

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00141

急性高原病的遗传易感性

周文婷¹, 胡扬²

1. 哈尔滨体育学院, 哈尔滨 150001;
2. 北京体育大学科学研究中心, 北京 100084

摘要: 急性高原病(Acute high altitude disease, AHAD)分为急性高原反应、高原肺水肿和高原脑水肿, 是高原特发病之一, 在高原旅居者中(>2 500 m)具有高发生率, 不仅影响人们的工作能力和健康, 而且可能危及生命。尽管 AHAD 的相关研究已开展百余年, 其病理生理机制仍不明确, 但大量研究已证实 AHAD 存在易感性的差异。文章综述了迄今为止 AHAD 的遗传易感性研究进展, 以期为 AHAD 的流行病学研究提供有益的参考资料。

关键词: 急性高原病; 遗传学; 易感性; 流行病学

Genetic susceptibility for acute high altitude disease

ZHOU Wen-Ting¹, HU Yang²

1. Harbin Institute of Physical Education, Harbin 150001, China;
2. Research Center, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

Abstract: Acute high altitude disease(AHAD), which can be divided into acute mountain disease (AMS), high altitude pulmonary edema (HAPE) and high altitude cerebral edema (HACE), is one of the special illnesses occurred at high altitude, commonly encountered by travelers to high altitudes (>2 500 m), which affects people's work capacity and health and could be even a life-threatening disease. Despite extensive investigations over the last century, the pathophysiology of AHAD remains elusive. Nevertheless, numerous researches have confirmed the existence of AHAD susceptibility differences. The aim of this paper was to review the epidemiological evidence for a genetic component to the various forms of AHAD so far, as well as to supply helpful reference to its epidemiological studies.

Keywords: acute high altitude disease; genetic; susceptibility; epidemiology

我国国土总面积约 1/6 为海拔 3 000 m 以上的高山/高原地区, 不仅能源、矿产、药材、畜牧业和旅游业资源丰富, 亦是重要的国防前哨和主要的少数民族地区^[1]。近年来, 随着进入高原的人数增多, 急性高原病(Acute high altitude disease, AHAD)问题日渐突出。AHAD 指高原暴露时因高原低氧而在数小

时至数天内出现的临床综合征, 症状包括头痛、恶心、食欲减退、疲倦、眼花及睡眠障碍, 从轻到重分为急性高原反应(Acute mountain sickness, AMS)、高原肺水肿(High altitude pulmonary edema, HAPE)和高原脑水肿(High altitude cerebral edema, HACE)^[2]。调查表明, 进入 3 000 m 和 3 655 m 高原时, AHAD 的

收稿日期: 2012-07-11; 修回日期: 2012-08-31

作者简介: 周文婷, 讲师, 博士, 博士后, 研究方向: 基因技术与运动员选材。E-mail: springzwt@126.com

通讯作者: 胡扬, 教授, 博士生导师, 博士, 研究方向: 基因技术与运动员选材。E-mail: hyyr1@163.com

发病率分别为 57.3% 和 63.8%，进入 3 900 m 以上和 4 500 m 地区时，其发病率高达 89.2% 和 100%，而在接近 4 000 m 的高原地区，HAPE 及 HACE 的发生率可达 1% ~ 6%^[1]。业已证实，高原缺氧是 AHAD 的重要启动因素，却并非导致 AHAD 临床症状的主要原因^[4]。AHAD 的发生由多个因素决定，其中到达高度及上升速度最主要。目前已确立的 AHAD 特征包括相对通气不足、气体交换受损、交感神经活性增加、体液滞留和重新分布以及中重度 AMS 的颅内压增高^[5]，而在高原环境下一旦发生 HAPE 和/或 HACE，则可能危及生命。虽然发病机制尚未完全阐明，但众多研究证实 AHAD 存在易感性的差异。这里对迄今为止 AHAD 的遗传易感性研究进展进行综述，以期为其流行病学研究提供有益的参考资料。

1 AHAD 的易感人群

急进高原人中 AHAD 的发生率约为 30% ~ 80%，以阶梯适应的方式进入高原虽可明显减少 AHAD 的发生，但仍有 30% 的人患病，而在急进高原人中亦有约 16% ~ 30% 的人不发生 AHAD，可见 AHAD 存在易感性的差异^[1]。临床追查发现，AHAD 具有个人、家族及人群易感倾向。

1.1 AHAD 易感性的个人模式

Bartsch 等^[6]及 Wagner 等^[7]均发现，曾有 AMS 病史者重返高原时较其他人更易患 AMS，说明 AMS 具有易感性。Schneider 等^[8]对 847 名攀登 Capanna Margherita (4 559 m) 的登山者进行了研究，结果发现，是否有 AMS 病史是登山者能否成功登顶的决定因素，235 名受 AMS 影响未能登顶的登山者曾患 AMS 的次数是未受影响成功登顶者的 2 ~ 3 倍。因此，AMS 病史被认为是继居住地海拔后造成个体重患 AMS 的第二大因素。与 AMS 类似，重返高原者 HAPE 的复发也与其 HAPE 病史有关^[9]。Bartsch 等^[10]发现，在 4 559 m 环境下出现 HAPE 的患者中，64% 曾有过 HAPE 病史；在另两项 4 559 m 环境下进行的研究中，Vock 等^[11]及 Dehnert 等^[12]均发现 66% 有 HAPE 病史的登山者重患 HAPE，而无 HAPE 病史者 HAPE 的发病率分别为 12.5% 和 0%。张雪峰等^[13]根据现场救治的 274 例及文献报道就地治疗的 1258 例 HAPE 统计得出，2 次及 2 次以上发病者占发病人数的 27.0%，占

曾患 HAPE 者再次重返高原人数的 81.8%。

1.2 AHAD 易感性的家族模式

遗传病的最显著特点就是在某些家族内发病率较普通人高。即便如此，某些遗传病虽然呈遗传模式，但由于表型不显著以及基因-环境间的相互作用（即基因仅在某特定环境下表达）而被误认为非遗传病。HAPE 就是这样一种基因-环境间相互作用的遗传病。上世纪 60 年代至今，多项国内外研究报道了 HAPE 的家族遗传倾向：Hultgren 等^[14]报道了 3 个先后罹患 HAPE 的姐妹及 2 个同时患病的兄弟；Fred 小组^[15]及 Scoggin 小组^[16]分别报道了 1 对先后感染 HAPE 的父子及母女；Norboo 等^[17]报道了 1 个可能的 HAPE 易感家族，4 个家族成员中的 3 个在进入高原环境时出现了 HAPE；Lorenzo 等^[18]报道了均发生过 HAPE 的 1 个中国汉族 11 岁男孩与其父系家族的三代 5 人，其中男孩曾 4 次罹患 HAPE；张华耀^[19]在对 1 个家族进行了 40 年跟踪调查后发现，祖孙三代共 6 人先后发生了 12 次 HAPE，证实了 HAPE 的家族遗传性。

迄今为止唯一可查的关于 AMS 的双生子研究是 Yaron 等^[20]对 37 例 3 月龄、36 月龄的幼儿（其中包括 17 对双生子）进行的研究。结果发现，在 7 例患 AMS 的幼儿中，6 例是双生子。尽管如此，鉴于现有报道数量有限，此研究尚无法确切证实 AMS 的家族遗传易感性，故需进一步研究予以证实。

1.3 AHAD 易感性的人群模式

人类已在安第斯山、青藏高原及东非高原等高原地区繁衍生息数千年，一部分高原适应性反应因此可在长期的自然选择中被逐渐固定，成为遗传因子，对抗高原病的易感性。Wu 等^[21,22]分别于 2005 年和 2009 年进行了两项研究，结果发现，中国藏族世居高原人与青藏铁路沿线施工的中国藏族工人 AMS 发生率均显著低于世居平原的汉族人，从而推测 AMS 发生率低是藏族人的遗传适应性表现。

AMS 易感性的性别差异是目前 X 染色体基因与 AMS 关联研究的主要内容。多数研究发现，AMS 的发病率在男性和女性中十分相似^[23,24]。由于激素水平的差异，女性患 HAPE 和 HACE 的比率通常较低，对低氧的耐受性也较强^[24,25]。但也有研究发现女性具有较高的 AMS、HAPE 及 HACE 患病风险^[4,26]。

除性别因素外,一些间接作用于AHAD的生理指标与染色体异常如今也被纳入了AHAD的遗传易感性研究,如低氧通气反应(Hypoxia ventilation response, HVR)^[27]、肥胖^[28]及唐氏综合症(Down's syndrome, DS)^[29]。研究发现,HVR能力低下和肥胖是AMS的危险因素,二者均具有家族遗传性^[30-31],检查HVR及基础代谢指数(Basic metabolism index, BMI)可预测高原环境耐受性,筛选AMS易感者。DS作为与HAPE相关的重要危险因素近年来引起了关注。Durmowicz等^[29]发现,中等海拔高度(1 734 m ~ 3 252 m)下出现的52例儿童HAPE患者中,6例患有DS,远高于人群中DS的发病率(婴儿存活数的0.1% ~ 0.125%),据推测可能是DS患儿常出现的肺动脉高压、呼吸障碍及肺换气不足抑制了其高原适应能力,继而诱发HAPE的缘故。此外,Richalet等^[32]报道了1例海拔2 000 m环境下出现HAPE的24岁成年DS患者。经监测,该患者无运动能力及心功能异常,但存在睡眠呼吸障碍、肥胖以及运动中HVR能力低下的情况。因此Richalet认为,年龄、心功能及运动能力与DS患者的HAPE易感性无关,而睡眠呼吸障碍、肥胖及低氧化学敏感性低下是DS患者在中等海拔高度下发生HAPE的危险因素。

近年来,线粒体DNA(MitochondrialDNA, mtDNA)继核DNA后成为AHAD易感性相关研究中的新遗传体系。李福祥^[33]以来自我国6省1市2008冬季空运进驻3 700 m高原的汉族新兵为对象,研究了西南低海拔地区汉族人群mtDNA单倍型与AMS易感性之间的关系。结果发现,(1)高BMI和居住海拔高度低于1 000 m是罹患AMS的危险因素;(2)我国汉族人群AMS发病率存在地域差别,西南地区 and 北方地区发病率较低,东南地区发病率较高;(3)西南地区发病率较低的原因与其居住高海拔环境相关,而北方汉族可作为独立的保护性因素降低AMS发病率;(4)线粒体单倍型与西南汉族AMS易感性相关;(5)mtDNA单倍型D和M9是AMS保护性因素,单倍型B和M7则是危险因素。

2 AHAD的基因多态研究

基因组的结构相对稳定,但DNA复制过程中也会出现偶然的“突变”。当这种“突变”能在种族

中延续下来,且频率超过1%时,就称之为基因多态性,其本质是进化过程中各种原因引起DNA中核苷酸顺序的变化,即产生的DNA结构与DNA序列在个体间的差异。研究表明,AHAD的遗传易感性、发生和发展与一些可能影响高原适应能力的基因的多态性有关,以下就其研究进展进行综述。

2.1 肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)

血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)是RAS反应体系中的关键酶,作用是催化血管紧张素I(Angiotensin I, Ang I)转变为血管紧张素II(Ang II)。Ang I和Ang II均能刺激醛固酮(ALD)的合成与分泌,促进Na⁺的主动重吸收和K⁺的排出,参与水、电解质代谢。

目前已基本确定,低氧会造成机体的血浆ALD浓度降低,血浆肾素活性升高,导致RAS系统紊乱。为探究原因,有人测定了低氧下血浆中的ACE含量,发现低氧会使ACE水平降低,导致Ang II减少,引起ALD浓度的下降^[33],而ACE水平在高原适应能力较好者当中往往下降幅度较大^[34]。ACE基因第16内含子中的Alu片段插入/缺失(I/D)多态是ACE多态研究的热点。研究发现,I/D多态性与ACE水平相关,DD型人群ACE水平最高,ID型次之,II型最低,三者间的差异显著,I等位基因与较低的ACE水平^[35]及较好的高原适应能力^[36]相关。此后,一系列研究陆续开展,但争议不断,其中一些发现HAPE易感者中D等位基因分布频率较高^[37,38],另一些则认为该位点与AMS及HAPE的易感性或严重程度无关^[39,42],因此,2011年Qi等^[40]对I/D多态与HAPE易感性的关系进行了Meta分析,证实D等位基因的确是HAPE易感性的分子标记。虽然研究表明可成功登顶极高海拔的登山者多携带I等位基因^[41,42],Tsianos等^[41]在研究中却发现ID才是AMS的易感基因型,即等位基因I和D均具有保护效应。由于该研究中II基因型是成功登顶者中的优势基因型,所以作者认为ID型携带者作为AMS易感者“在生物学上难以置信”,难以合理解释。而最终在一项关于高原肺高压的研究中,Morrell等^[43]发现I等位基因是该病的易感基因,并推测这是ACE的基因型仅在初入高原的几星期内会受影响的缘故^[44],而这也是为何公认的

高原适应能力遗传学标记/等位基因并非高原原住民中优势等位基因的原因^[45]。

随着SNPs计划的完成,近年来人们又将目光投向ACE的其他多态位点以及RAS系统中的其他基因,包括Ang II 1型受体基因(*AT1R*)和醛固酮合成酶基因(*CYP11B2*)。Zhu等^[46]分析了ACE基因的13个多态位点后发现,*A-240T*和*G2350A*多态位点分别可导致6%和19%的血浆ACE水平改变,根据*G2350A*位点的作用进行调整后,发现*I/D*位点不再与ACE血浆水平相关,说明*I/D*位点并非ACE的功能性多态位点,而是与*G2350A*位点间连锁不平衡的结果。已知*A-240T*和*G2350A*位点分别位于ACE基因的5' UTR和第17内含子,这与认为ACE基因的功能性多态位点位于其3'和5'端的观点不谋而合^[47]。*A1166C*位点突变是目前研究最广泛的*AT1R*多态位点。Bonnardeaux在研究原发性高血压人群*AT1R*基因多态的过程中首次发现了*AT1R*的5个多态位点,但高血压患者中只有*C1166*等位基因频率显著高于正常血压者^[48],因此*C1166*被认为是法国白人高血压的重要遗传标志。ALD合成的最后3个关键步骤由醛固酮合成酶催化,*CYP11B2*是其编码基因,*C-344T*和*A2713G*是其主要的多态研究位点,不仅与原发性高血压相关,影响ALD的合成^[49],还与HAPE显著相关,其中等位基因*T*和*A*,以及基因型*TT*和*AA*在HAPE易感者中分布频率均较高^[37],但因这两个位点处于强连锁不平衡,故无法衡量这两个位点的独立影响。由于Ahsan等^[50]与Qadar Pasha等^[51]此前还分别发现intron 2转换与*C5160A*位点多态性与HAPE相关,因此究竟*CYP11B2*基因的哪些位点是与HAPE易感性相关的功能性位点,而哪些位点是仅仅与功能性位点连锁的非功能性标记尚不清楚,需要进一步研究。在研究了ACE的*A-240T*与*G2350A*、*AT1R*的*A1166C*与*G1517T*、*CYP11B2*的*C-344T*与*A2713G*多态位点在HAPE患者与对照者间的分布频率后,研究者发现*AT1R-517G*等位基因携带者是日本人中HAPE的易感者^[37],*CYP11B2*的*C-344T*、*A2713G*及ACE的*A-240T*多态性与中国人HAPE易感性有关,ACE的*A-240T*、*A2350G*位点与*CYP11B2*的*C-344T*位点间存在强协同效应,同时表达-240AA、2350GG和-344TT基因型的个体具有HAPE高易感性^[52],尼泊尔人中上述位点则与HAPE无关^[53]。

2.2 内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)

NO是具有多种功能的小生物活性分子,有维持肺血管张力的功能,在高原适应中亦发挥重要作用。研究发现,高原原住民的NO呼出量较高^[54],HAPE易感者的NO呼出量较低^[55],而吸入NO是治疗HAPE的有效手段。NO由血管内皮细胞上的eNOS合成,其编码基因*eNOS*存在多个与NO水平及心血管疾病有关的多态位点。研究发现,*eNOS*的*4B/4A*和*G894T*多态位点与高原适应能力及低氧下运动能力相关,*4B*等位基因携带者的高原适应能力及低氧下运动能力较强^[56],*G*等位基因携带者的血清NO水平较高,高原适应能力也较好^[57]。HAPE遗传易感性与*eNOS*多态性的研究始于2002年,迄今已解析的位点包括*G894T*、*4B/4A*、*G-922A*和*C-786T*,其中*G894T*的*T*等位基因与*4B/4A*的*4A*等位基因被认为是亚洲人HAPE的易感基因^[23, 58, 59],*G894T*的*G*等位基因是安第斯山区Quechua族人抗AMS的分子标记^[56],在高加索人中却未见关联^[60]。在研究了*G894T*与*4B/4A*位点的共同作用后,Ahsan等^[61]发现,同时携带*T*和*4B*等位基因的个体易感HAPE,表达*G*和*4A*等位基因者则具有较强的高原适应能力,即同一基因位点的不同等位基因分别与HAPE及高原适应能力相关。近期,笔者对我国世居平原北方汉族男性*eNOS*基因*G894T*及*4B/4A*位点多态性与AMS发生及其低氧运动习服效果的关系进行了探索,发现*4A*携带者的AMS发生率和AMS低氧习服效果均显著高于*4B*携带者,*4A*等位基因可作为AMS易感性及其低氧习服效果的遗传学标记,而*G894T*位点与此无关,可能是本研究与其他研究间样本数量、种族和地域因素不同的缘故^[62]。

2.3 内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)

内皮素是内皮细胞合成和释放的多肽家族,ET-1是其最重要成员,也是已知最强的缩血管物质之一。越来越多的研究表明,肺血管的加速收缩与肺动脉压升高是导致HAPE的重要原因,而肺动脉压的升高与ET-1的水平升高有关^[61]。事实上,ACE产生的Ang II可诱导ET-1在体外包括内皮细胞和血管平滑肌细胞在内的多种细胞中的分泌,反之,ET-1也对体内ACE的活性进行调节。在研究了*ET-1*

的Lys198Asn、(CT)*n*-(CA)*n*、-3A/-4A及G2288T位点的多态分布后,Charu等^[38]发现G2288T多态位点与HAPE有关,T等位基因携带者是HAPE的易感者。

2.4 肺表面活性剂蛋白 A(Surfactants A, SP-A)

SP-A是肺泡表面表达最多的蛋白质,作用是调节肺表面活性剂的分泌和再循环,其抗氧化作用则可保护肺表面的不饱和磷脂免于被氧化,SP-A1、SP-A2基因多态性因此被用于多种呼吸疾病易感性的研究。Saxena等^[63]解析了SP-A1、SP-A2基因的4个外显子区域后发现,SP-A1的C1101T、T3192C、T3234C和SP-A2的A3265C多态位点与HAPE易感性有关。

2.5 谷胱甘肽转硫酶(Glutathione S-transferase, GST)

研究发现患AMS的士兵抗氧化应激的能力较差,推测脂质过氧化和抗氧化酶反应系统失调是发生AMS的机制之一^[64]。GST催化谷胱甘肽与亲电子的化合物结合,因此多数情况下可用作有效的解毒机制。蒋长征等^[65]对GSTM1、T1基因型与AMS的相关性进行了探索,发现AMS患者T1及M1型基因频率均显著高于健康者,因此认为GSTM1、T1基因多态性与AMS易感性有关。

2.6 热休克蛋白 70(Heat shock protein 70, HSP70)

高原低氧应激是AMS发生的诱因之一。已知真核生物在受到一系列理化因素及某些重金属刺激后,会合成一组高度保守的蛋白质HSPs,而HSP70在对低氧应激的耐受、适应中起重要作用。李芳泽与周舫小组^[66, 67]及Qi小组^[68]分别研究了我国AMS及HAPE患者HSP70-hom(HSPA1L)的T2437C位点、HSP70-1(HSPA1A)的A-110C及G190C位点、HSP70-2(HSPA1B)的A1267G及C2076G位点的多态分布。结果发现,T2437C的TT基因型(A/A基因型)和A1267G的GG基因型(B/B基因型)携带者是AMS易感者,A-110C多态位点是HAPE易感者的遗传学标记,A1267G、G190C和A-110C位点间的相互作用与HAPE易感性有关,单体型Hap4(GCA)与Hap5(GGA)的HAPE患病风险下降了86%,Hap7(ACC)的HAPE患病风险则提高了2~3倍。

2.7 人白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)

HAPE由复杂的多因素决定,多种机制参与其发生和发展。因为HAPE往往出现在低氧暴露的2~4天后,抑制免疫类药物地塞米松对HAPE又具有显著的治疗效果,所以研究者认为免疫反应和炎症反应可能对HAPE的发生起重要作用。为探寻HAPE是否存在免疫遗传易感性,Hanaoka等^[69]研究了HLA基因的A、B、C、DR及DQ等位基因在HAPE易感者与对照组间的分布频率,结果发现HLA的DR6和DQ4等位基因与HAPE显著相关,8名曾多次患HAPE的易感者均为HLA-DR6或-DQ4等位基因携带者,而表达HLA-DR6的HAPE易感者在研究中亦同时出现肺动脉压的显著升高。

2.8 β 2 肾上腺素受体(β 2 adrenergic receptor, ADRB2)与 α 2A-肾上腺素受体(α 2A-adrenergic receptor, α 2-AR)

ADRB2是肺中主要的儿茶酚胺受体。高原环境下,血浆肾上腺素水平通常会升高,并通过 β 2受体使组织的氧气摄入与转运量增加^[70]。研究人员对ADRB2基因多态性与AMS及HAPE易感性的关系进行了研究,结果发现,ADRB2与尼泊尔人的AMS易感性无关^[71],该基因启动子区的A-654G多态位点与印度人HAPE易感性有关^[72],A46G、G79C及另5个多态位点与HAPE无关^[72, 73],几个单体型(其中一些包含A46G及G79C多态位点)则与HAPE的易感性及抗性相关^[72]。

AMS与HACE是同质不同度的一类疾病,HACE由未经控制的重度AMS演变而成。目前认为血管源性脑水肿是HACE的致病基础,而高原低氧诱发的脑血流量和(或)血脑屏障通透性增加诱发了血管源性脑水肿^[74]。“氧化应激假说”是一种当前较好的对AMS发病机制的解释^[74]。然而由于迄今大部分AHAD的相关研究都在低氧舱模拟的高原下进行,无法完全真实地反映高原低压低氧、寒冷、高紫外线等极端环境;HACE的发生率低,低氧舱容纳人数又有限,通常难以获得遗传易感性研究所要求的样本量;而HACE作为一种重症疾病,发病危险较大,低氧舱中造模时通常会控制AHAD的严重程度,故目前国内外HACE遗传易感性的研究极其有限,在高原环境下进行大样本人群的研究,将是进一步深

入阐明AHAD, 包括HACE发病机制的重要研究方法。

高原低氧可引起机体的应激反应, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 使血液内去甲肾上腺素(NE)升高^[75]。 α 2-AR在调控交感神经和中枢神经系统NE神经元的神经递质释放方面起关键作用, 而其中 α 2A-AR亚型的作用最主要, 在蓝斑、大脑皮层、海马等部位调控NE的释放, 并在脊髓中对NE释放起负反馈调节^[75]。得益于青藏铁路的修建, 李广平^[75]以 48 名HACE患者为研究对象, 与 200 名世居平原健康汉族工人和 90 名健康藏族工人对比, 探寻 α 2A-AR编码基因启动子区基因多态性与HACE易感性的关系。结果发现, *G1296C*多态位点与HACE易感性有关, *GG*基因型和*G*等位基因位点可能是HACE易感的危险因素, *C727G*和*G262A*位点则与HACE易感性无关。

2.9 低氧反应路径基因(Hypoxia response pathway)

低氧诱导因子 1a(Hypoxia inducible factor, HIF) 是一类介导低氧适应性反应的转录因子, 能激活许多低氧反应基因的表达, 是低氧条件下维持氧稳态的关键物质, 由HIF-1a和HIF-1b两种亚基组成^[76]。其中HIF-1a在常氧环境下低表达, 在低氧条件下表达上调, 并由此上调多种基因的表达使机体适应低氧环境^[76]。已知von Hippel-Lindau肿瘤抑制物基因*VHL*编码蛋白VHL, 而VHL是使HIF-1a常氧环境下表达水平下降的蛋白复合体组成成分之一^[77], 因此Droma等^[78]研究了夏尔巴人AMS易感性与*HIF-1A*基因*C1744T*位点及*VHL*基因 5 个SNP多态位点间的关系, 却未发现其中存在关联。

2.10 线粒体 DNA(Mitochondrion DNA, mtDNA)

mtDNA序列改变可能影响线粒体的功能, 进而与高原习服适应密切相关^[79]。HAPE是一种低氧习服不良的AMS, 其发病可能与mtDNA的序列改变有关。第三军医大学高原医学教育部重点实验室^[79]先后发现了mtDNA 3010、mtDNA 3970 等多个位点的变异, 并发现mtDNA拷贝数变化与HAPE易感性密切相关, mtDNA 3397*G*和 3552*A*等位基因在HAPE易感者中的分布频率显著高于健康对照者^[80], mtDNA 4 977 bp异质性缺失则与HAPE易感性无关。

2.11 其他

除了上述研究, 有人还探索了多个基因与AMS和/或HAPE易感性间的联系, 包括酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase, TH)基因^[81]、血管内皮生长因子A(Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)基因^[82]、血管紧张素I转化酶 2 (Angiotensin I converting enzyme 2, ACE2) 基因^[52]、血管舒缓激肽受体 b2(Bradykinin receptor b2, BDKRB2)基因^[83]、G蛋白 β 3亚基(G-protein beta-3 subunit, tNB3)基因^[73]及 α -内收蛋白(α -adducin, ADD1)基因^[73], 结果未发现关联。笔者在对AMS发生及低氧运动习服的研究中, 亦未发现心钠素(Atrial natriuretic peptide, ANP)基因的*C-664G*和*T2238C*多态位点与AMS的发生及低氧习服效果相关^[84]。Aldashev等报道了在吉尔吉斯人中依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂 1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B)基因、溶质载体家族 6 第 4 号分子 (Solute carrier family 6, member 4, SLC6A4)基因及 5, 10-亚甲四氢叶酸还原酶 (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因多态性与HAPE间关系的研究, 结果发现, *MTHFR*基因*C677T*位点的*T*等位基因和*TT*基因型、*CDKN1B*基因*C838A*位点的*A*等位基因和*AA*基因型均是HAPE的易感基因^[75]。

3 结语

AHAD 是世居平原人急进高原环境时的高发疾病, 其病理过程复杂, 临床表现多样, 是影响高原旅居人群健康的主要疾病之一, 因此如何预测和防治 AHAD 就成为一项极富挑战性和意义的研究课题。由于 AHAD 的发生和发展在很大程度上受遗传因素影响, 所以认识和了解其遗传易感性将使人们对 AHAD 病理机制、遗传学本质的理解更趋全面和深入, 对其个性化预防和控制的开展也将大有裨益。鉴于上述目的, 本文综述了迄今为止的 AHAD 遗传易感性研究进展, 不仅为人们更深刻地理解 AHAD 的遗传本质提供了资料, 也为科研人员继续深入地研究 AHAD 提供了有益的参考。

参考文献(References):

[1] 郑然. 急性高原病易感人群预测模型、方法研究[学位论文]

- 文]. 第三军医大学, 2005: 1–88. [DOI](#)
- [2] 周文婷, 胡扬. 内分泌、遗传及运动——急性高原病发病机理、预测、诊断和干预. 北京体育大学学报, 2008, 31(10): 1342–1345. [DOI](#)
- [3] Gallagher SA, Hackett PH. High-altitude illness. *Emerg Med Clin North Am*, 2004, 22(2): 329–355. [DOI](#)
- [4] Ward MP, Milledge JS, West JB. High Altitude Medicine and Physiology. 3rd ed. Arnold, London, 2000: 50–300. [DOI](#)
- [5] West JB. High life: a history of high-altitude physiology and medicine. New York: Oxford University, 1998. [DOI](#)
- [6] Bartsch P, Bailey DM, Berger MM, Knauth M, Baumgartner RW. Acute mountain sickness: controversies and advances. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(2): 110–124. [DOI](#)
- [7] Wagner DR, Fargo JD, Parker D, Tatsugawa K, Young TA. Variables contributing to acute mountain sickness on the summit of Mt Whitney. *Wilderness Environ Med*, 2006, 17(4): 221–228. [DOI](#)
- [8] Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bärtsch P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, pre-exposure, and ascent rate. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(12): 1886–1891. [DOI](#)
- [9] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 107–114. [DOI](#)
- [10] Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med*, 1991, 325(18): 1284–1289. [DOI](#)
- [11] Vock P, Fretz C, Francioli M, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema: findings at high-altitude chest radiography and physical examination. *Radiology*, 1989, 170: 661–666. [DOI](#)
- [12] Dehnert C, Weymann J, Montgomery HE, Woods D, Maggiorini M, Scherrer U, Gibbs JSR, Bärtsch P. No association between high-altitude tolerance and the ACE I/D gene polymorphism. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(12): 1928–1933. [DOI](#)
- [13] 张雪峰, 候万春. 青藏高原急性高原肺水肿就地治疗临床探讨. 高原医学杂志, 1994, 4(4): 28–30. [DOI](#)
- [14] Hultgren HN, Spickard WB, Hellriegel K, Houston CS. High altitude pulmonary edema. *Medicine (Baltimore)*, 1961, 40(3): 289–313. [DOI](#)
- [15] Fred HL, Schmidt AM, Bates T, Hecht HH. Acute pulmonary edema of altitude. *Circulation*, 1962, 25(6): 929–937. [DOI](#)
- [16] Scoggin CH, Hyers TM, Reeves JT, Grover RF. High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *N Engl J Med*, 1977, 297(23): 1269–1272. [DOI](#)
- [17] Norboo T, Saiyed HN, Angchuk PT, Tsering P, Angchuk ST, Phuntsog ST, Yahya M, Wood S, Bruce NG, Ball KP. Mini review of high altitude health problems in Ladakh. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(4): 220–225. [DOI](#)
- [18] Lorenzo VF, Yang YZ, Simonson TS, Nussenzvei R, Jorde LB, Prchal JT, Ge RL. Genetic adaptation to extreme hypoxia: study of high-altitude pulmonary edema in a three-generation Han Chinese family. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 43(3): 221–225. [DOI](#)
- [19] 张华耀. 再论急性高原肺水肿家族易感性问题(跟踪一家族在 40 年里祖孙三代病例摘要). 中国应用生理学杂志, 2008, 24(3): 323–323. [DOI](#)
- [20] Yaron M, Niermeyer S, Lindgren KN, Honigman B. Evaluation of diagnostic criteria and incidence of acute mountain sickness in preverbal children. *Wilderness Environ Med*, 2002, 13(1): 21–26. [DOI](#)
- [21] Wu TY, Li SP, Ward MP. Tibetans at extreme altitude. *Wilderness Environ Med*, 2005, 16(1): 47–54. [DOI](#)
- [22] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, Yu MT, Jia JH, Duan JQ, Chai ZC, Dai RC, Zhang SL, Liang BZ, Zhao JZ, Qi DT, Sun YF, Kayser B. Reduced incidence and severity of acute mountain sickness in Qinghai-Tibet railroad construction workers after repeated 7-month exposures despite 5-month low altitude periods. *High Alt Med Biol*, 2009, 10(3): 221–232. [DOI](#)
- [23] Gaillard S, Dellasanta P, Loutan L, Kayser B. Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(4): 410–419. [DOI](#)
- [24] Jean D, Leal C, Kriemler S, Meijer H, Moore LG. Medical recommendations for women going to altitude. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(1): 22–31. [DOI](#)
- [25] 马勇, 张西洲, 张玉宜, 刁斌, 李新菊, 闫相华, 张素萍. 30 名女青年初入 3700 m 高原地区急性高原反应的调查. 西北国防医学杂志, 2000, 21(3): 196–197. [DOI](#)
- [26] Basnyat B, Subedi D, Sleggs J, Lemaster J, Bhasyal G, Aryal B, Subedi N. Disoriented and ataxic pilgrims: an epidemiological study of acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema at a sacred lake at 4300 m in the Nepal Himalayas. *Wilderness Environ Med*, 2000, 11(2): 89–93. [DOI](#)
- [27] Schoene RB. Control of ventilation in climbers to extreme altitude. *J Appl Physiol*, 1982, 53(4): 886–890. [DOI](#)
- [28] Ri-Li G, Chase PJ, Witkowski S, Wyrick BL, Stone JA, Levine BD, Babb TG. Obesity: associations with acute mountain sickness. *Ann Intern Med*, 2003, 139(4): 253–257. [DOI](#)
- [29] Durmowicz AG. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics*, 2001, 108(2): 443–447. [DOI](#)
- [30] Brutsaert TD, Parra EJ, Shriver MD, Gamboa A, Rivera-

- Ch M, León-Velarde F. Ancestry explains the blunted ventilatory response to sustained hypoxia and lower exercise ventilation of Quechua altitude natives. *Am J Physiol*, 2005, 289(1): R225–R234. [DOI](#)
- [31] Hetherington MM, Cecil JE. Gene-environment interactions in obesity. *Forum Nutr*, 2010, 63: 195–203. [DOI](#)
- [32] Richalet JP, Chenivresse C, Larmignat P, Meille L. High altitude pulmonary edema, down syndrome, and obstructive sleep apneas. *High Alt Med Biol*, 2008, 9(2): 179–181. [DOI](#)
- [33] 李福祥. 线粒体DNA遗传突变与西南汉族急性高山病易感性相关研究[学位论文]. 第三军医大学, 2011. [DOI](#)
- [34] Milledge JS, Catley DM. Angiotensin converting enzyme response to hypoxia in man: its role in altitude acclimatization. *Clin Sci (Lond.)*, 1984, 67(4): 453–456. [DOI](#)
- [35] Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Vergeer J, Witteman JC, van Duijn CM. A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme: a combined functional and population based approach. *J Med Genetics*, 2004, 41(2): 99–103. [DOI](#)
- [36] Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, Arjyal A, Neupane P, Pandit A, Sharma D, Ito M, Miwa N, Katsuyama Y, Ota M, Kubo K. Adaptation to high altitude in Sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene. *Wilderness Environ Med*, 2008, 19(1): 22–29. [DOI](#)
- [37] Hotta J, Hanaoka M, Droma Y, Katsuyama Y, Ota M, Kobayashi T. Polymorphisms of rennin-angiotensin system genes with high-altitude pulmonary edema in Japanese subjects. *Chest*, 2004, 126(3): 825–830. [DOI](#)
- [38] Charu R, Stobdan T, Ram RB, Khan AP, Qadar Pasha MA, Norboo T, Afrin F. Susceptibility to high altitude pulmonary oedema: role of ACE and ET-1 polymorphisms. *Thorax*, 2006, 61(11): 1011–1012. [DOI](#)
- [39] Kumar R, Pasha Q, Khan AP, Gupta V. Renin angiotensin aldosterone system and ACE I/D gene polymorphism in high-altitude pulmonary edema. *Aviat Space Environ Med*, 2004, 75(11): 981–983. [DOI](#)
- [40] Qi Y, Sun JY, Zhu TC, Wang W, Liu J, Zhou WY, Qiu CC, Zhao D. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with high-altitude pulmonary oedema: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(4): 617–623. [DOI](#)
- [41] Tsianos G, Eleftheriou KI, Hawe E, Woolrich L, Watt M, Watt I, Peacock A, Montgomery H, Grant S. Performance at altitude and angiotensin I-converting enzyme genotype. *Eur J Appl Physiol*, 2005, 93(5–6): 630–633. [DOI](#)
- [42] Kalson NS, Thompson J, Davies AJ, Stokes S, Earl MD, Whitehead A, Tyrrell-Marsh I, Frost H, Montgomery H. The effect of angiotensin-converting enzyme genotype on acute mountain sickness and summit success in trekkers attempting the summit of Mt. Kilimanjaro (5,895 m). *Eur J Appl Physiol*, 2009, 105(3): 373–379. [DOI](#)
- [43] Morrell NW, Sarybaev AS, Alikhan A, Mirrakhimov MM, Aldashev AA. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. *Lancet*, 1999, 353(9155): 814–815. [DOI](#)
- [44] Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11(10): 416–420. [DOI](#)
- [45] Rupert JL, Kidd KK, Norman LE, Monsalve MV, Hochachka PW, Devine DV. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system in high-altitude and low-altitude Native American populations. *Ann Hum Genetics*, 2003, 67(1): 17–25. [DOI](#)
- [46] Zhu XF, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie CA, Luke A, Chen GJ, Elston RC, Ward R. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(5): 1139–1148. [DOI](#)
- [47] Pan M, Zhu JH, Liu ZH, Jiang WP, Cui ZC, Yu XH, Li HM, Yang XJ. Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Hypertens Res*, 2007, 30(1): 31–37. [DOI](#)
- [48] Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994, 24(1): 63–69. [DOI](#)
- [49] Zhu HD, Sagnella GA, Dong YB, Miller MA, Onipinla A, Makandu ND, MacGregor GA. Contrasting associations between aldosterone synthase gene polymorphisms and essential hypertension in blacks and in whites. *J Hypertens*, 2003, 21(1): 87–95. [DOI](#)
- [50] Ahsan A, Charu R, Pasha MAQ, Norboo T, Afrin F, Baig MA. eNOS allelic variants at the same locus associate with HAPE and adaptation. *Thorax*, 2004, 59(11): 1000–1002. [DOI](#)
- [51] Qadar Pasha MA, Charu R, Ahsan A, Norboo T. HAPE susceptibility associates with variants of genes of vascular homeostasis. Human Genome Mapping; Genomic Basis of Common Diseases. Poster abstract, 2005: 310. [DOI](#)
- [52] Qi Y, Niu WQ, Zhu TC, Zhou WY, Qiu CC. Synergistic effect of the genetic polymorphisms of the rennin-angio-

- tensin-aldosterone system on high-altitude pulmonary edema: a study from Qinghai-Tibet altitude. *Eur J Epidemiol*, 2008, 23(2): 143–152. [DOI](#)
- [53] Koehle MS, Wang P, Guenette JA, Rupert JL. No association between variants in the ACE and angiotensin II receptor 1 genes and acute mountain sickness in Nepalese pilgrims to the Janai Purnima Festival at 4380 m. *High Alt Med Biol*, 2006, 7(4): 281–289. [DOI](#)
- [54] Beall CM. Tibetan and andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol*, 2000, 72(1): 201–228. [DOI](#)
- [55] Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke KJ, Swenson ER. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(2): 368–373. [DOI](#)
- [56] Pasha MAQ. Genomics of high altitude adaptation and maladaptation. *High Altitude Med Bio*, 2004, 5: 249–250. [DOI](#)
- [57] Wang P, Ha AYN, Kidd KK, Koehle MS, Rupert JL. A variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) associated with AMS susceptibility is less common in the Quechua, a high altitude Native population. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1): 27–30. [DOI](#)
- [58] Droma Y, Hanaoka M, Ota M, Katsuyama Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kobayashi T, Kubo K. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 2002, 106(7): 826–830. [DOI](#)
- [59] Wang P, Koehle MS, Rupert JL. Genotype at the missense G894T polymorphism (Glu298Asp) in the NOS3 gene is associated with the susceptibility to acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*, 2009, 10(3): 261–267. [DOI](#)
- [60] Weiss J, Haefeli WE, Gasse C, Hoffmann MM, Weyman J, Gibbs S, Mansmann U, Bärtsch P. Lack of evidence for association of high altitude pulmonary edema and polymorphisms of the NO pathway. *High Alt Med Biol*, 2003, 4(3): 355–366. [DOI](#)
- [61] Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Pasha MAQ. Simultaneous selection of wild-type genotypes of G894T and 4b/4a polymorphisms of NOS3 gene associates with HA adaptation. *Ann Hum Genet*, 2005, 69(3): 260–267. [DOI](#)
- [62] 周文婷, 胡扬, 徐飞, 邢亚卫, 衣龙彦. eNOS基因多态性与急性高山病低氧运动习服效果的关联研究. *体育科学*, 2010, 30(6): 72–75. [DOI](#)
- [63] Saxena S, Kumar R, Madan T, Gupta V, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in pulmonary surfactant protein A1 and A2 genes with high-altitude pulmonary edema. *Chest*, 2005, 128(3): 1611–1619. [DOI](#)
- [64] Gelfi C, De Palma S, Ripamonti M, Eberin I, Wait R, Bjracharya A, Marconi C, Schneider A, Hoppeler H, Cerretelli P. New aspects of altitude adaptation in Tibetans: a pro-teomic approach. *FASEB J*, 2004, 18(3): 612–614. [DOI](#)
- [65] 蒋长征, 李芳泽, 何美安, 孙蜀勇, 张淑玉, 廖蓉, 贾树雅, 曾化松, 邬堂春. 谷胱甘肽转硫酶M1和T1基因型与高原反应的危险性. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2005, 23(3): 188–190. [DOI](#)
- [66] 李芳泽, 周舫, 蒋长征, 孙蜀勇, 何美安, 张淑玉, 廖蓉, 曾化松, 吴逸明, 邬堂春. 热应激蛋白70基因多态性与急性高原反应的关系. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2004, 22(6): 413–415. [DOI](#)
- [67] 周舫, 李芳泽, 蒋长征, 孙蜀勇, 何美安, 张淑玉, 廖蓉, 贾树雅, 曾化松, 吴逸明, 邬堂春. HSP70-hom基因多态性与高原反应易感性的关系. *工业卫生与职业病*, 2005, 31(1): 29–31. [DOI](#)
- [68] Qi Y, Niu WQ, Zhu TC, Liu JL, Dong WY, Xu Y, Ding SQ, Cui CB, Pan YJ, Yu GS, Zhou WY, Qiu CC. Genetic interaction of Hsp70 family genes polymorphisms with high-altitude pulmonary edema among Chinese railway constructors at altitudes exceeding 4000 meters. *Clin Chim Acta*, 2009, 405(1–2): 17–22. [DOI](#)
- [69] Hanaoka M, Kubo K, Yamazaki Y, Miyahara T, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Sekiguchi M, Ota M, Watanabe H. Association of high-altitude pulmonary edema with the major histocompatibility complex. *Circulation*, 1998, 97(12): 1124–1128. [DOI](#)
- [70] Mazzeo RS, Reeves JT. Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak. *Exerc Sport Sci Rev*, 2003, 31(1): 13–18. [DOI](#)
- [71] Wang P, Koehle MS, Rupert JL. Common haplotypes in the β -2 adrenergic receptor gene are not associated with acute mountain sickness susceptibility in Nepalese. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(3): 206–212. [DOI](#)
- [72] Stobdan T, Kumar R, Mohammad G, Thinlas T, Norboo T, Iqbal M, Pasha MAQ. Probable role of β 2-adrenergic receptor gene haplotype in high-altitude pulmonary oedema. *Respirology*, 2010, 15(4): 651–658. [DOI](#)
- [73] 齐玥, 刘京亮, 徐英, 董维亚, 丁守全, 于国书, 朱桐春, 邱长春. GNB3、ADD1和ADRB2基因多态性可能与高原肺水肿发病无关. *基础医学与临床*, 2009, 29(8): 811–815. [DOI](#)
- [74] 李福祥, 戢福云. 急性高山病发病机制的研究进展. *解放军医学杂志*, 2011, 36(4): 413–415. [DOI](#)
- [75] 李广平. 高原脑水肿的遗传易感性研究[学位论文]. 中国协和医科大学, 2007. [DOI](#)
- [76] MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(4): 249–268. [DOI](#)
- [77] Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of

- hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol*, 2008, 141(3): 325-334. [DOI](#)
- [78] Droma Y, Ota M, Hanaoka M, Katsuyama Y, Basnyat B, Neupan P, Arjyal A, Pandit A, Sharma D, Ito M, Kubo K. Two hypoxia sensor genes and their association with symptoms of acute mountain sickness in Sherpas. *Aviat Space Environ Med*, 2008, 79(11): 1056-1060. [DOI](#)
- [79] 罗勇军, 陈郁, 高钰琪. 线粒体基因组 4977bp 异质性缺失与高原肺水肿易感性无关. *第三军医大学学报*, 2011, 33(23): 2537-2538. [DOI](#)
- [80] Luo YJ, Gao WX, Chen Y, Liu FY, Gao YQ. Rare Mitochondrial DNA polymorphisms are associated with high altitude pulmonary edema (HAPE) susceptibility in Han Chinese. *Wilderness Environ Med*, 2012, 23(2): 128-132. [DOI](#)
- [81] Hanaoka M, Droma Y, Hotta J, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Kubo K, Ota M. Polymorphisms of the tyrosine hydroxylase gene in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Chest*, 2003, 123(1): 54-58. [DOI](#)
- [82] Hanaoka M, Droma Y, Ota M, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K. Polymorphisms of human vascular endothelial growth factor gene in high-altitude pulmonary oedema susceptible subjects. *Respirology*, 2009, 14(1): 46-52. [DOI](#)
- [83] Wang P, Koehle MS, Rupert JL. No association between alleles of the bradykinin receptor-B2 gene and acute mountain sickness. *Exp Biol Med*, 2010, 235(6): 737-740. [DOI](#)
- [84] 周文婷, 胡扬, 徐飞. ANP 基因多态性对 AMS 发生及低氧习服效果的影响. *北京体育大学学报*, 2010, 33(12): 45-47. [DOI](#)

• 综合信息 •

第二届“中国果蝇大会”第一轮通知

为了更好地促进国内果蝇研究从业者的学术交流和科研合作, 共同做强做大中国果蝇研究事业, “第二届中国果蝇大会”将于 2013 年 4 月 26-28 日在湖南长沙举行。会议主题是“当代果蝇研究新进展与新技术”。

一、主办单位: 中国遗传学会、湖南省遗传学会、湖南师范大学。

二、承办单位: 湖南省生物研究所、湖南省动物学会、湖南师范大学心脏发育研究中心。

三、会议时间: 2013 年 4 月 26-28 日。26 日报到(26 日晚 PI 会议), 27 日全天、28 日上午开会。

四、会议地点: 湖南师范大学红楼。

五、会议住宿: 湖南师范大学红楼 1 号楼(提供给参会老师)和 2 号楼(提供给参会学生)。住宿费用自理。

六、餐饮与活动: 会议安排会议餐与参观活动。活动包括 27 日(星期六)晚上 8 点观湘江焰火, 28 日下午统一游橘子洲头、岳麓山、爱晚亭、岳麓学院。

七、会议接送: 会议不安排接送。各位代表自行来湖南师范大学红楼: (1) 机场乘出租车(约 120 元); (2) 乘民航大巴(18 元)转出租车(约 14 元)或转公交(2 元)。

八、大会注册费: 参会代表每人 900 元, 参会学生每人 500 元。

九、大会报告征集: 会议征集大会发言报告。请参会代表在回执中注明大会报告的报告人和题目。会议回执截止时间: 2013 年 3 月 20 日。

十、论文和摘要征集。请将论文和摘要发至邮箱: yuanwuzhou@yahoo.com.cn。论文全文和摘要格式请参考《遗传》稿约, 征文截止日期: 2013 年 4 月 1 日。

十一、会议联系人:

(1) 湖南师范大学心脏发育研究中心 袁葵洲教授

电话: 0731-88872824, 13637478402 Email: yuanwuzhou@yahoo.com.cn

湖南师范大学心脏发育研究中心 万永奇副教授

电话: 0731-88872780, 15575122355 Email: wanyongqi@yahoo.com.cn

(2) 中国遗传学会 王长城

电话: 010-64806635 Email: ccwang@genetics.ac.cn