

急进高原后大鼠组织高原适应性基因含量的差异性观察

谢 华¹, 郝 颖^{1,2}, 尹 强¹, 李文斌¹, 鹿 辉¹, 贾正平^{1,2}, 王 荣¹

1. 兰州军区兰州总医院, 全军高原损伤防治重点实验室, 甘肃 兰州 730050

2. 兰州大学生命科学学院, 甘肃 兰州 730000

[摘要] **目的:**检测平原大鼠和急进不同海拔高原大鼠血液及组织器官中高原适应性基因(EPAS1、EGLN1 和 PPAR α 基因)含量及 HIF-2 α 、PHD2 和 PPAR α 蛋白表达量,初步探讨高原适应性基因及相应表达蛋白在急进高原大鼠体内心、肝、脑、肺、肾组织分布的差异。**方法:**实验大鼠分为平原组、急进高原 3400 m 组、急进高原 4300 m 组;急进高原两组到达高原第 1、3、5 天分别取大鼠血液及组织器官,检测血常规,采用实时定量 PCR 和 ELISA 方法检测高原适应性基因及相应蛋白表达量,并对其进行比较分析。**结果:**急进高原 4300 m 组大鼠红细胞、血红蛋白、血细胞比容高于平原组(均 $P < 0.05$)。与平原组比较,急进高原两组血液和心、肝、肾组织中 EPAS1 基因含量明显增加(均 $P < 0.05$);心、肝、脑、肾组织中 EGLN1 基因含量增加(均 $P < 0.05$),心、肝、肾组织中 PPAR α 基因含量增加(均 $P < 0.05$)。与平原组比较,HIF-2 α 蛋白表达量在急进高原两组各组织器官中均增加,且高海拔处肝、脑、肾组织中增加明显;心、肝、肾组织中 PHD2 和 PPAR α 蛋白表达量均增加(均 $P < 0.05$)。**结论:**高原适应性基因的含量和相应蛋白表达量在不同海拔和不同组织中存在一定的差异。提示 EPAS1、EGLN1 和 PPAR α 基因可作为抗高原缺氧药物靶向标志物。



[关键词] 高原病/血液;高海拔;基因;大鼠;聚合酶链反应

[中图分类号] R332 **[文献标志码]** A

Expression of plateau adaptation gene of rat tissues after plain acute exposure to high altitude

XIE Hua¹, HAO Ying^{1,2}, YIN Qiang¹, LI Wen-bing¹, LU Hui¹, JIA Zheng-ping^{1,2}, WANG Rong^{1,2} (1. Key Laboratory of Plateau Environmental Damage Control of PLA, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China; 2. School of

收稿日期:2015-02-04 接受日期:2015-07-13

基金项目:国家科技重大专项(2008ZXJ09014-010);国家自然科学基金(81401552);全军医学科研“十二五”重点项目(BWS12J012)

第一作者:谢 华(1972-),女,学士,副主任药师,主要从事高原药学研究;E-mail: xiehua-72@163.com; http://orcid.org/0000-0003-4971-5333

通讯作者:王 荣(1969-),男,博士,教授,主要从事高原药学研究;E-mail: wangrong-69@163.com; http://orcid.org/0000-0002-7921-8090. 尹 强(1963-),男,博士,教授,主任医师,主要从事高原疾病的防治;E-mail: yinqiang66@163.com; http://orcid.org/0000-0003-3398-8345

Life Science, Lanzhou University, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: WANG Rong, E-mail: wangrong-69@163.com; YIN Qiang,

E-mail: yinqiang66@163.com

[**Abstract**] **Objective:** To detect the expression of the plateau adaptability gene (EPAS1, EGLN1 and PPAR α) and proteins (HIF-2, PHD2 and PPAR α) in rats blood, heart, liver, lung and kidney tissue after the rats exposed to high altitude. **Methods:** The Wistar rats were randomly divided into plain group (Shanghai, 55 m), acute exposure to high altitude 3400 m group, acute exposure to high altitude 4300 m group. Blood and organs of rats were collected in 1, 3, 5 days after arrival. Real time PCR and ELISA were used to compare the expression of plateau adaptability gene and related protein between plain group and high altitude exposure groups. **Results:** The count of red blood cells, hemoglobin and HCT in high altitude 4300 m were higher than those in plain group. Compared with plain group, the expression of EPAS1 gene in blood, heart, liver and kidney tissue of rats at high altitude increased obviously (all $P < 0.05$); the expression of EGLN1 in the heart, liver, brain and kidney increased, and PPAR α gene in the heart, liver and kidney increased (all $P < 0.05$). Compared with plain group, the expression of HIF-2 protein increased significantly at high altitudes in the liver, brain and kidney tissues. PHD2 and PPAR α increased in the heart, liver and kidney. **Conclusion:** Plateau adaptive genes (EPAS1, EGLN1 and PPAR α) and protein (HIF-2, PHD2 and PPAR α) differed in different altitude and different organizations. They might be used as target markers of plateau hypoxia.

[**Key words**] Altitude sickness/blood; Altitude; Genes; Rats; Polymerase chain reaction

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015, 44(5):571-577.]

高海拔地区大气氧分压随着海拔升高而降低,学习、工作、生活在高原地区的人们必将面对高原低氧环境所带来的种种不适。如果机体无法完全适应时就可能导致急、慢性高原病的发生,但并非所有居住于高原的人都将发生高原病。研究报道喜马拉雅山脉的藏族人、安第斯高原的安第斯人已世居高原数千年,均已形成了各自的低氧抵抗策略^[1-3]。青藏高原的藏族作为高原低氧适应的代表,被公认为能更好地适应高海拔环境,藏族人群有着较高的一氧化氮水平、较大的静息状态下通气量和较强的低氧通气反应、较高的出生体质量以及与海平面居住人群相近的血红蛋白浓度,反映出其对高原环境独特的适应性。近年来,有学者等对比研究了久居西藏人群与居住在低海拔地区人群的基因组模式,发现有 30 多种基因与高原适应相关^[4-5]。同时,对藏族高原适应相关基因如内皮型一氧化氮合酶基因、肾素-血管紧张

素-醛固酮系统(RAS)相关基因、内皮素-1(ET-1)基因等研究发现,内皮 PAS 蛋白 1(endothelial PAS domain-containing protein 1,EPAS1)、脯氨酸羟化酶 2 (prolyl hydroxylase domain-containing protein 2,PHD2)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors,PPAR) α 等参与了高原缺氧适应^[4,6-11],通过 EPAS1、EGLN1 和 PPAR α 等基因的调节,控制着红细胞生成和其他适应功能^[4]。高原地区藏族、低海拔地区非藏族(汉族或日本人群)EPAS1 和 EGLN1 基因表达明显不同^[5,10]。EPAS1、EGLN1 和 PPAR α 等基因在高原适应性研究中具有重要的作用,同时,这些基因和相关蛋白在重要器官组织中的分布差异性研究将为深入研究高原适应性特点及抗高原缺氧药物生物标志物,对高原相关疾病的防治和抗缺氧药物的研究有重大的科学价值。本研究观察了平原大鼠与急进高

原适应大鼠的血液及各器官组织中高原适应性基因含量和相关蛋白的表达差异,为进一步研究急进高原后高原疾病的防治积累基础数据。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

ABI 9700 型 PCR 仪和 ABI 7300 实时定量 PCR 仪(美国 ABI 公司),SpectraMax M5 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),PowerPal 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),冷冻高速离心机(德国 Sigma 公司),UV2800S 紫外分光光度计(上海舜玉衡平科学仪器有限公司),AE240 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司),超低温冰箱(中国海尔公司),SW-CJ-2FD 超净工作台(中国杭州净化工作设备厂),超纯水系统(美国热电科学仪器有限公司),微量移液器(德国 Eppendorf 公司),液氮罐(四川东亚机电公司),恒温水浴锅(上海比朗仪器有限公司),自动血气采血针(美国 BD 公司),无酶枪头、PCR 八连管(美国 Axygen 公司)。

PrimeScript™ RT Master Mix Kit、SYBR Premix Ex Taq™ II 和 TRIzol RNA 提取试剂购自大连 Takara 公司,乙醇、异丙醇和氯仿购自成都金山化学试剂有限公司,DEPC 购自生工生物工程(上海)股份有限公司,缺氧诱导因子(hypoxia induced factor, HIF)2 α 、PDH2 和 PPAR α ELISA 试剂盒购自美国 RD 公司。

1.2 实验动物及处理

70 只 6~7 周龄的 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠,体质量(200 \pm 10)g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司(动物质量合格证书编号 2007000525382)。将大鼠随机分为平原组(上海,海拔 55 m, $n=10$)、高原 3400 m 组(甘肃碌曲,海拔 3400 m, $n=30$)和高原 4300 m 组(青海玛多,海拔 4300 m, $n=30$),进一步将 30 只大鼠随机分入 1 d、3 d、5 d 检测($n=10$)。

平原大鼠饲养于上海第二军医大学药学院实验动物房,大鼠以标准饲料饲养,饮用自来水。急进高原大鼠采用灭菌垫料、钙塑箱运输,航空运输中采用果冻补水,汽车运输途中饮用纯净水,饲养条件相同,饲料同平原组采用标准饲料,自由进食饮水。急进高原大鼠由上海航空托运至甘肃兰州中川机场后立即由空调箱式货车转运大鼠到达相应的海拔高度的高原,急进过程均在 12 h 内完

成,高原大鼠分别饲养于保温实验室。平原组及急进高原组大鼠分别于到达各实验地点的第 1、3、5 天后开始取血及组织样品。大鼠眼眶后静脉丛取血 1 mL 置于 1.5 mL 离心管中,离心管预先加入 20 μ L EDTA 二钾抗凝剂,血样每 300 μ L 分至不同离心管,迅速保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱,避免反复冻融。在处死大鼠后完整摘取心、肝、脑、肺、肾组织,用预冷的 0.9% 氯化钠溶液冲洗,液氮保存以备。

1.3 RNA 提取和逆转录 cDNA 合成

分别提取各器官约 100 mg 组织放入研钵中,放入液氮迅速研磨至粉末状,继续加入 1 mL TRIzol 研磨至澄清液体,转移至 1.5 mL 的 EP 管中,4 $^{\circ}$ C 12 000 $\times g$ 离心 5 min,上清液转移至另一 EP 管,加入 0.2% 氯仿的 TRIzol 溶液,充分振荡混匀 30 s,室温孵育 5 min,4 $^{\circ}$ C 12 000 $\times g$ 离心 15 min;迅速转移上清液至另一新 EP 管,按 0.5 mL 加入 0.2% 异丙醇的 TRIzol 溶液,颠倒混匀,室温孵育 10 min,4 $^{\circ}$ C 12 000 $\times g$ 离心 10 min,弃上清液,沉淀获得 RNA;按 1 mL 75% 乙醇溶液(DEPC 处理水配制)/1 mL TRIzol 的比例,加入 75% 乙醇溶液漂洗 RNA 沉淀,4 $^{\circ}$ C 7 500 $\times g$ 离心 5 min,弃上清液;自然干燥 RNA 沉淀 10 min,加入适量 DEPC 处理水溶解 RNA 沉淀,于 -80 $^{\circ}$ C 保存备用。逆转录 cDNA 10 μ L 反应体系,37 $^{\circ}$ C 逆转录 15 min,85 $^{\circ}$ C 热失活反应 5 s。以每 10 μ L 体系含 RNA 500 ng,将提取液稀释 25 倍,用紫外分光光度计测定波长 260、280 nm 处吸光度值,比值为 1.8~2.1。

1.4 实时定量 PCR 检测基因含量

EPAS1、EGLN1、PPAR α 和 β -actin 引物由 Takara 公司设计合成。引物序列见表 1。实时定量 PCR 10 μ L 反应体系,反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,95 $^{\circ}$ C 反应 5 s,60 $^{\circ}$ C 退火 31 s,重复 40 个循环。每个样品做 3 个复孔,以 β -actin 为内参基因,目的基因的相对含量采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行计算分析。 $\Delta\Delta CT = CT$ 值(高原组靶基因 - 高原组内参) - CT 值(平原组靶基因 - 平原组内参)。

1.5 ELISA 法检测蛋白含量

将 96 孔板设为 12 个标准品孔、6 个空白孔。在标准品孔内加 50 μ L,依次稀释;待测样品孔中先加样品稀释液 40 μ L,再加待测样品 10 μ L;除空白孔外,每孔加入酶标试剂 50 μ L,采用摇板机

表1 实时定量 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences of real time PCR

基因名称	引物序列	产物长度 (bp)
β-actin		150
上游引物	5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3'	
下游引物	5'-GACTCATCGTACTCTGCTTGCTG-3'	
EPAS1		135
上游引物	5'-TTCCTGCGAACACATAAACTCCTG-3'	
下游引物	5'-ATCACCCTCTTGGGTCACCAC-3'	
EGLN1		109
上游引物	5'-AGCCTGCATACGCCACAA-3'	
下游引物	5'-TCAACCCTCACACCTTCTCAC-3'	
PPARα		112
上游引物	5'-GGCAATGCACTGAACATCGAG-3'	
下游引物	5'-GCCGAATAGTTCGCCGAAAG-3'	

摇匀,37 ℃ 孵育 60 min;洗板 5 次,拍干;加显色剂 A、B 各 50 μL,37 ℃ 显色 15 min;加终止液 50 μL 终止反应。进行总蛋白校正,根据标准品的浓度及对应的吸光度值计算标准曲线,在 450 nm 波长下测各孔吸光度值,即可获得蛋白含量。

1.6 统计学方法

所有统计分析均采用 SPSS 13.0 统计软件完成,计算结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 表示

表2 各组血常规检测结果比较

Table 2 Results of blood indicators in rats at different altitude and exposure time

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白浓度(g/L)	血细胞比容	红细胞平均体积(fL)	红细胞平均血红蛋白浓度(g/L)
平原组	7.39 ± 0.09	140.6 ± 2.78	0.41 ± 0.01	57.76 ± 1.34	347.17 ± 0.12
高原 4300 m 组					
1 d	7.63 ± 0.12 *	157.67 ± 4.62 *	0.45 ± 0.02 *	58.83 ± 0.93 *	353.00 ± 0.27
3 d	7.95 ± 0.14 *	160.25 ± 8.02 *	0.46 ± 0.02 *	57.27 ± 0.31	357.67 ± 0.52 *
5 d	7.98 ± 0.12 *	164.00 ± 11.31 *	0.44 ± 0.02 *	57.67 ± 0.58	348.33 ± 0.31

与平原组比较, * $P < 0.05$.

表3 各组不同适应时间血液和器官组织中 EPAS1 基因含量比较

Table 3 Expression of EPAS1 gene in the different tissue of rats at different high altitude and exposure time

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	适应时间(d)	血液	心	肝	脑	肺	肾
平原组	0	1.02 ± 0.16	0.89 ± 0.21	1.13 ± 0.17	0.69 ± 0.21	0.99 ± 0.32	1.07 ± 0.26
高原 3400 m 组	1	1.63 ± 0.13 *	0.93 ± 0.11	3.94 ± 0.20 *	0.96 ± 0.32	1.24 ± 0.09	3.37 ± 0.29 *
	3	1.85 ± 0.15 *	1.15 ± 0.21	3.01 ± 0.18 *	0.77 ± 0.14	1.01 ± 0.20	3.25 ± 0.33 *
	5	1.12 ± 0.02	3.72 ± 0.09 *	1.82 ± 0.12 *	0.83 ± 0.02	1.22 ± 0.04	2.13 ± 0.16 *
高原 4300 m 组	1	1.17 ± 0.01	1.20 ± 0.08	4.79 ± 0.34 *	0.32 ± 0.07 *	1.02 ± 0.10	2.36 ± 0.28 *
	3	3.15 ± 0.28 *	4.85 ± 0.82 *	4.18 ± 0.23 *	0.56 ± 0.22	0.94 ± 0.18	3.28 ± 0.24 *
	5	3.04 ± 0.21 *	3.25 ± 0.32 *	2.14 ± 0.17 *	0.63 ± 0.05	0.81 ± 0.23	2.64 ± 0.17 *

与平原组比较, * $P < 0.05$.

差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血常规检测结果比较

高原 4300 m 组大鼠红细胞计数、血红蛋白浓度、血细胞比容均高于平原组(均 $P < 0.05$),见表 2。提示大鼠急进高原后血细胞携氧能力增加。

2.2 各组不同高原适应时间血液和器官组织中 EPAS1 基因含量的差异

平原组和高原两组不同适应时间(1 d、3 d、7 d)血液及各器官组织 EPAS1 基因检测结果见表 3。提示高原两组血液和心、肝、肾组织中 EPAS1 基因含量均高于平原组(均 $P < 0.05$),而在肺组织这种差异不明显(均 $P > 0.05$)。

2.3 各组不同高原适应时间器官组织中 EGLN1 基因含量的差异

与平原组比较,两高原组肝组织 EGLN1 基因表达均增加(均 $P < 0.05$),高原 4300 m 组心肌组织 EGLN1 基因表达均增加(均 $P < 0.05$),两高原组肾组织 EGLN1 基因表达均减少(均 $P < 0.05$),高原 4300 m 组脑组织 EGLN1 基因表达均减少(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组不同适应时间器官组织中 EGLN1 基因含量的比较

Table 4 Expression of EGLN1 gene in the different tissue of rat at the different high altitude and exposure time

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	适应时间(d)	心	肝	脑	肺	肾
平原组	0	0.95 ± 0.23	0.17 ± 0.22	1.01 ± 0.21	0.80 ± 0.31	1.21 ± 0.33
高原 3400 m 组	1	0.80 ± 0.19	0.39 ± 0.12 *	0.93 ± 0.14	0.55 ± 0.06 *	0.52 ± 0.12 *
	3	0.78 ± 0.33	0.71 ± 0.33 *	1.19 ± 0.20	0.59 ± 0.13 *	0.60 ± 0.17 *
	5	1.12 ± 0.26	0.80 ± 0.16 *	1.42 ± 0.27 *	0.93 ± 0.10	0.32 ± 0.10 *
高原 4300 m 组	1	1.46 ± 0.23 *	0.28 ± 0.09 *	0.61 ± 0.11 *	0.81 ± 0.11	0.24 ± 0.06 *
	3	1.31 ± 0.15 *	0.44 ± 0.24 *	0.47 ± 0.09 *	0.83 ± 0.19	0.59 ± 0.21 *
	5	1.35 ± 0.27 *	0.54 ± 0.17 *	0.77 ± 0.13 *	0.72 ± 0.13	0.36 ± 0.09 *

与平原组比较, * $P < 0.05$.

2.4 各组不同高原适应时间器官组织中 PPAR α 基因含量的差异

两高原组心、肝、肾组织中 PPAR α 基因含量均高于平原组(均 $P < 0.05$),而脑、肺组织中 PPAR α 基因无特异表达,见表 5。

表 5 不同海拔不同适应时间大鼠心、肝、肾组织中 PPAR α 基因含量的变化

Table 5 Expression of PPAR α gene in the different tissue of rats at different high altitude and exposure time

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	适应时间(d)	心	肝	肾
平原组	0	0.91 ± 0.23	1.17 ± 0.21	0.97 ± 0.25
高原 3400 m 组	1	2.79 ± 0.34 *	3.81 ± 1.21 *	4.46 ± 1.21 *
	3	4.22 ± 1.10 *	3.29 ± 1.38 *	2.70 ± 0.17 *
	5	2.36 ± 0.91 *	3.63 ± 0.89 *	5.61 ± 0.60 *
高原 4300 m 组	1	3.95 ± 0.93 *	7.27 ± 0.93 *	10.30 ± 2.14 *
	3	7.13 ± 1.74 *	10.60 ± 2.05 *	38.10 ± 9.33 *
	5	7.50 ± 1.48 *	5.10 ± 1.46 *	9.21 ± 1.46 *

与平原组比较, * $P < 0.05$.

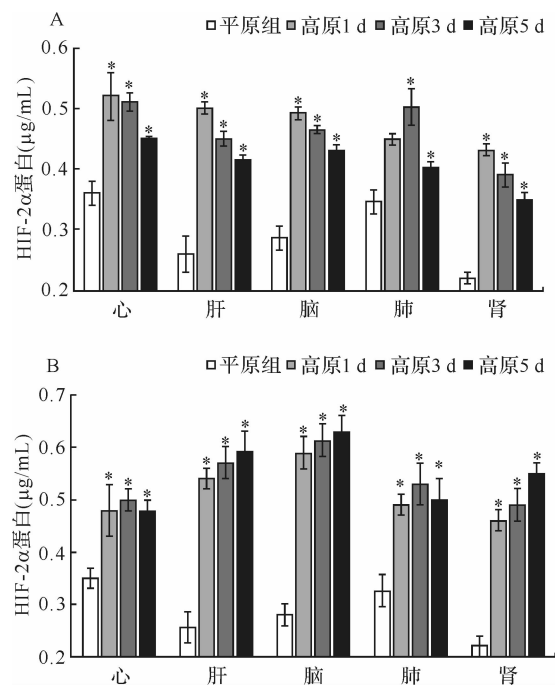
2.5 各组不同高原适应时间器官组织中 HIF-2 α 蛋白表达量的差异

与平原组比较,两高原组心、肝、脑、肺、肾组织中 HIF-2 α 蛋白表达量均增加(均 $P < 0.05$),见图 1。

2.6 各组不同高原适应时间器官组织中 PHD2 蛋白表达量的差异

与平原组比较,两高原组肝、肺、肾组织中 PHD2 蛋白表达的 含量均有所降低(均 $P < 0.05$),而心组织中差异不明显,见图 2。

2.7 各组不同高原适应时间器官组织中 PPAR α 蛋白表达量的差异



A:高原 3400 m 组;B:高原 4300 m 组.与平原组比较, * $P < 0.05$. $n = 10$.

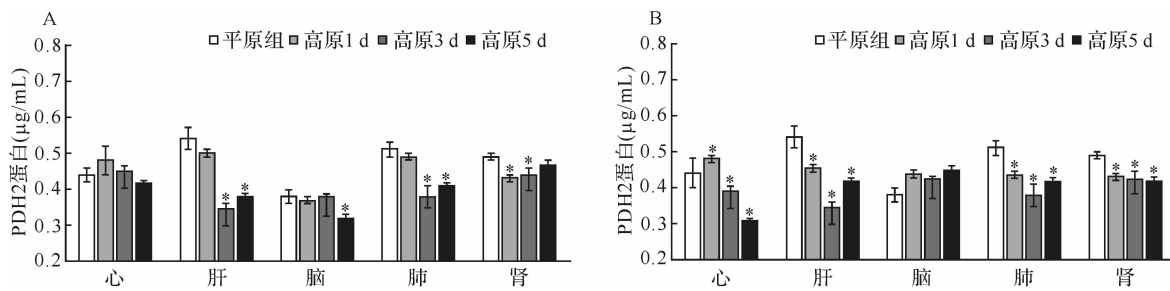
图 1 各组不同适应时间器官组织中 HIF-2 α 蛋白表达量比较

Fig. 1 Expression of HIF-2 α protein in the different tissue of rats at the different high altitude and expose time

与平原组比较,两高原组心、肝、肾组织 PPAR α 蛋白表达量均增加(均 $P < 0.05$),见图 3。

3 讨论

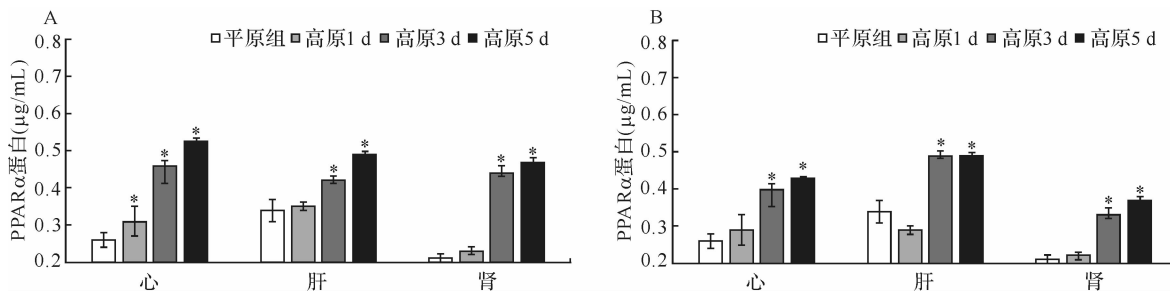
本研究观察了平原组大鼠、急进高原 3400 m 和 4300 m 并经过不同高原适应时间(1 d、3 d、5 d)大鼠器官组织中 EPAS1、EGLN1、PPAR α 基因含量和 PHD2、HIF-2 α 、PPAR α 蛋白表达量。结



A: 高原 3400 m 组; B: 高原 4300 m 组. 与平原组比较, * $P < 0.05$. $n = 10$.

图2 各组不同高原适应时间器官组织中 PHD2 蛋白表达量比较

Fig.2 Expression of PHD2 protein in the different tissue of rats at different high altitude and exposure time



A: 高原 3400 m 组; B: 高原 4300 m 组. 与平原组比较, * $P < 0.05$. $n = 10$.

图3 各组不同高原适应时间器官组织中 PPARα 蛋白表达量比较

Fig.3 Expression of PPARα protein in the different tissue of rats at the different high altitude and exposure time

果显示,与平原组比较,EPAS1、EGLN1、PPARα 基因含量和 PHD2、HIF-2α、PPARα 蛋白表达量在大鼠急进不同海拔高原经过不同时间适应后,心、肝、肾器官变化最为显著,提示在心、肝、肾器官中通过 EPAS1、EGLN1、PPARα 基因调控,PHD2、HIF-2α、PPARα 蛋白表达量也发生变化,从而达到调节机体适应高原缺氧的效果。

观察结果表明,与平原组比较,高原大鼠 EPAS1 基因含量在不同海拔和缺氧时间后有显著差异,海拔4300 m处大鼠肝组织中 EPAS1 基因含量在急进高原的第 1 天最高,在第 3、5 天中基因含量有所减少,表明机体由急性缺氧转为初期习服过程。EPAS1 能够促进血管生成并提高了红细胞携带氧气的的能力,从而改善细胞的物质代谢,在应激作用下对血红蛋白的生成有促进作用,有利于缓解高原缺氧对动物的影响。本文资料中两高原组大鼠血红蛋白浓度高于平原组亦证实此观点。李雪冰^[14]综述了高原低氧适应与 EPAS1/HIF-2α 及 EGLN1/PHD2 的相关性,EPAS1/HIF-2α 及邻近的 EGLN1/PHD2 识别为自然选择的候选基因,提示这些基因变异在藏族高原适应中的关键作用,本观察结果与此一致。

在常氧条件下 EGLN1/PHD2 将 HIF-2α 泛素化,泛素-蛋白酶被迅速降解,低氧条件下,PHD2 羟甲基化HIF-2α反应受阻,降解途径中断,HIF-2α 亚基大量积累^[15]。PHD2 蛋白表达量降低,HIF-2α 蛋白表达量增加,HIF-2α 在调节应答和改变氧气利用过程中起着核心作用,其表达增加以适应缺氧反应,影响着机体发育、代谢和炎症等过程,并证实 HIF-2α 是高原物种低氧环境的重要基础^[16-21]。本观察结果与文献报道一致^[14-21]。

本文资料提示,急进高原大鼠器官组织中 EPAS1、EGLN1、PPARα 基因含量和 PHD2、HIF-2α、PPARα 蛋白表达与平原大鼠存在明显差异,其具体调控机制有待于进一步深入研究。

参考文献

- [1] WU T, WANG X, WEI C, et al. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98 (2):598-604.
- [2] BEALL C M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high altitude natives [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 Suppl 1:8655-8660.
- [3] MOORE L G. Human genetic adaptation to high

- altitude [J]. **High Alt Med Biol**, 2001, 2(2): 257-279.
- [4] SIMONSON T S, YANG Y Z, HUFF C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet [J]. **Science**, 2010, 329(5987): 72-75.
- [5] YI X, LIANG Y, HUERTA-SANCHEZ E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude [J]. **Science**, 2010, 329(5987): 75-78.
- [6] CHEN Y, GAO Y Q. Practice and application of genomics research in genetic mechanism of high-altitude adaptation in Tibetan [J]. **Int J Genet**, 2012, 35(4): 213-216.
- [7] WANG B, ZHANG Y B, ZHANG F, et al. On the origin of Tibetans and their genetic basis in adapting high-altitude environments [J]. **PLoS One**, 2011, 6(2): e17002.
- [8] PENG Y, YANG Z, ZHANG H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas [J]. **Mol Biol Evol**, 2011, 28(2): 1075-1081.
- [9] BIGHAM A, BAUCHET M, PINTO D, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data [J]. **PLoS Genet**, 2010, 6(9): e1001116.
- [10] XU S H, LI S L, YANG Y J, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans [J]. **Mol Biol Evol**, 2011, 28(2): 1003-1011.
- [11] WANG B, ZHANG Y B, ZHANG F, et al. On the origin of Tibetans and their genetic basis in adapting high-altitude environments [J]. **PLoS One**, 2011, 6(2): e17002.
- [12] YANG Y Z, WANG Y P, QI Y J, et al. Endothelial PAS domain protein 1 Chr2: 46441523 (hg18) polymorphism is associated with susceptibility to high altitude pulmonary edema in Han Chinese [J]. **Wilderness Environ Med**, 2013, 24(4): 315-320.
- [13] WEBER R E. High-altitude adaptations in vertebrate hemoglobins [J]. **Respir Physiol Neurobiol**, 2007, 158(2-3): 132-142.
- [14] 李雪冰. 高原低氧适应与 EPAS1/HIF-2H 及 EGLN1/PHD2 的相关性 [J]. **医学综述**, 2014, 20(3): 401-404.
LI Xue-bing. The correlation between plateau hypoxic adaptation and EPAS1/HIF-2 α , EGLN1/PHD2 [J]. **Medical Recoitulate**, 2014, 20(3): 401-404. (in Chinese)
- [15] TAKEDA K, AGUILA H L, PARIKH N S, et al. Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins [J]. **Blood**, 2008, 111(6): 3229-3235.
- [16] FONG G H, TAKEDA K. Role and regulation of prolyl hydroxylase domain proteins [J]. **Cell Death Differ**, 2008, 15(4): 635-641.
- [17] KAEHLIN W G JR, RATCLIFFE P J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway [J]. **Mol Cell**, 2008, 30(4): 393-402.
- [18] HUANG J, ZHAO Q, MOONEY S M, et al. Sequence determinants in hypoxia-inducible factor-1 α for hydroxylation by the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 [J]. **J Bio Chem**, 2002, 277(42): 39792-39800.
- [19] SPEER R E, KARUPPAGOUNDER S S, BASSO M, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by "antioxidant" metal chelators: from ferroptosis to stroke [J]. **Free Radic Bio Med**, 2013, 62: 26-36.
- [20] SONG D, LI L S, ARSENAULT P R, et al. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude adaptation to altered oxygen sensing [J]. **J Bio Chem**, 2014; 289(21): 14656-14665.
- [21] LI Q, LIU S Y, LIN K Q, et al. Association between six single nucleotide polymorphisms of EGLN1 gene and adaptation to high-altitude hypoxia [J]. **Hereditas**, 2013, 35(8): 992-998.

[本文编辑 陈韶华 沈 敏]