

1

第一部分 理论篇



第一章 高海拔低氧环境的 分布人群及其基因

环境是人类赖以生存和发展的物质基础和条件。自然环境影响人的身心健康,例如,海拔高度、气候条件、空气质量、植被情况、污染状况等因素影响生理心理功能,尤其是高原环境直接而持久地影响着人类健康。

在地理学中海拔在 2 500 m 以上即属于高海拔地区。近年来,随着西部经济开发、国防建设以及高原旅游、登山等活动的开展,加快了高原地区的发展进程,高原移民日益增多,高原环境对人类身心健康的挑战性也日益突显。

人类受到高原环境诸多因素的影响,如低氧、低气压、低温、低湿以及强太阳辐射等,但最关键的因素是低氧。氧是人类及绝大多数生物生存所必需的元素,低氧使机体生理功能发生改变,甚至可引起损伤和疾病。青藏高原平均海拔为 4 500 m,随海拔升高,氧分压下降,空气中含氧量只相当于海平面的 60%,尽管如此,人类仍在海拔 3 000 m 以上的地区生活了数千年甚至上万年,并逐渐适应了高海拔低氧环境而成为世居人群。

全世界约有一亿四千万人长期居住在海拔 2 500 m 以上的地区,其中 56%的人分布在亚洲,26%的人分布在中美洲和南美洲,17%的人分布在非洲,不到 1%的人分布在北美洲^①。目前世界上有三大高原世居人群,分别是喜马拉雅山脉和青藏高原地区的藏族人(Tibetans)和夏尔巴人(Sherpas)、南美洲安第斯山区的克丘亚人(Quechuans)和艾马拉人(Aymaras)以及非洲东部埃塞俄比亚高原的阿姆哈拉族人(Amharas)。

^① Moore L G, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives[J]. American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists, 1998, 107(S27): 25-64.

青藏高原平均海拔为 4 500 m，是世界上海拔最高的高原，被誉为“世界屋脊”。青藏高原占我国陆地总面积的 26%，常住人口 1 000 多万，以藏族和汉族为主，是世界上人口数量最多的高原群体。藏族是世界上较早早在高原定居的民族之一，科学家通过对现代藏族人群的基因分析，从遗传学角度证实人类在 3 万年前就已迁入青藏高原。在经历了长期的自然选择后，与平原人群甚至其他高原世居民族（如安第斯山印第安人）相比，藏族表现出典型的生理变化，体现为更大的胸围和肺体积，更大的肺活量、肺容量以及残气量，更佳睡眠质量，更好的高海拔体力劳动表现，相对较低的血红蛋白浓度等特征。由于各高原人群低氧适应的相关表型具有较大差异，科学家们开始探索造成这些差异产生的遗传基础。现代分子生物学的研究也进一步证实了藏族是世界上最适应高原低氧环境的民族^{①②}。

一、高海拔居民人口学差异

（一）考古学/古生物学证据

考古发现，原始人类在亚洲生活距今已超过一百万年^③。在巴基斯坦北部发掘出土了距今约有两百万年的新世纪晚期的手工艺品^④。在海拔 4 500 ~ 5 200 m 的藏北地区发掘出在形状和技术上与 25 000 ~ 50 000 年前亚洲北部旧石器晚期的工具相似的细小石器^{⑤⑥}。

人类早在 9 000 ~ 12 000 年前就已登陆南美大陆，这些来自亚洲东北部的移民，越过白令陆桥，最终抵达南美洲^⑦。但是，南美洲早期移民与藏族

① Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans[J]. *High Altitude Medicine & Biology*, 2006, 7(3): 193-208.

② Simonson T S, Yang Y, Huff C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet[J]. *Science*, 2010, 329(5987): 72-75.

③ Wanpo H, Ciochon R, Yumin G, et al. Early Homo and associated artefacts from Asia[J]. *Nature*, 1995, 378(6554): 275.

④ Dennell R W, Rendell H M, Hailwood E. Late Pliocene artefacts from northern Pakistan[J]. *Current Anthropology*, 1988, 29(3): 495-498.

⑤ Sensui Z. Uncovering prehistoric Tibet[J]. *China Reconstructs*, 1981, 1: 64-65.

⑥ Zhimin A. Palaeoliths and microliths from Shenja and Shuanghu, northern Tibet[J]. *Current Anthropology*, 1982, 23(5): 493-499.

⑦ Neel J V, Biggar R J, Sukernik R I. Virologic and genetic studies relate Amerind origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria/southeastern Siberia region[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91(22): 10737-

祖先的关系不大^①。考古学家在南美高原石场发掘出用黑曜石制成的石器工具,这一发现说明早期南美居民生活在沿海地区,以捕鱼为生,有时在牧场或高海拔地区进行贸易^②。16世纪早期,欧裔随西班牙殖民者抵达中美洲和南美洲,并在高海拔地区居住了450年,导致原住民的基因出现大量混合,同时代的厄瓜多尔、秘鲁、玻利维亚的基因库里有5%~30%的欧洲基因(人口基因总计)^③。

北美高海拔地区包括怀俄明州、科罗拉多州、犹他州以及新墨西哥州,这一划分始于150年前。从遗传学角度来说,现居北美高海拔地区的居民来自低海拔地区的印第安人、欧洲人、西班牙人融合而成。

(二) 语言学和遗传学证据

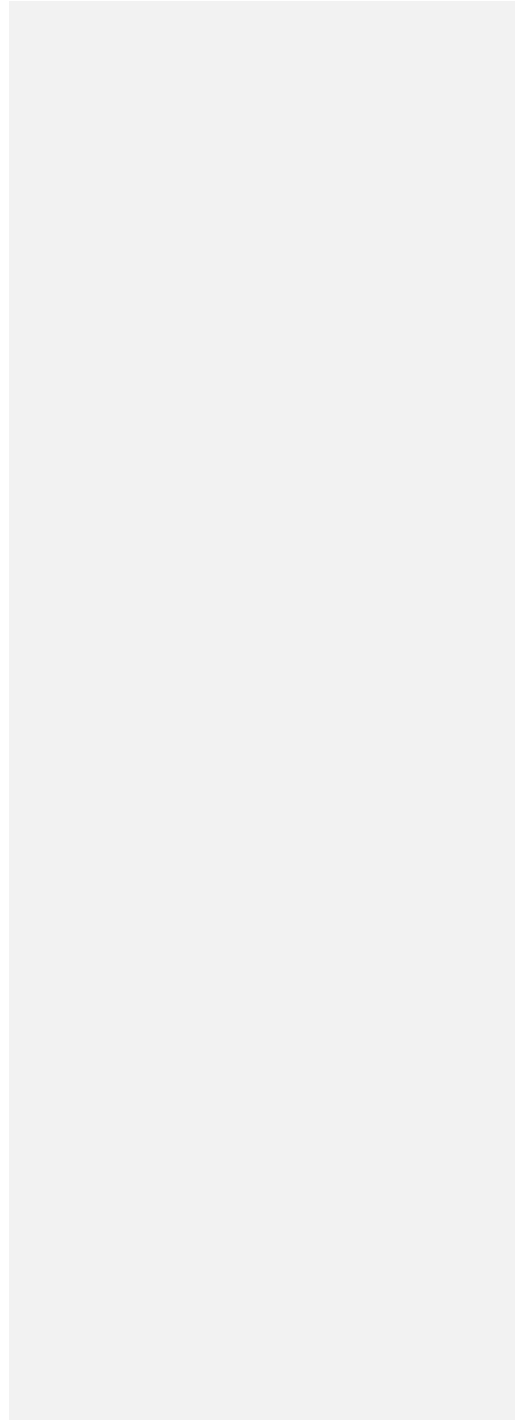
来自语言学和遗传学的证据表明,与安第斯山人相比,藏族人在高海拔地区居住时间更长,与低海拔地区融合更少。牙齿形态学、线粒体和细胞核遗传证据显示,藏族人与韩国人、西伯利亚人、蒙古人、日本人以及北方的汉族人相近,而与南方汉族人、柬埔寨人以及亚洲南部的近期移民存在巨大差异^{④⑤⑥⑦⑧}。藏语属于汉藏语系藏缅语族,因为语族的不同,藏族人有别于亚洲北部人(包括蒙古人),可见,藏族入长时间生活在原居住地,

10741.

- ① Lell J T, Brown M D, Schurr T G, et al. Y chromosome polymorphisms in native American and Siberian populations: identification of native American Y chromosome haplotypes[J]. *Human genetics*, 1997, 100(5-6): 536-543.
- ② Sandweiss D H, McInnis H, Burger R L, et al. Quebrada jaguay: early South American maritime adaptations[J]. *Science*, 1998, 281(5384): 1830-1832.
- ③ Moore L G, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives[J]. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 1998, 107(S27): 25-64.
- ④ Matsumoto H. Characteristics of the Mongoloid and neighboring populations on the basis of the genetic markers of immunoglobulins[J]. *Journal of the Anthropological Society of Nippon*, 1987, 95(3): 291-304.
- ⑤ Torroni A, Miller J A, Moore L G, et al. Mitochondrial DNA analysis in Tibet: implications for the origin of the Tibetan population and its adaptation to high altitude[J]. *American Journal of Physical Anthropology*, 1994, 93(2): 189-199.
- ⑥ Turner C G. Late Pleistocene and Holocene population history of East Asia based on dental variation[J]. *American journal of physical anthropology*, 1987, 73(3): 305-321.
- ⑦ Zhao T, Lee T D. Gm and Km allotypes in 74 Chinese populations: a hypothesis of the origin of the Chinese nation[J]. *Human genetics*, 1989, 83(2): 101-110.
- ⑧ Chu J Y, Huang W, Kuang S Q, et al. Genetic relationship of populations in China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(20): 11763-11768.

006 高海拔与认知

使得藏语有别于其他语言。



（三）地理证据

青藏高原总面积超过 80 万平方千米，是安第斯山高原的两倍。西藏高原的南部是世界之巅，西部和东部高峰连绵，北部则有世界上最大的无人区，而安第斯高原临近太平洋海岸。由于青藏高原和安第斯高原地理位置上的差异，各自的贸易路线也有诸多不同，安第斯高原的贸易路线自阿尔蒂普拉诺高原起始，到亚马逊平原和太平洋海岸平原都没有间断。而且，对于 16 世纪的西班牙殖民者来说，太平洋海岸是一个现成的切入点。13~14 世纪时期，我国主要的贸易路线如丝绸之路并没有经过青藏高原。因此，与安第斯地区相比，在汉族等民族通过贸易大规模进藏前，低海拔地区族群很少进入西藏高原。

总的来说，人类在西藏高原上生活的时间最长，其次是安第斯高原，最后是洛基山地区。欧裔新移民已在安第斯高原生活了 450 年，汉裔则在西藏高原生活了 50 年。除开血统差异，藏族生活区域更为广阔，与外界接触更少并且远离海岸。另外，西藏高原没有发生过已知的总体遗传变异（遗传漂变）及减少的情况，这意味着与安第斯人相比，藏族经历过更多自然选择，他们对环境的适应更多是遗传因素决定的。

二、低氧生理反应的人口差异

（一）通气和低氧性通气反应

随着海拔的升高，空气中的氧分压下降，在低氧刺激下通气量增加，个体逐渐克服低碳酸血症的抑制作用（通气适应）。对口腔进行通气测量不仅可以反映出胸腔中的空气运动，也可以反映出单肺气体交换区的运动以及代谢率的变化，因此通常用呼气末二氧化碳分压（ P_{CO_2} ）作为肺泡通气量中生成每单位二氧化碳（有效肺泡通气量）的指标。已适应高海拔环境的欧裔或汉裔人群，在其呼气末氧分压（ P_{O_2} ）值确定的情况下，通气适应导致呼气末二氧化碳分压（ P_{CO_2} ）下降，体现了更高效的肺泡通气量。此外，遗传因素是影响通气适应的主要因素。

批注 [w用1]: 已核实，没有问题！这边就指的是西藏，如果是青藏高原那就还要包含青海

终生居住在落基山^{①②}和安第斯山^{③④}地区的人群,以及已适应该环境的新移民都出现了相对通气减少的情况。早期报告显示,相较于已适应环境的新移民,如夏尔巴人同样存在过度换气现象,不过这些研究的被试数量较少,并且其中部分被试曾经暴露在不同的海拔高度^{⑤⑥}。近期研究发现^{⑦⑧⑨},藏族人与那些已适应环境的新移民都存在不同程度的有效肺泡通气量增加。Beall 与同事(1997)对比了大量生活在相同海拔高度的艾玛拉人和藏族人^⑩。与安第斯山地区相比,几乎所有西藏地区采样点都更接近“适应后”曲线,说明藏族人有有效肺泡通气量更好^⑪。

低氧通气反应是影响人体在高海拔通气的重要因素。研究发现,终生居住在西藏高原的原住民有良好的低氧通气反应,这胜过幼年移居到高海拔的人群,也胜过居住在同样海拔的安第斯山人。藏族人有更好的低氧通气反应,可能来自遗传因素。平原双生子的研究发现,基因不同导致了不同

-
- ① Dempsey J A, Reddan W G, Birnbaum M L, et al. Effects of acute through life-long hypoxic exposure on exercise pulmonary gas exchange[J]. *Respiration physiology*, 1971, 13(1): 62-89.
 - ② Weil J V, Byrne-Quinn E, Sodal I E, et al. Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude[J]. *The Journal of clinical investigation*, 1971, 50(1): 186-195.
 - ③ Severinghaus J W, Bainton C R, Carcelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man[J]. *Respiration physiology*, 1966, 1(3): 308-334.
 - ④ Beall C M, Strohl K P, Blangero J, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives[J]. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 1997, 104(4): 427-447.
 - ⑤ Lahiri S. Alveolar gas pressures in man with life-time hypoxia[J]. *Respiration physiology*, 1968, 4(3): 373-386.
 - ⑥ Lahiri S, Milledge J S. Acid-base in Sherpa altitude residents and lowlanders at 4880 m[J]. *Respiration physiology*, 1967, 2(3): 323-334.
 - ⑦ Zhuang J, Droma T, Sun S, et al. Hypoxic ventilatory responsiveness in Tibetan compared with Han residents of 3 658 m[J]. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 74(1): 303-311.
 - ⑧ Huang Z R, Zhu S C, Ba Z F, et al. Ventilatory control in Tibetan highlanders[J]. *Geological and Ecological Studies of Qinghai-Xizang Plateau*, 1981: 1363-1369.
 - ⑨ Hackett P H, Reeves J T, Reeves C D, et al. Control of breathing in Sherpas at low and high altitude[J]. *Journal of Applied Physiology*, 1980, 49(3): 374-379.
 - ⑩ Beall C M, Strohl K P, Blangero J, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives[J]. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 1997, 104(4): 427-447.
 - ⑪ Zhuang J, Droma T, Sun S, et al. Hypoxic ventilatory responsiveness in Tibetan compared with Han residents of 3,658 m[J]. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 74(1): 303-311.

的低氧通气反应^①。Beall 等人(1997)研究发现,在高海拔地区,藏族人(34%)比安第斯人(22%)遗传度更高,由此提出,藏族具有高通气量、能维持低氧通气反应,是由于自然选择增加了基因频率^②。

(二) 肺动脉压

肺动脉压是指血液流经肺循环对肺动脉血管产生的侧压力,由漂浮导管远端直接测得,分为收缩压和舒张压。肺循环是一个高容量,低阻力系统,由于肺动脉肌层薄且不完整,因而具有较大的伸展性和容量储备能力。肺循环动脉部分总的阻力大致和静脉部分相等,故血流在动脉部分的压力降落和在静脉部分的压力降落相等。由于肺循环血管对血流的阻力小,所以右心室的每分钟输出量虽然和左心室基本相等,但肺动脉压远远低于主动脉压。当海拔高度上升时,肺动脉压也随之升高进而导致低氧性肺血管收缩。肺动脉压力和阻力的升高使得肺通气反应增强,增加了右心室工作量、限制了心输出量,并有可能使右心室丧失功能,造成高海拔适应不良。

研究发现,在氧气稀缺的高海拔地区,与世居洛基山或安第斯山人群相比,健康的藏族人肺动脉压力和阻力非常低。不论是极限运动还是吸入低氧混合气体,藏族人动脉氧分压(P_{O_2})都难以降至36 mmHg,动脉氧分压降低会增加肺动脉压力或阻力^③。居住于海拔3600 m的拉达克藏族的肺小动脉缺乏平滑肌,这与低氧性血管收缩缺乏的症状一致^④。低氧性肺动脉高压与阻力不高是一种遗传性状,可以确定的是这种性状参与了遗传,该性状也在牦牛和其他久居高海拔的物种当中发现。可见,藏族与安第斯山或洛基山等高海拔地区居民的差异在于,藏族人基本不受低氧性肺动脉高压的影响。

① Collins D D, Scoggin C H, Zwillich C W, et al. Hereditary aspects of decreased hypoxic response[J]. The Journal of clinical investigation, 1978, 62(1): 105-110.

② Beall C M, Strohl K P, Blangero J, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives[J]. American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists, 1997, 104(4): 427-447.

③ Groves B M, Droma T, Sutton J R, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m[J]. Journal of Applied Physiology, 1993, 74(1): 312-318.

④ Gupta M L, Rao K S, Anand I S, et al. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakhi[J]. Am. Rev. Respir. Dis, 1992, 145: 1201-1204.

（三）血红蛋白浓度

血红蛋白浓度指单位体积(L)血液内所含血红蛋白的量。血红蛋白又称“血色素”，为一种含色素的结合蛋白质，是红细胞的主要成分，能与氧结合，运输氧和二氧化碳。血红蛋白是由珠蛋白和亚血红素组成的结合蛋白质，血红蛋白除能与氧结合形成氧合血红蛋白外，尚可与某些物质作用形成多种血红蛋白衍生物，在临床上可用以诊断某些变性血红蛋白症和血液系统疾病。其增减的临床意义基本上与红细胞增减的意义相同，但血红蛋白能更好地反映贫血的程度。喜马拉雅山脉居民的血红蛋白浓度低于安第斯山脉居民，喜马拉雅山脉居民的平均血红蛋白浓度为 $1\sim 4\text{ gm}/100\text{ mL}$ ^①。血红蛋白浓度降低可能是因为较小的低氧刺激，也可能是白天比夜间通气更好，又或者是因为红细胞生成反应减少^②。此外，红细胞生成的发育调控、红细胞破坏以及患有慢性肺病的可能性等因素^{③④}，都可能降低血红蛋白的浓度。为了将血红蛋白值维持在正常生理范围内，通过降低血液黏稠度和提升器官灌注来补偿动脉血氧含量的降低，也许可以有效地预防慢性高山病。

批注 [w用2]: 已核实，没有问题

（四）慢性高原病

慢性高原病(Chronic Mountain Sickness, CMS)是一种对高海拔居住不适应的症状,常常发生在世居或长期居住在海拔超过3 000 m以上地区的人。表现为过量的红细胞增多及严重的可逆性组织缺氧,是高原常见病。高原病亦称“高山病”“高原适应不全”,是指人体进入高原低氧环境下发生的一种特发性疾病。返回平原后迅速恢复为其特点。本病常在海拔3 000 m以上高原发病。致病因素主要是缺氧、寒冷、干燥、太阳辐射、疲劳,营养不良也可促进本病发生。

① Beall C M, Brittenham G M, Macuaga F, et al. Variation in hemoglobin concentration among samples of high-altitude natives in the Andes and the Himalayas[J]. American journal of human biology, 1990, 2(6): 639-651.

② Winslow R M, Chapman K W, Monge C C. Ventilation and the control of erythropoiesis in high-altitude natives of Chile and Nepal[J]. American Journal of Human Biology, 1990, 2(6): 653-662.

③ Hsu S L, Marks J, Shawt J P, et al. Structure and expression of the human θ 1 globin gene[J]. Nature, 1988, 331(6151): 94.

④ Frisancho A R. Origins of differences in hemoglobin concentration between Himalayan and Andean populations[J]. Respiration physiology, 1988, 72(1): 13-18.

与同海拔高度的正常人相比本病的红细胞增多,红细胞压积及血红蛋白浓度显著增高,而且出现各种临床症状。Winslow 等人(1987)对 8 例严重红细胞增多的病人进行了放血治疗,经 5 周治疗后血细胞比容从 75% 降到 45%,肺动脉压下降,心输出量增加并且运动能力明显提高但临床症状的改善有很大的个体差异^①。由于红细胞增生过度使血液黏度增加、血流缓慢甚至小血管内形成微血栓致氧运输能力减弱,同时因病人的红细胞 23-DPG 浓度异常增高使血红蛋白氧解离曲线显著右移,血液在肺部摄氧能力减弱动脉血氧饱和度进一步下降。造成红细胞增生的原因可能与通气驱动减弱引起的肺泡低通气有关。

显著肺动脉高压是该病的另一特点。Hultgren 在秘鲁(海拔 4 540 m) 检查出 3 例慢性高原病即混合型慢性高原病的血流动力学的变化,平均肺动脉压为 50 mmHg,右心房压为 9 mmHg,血细胞比容为 72%,肺功能正常。当病人吸入 100%氧时肺动脉平均压下降到 30 mmHg,但仍高于同海拔高度正常人水平^②。高原缺氧是发生肺动脉高压的根本原因。长期持久的肺动脉高压使右心负荷加重、右心肥厚以及衰竭。同时低氧性肺血管收缩以及肺动脉高压,可使肺小动脉发生形态学改变,血管中层平滑肌增殖从而使管腔狭窄肺循环阻力增大导致缺氧而引起肺动脉高压以及肺血管形态学改变的机制很复杂,它包括神经体液、化学介质离子通道等因素参与。

2004 年,在我国青海省召开的第六届高山医学和高原生理学术会议上,吴天一院士主持达成专家共识,发布了慢性高原病诊断的“青海标准”。诊断依据包括呼吸困难及/或心悸、睡眠障碍、紫绀、静脉扩张、局部感觉异常、头痛、耳鸣。根据中华人民共和国国家职业卫生标准《职业性高原病诊断标准》(GBZ92—2008),慢性高原病已列入职业病范围。

三、巴克假说和子宫内氧合

藏族人可以保持高通气量和低氧性通气反应,他们比安第斯山人能更

① Winslow, Robert M, Monge C. Hypoxia, Polycythemia and Chronic Mountain Sickness[J]. 1987.

② Hultgren H N, Lopez C E, Lundberg E, et al. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude[J]. Circulation, 1964, 29(3): 393.

好地适应高原环境。藏族人肺动脉高压很少出现、血红蛋白含量较低、受慢性高原困扰较少、能有效避免胎儿在宫内生长受限以及新生儿氧合功能更好。这些生理差异很可能是某一个或多个基因共同作用的结果。众所周知，自然选择和环境适应提升了人类的能力，这可能也揭示出了藏族人和安第斯山人的差异的根源。

按照进化论，自然选择在生育周期完成前影响遗传性状。妊娠阶段母体和子代所面临的死亡风险最高，因此这一时期尤其重要。根据 Baker 的观点，影响妊娠期的因素，可能还会增加出生后患心血管疾病的可能性。这一观点称为“Barker 假说”。支持该观点的证据是来自英国的流行病学研究，Barker 与同事（1990）发现婴儿较低的出生体重、较高的胎盘重量、即/或与出生体重相比较高的胎盘比率，使出生后患系统性高血压的风险增加，这一风险高于体质指数或酒精摄入的影响^①。近年来，研究者开始着手调查宫内和产后早期特征对后天易感性的影响机制。

有研究者认为 Barker 假说适用于高海拔生理。Okubo 和 Mortola 对大鼠进行了研究，结果显示，像成年鼠一样，新生大鼠在缺氧状态下通气特征和心脏重量比发生了改变。这些患有新生儿缺氧的大鼠具有较低的急性低氧通气反应，与之前报道的生活在美洲北部和南部高海拔地区的人症状相似^②。较高的血压和心脏重量比是由右心室肥大导致，这表明患有新生儿缺氧的大鼠可能和成年鼠一样容易患上心血管疾病。Hohimer 与同事（1999）报告了类似的发现，他们研究发现出生 16 天后小鼠出现低氧反应（12%的吸入氧浓度），缺氧的成年鼠比对照组右心室肥大的可能性高出 43%。Hohimer 发现缺氧对左心室大小的影响存在性别差异，缺氧雄鼠左心室舒张末径、室间隔舒张以及收缩厚度增加，而缺氧雌鼠则呈下降趋势^③。在人类的研究中发现，具有低氧性肺动脉高压的成人与婴儿一样，暴

① Barker D J. The fetal and infant origins of adult disease[J]. *BMJ: British Medical Journal*, 1990, 301(6761): 1111.

② Okubo S, Mortola J P. Control of ventilation in adult rats hypoxic in the neonatal period[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1990, 259(4): R836-R841.

③ Hohimer A R, Davis L E, Pantley G A. Perinatal hypoxia caused residual right ventricular (RV) hypertrophy and gender specific effects on left ventricular (LV) and septal dimensions in young adult mice[J]. *Hypoxia.-into the next millennium*, 1999: 2000-2001.

露在海拔 4 559 m 后,均表现出较高的肺动脉高压^①。

如果将 Barker 假说应用在高海拔地区意味着:在高海拔环境下,宫内发育的不同导致藏族人和安第斯山人的生理反应差异。换句话说,更好的宫内或新生儿氧合使藏族人免受肺高压和慢性高原病的困扰。

(一) 高海拔地区不同种族的出生体重差异

新生儿出生体重减少,是高海拔影响最有力的证据之一。婴儿为适应宫内生活,在妊娠中后期出现体重轻、身材小、体型小的生长迟缓现象,可能是子宫内生长受限(IUGR)所致,可用作胎儿氧合指数。流行病学观察结果显示,高海拔地区新生儿体重的减少,是高海拔低氧的直接作用,并非因为其他风险因素^②。输入到子宫胎盘内的氧气总量与高海拔出生婴儿的体重直接相关^③。

所有已发表的关于安第斯山人、藏族人、北美洲人等高海拔地区居民的数据显示,海拔每升高 1 000 m,出生体重就下降 100 g^④。血统的不同决定了数据的差异,新生儿的体型随居住在高海拔的时间不同而有所差异,在高海拔居住时间最久的藏族人出生体重减小最少,其次是安第斯山人、欧洲人,最后是汉族人。

以下三项研究支持不同种族的出生体重差异。在第一项研究中,调查了具有相同遗传背景并且居住在海拔 3 100 ~ 3 600 m 地区的女性。洛基山居民出生体重减少最多(-352 gm),其次是安第斯山人(秘鲁-270 gm),藏族人的变化最小(-72 gm)^⑤;在第二项研究中,居住在西藏海拔在 2 800 ~

① Sartori C, Allemann Y, Trueb L, et al. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult[J]. The Lancet, 1999, 353(9171): 2205-2207.

② Jensen G M, Moore L G. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects?[J]. American journal of public health, 1997, 87(6): 1003-1007.

③ Kamitomo M, Alonso J G, Okai T, et al. Effects of long-term, high-altitude hypoxemia on ovine fetal cardiac output and blood flow distribution[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 1993, 169(3): 701-707.

④ Moore L G, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives[J]. American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists, 1998, 107(S27): 25-64.

⑤ Zamudio S, Droma T, Norqyel K Y, et al. Protection from intrauterine growth retardation in Tibetans at high altitude[J]. American journal of physical anthropology, 1993, 91(2): 215-224.

4 800 m 地区的汉族人和藏族人的出生体重、胎龄及相关数据显示,与藏族人相比,汉族出生体重比藏族减少得更多^①;第三项研究对居住在海拔 3 600 m 的藏族人、汉族人、欧洲及安第斯的健康女性进行了调查,她们都接受了产前照顾,孕期营养充足,没有人在孕期抽烟。藏族胎儿的出生体重最重,安第斯山人、欧洲人、汉族人的出生体重依次下降。藏族的胎龄大于安第斯山人或欧洲人,不过按照 37~40 周的胎龄计算,彼此间的差异很小。安第斯山孕妇的妊娠率好于其他组,如果只考虑头胎,出生体重下降的模式是相似的,但是安第斯山新生儿体重明显比藏族新生儿轻。

(二) 高海拔地区不同人口新生儿氧合的差异

在高海拔地区出生的婴儿,动脉血氧饱和度在出生后的第一周下降,在平原出生的婴儿则不会有此变化^②。此外,出生在同一海拔高度的藏族和汉族婴儿,出生后四个月内,藏族婴儿的动脉血氧饱和度明显高于汉族。而且,藏族婴儿四个月大时,其动脉血氧饱和度趋于稳定,而汉族婴儿的动脉血氧饱和度逐步下降,直到平均水平的 76%^③。正如之前研究成果显示的那样,与汉族婴儿相比,藏族婴儿的血氧饱和度之所以较高,是为了保护机体免受肺高压综合征和右心衰竭(小儿亚急性高原病)的损害^③。

四、藏族人群低氧适应相关的基因研究

藏族人对高原低氧环境独特的适应性引起了学术界的广泛关注。最初低氧适应机制的研究主要集中在生理及表型水平,随着对急慢性高原病认识的深入和现代分子生物学技术的发展,人们开始从全基因组角度探究藏族人群的耐氧机制。利用高通量分型以及统计学手段,筛选出了一系列可能与藏族人群低氧适应相关的基因。

① Moore L G, Young D, McCullough R E, et al. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude[J]. American Journal of Human Biology, 2001, 13(5):635-644.

② Niermeyer S, Yang P, Zhuang J, et al. Arterial oxygen saturation in Tibetan and Han infants born in Lhasa, Tibet[J]. New England Journal of Medicine, 1995, 333(19): 1248-1252.

③ Khoury G H, Hawes C R. Primary pulmonary hypertension in children living at high altitude[J]. The Journal of pediatrics, 1963, 62(2): 177-185.

Simonson 及其同事在 *Science* 杂志上发表的文章指出, EGLN1 和 PPARA 基因的优势单体型与低血红蛋白浓度显著相关^①。Yi 等人 (2010) 分析了 50 例生活在西藏地区海拔高于 4 300 m 的藏族人的全外显子组测序数据, 40 例低海拔汉族人的全基因组测序数据和 200 例丹麦人的全外显子组测序数据后, 发现引起氨基酸改变的突变在藏族人和汉族人群中的频率小于 6%; 最强的选择信号来自 EPAS1 基因 4 号内含子的 C 到 G 的突变, 该突变在藏族人群中的频率为 87%, 而在汉族人群中仅为 9%。相关分析发现, 该突变与藏族人的 Hb 和红细胞数显著相关, 但与血氧饱和度不相关。全基因组范围内, 包括 HBB、HBG2、FANCA 和 PKLR 等共 34 个低氧反应通路中的基因, 其选择信号显著高于全基因组平均水平^②。

EPAS1 (endothelial PAS domain protein 1) 是近年来被发现的一种转录蛋白, 编码生成与低氧密切相关的 HIF-2 α 。EPAS1 (HIF-2 α) 能与芳香烃受体核转移蛋白 (ARNT) 一起形成异二聚体, 特异性结合在缺氧诱导基因的缺氧反应元件上 (5'-TACGT GCG-3'), 上调这些基因表达^{③④}。另一项支持 EPAS1 基因参与藏族人群低氧适应的研究由 Bigham 及其同事完成。该团队用 *AFFymetrix 6.0array* 对 49 个来自西藏三个不同地区 (海拔范围为 3 000 ~ 4 400 m) 的藏族人群进行全基因组 SNP 分型。借助 LSBL (locus-specific branch length)、lnRH (\log of the ratio of heterozygosities) 和 Tajima's D 等三种方法, 在 EPAS1 基因区域扫描到自然选择信号; LSBL 还发现 EGLN1 基因也存在选择信号^⑤。

Peng 等人 (2010) 的研究也支持 EPAS1 和 EGLN1 基因参与藏族人群的低氧适应。他们首先用 *AFFymetrix 6.0 array*, 分析了 50 例七个不同高海拔地区的藏族个体全基因组 SNP 分型。整合 HapMap 汉族人群数据后,

① Simonson T S, Yang Y, Huff C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet[J]. *Science*, 2010, 329(5987): 72-75.

② 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.

③ Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(25): 11459-11464.

④ Amdam G V, Norberg K, Hagen A, et al. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America[J]. Social exploitation of vitellogenin, 2003, 100: 1799-1802.

⑤ 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 genetics*, 2010, 6(9): e1001116.

XPCLR 测试发现 EPAS1 和 EGLN1 基因都存在选择信号,但没有之前报道的与 Hb 相关的 PPARA 基因。该团队还对以上 50 例藏族个体的 EPAS1 基因进行了重测序,发现了 88 个 novel 的单核苷酸变异和 3 个 novel 的插入/缺失变异;与 HapMap 共有的 SNP 中,EPAS1 基因区域半数以上的 SNP 等位基因频率在藏族和汉族人群中存在显著差异。之后,他们在 1 334 个藏族个体中对 EPAS1、EGLN1 和 PPARA 基因的各 3 个 SNP 进行了分型;与 HapMap 亚洲人群分型数据关联分析后发现,EPAS1 的 3 个 SNP 和 EGLN1 的 1 个 SNP 在两个人群中有显著差异,但 PPARA 的 3 个 SNP 在两个人群中都无显著的频率差异。这些结果表明,EPAS1 基因在藏族人群中受到极强的自然选择压力,EGLN1 受到的选择压力较弱,而 PPARA 可能是一个假阳性信号^①。

Xu 等人(2010)研究了 46 例高海拔藏族个体和 92 例低海拔汉族个体的 *FF* 高原低氧适应遗传机制及演化历史,通过计算 F_{st} 和 XP-CLR score 发现,藏族和汉族频率差异最大的 98 个 SNP 中,EPAS1 中有 25 个和 EGLN1 有 6 个。他们还发现,藏族人群中这两个基因所在的区域连锁不平衡程度比汉族人群强,而单体型多态性却比汉族人群低,表明藏族人群中 EPAS1 和 EGLN1 基因各存在一个受到强烈选择作用的优势单体型。该团队进一步发现,藏族人群中 EPAS1 和 EGLN1 基因优势单型的频率高于全球其他人群,且在东亚人群中优势单型的频率随海拔高度升高而增大^②。

Wang 及其同事(2011)利用 Human-1M chips 对 30 例藏族个体进行了全基因组 SNP 分型。采用 F_{st} 、iHS 和 XP-EHH 等方法,该团队扫描出 EPAS1、ANGPT1、EGLN1、FOXO1 等一系列低氧适应的候选基因。通路富集分析发现,这些候选基因在胚胎、女性生殖腺和血管发育以及低氧反应通路中显著富集^③。

① Peng Y, Yang Z, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas[J]. Molecular biology and evolution, 2010, 28(2): 1075-1081.

② Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans[J]. Molecular biology and evolution, 2010, 28(2): 1003-1011.

③ 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.

017 高海拔与认知

