

妇对母乳库的了解程度、捐献渠道的完善、产妇观念的改变关系到其捐献行为。相关部门及组织应扩大宣传,同时医护人员应进一步提高自身对母乳捐赠的认知水平,采取更加积极的态度,关心与鼓励适合捐赠者并做好指导工作,做好产妇与母乳库之间的桥梁,以促进母乳捐赠的进一步发展及母乳库的建立。

参考文献

1 丁学坤. 母乳喂养的现状 & 影响母乳喂养的因素[J]. 全科护理, 2016,14(28):2933-2935.

2 彭丹妮. 母乳喂养好处多,中国纯母乳喂养率为何仍低于世界平均水平[N]. 中国新闻周刊,2019-08-05(910).

3 韩树萍. 捐献母乳的国内外现状与展望[J]. 中华围产医学杂志, 2017,20(7):489-492.

4 邱梅冰,陈健平. 不同乳品与早产儿喂养不耐受的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(21):4266-4270,4275.

5 Kim EJ, Lee NM, Chung SH, et al. A retrospective study on the effects of exclusive donor human milk feeding in a short period after birth on morbidity and growth of preterm infants during hospitalization[J]. Medicine(Baltimore), 2017,96(35):e7970.

6 王丽娜,王 丹,孟 珊. 重庆某医院母乳库建立与运行实践探讨[J]. 安徽医药,2019,23(12):2487-2489.

7 沙淑慧. 影响母乳捐赠意愿因素的研究[J]. 医学信息,2019,32(22):52-54.

8 班莉婵,莫 那. 广西首家母乳库的建立和临床应用[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2018,5(15):7,9.

9 秦 瑛,王 茜,郭 羽,等. 住院产妇捐赠母乳知识和态度的调查分析[J]. 中华护理杂志,2016,51(3):304-306.

10 余章斌,韩树萍,陈小慧,等. 捐赠母乳与配方奶喂养对极低和超低出生体重儿影响的 Meta 分析[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(11):748-754.

11 Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life[J]. Neonatology,2012,102(4):276-281.

12 田 策,李亚敏, Lee Soowon,等. 489 名哺乳期妇女捐赠母乳知识和态度水平分析[J]. 护理学报,2019,26(19):40-44.

13 方 甜,闫 华,林 昕,等. 医护人员、住院产妇及配偶捐赠母乳知识及态度的现状调查[J]. 蚌埠医学院学报,2019,44(5):690-695.

14 刘彩霞,邹 丹,李瑞婉. 母乳库在新生儿喂养中的应用效果[J]. 中国当代医药,2019,26(18):204-207.

15 Doshmangir L, Naghshi M, Khabiri R. Factors influencing donations to human milk bank: a systematic review of facilitators and barriers[J]. Breastfeed Med,2019,14(5):298-306.

16 寸待丽,于广军,章春草. 全球母乳库运行管理模式探讨[J]. 国际儿科学杂志,2019,46(2):123-126.

[收稿日期 2020-06-29][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

本文引用格式

赖玉娥,梁英福,吴华敏,等. 南宁市某三甲妇幼保健院产妇对捐献母乳认知态度的调查分析[J]. 中国临床新医学,2020,13(11):1162-1165.

新进展综述

高原人群慢性高原病相关分子机制研究进展

张 寒, 张致英, 刘丽军, 马利锋, 梁 田, 杨雪林, 赵锋仓(综述), 康龙丽(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81860329,31660307); 西藏自治区科技计划项目(编号:XZ201801-GB-03); 西藏自治区自然科学基金项目[编号:XZ2019ZRG-32(Z),XZ2019ZRG-132]

作者单位: 712082 陕西,西藏民族大学高原病分子机制与干预研究省级重点实验室,环境与疾病相关基因研究高校重点实验室(张 寒,张致英,刘丽军,马利锋,梁 田,赵锋仓,康龙丽); 850000 拉萨,西藏自治区第二人民医院(杨雪林)

作者简介: 张 寒(1995-),男,在读硕士研究生,研究方向:环境与疾病相关机制研究。E-mail:zhanghanxzm@163.com

通讯作者: 康龙丽(1964-),女,法医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:环境与疾病相关机制研究。E-mail:longli_kang@163.com

【摘要】 面临高原低氧环境带来的严峻挑战,高原人群有适应和不适应高原两类不同的表现。表现为不适应高原的群体,会受到红细胞增多带来的负面影响。随着适应不良时间的增加,这一群体最终可能罹患慢性高原病。为了揭示适应和慢性高原病在不同人群存在差异的原因,目前研究者们运用基因组学技术和遗传统计学方法发现一些重要的遗传分子,如基因 *EPAS1* 和 *SENPI* 以及相关的单倍型和 SNPs 等。虽然这些遗传分子暂时缺少足够的功能验证结果,但这些发现为理解慢性高原病的病理分子机制提供了重要的参考信息。

【关键词】 慢性高原病; 遗传分子; 高原人群; 高原适应

【中图分类号】 R 594 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2020)11-1165-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.11.23

Research progress in related molecular mechanism of chronic mountain sickness in high altitude populations

ZHANG Han, ZHANG Zhi-ying, LIU Li-jun, et al. Key Laboratory for Molecular Genetic Mechanisms and Intervention Research on High Altitude Disease of Tibet Autonomous Region, Key Laboratory of High Altitude Environment and Genes Related to Disease of Tibet Autonomous Region, Xizang Minzu University, Shanxi 712082, China

[Abstract] Faced with the severe challenges brought about by the low-oxygen environment of a plateau, high altitude populations may have two different manifestations: adaptation and non-adaptation. Among them, those who do not adapt to the plateau will be negatively affected by erythrocytosis, and this group of people may eventually suffer from chronic mountain sickness (CMS) when the time of maladaptation increases. To uncover the reasons for the differences in adaptation and CMS among different populations, researchers have now used genomics techniques and genetic statistics to identify some important genetic molecules, such as genes endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1) and SUMO-specific protease 1 (SENPI1), as well as related haplotypes and single-nucleotide polymorphisms (SNPs). Although these genetic molecules do not have sufficient functional verification results for the time being, these findings provide important reference information for understanding the pathological molecular mechanism of CMS.

[Key words] Chronic mountain sickness (CMS); Genetic molecules; High altitude populations; Altitude adaptation

全世界有数百万居民生活在高原地区,随着经济发展、文化交流、物质输入和输出的不断增加,数量还在迅速地增长。但当中一部分人却因不适应高原低氧环境而面临罹患慢性高原病 (chronic mountain sickness, CMS) 的高危风险,可视为高原适应不良的事件。目前有研究^[1~3]表明,高原适应和 CMS 还存在一定的遗传倾向。这些重要的发现主要基于基因组学技术的运用,特别是高通量测序,例如全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 和全外显子测序 (whole exome sequencing, WES),同时也得益于一些遗传统计学极为重要的理论支撑,如全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS)、遗传平衡和连锁不平衡等。这一倾向对揭示高原适应和 CMS 的遗传分子基础,以及筛选相关易感和驱动基因均有重要的意义。因此,有必要提供有关高原适应和 CMS 的适当医学类参考信息,以便向高原居民提供充分的诊断、预防和治疗方法。了解高原适应和 CMS 的遗传分子基础,也将为我们提供对人类健康和疾病至关重要的基因的指导性信息。了解人类基因组中经过数千年进化而适应缺氧的区域 (特别是藏族人群),会有助于更好地了解人类在其他环境下的适应情况。回顾 CMS 的概述 (包括定义、“青海标准”和影响因素)后,本文将重点围绕国内外关于高原适应和 CMS 的发生机制进行论述。

1 CMS 的概述

1.1 CMS 的定义 根据 2004 年国际上对慢性和亚急性高原疾病达成的共识,即“青海标准”。慢性高原病^[4]为被定义为长期生活在高原地区 (海拔 $\geq 2\ 500\text{ m}$) 的世居或移居者,对高原低氧环境逐渐失去习服所导致的临床综合征。其最主要特征表现为红细胞过

度增多和严重的低氧血症。患者在休息时肺动脉压力 (pulmonary artery pressure, PAP) 中度升高,在轻度运动时 PAP 显著升高,在日常活动中也常可检测到 PAP 升高^[5]。这最终可能发展为肺心病并导致充血性心力衰竭^[6]。另外,因患有某些基础疾病可继发性红细胞增多 (如肺气肿和慢性支气管炎) 和真红细胞增多症等,也可表现为红细胞增多但不能被认为是 CMS。当患者移居到低海拔地区时,即脱离低氧环境因素暴露,其 CMS 症状会逐渐好转甚至消失;当患者再次返回高原地区时,即再受到低氧暴露,其 CMS 症状会再次复发。

1.2 CMS 的“青海标准” 红细胞过度增多标准^[4] 为血红蛋白浓度男性 $\geq 21\text{ g/dl}$, 女性 $\geq 19\text{ g/dl}$ 。该标准并不是以红细胞的具体数目作为参考依据,而是以血红蛋白浓度作为重要参考依据,同时按照性别制定不同的适用标准。海拔高度标准^[4]: 患者长期 (至少半年以上) 居住的海拔高度应在 $2\ 500\text{ m}$ 以上。该标准并不是依据地理学的高原标准 (500 m), 而是由国际学者根据人体暴露于高原环境而出现生理反应的程度进一步细分并充分讨论确定的。Zhang 等^[7]通过对青藏高原 20 个地区 (海拔 $2\ 227 \sim 5\ 018\text{ m}$) 总共 7 601 人的大样本分析血红蛋白浓度与海拔高度的关系,发现 $2\ 500\text{ m}$ 和 $4\ 500\text{ m}$ 是藏族人群 CMS 流行情况变化的转折点。这也再次验证了海拔 $2\ 500\text{ m}$ 标准的合理性。青海 CMS 症状记分标准^[4]: 根据 CMS 的主要症状,包括气喘和 (或) 心悸 (心肺功能异常^[6,8])、失眠^[9,10]、紫绀、血管扩张 (如“高原红”^[11]和下肢静脉扩张)、感觉异常^[12]、头痛和耳鸣,计算 CMS 临床记分,并与血红蛋白浓度记分相加计算为青海 CMS 记分。该记分可用来帮助诊断 CMS 并判定

其严重程度(无 0~5、轻 6~10、中 11~14、重 16~),但标准并未明确说明记分 15 分隶属于哪一种程度。记分 15 分的 CMS 患者在临床上或科研实验设计中纳入中度或重度管理,必然会引起分歧。有研究^[13]把记分=15 纳入重度 CMS,但没有给出具体理由。另外 Gonzales 等^[14]通过健康调查发现高 CMS 临床记分与血红蛋白浓度升高无关,却与健康状况记分相关,建议可能需要重新评估被纳入为 CMS 诊断的项目。学者^[15]建议对汉族移居人群计时,血红蛋白浓度的下限应该由 21 g/dl 调整至 20 g/dl,记分结果可能会更为准确(特别是海拔 $\geq 4\,500$ m 地区)。因此,在依据血红蛋白浓度诊断 CMS 的前提下,再根据记分系统评估 CMS 严重程度可能更为合适。

1.3 CMS 相关的影响因素 性别、海拔高度、肥胖和围产期缺氧等为 CMS 发生发展的影响因素。研究^[16]发现阿里地区 CMS 患病率(海拔 4 400~4 700 m, 5.2%)高于拉萨地区(3 680~3 800 m, 1.9%),其中男性患病率(3.4%)高于女性(1.9%)。睾酮是一种可增加红细胞生成的雄激素,可能与红细胞过度增多有潜在关联。在缺氧条件下,CMS 候选基因 SUMO-specific protease 1(*SEN1*)转录活性增强,进而影响雄激素受体的类泛素化修饰过程,增强雄激素受体的转录活性,男性体内雄激素生物活性显著增高,最终可能导致红细胞过度增多^[17]。肥胖与 CMS 关联可能源于肥胖相关的代谢改变与肥胖导致的严重通气障碍之间的相互作用,后者会加重机体的低压缺氧,导致低氧血症,触发 CMS^[18]。虽然低龄 CMS 患者较为少见,但其可能是关键的早期干预阶段。研究^[19]认为,新生儿围产期缺氧会引起肺泡破裂、肺微血管发育和(或)化学感应途径的成熟障碍,导致气体交换效率下降,可能会增加其青年期红细胞过度增多和肺动脉高压的易感性。因此,高原新生儿需要格外注意避免围产期缺氧暴露,降低 CMS 患病风险。

2 CMS 的基因组学研究突破

在同样的低氧条件下,一些高原旅居者和居民可以长期保持良好身体状态,而另一部分人却将患上可能致命的 CMS。这些对缺氧表现出不同反应的原因可能来源于个体遗传差异。基因组学技术的使用帮助支撑了这一观点,即某些高原疾病的易感性可能是遗传变异的结果^[3]。例如安第斯山脉、青藏高原和埃塞俄比亚高原地区居民的低氧适应性存在差异,他们的 O₂ 运输特性、血液流向重要器官的分布和 O₂ 利用效率不完全相同^[20]。于是研究^[21]

采用了不同的基因组学策略尝试来揭示这些机制,产生了大量有价值的信息,加深了我们对遗传分子与高原适应复杂关系的认识。CMS 可视为高原人群对高原低氧环境适应失败的结果,高原适应研究对 CMS 也有重要的参考意义。虽然高原适应和 CMS 涉及到多基因的特性,这些关联研究可能没有很高的效力,但对于识别频率差异较大的基因是有很大的帮助^[1]。这些基因将可能被列为候选基因,在后期的功能实验中被验证甚至用于靶向治疗和诊断 CMS。

2.1 藏族人群基因 EPAS1 的研究 对大多数人来说,适应低氧一般需要血红蛋白浓度的提高,可世居藏族人群却没有出现血红蛋白浓度显著增加的现象。Beall 等^[22]采用全基因组等位基因分化扫描(genome-wide allelic differentiation scan, GWADS)技术比较世居藏族(海拔 3 200~3 500 m)与低海拔地区汉族,发现位于基因 *EPAS1*(endothelial PAS domain protein 1)附近有 8 个 SNPs(single-nucleotide polymorphisms)在全基因组水平上存在显著差异;进一步对世居藏族(海拔 4 200 m)进行候选基因 *EPAS1* 分析发现 31 个与血红蛋白浓度显著相关高度连锁不平衡的 SNPs,同时血红蛋白浓度在主要等位基因纯合子中比杂合子平均低 0.8 g/dl(经性别校正后),并可在世居藏族队列(海拔 4 300 m)可重复这一血红蛋白浓度的相关性。基因 *EPAS1* 编码低氧诱导因子-2(hypoxia inducible factor 2, HIF-2),可刺激红细胞的产生,从而增加血液血红蛋白浓度^[23]。研究^[24]发现基因 *EPAS1* 的 5-SNP 单倍型(AGGAA)主要存在于藏族人群中,却在汉族人群中频率非常低。Buroker 等^[25]发现基因 *EPAS1*[ch2: 46441523(hg18)] SNP 与藏族对照组相比在遗传距离上存在显著差异。这些研究表明基因 *EPAS1* 在高原适应中起关键作用,与藏族人群较低血红蛋白浓度有关,同时也为 CMS 的遗传分子研究指明了方向。Chen 等^[26]通过高分辨率熔解曲线(high resolution melting, HRM)分析进行基因分型比较 318 例汉族 CMS 男性患者与 316 名健康汉族人,发现携带基因 *EPAS1* 单倍型(G-G-G、rs13419896、rs4953354 和 rs1868092)的男性汉族个体可能具有较高的 CMS 患病风险,但这 3 个 SNPs 的基因型或等位基因的分布却没有差异。Xu 等^[27]发现与正常藏族人群相比,藏族 CMS 患者有基因 *EPAS1* 单倍型(rs12619696、rs13419896 和 rs4953354)。因此,基因 *EPAS1* 与 CMS 的发生发展(血红蛋白浓度角度)有重要的联系。

2.2 藏族人群其他相关基因的研究 除了基因 *EPAS1*

外,还有一些基因被发现也存在着一定的关联。基因 *EGLN1* (egl-9 family hypoxia inducible factor 1) 的突变 c. [12C > G;380G > C] 起源于约 8 000 年前与高原适应相关的同一单倍型,该基因编码脯氨酸羟化酶 2 (prolyl hydroxylase domain 2, PHD2), 有助于这种适应性反应,该突变消除了低氧诱导和 HIF 介导的红细胞生成增强作用^[28]。研究^[29] 招募 63 例藏族 CMS 患者和 131 名健康者对照,发现基因 *CYP17A1* (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1) 的 SNP(rs1004467) 和 *CYP2E1* (cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1) 的 SNP(rs3813865) 与藏族人群 CMS 易感性增高有关,同时这两个 SNP 也与血红蛋白浓度相关。Chen 等^[30] 认为基因 *CARD14* (caspase recruitment domain family member 14) 的 SNP(rs8065364)、基因 *VEGFA* (vascular endothelial growth factor A) 的 SNP(rs3025033) 和基因 *SENP1* 的 SNP(rs726354) 的遗传互作效应与汉族男性 CMS 的发展相关。Fan 等^[31] 用 WES 发现基因 *PIK3CD* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta) 的 8 个 SNPs (如 rs117226273 和 rs28730676 等) 和基因 *COL4A3* (collagen type IV alpha 3 chain) 的 1 个 SNP(rs28381984) 与藏族 CMS 易感性降低有关。因此,这也再次说明高原适应和 CMS 涉及到多基因调控。近期 Gesang 等^[32] 通过 GWAS 初筛 21 个 SNVs (single-nucleotide variants), 在此基础上发现基因 *EGLN3/PHD3* (egl-9 homologue 3, 14q13.1, rs1346902) 和基因 *PPP1R2P1* (protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 2, 6p21.32, rs521539) 与藏族 CMS 易感性有关,前者与 HIF- α 有关,后者与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和氧化应激有关。氧化应激反应会影响 CMS 患者的认知功能和 (或) 导致抑郁^[33]。另外,线粒体作为消耗高水平的氧气和产生 ATP 的场所,线粒体 DNA (mtDNA) SNPs 也可能参与了 CMS 的发生。Jiang 等^[34] 发现 mtDNA 10609T 可促进缺氧诱导的细胞内 ROS 的增加,增加汉族 CMS 的患病风险。Kang 等^[35] 发现藏族人群 mtDNA 存在很多致病性突变可能与缺氧适应相关。Zhao 等^[36] 通过 iPSC (induced pluripotent stem cell) 技术,发现 CMS 患者神经元存在线粒体形态和线粒体动力学的情况,影响神经元的功能进而影响 CMS 的发展。因此,mtDNA 也是揭示 CMS 发生发展机制的潜在突破口。

2.3 安第斯山脉人群相关基因的研究 与藏族人群不同,在安第斯山脉人群研究中,Hsieh 等^[37] 未验证到基因 *EPAS1* 和 *EGLN1* 的保护性 SNP,却发现了

基因 *SENP1* 可用来帮助区分健康人和 CMS 患者。Zhou 等^[38] 通过 GWAS 筛选出基因 *SENP1* 和 *ANP32D* (acidic nuclear phosphoprotein 32 family member D), 在安第斯山脉 CMS 患者细胞内的这两个基因比安第斯山脉健康者对缺氧有更高的转录反应,但这一活性增高是有害的,如果下调果蝇体内这两种基因的表达水平,会增加果蝇在缺氧下的生存率 (即缺氧耐受能力)。Grawford 等^[39] 通过 GWAS 发现安第斯高原人群的基因 *BRINP3* (retinoic acid inducible neural specific 3)、*NOS2* (nitric oxide synthase 2) 和 *TBX5* (T-box transcription factor 5) 存在强有力的自然选择证据,同时这些基因还与心血管发育和功能有关,并不依赖对缺氧的反应机制,即与藏族人群不同,安第斯山脉人群通过增强心血管功能来减轻红细胞过度增多的影响,从而适应了高原的生活。因此,不同高原地区的人群对低氧反应的差异可能与发生变异的基因不同有关,这些基因主要影响的信号通路 (如 HIF 通路与非依赖 HIF 通路) 不完全相同,导致研究者观察到不同高原环境适应功能 (如缺氧耐受能力) 的结果,最终这些适应功能的降低可能导致 CMS 的发生。

3 结语

首先,“青海标准”是国内外学者经过多年的艰辛研究和慎重讨论后颁布实施的,标志着国际上 CMS 的研究进入“新纪元”。它有效解决了困扰学术界多年 CMS 概念模糊混杂、标准及命名不统一的重要问题。这一问题的解决,给国际上 CMS 的统一性研究、病例资料比较、预防及治疗经验交流带来极大的便利。然而,“青海标准”自 2005 年发布至今已 15 年有余,有必要再进行大范围流行病学等研究和讨论,对其做进一步修订与完善。其次,目前的研究对象以男性居多,因此需要更多的女性纳入研究,这不仅是为了增加样本的代表性,也是为了检测出更多的变异信息。另外,运用组学整合 (基因组学、转录组学或表观基因组学、蛋白组学和代谢组学) 研究 CMS 这一复杂疾病的分子基础和机制会更加全面。由于这些遗传分子基础并不会立即 (或必然) 改变表型,那些赋予高原疾病易感性的基因虽然被识别出来,但是还需要进一步的基因功能验证。

参考文献

- 1 Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, et al. The genetic architecture of chronic mountain sickness in Peru [J]. *Front Genet*, 2019, 10:690.
- 2 Yang J, Jin ZB, Chen J, et al. Genetic signatures of high-altitude

- adaptation in Tibetans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(16):4189–4194.
- 3 Macinnis MJ, Koehle MS. Evidence for and against genetic predispositions to acute and chronic altitude illnesses[J]. *High Alt Med Biol*, 2016, 17(4):281–293.
- 4 León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases[J]. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(2):147–157.
- 5 Soria R, Egger M, Scherrer U, et al. Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in chronic mountain sickness: a meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6):1802040.
- 6 Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R, et al. Excessive erythrocytosis and cardiovascular risk in Andean highlanders[J]. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(3):221–231.
- 7 Zhang H, He Y, Cui C, et al. Cross-altitude analysis suggests a turning point at the elevation of 4,500 m for polycythemia prevalence in Tibetans[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9):E552–E554.
- 8 Busch SA, van Diepen S, Steele AR, et al. Global REACH: assessment of brady-arrhythmias in Andeans and lowlanders during apnea at 4330 m[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1603.
- 9 Heinrich EC, Orr JE, Gilbertson D, et al. Relationships between chemo reflex responses, sleep quality, and hematocrit in Andean men and women[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:437.
- 10 Guan W, Ga Q, Li R, et al. Sleep disturbances in long-term immigrants with chronic mountain sickness: a comparison with healthy immigrants at high altitude[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 206:4–10.
- 11 Ma L, Chen Y, Jin G, et al. Vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in subjects with “plateau red face”[J]. *High Alt Med Biol*, 2015, 16(2):147–153.
- 12 Bao H, Li R, He M, et al. DTI study on brain structure and cognitive function in patients with chronic mountain sickness[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19334.
- 13 祁生贵, 吴天一. 慢性高原病诊断标准及相关研究[J]. *高原医学杂志*, 2015, 25(4):1–11.
- 14 Gonzales GF, Rubio J, Gasco M. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 188(2):152–160.
- 15 Jiang C, Chen J, Liu F, et al. Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan plateau: application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14:701.
- 16 白玛康卓, 巴桑次仁, 次仁央宗, 等. 不同海拔地区世居藏族人群高原红细胞增多症患病率的流行病学调查[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(3):220–225.
- 17 Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review[J]. *Andrologia*, 2015, 47(7):729–743.
- 18 Martin RS, Brito J, Siques P, et al. Obesity as a conditioning factor for high-altitude diseases[J]. *Obes Facts*, 2017, 10(4):363–372.
- 19 Julian CG, Gonzales M, Rodriguez A, et al. Perinatal hypoxia increases susceptibility to high-altitude polycythemia and attendant pulmonary vascular dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(4):H565–H573.
- 20 Moore LG. Measuring high-altitude adaptation[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 123(5):1371–1385.
- 21 Azad P, Stobdan T, Zhou D, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12):1269–1282.
- 22 Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2 α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25):11459–11464.
- 23 Liu H, Tang F, Su J, et al. *EPAS1* regulates proliferation of erythroblasts in chronic mountain sickness[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 84:102446.
- 24 Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA[J]. *Nature*, 2014, 512(7513):194–197.
- 25 Buroker NE, Ning XH, Zhou ZN, et al. *EPAS1* and *EGLN1* associations with high altitude sickness in Han and Tibetan Chinese at the Qinghai-Tibetan plateau[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2012, 49(2):67–73.
- 26 Chen Y, Jiang C, Luo Y, et al. An *EPAS1* haplotype is associated with high altitude polycythemia in male Han Chinese at the Qinghai-Tibetan plateau[J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(4):392–400.
- 27 Xu J, Yang YZ, Tang F, et al. *EPAS1* gene polymorphisms are associated with high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan plateau[J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26(3):288–294.
- 28 Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9):951–956.
- 29 Xu J, Yang YZ, Tang F, et al. *CYP17A1* and *CYP2E1* variants associated with high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan plateau[J]. *Gene*, 2015, 566(2):257–263.
- 30 Chen Y, Jiang C, Luo Y, et al. Interaction of *CARD14*, *SENPI* and *VEGFA* polymorphisms on susceptibility to high altitude polycythemia in the Han Chinese population at the Qinghai-Tibetan Plateau[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 57:13–22.
- 31 Fan X, Ma L, Zhang Z, et al. Associations of high-altitude polycythemia with polymorphisms in *PIK3CD* and *COL4A3* in Tibetan populations[J]. *Hum Genomics*, 2018, 12(1):37.
- 32 Gesang L, Gusang L, Dawa C, et al. Whole-genome sequencing identifies the *egl* nine homologue 3 (*egl n3/phd3*) and protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 2 (*PPP1R2P1*) associated with high-altitude polycythemia in Tibetans at high altitude[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:5946461.
- 33 Bailey DM, Brugniaux JV, Filippini T, et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression[J]. *J Physiol*, 2019, 597(2):611–629.
- 34 Jiang C, Cui J, Liu F, et al. Mitochondrial DNA 10609T promotes hypoxia-induced increase of intracellular ROS and is a risk factor of

- high altitude polycythemia[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e87775.
- 35 Kang L, Zheng HX, Zhang M, et al. MtDNA analysis reveals enriched pathogenic mutations in Tibetan highlanders[J]. Sci Rep, 2016, 6:31083.
- 36 Zhao H, Perkins G, Yao H, et al. Mitochondrial dysfunction in iPSC-derived neurons of subjects with chronic mountain sickness[J]. J Appl Physiol (1985), 2018, 125(3):832–840.
- 37 Hsieh MM, Callacondo D, Rojas-Camayo J, et al. SENP1, but not fetal hemoglobin, differentiates Andean highlanders with chronic mountain sickness from healthy individuals among Andean highlanders[J]. Exp Hematol, 2016, 44(6):483–490.
- 38 Zhou D, Udpa N, Ronen R, et al. Whole-genome sequencing uncovers the genetic basis of chronic mountain sickness in Andean highlanders[J]. Am J Hum Genet, 2013, 93(3):452–462.
- 39 Crawford JE, Amaru R, Song J, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(5):752–767.
- [收稿日期 2020-08-12][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

张寒, 张致英, 刘丽军, 等. 高原人群慢性高原病相关分子机制研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(11):1165–1170.

新进展综述

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者睡眠质量影响因素研究概况

饶明聪, 王玲(综述), 黄敏方(审校)

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术研究与开发项目(编号:S201422-06); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2019088)

作者单位: 533000 广西, 右江民族医学院(饶明聪, 王玲); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院口腔正畸科(黄敏方)

作者简介: 饶明聪(1993–), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 口腔正畸学的临床及基础研究。E-mail: 916918296@qq.com

通讯作者: 黄敏方(1966–), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 口腔正畸医学的临床及基础研究。E-mail: mfhmf@sina.com

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种以睡眠打鼾伴呼吸暂停和日间思睡为主要临床表现的睡眠呼吸疾病, 该疾病病因复杂, 危害极大。该文对影响 OSAHS 患者睡眠质量因素研究概况进行综述。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 睡眠结构; 睡眠质量

[中图分类号] R 766 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674–3806(2020)11–1170–05

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2020.11.24

Research progress in the factors influencing sleep quality in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome RAO Ming-cong, WANG Ling, HUANG Min-fang. Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome(OSAHS) is a kind of sleep respiratory disease with sleep snoring, apnea and daytime sleepiness as the main clinical manifestations. This disease has a complex etiology and is very harmful. In this paper, the research progress in the factors influencing sleep quality of OSAHS patients is reviewed.

[Key words] Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome(OSAHS); Sleep architecture; Sleep quality

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见病。据研究^[1,2]显示全球有7%~10%的人患病, 其中成人占1%~5%。在欧洲国家, 约5%的女性和14%的男性患有 OSAHS^[3]。OSAHS 是一种以睡眠

打鼾伴呼吸暂停和日间思睡为主要临床表现的睡眠呼吸疾病。临床上可表现为睡眠打鼾, 鼾声响亮且不规律、夜间窒息感或憋醒、白天嗜睡、记忆力下降等, 严重者出现高血压、心脏疾病、认知功能下降、行为异常, 甚至猝死等^[4,5]。目前临床症状及多导睡眠