心力衰竭者的预后反而更好;Shah等^[12]研究发现,尽管世界范围内肥胖的临床特征存在异质性,但在调整临床风险后,较高的BMI仍然与心力衰竭患者30 d和1年病死率的降低相关,BMI每增加5 kg/m²,可以使心力衰竭患者30 d病死率下降11%,1年病死率下降9%;胡子恒^[13]研究发现,BMI大于28 kg/m²

的维吾尔族心力衰竭患者血浆脑钠肽浓度低于非肥胖者,而脑钠肽浓度可以反映心力衰竭的严重程度,提示肥胖者心力衰竭的严重程度较非肥胖者更轻。另有研究显示,BMI与心力衰竭患者的预后呈U型相关,即对于70岁及以上的心力衰竭患者,BMI与1年病死率的关系在一定范围内呈U型,BMI为20 kg/m²者的1年病死率为17.6%,BMI为30 kg/m²者的1年病死率为7.0%,BMI为40 kg/m²者的1年病死率为11%^[14]。本文资料显示,对于维吾尔族人群,高BMI是IHF患者预后的保护因素,为心力衰竭患者存在“肥胖悖论”现象提供了证据。

行为生活方式可以影响心力衰竭患者的预后。研究显示,调整混杂因素后,吸烟与心力衰竭患者心肌功能指标(平均左心室质量指数增加、平均左心室圆周应变降低)恶化明显相关,且吸烟状况、强度、年限与脑钠肽水平及再入院风险增加明显相关,而戒烟可以明显降低心力衰竭发生的风险^[15-16]。此外,饮酒也可以影响心力衰竭患者的预后。Framingham流行病学调查发现,轻、中度饮酒可以降低心力衰竭风险,在校正心力衰竭影响因素后发现,65岁及以上的人群每周饮酒91~169 g可将心力衰竭的风险降低34%,但过度饮酒可致酒精性心肌炎和心力衰竭的发生^[17]。Kawano等^[18]研究表明,饮酒量与心血管病的发生呈U型相关。本文资料未显示吸烟会对IHF患者的预后产生明显影响,可能与对目标人群的观察时间不够长有关。但饮酒者发生IHF相关不良预后的风险是不饮酒者的2.63倍,提示饮酒会增加IHF患者不良预后的风险。

本文资料提示,HSP70-2基因多态性和BMI对IHF患者的预后存在交互作用。对于HSP70-2 AA或AG基因型的IHF患者,BMI小于26.5 kg/m²会进一步增加预后不良的风险,提示HSP70-2基因多态性与BMI可协同影响IHF患者的预后。有研究显示HSP70-2的G等位基因是肥胖风险基因,携带AG/GG基因型(相比AA基因型)与肥胖风险增加明显相关^[19-20]。脂肪组织可释放脂联素等直接作用于血管成分细胞,如内皮细胞、巨噬细胞等,促进内皮细胞的存活、分化和迁移,抑制单核细胞的黏附,减少泡沫细胞的形成和炎症反应,在血管疾病中发挥有益的保护作用。分泌的脂肪因子通过腺苷酸活化蛋白激酶途径发挥其

代谢调节、抗炎和血管保护作用,进而改善 IHF 患者的预后^[21]。因此,并非所有心力衰竭患者都需减重,应该进行个体化评估。在控制混杂因素后,本研究并未发现 *HSP70-2* 基因多态性和饮酒对患者的预后存在协同作用。

分子检测技术的发展、基因检测费用的降低,使 *HSP70-2* 基因型应用于临床成为可能。本研究发现 *HSP70-2* GG 基因型是维吾尔族 IHF 患者预后不良的保护因素,且证实 *HSP70-2* 基因多态性与 BMI 对患者的预后存在交互作用,对于携带风险基因型 AA 或 AG 者, BMI 小于 26.5 kg/m² 会进一步增加预后不良的风险。本研究结果可为维吾尔族 IHF 患者制订个体化生活、行为方式指导提供依据,具有实用价值。

志谢 研究得到新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01A30)支持。杭州师范大学公共卫生学院黄柳博士研究生在本文修改中提供了帮助

Acknowledgments This work was supported by Xinjiang Uygur Autonomous Regional Natural Science Foundation (2020D01A30). HUANG Liu, a PhD candidate from the School of Public Health, Hangzhou Normal University, provided assistance in the revision of the manuscript

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

参考文献

- [1] CZEPLUCH F S, WOLLNIK B, HASENFUB G. Genetic determinants of heart failure: facts and numbers[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(3): 211-217.
- [2] GOMBOS T, FÖRHÉCZ Z, POZSONYI Z, et al. Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2008, 13(2): 199-206.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2018, 46(10): 760-789. (in Chinese)
- [4] SHAH S, HENRY A, ROSELLI C, et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 163.
- [5] RANEK M J, STACHOWSKI M J, KIRK J A, et al. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1738): 20160530.
- [6] HRIRA M Y, 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): 88.
- [7] MARDAN-NIK M, 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.
- [8] 段成城, 陈倩, 郑美梅, 等. 热休克蛋白 70-2 (*HSP70-2*) 基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(9): 1194-1197. DUAN Chengcheng, CHEN Qian, ZHENG Meimei, et al. The association between heat-shock protein 70-2 gene + 1267A/G polymorphism and coronary heart disease[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2010, 12(9): 1194-1197. (in Chinese)
- [9] 刘锋瑞, 高红艳, 王丽, 等. 热休克蛋白 70 基因多态性与慢性心力衰竭患者预后的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(6): 572-577. LIU Fengrui, GAO Hongyan, WANG Li, et al. Association of heat shock protein 70 gene polymorphism and prognosis in patients with chronic heart failure[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2018, 34(6): 572-577. (in Chinese)
- [10] ADAMSON C, KONDO T, JHUND P S, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4406-4417.
- [11] PARK S J, HA K H, KIM D J. Body mass index and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome by diabetes status: the obesity paradox in a Korean national cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 191.
- [12] SHAH R, GAYAT E, JANUZZI J L JR, et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(8): 778-785.
- [13] 胡子恒. 肥胖在维吾尔族人群中重症心衰患者血脑钠肽浓度的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013. HU Ziheng. Effects of obesity in blood brain natriuretic peptide concentrations in Uygur patients with severe heart failure[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2013. (in Chinese)
- [14] REGAN J A, KITZMAN D W, LEIFER E S, et al. Impact of age on comorbidities and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC*

- Heart Fail**, 2019, 7(12): 1056-1065.
- [15] KAMIMURA D, CAIN L R, MENTZ R J, et al. Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study[J]. **Circulation**, 2018, 137(24): 2572-2582.
- [16] DING N, SHAH A M, BLAHA M J, et al. Cigarette smoking, cessation, and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2022, 79(23): 2298-2305.
- [17] 韦亚林, 马依彤. 饮酒与心力衰竭研究进展[J]. **心血管康复医学杂志**, 2010, 19(6): 651-653.
WEI Yalin, MA Yitong. Progress in the study of alcohol consumption and heart failure[J]. **Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine**, 2010, 19(6): 651-653. (in Chinese)
- [18] KAWANO Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease[J]. **Hypertens Res**, 2010, 33(3): 181-191.
- [19] MARDAN-NIK M, PASDAR A, JAMIALAHMADI K, et al. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with obesity[J]. **Ann Hum Biol**, 2016, 43(6): 542-546.
- [20] ZOUARI BOUASSIDA K, CHOUCANE L, JELLOULI K, et al. Polymorphism of stress protein HSP70-2 gene in Tunisians: susceptibility implications in type 2 diabetes and obesity[J]. **Diabetes Metab**, 2004, 30(2): 175-180.
- [21] LAU W B, OHASHI K, WANG Y, et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease[J]. **Circ J**, 2017, 81(7): 920-928.

[本文编辑 余方 刘丽娜]