

高原肺水肿易感基因多态性研究进展

罗晓红¹, 郭文静^{1,2}

¹兰州军区总医院 内分泌科, 甘肃兰州 730020; ²甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000

摘要:高原肺水肿是因高原缺氧而严重危及病患生命的急性高原病, 多见于3 000 m以上的高海拔地区, 以发病急、危害大、病死率高为主要特点。目前国内外资料显示, 该病具有较明显的遗传易感倾向。本文主要从线粒体基因、内皮生长因子基因、肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因等方面对高原肺水肿的易感基因多态性研究进展作一综述, 为高原肺水肿的发病和防治研究提供一定的资料。

关键词:高原肺水肿; 基因多态性

中图分类号: R 599.9 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)01-0096-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.01.025

网络出版时间: 2015-11-03 10:55

网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20151103.1055.004.html

Advances in susceptible gene polymorphism in high altitude pulmonary edema

LUO Xiaohong¹, GUO Wenjing^{1,2}

¹Department of Endocrinology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730020, Gansu Province, China; ²Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

The first author: LUO Xiaohong. Email: lzfmluo@163.com; GUO Wenjing. Email: guowj15@163.com

Abstract: High altitude pulmonary edema (HAPE) is a serious idiopathic mountain sickness which occurs quickly when exposed to altitude exceeding 3 000 m above sea level, and it is considered to be a life-threatening disease. Existing research results indicate that HAPE shows obvious individual susceptible tendency. This article makes a review on susceptibility genes polymorphisms of high altitude pulmonary edema from many respects, including the mitochondrial genes, endothelial growth factor gene, renin-angiotensin-aldosterone system gene and so on, so as to provide helpful references to its pathogenesis and prevention.

Keywords: high altitude pulmonary edema; gene polymorphism

高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)是从较低海拔地区快速进入3 000 m以上高原地区后, 由于缺氧使得肺动脉压力增大, 肺循环阻力增加, 肺血管内液体渗透到肺泡或者肺间质内形成的水肿^[1]。HAPE及继发的急性呼吸窘迫综合征是严重威胁高原人群生命安全的主要疾患^[2]。Macinnis等^[3]认为, 遗传因素在该病的发生中具有很大的作用^[4]。基因多态性是近年来HAPE遗传研究的一个热点, 其与大量复杂疾病的易感性密切相关^[5]。本文主要从近年来处于研究热点的几个基因多态性入手, 阐述其与HAPE发病的相关性。

1 线粒体DNA相关基因多态性与HAPE的关系

缺氧时线粒体活性氧发生改变, 使对缺氧敏感的K⁺通路受到抑制, 肺动脉平滑肌细胞发生去极化, 并激活I型Ca²⁺通道, 促使Ca²⁺内流, 血管收缩, 从而导致缺氧性肺血管收缩和低氧性肺动脉高压的形成^[6]。机体线粒体内含有多个遗传物质-线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA), 且mtDNA为细胞核外环状双链DNA分子, 由位于内侧的轻链(L)和外侧的重链(H)组成。人的mtDNA全长16 569 kb,

由编码区和非编码区组成, 编码区的功能为编码13个与氧化磷酸化相关的多肽、2组rRNA和22个tRNA^[7]。因mtDNA无内含子, 且mtDNA表现为母系遗传, 无组蛋白进行结合保护其编码过程, 因此极易突变, 会对基因组内的某些重要片段所携带的遗传信息产生影响, 最终导致疾病的发生^[8]。有学者研究发现, mtDNA单倍型D4和单倍型B与HAPE发生显著相关, 提示mtDNA的稳定性可能影响HAPE发生^[9]。线粒体转录因子A是决定mtDNA稳定性和线粒体功能的重要控制点, 黄珊^[10]通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等方法发现, A3790G、C305T基因多态性对于mtDNA稳定性无显著影响, TFAM A281T多态性位点的T等位基因和AT基因型是HAPE的保护性因素, 对于HAPE的发生具有重要的预测价值。目前诸多研究认为, 单倍型类群M中携带mt6680C和mt5351G基因型的个体更容易罹患HAPE, 且mt6680C和mt5351G基因型可以作为预测HAPE的标志。而罗勇军^[11]也发现在mtDNA的单倍型类群M中, mt5351G和mt6680C基因型在HAPE病例组中的频率显著高于其在对照组中的频率。基因的插入和缺失是目前研究的热点, 罗勇军等^[12]通过对36例HAPE患者和36例健康人基因4 977 bp的插入和缺失进行研究, 发现HAPE患者的mtDNA中4 977 bp没有丢失, mtDNA基本没有发生结构改变, 由此猜想HAPE的发病与mtDNA中4 977 bp的缺失无相关性。

收稿日期: 2015-05-08

基金项目: 全军医药卫生科研基金项目(CLZ14JB06)

Supported by the Scientific Research Roundation for Medicine and Health of Chinese PLA(CLZ14JB06)

作者简介: 罗晓红, 女, 博士, 主任医师。Email: lzfmluo@163.com; 郭文静, 女, 在读硕士。Email: guowj15@163.com

2 血管内皮生长因子基因多态性与HAPE的关系

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为一种促进血管内皮细胞分裂增殖的蛋白质,可与其受体结合促进内皮细胞增殖、新生毛细血管形成、增加毛细血管通透性,修复创伤部位,是一种作用较强的血管生成刺激因子^[13]。VEGF在缺氧情况下是一个强有力的通透性因子,能够增加血管渗透性,越来越多的证据提示血管通透性的改变可能是HAPE发病机制中的重要因素。Ding等^[14]通过实验发现,无论在平原地区还是高原地区,HAPE组的VEGF浓度水平平均高于未发病组,由此认为VEGF高水平可能是HAPE易感的因素之一。在已研究的各种低氧类型实验中,VEGF基因的表达均有所上升,VEGF165和VEGF121较正常对照组在HAPE患者中的表达略高,HAPE患者表达VEGF165越高,其血氧饱和度越低^[15]。目前已知的VEGF单核苷酸多态性总共有215个。杜海科^[16]通过遗传统计学方法研究,发现VEGF基因rs3025030位点的等位基因C和rs3025039位点的等位基因T与HAPE的发生存在明显的相关性,携带这两个等位基因的个体罹患HAPE的风险明显降低,而携带等位基因TC的个体,发病概率明显增加。

3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关基因多态性与HAPE的关系

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在调节人体血压,维持机体水分、电解质的平衡以及内环境稳定上起着重要作用。肾素通过作用于血管紧张素原,使血管紧张素原转变为血管紧张素I,血管紧张素I又在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的催化作用下转化为具有使血管收缩的血管紧张素II。血管紧张素II引发强烈的血管收缩,使肺动脉压升高,最终导致HAPE的发生^[17]。Koehle等^[18]通过对在尼泊尔(4 380 m)的44例HAPE患者和59例正常人ACE基因插入/缺失(I/D)及血管紧张素II 1型受体基因(AGTR1)的研究发现,ACE的多态性位点rs4343、rs4291以及A-240T和AGTR1 rs17231380、A1166C均与HAPE的发生无相关性。而Qi等^[19]对青藏铁路的140例HAPE患者和144例正常对照者RAAS系统候选基因的研究发现,醛固酮合成酶基(CYP11B2)、C-344T、K173R以及ACE中的A-240T与HAPE发病具有显著相关性,并且通过基因组交互分析发现,ACE的A-240T、A2350G与CYP11B2、C-344T有很高的协同效应。通过对单倍体型分析发现,纯合子-240AA、-2350GG、-344TT对HAPE敏感性更高。

4 内皮型一氧化氮合酶相关基因多态性与HAPE的关系

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的血管内皮舒张因子,不仅可以改变肺血管张力,还可以调控血管重建^[20]。大量研究表明,激活体内NO通路,生成相对高水平的NO,对人体适应高原缺氧环境有重要的作用^[21]。如果NO生成缺陷,就可能出现高原病^[22]。Duplain等^[23]通过研究发现,HAPE患者体内NO的含量明显下降,下降程度越高,肺动脉收缩压越高,而吸入NO可以有效治疗HAPE^[24]。一氧

化氮合酶(nitric oxide synthase, eNOS)为影响NO合成的限速酶。Cheviron等^[25]研究发现,eNOS的G894T多态位点和4B/4A与机体对低氧环境的适应能力有关,且发现携带4B等位基因者对低氧环境的适应力较未携带者高。Wang等^[26]也通过实验发现,在一氧化氮合酶3(nitric oxide synthase 3, NOS3)中G894T位点携带G等位基因者,对高原低氧环境的适应力明显较强。NOS3基因可以调控人体内NO的含量,其突变可能会导致NO水平发生变化,从而引起HAPE。Wang等^[27]发现,NOS3基因rs1799983多态性与HAPE显著相关,等位基因T在HAPE个体过度表达。王清青^[28]通过基质辅助激光解吸电离飞行质谱法进一步证实了NOS3等位基因T与GT杂合子基因型可增加HAPE的风险,证实了NOS3基因rs1799983位点与HAPE易感性有相关性。

5 热应激蛋白70相关基因多态性与HAPE的关系

真核生物可通过一系列高温理化因素和某些重金属刺激作用,合成一组高度保守的蛋白质,即热应激蛋白(heat stress pro-teins, HSPs)。HSPs具有信号传导、免疫应答、发育分化、调节免疫、应激保护等多方面的功能^[29]。缺氧应激刺激是导致HAPE发病的重要诱因之一,而热应激蛋白70(HSP-70)在机体对缺氧环境的耐受和适应中发挥着很大的作用。周舫等^[30]用PCR-RFLP对56例AMS患者和173例正常对照者进行研究,发现HSP70-hom A/A基因型存在T-C突变,因HSP70-hom肽结合特异性发生改变,从而丢失HSP70分子伴侣功能,最终导致机体无法合成用来抵抗应激刺激的蛋白质。所以携带HSP70-homA/A基因型的人群更容易发生HAPE。

6 结语

HAPE的发生很大程度上受遗传因素的影响。今后,很有必要对其他参与HAPE发病基因展开大样本、多中心的研究,寻找HAPE的遗传标志,争取早日实现HAPE的预测,为攻克防治高原危急病寻找新的突破点。

参考文献

- 1 Luks AM. Physiology in medicine : a physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses [J]. J Appl Physiol (1985), 2015, 118 (5): 509-519.
- 2 刘惠萍,张世范,刘传兰,等. 高原地区ARDS/MODS早期诊断治疗的经验体会[J]. 西北国防医学杂志, 2008, 29 (5): 321-323.
- 3 Macinnis MJ, Koehle MS, Rupert JL. Evidence for a genetic basis for altitude illness : 2010 update [J]. High Alt Med Biol, 2010, 11 (4): 349-368.
- 4 Lorenzo VF, Yang Y, Simonson TS, et al. Genetic adaptation to extreme hypoxia : study of high-altitude pulmonary edema in a three-generation Han Chinese family [J]. Blood Cells Mol Dis, 2009, 43 (3): 221-225.
- 5 杨应忠. 高原肺水肿的遗传易感性研究 [D]. 西宁:青海大学, 2014.
- 6 毛敏,李倩,邱艳丽,等. 线粒体活性氧的产生及调节缺氧性肺动脉高压作用机制 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48 (6): 525-527.
- 7 Michelakis ED, Thébaud B, Weir EK, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction : redox regulation of O₂-sensitive K⁺ channels by a mitochondrial O₂-sensor in resistance artery smooth muscle cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37 (6): 1119-1136.

- 8 Smeets HJ, Sallevelt SC, Dreesen JC, et al. Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1350 (1): 29-36.
- 9 Luo YJ, Gao WX, Li SZ, et al. Mitochondrial haplogroup D4 confers resistance and haplogroup B is a genetic risk factor for high-altitude pulmonary edema among Han Chinese [J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11 (4): 3658-3667.
- 10 黄珊. 线粒体转录因子 A 基因多态性在高原肺水肿发生中的作用及机制的初步研究 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2014.
- 11 罗勇军. 线粒体医学在高原医学中的实践与应用 [J]. 泸州医学院学报, 2011, 34 (5): 455-457.
- 12 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 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33 (23): 2537-2538.
- 13 Bai Y, Zhu X, Chao J, et al. Pericytes contribute to the disruption of the cerebral endothelial barrier via increasing VEGF expression: implications for stroke [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0124362.
- 14 Ding H, Liu Q, Hua M, et al. Polymorphisms of hypoxia-related genes in subjects susceptible to acute mountain sickness [J]. *Respiration*, 2011, 81 (3): 236-241.
- 15 巩江, 倪士峰, 李文华, 等. 高原疾病相关易感基因研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2012, 32 (6): 719-723.
- 16 杜海科. 缺氧相关基因单核苷酸多态性与急性高原病易感性的研究 [D]. 北京: 军医进修学院, 2010.
- 17 谢永进, 盖鲁粤. 血管紧张素 II 致心肌纤维化及其信号转导机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (6): 630-633.
- 18 Koehle MS, Wang P, Guenette JA, et al. 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 [J]. *High Alt Med Biol*, 2006, 7 (4): 281-289.
- 19 Qi Y, Niu W, Zhu T, et al. Synergistic effect of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on high-altitude pulmonary edema: a study from Qinghai-Tibet altitude [J]. *Eur J Epidemiol*, 2008, 23 (2): 143-152.
- 20 杨永超, 王晓武, 董文鹏. 一氧化氮信号通路在肺动脉高压发病机制中的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31 (1): 155-157.
- 21 张兆瑞, 肖华军, 何萍萍, 等. 乙酰唑胺对大鼠高原肺水肿的预防作用 [J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32 (6): 648-650.
- 22 邱友竹, 余洁, 王连友, 等. 急进高原环境对血管内皮功能的影响及其与急性高原病的关系 [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40 (5): 415-419.
- 23 Duplain H, Sartori C, Lepori M, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (1): 221-224.
- 24 Berger MM, Hesse C, Dehnert C, et al. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (6): 763-767.
- 25 Cheviron ZA, Connaty AD, McClelland GB, et al. Functional genomics of adaptation to hypoxic cold-stress in high-altitude deer mice: transcriptomic plasticity and thermogenic performance [J]. *Evolution*, 2014, 68 (1): 48-62.
- 26 Wang P, Ha AY, Kidd KK, et al. 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 [J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11 (1): 27-30.
- 27 Wang P, Koehle MS, Rupert JL. Genotype at the missense G894T polymorphism (Glu298Asp) in the NOS3 gene is associated with susceptibility to acute mountain sickness [J]. *High Alt Med Biol*, 2009, 10 (3): 261-267.
- 28 王清青. 候选基因多态性与高原肺水肿易感性的分子流行病学研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- 29 吴艾霖, 熊怡淞, 王艳艳, 等. 热休克蛋白 70 基因 rs1008438 多态性与高原肺水肿的相关性 [J]. *重庆医学*, 2015, 44 (5): 593-596.
- 30 周筋, 李芳泽, 蒋长征, 等. HSP70-hom 基因多态性与高原反应易感性的关系 [J]. *工业卫生与职业病*, 2005, 31 (1): 29-31.

本刊“病例讨论”栏目征稿

本刊开辟“病例讨论”栏目, 属原创性临床论文。

1. 病例选择: 1) 疑难病例, 特别是涉及多学科、多领域的疑难病例; 2) 容易误诊、漏诊且有经验教训的病例; 3) 诊断明确, 但病情危重、治疗棘手的病例; 4) 罕见病例; 5) 常见病例, 但临床表现形式特殊。以上病例均须最终获得明确诊断或成功治疗, 临床资料应齐全, 能提供实验室、影像学和(或)病理确诊依据。

2. 写作格式: 1) 中英文摘要。无须按“目的”、“方法”、“结果”、“结论”格式, 简单介绍病例和诊治要点即可。2) 正文含导语, 设“病例摘要”和“讨论”两部分。“病例摘要”: 交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、实验室、影像学及病理学检查结果、临床诊断、治疗方案、治疗结果等。“讨论”: 能较好地体现正确的临床思维, 对读者的临床工作有实际借鉴意义; 写清诊断和治疗思路、鉴别诊断要点、治疗上应注意的问题等, 若为罕见病例则介绍目前国内外的最新进展。3) 列出相关的国内外主要参考文献。