

- tion of mRNA and protein[J]. *J Neurochem*, 1992, 58(3):1140-1149.
- [4] Otterbein LE, Choi AM. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(6):L1029-1037.
- [5] Fujita T, Toda K, Karimova A, et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis [J]. *Nat Med*, 2001, 7(5):598-604.
- [6] Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, et al. Carbon monoxide inhalation protects rat intestinal grafts from ischemia/reperfusion injury[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4):1587-1598.
- [7] Clark JE, Naughton P, Shurey S, et al. Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule[J]. *Circ Res*, 2003, 93(2):e2-8.
- [8] Kyokane T, Norimizu S, Taniai H, et al. Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxintreated rat liver[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(5):1227-1240.
- [9] Nakao A, Moore BA, Murase N, et al. Immunomodulatory effects of inhaled carbon monoxide on rat syngeneic small bowel graft motility[J]. *Gut*, 2003, 52(9):1278-1285.
- [10] Maines MD, Raju VS, Panahian N. Spin trap(N-t-butylphenylnitron)-mediated suprainduction[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291(2):911-999.
- [11] Steiner AA, Branco LG. Carbon monoxide is the heme oxygenase product with a pyretic action: evidence for a cGMP signaling pathway[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(2):R448-457.
- [12] Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, et al. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234-235(1/2):249-263.
- [13] Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, et al. Guanylyl cyclases and signalling by cyclic GMP[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(3):375-414.
- [14] Zuckerbraun BS, Chin BY, Bilban M, et al. Carbon monoxide signals via inhibition of cytochrome c oxidase and generation of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *FASEB*, 2007, 21(4):1099-106.
- [15] Von Burg R. Toxicology update [J]. *J Appl Toxicol*, 1999, 19:379-386.
- [16] Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses endothelial cell apoptosis[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7):1015-1026.
- [17] Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4):422-428.
- [18] Clayton CE, Carraway MS, Suliman HB, et al. Inhaled carbon monoxide and hyperoxic lung injury in rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(1):L949-957.
- [19] Ghosh S, Wilson MR, Choudhury S, et al. Effects of inhaled carbon monoxide on acute lung injury in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(6):L1003-1009.
- [20] Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation[J]. *Transplantation*, 2005, 79(5):505-514.
- [21] Vos R, Cordemans C, Vanaudenaerde BM, et al. Exhaled carbon monoxide as a noninvasive marker of airway neutrophilia after lung transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 87(10):1579-1583.
- [22] Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(4 Pt 1):1140-1143.
- [23] Uasuf CG, Jatakanon A, James A, et al. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma[J]. *J Pediatr*, 1999, 135(5):569-574.
- [24] Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress[J]. *Thorax*, 1998, 53(10):867-870.
- [25] Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(13):191-199.

(收稿日期:2013-09-28 修回日期:2013-11-22)

· 综 述 ·

血红蛋白与高原习服适应的研究进展

张倩¹, 官立彬²综述, 白志川¹, 黄 斌^{2△}审校

(1. 西南大学园艺园林学院, 重庆 400715; 2. 第三军医大学高原军事医学系病理生理学与高原生理学教研室, 重庆 400038)

关键词: 血红蛋白; 高原; 缺氧; 习服; 适应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0753-03

机体暴露于高原环境一定时间后, 通过调动一系列代偿性低氧调节反应, 恢复稳态, 维持机体的生存能力与作业能力, 这

一种过程称为高原习服。而经过数代自然选择与进化,将习服于高原环境的这一性状通过遗传物质固定下来并可遗传给下一代,这一现象称为高原适应。血红蛋白(hemoglobin, Hb)的主要功能是载运氧分子,因此, Hb 在高原习服适应过程中扮演了十分重要角色。Hb 是四聚体结构,其亚基两种构型(氧合和氧离)的相互转换形成了 S 形氧平衡曲线。氧亲和力由 Hb 分子结构决定,主要受到温度、 H^+ 和 CO_2 等的影响,同时在细胞内部受到各种盐,包括 Cl、ATP 和 2,3-DPG 的影响。P50 是 Hb 达到氧饱和度一半时对应的氧分压,是反映 Hb 对氧亲和力常用指标。人体血液 P50 大约是 28 mm Hg。在人类生命过程的不同阶段,血液中 Hb 种类不一样。Hb 数量、变构特性、类型变化、分子结构变异方面的调控或变化必然影响到机体对低氧环境的习服或适应。

1 Hb 数量调控在低氧适应中的作用

人体从平原进入高原低氧环境后红细胞数量和 Hb 水平均明显增加,变化程度受多种因素的影响。海拔高度是最相关的因素之一。高原世居者和高原移居者,机体的红细胞和 Hb 的数量均随海拔高度增加而增加。但 Winslow 等^[1]对 1981 年美国攀登珠穆朗玛峰队员的研究指出在海拔 5 350~6 300 m 的范围内,体内 Hb 水平与海拔高度失去明显相关,范围在 178~206 g/L。Hurtado^[2]则认为超过海拔 6 000 m 时,红细胞形成反而会减少。另外, Hb 数量上的代偿还与在低氧环境中停留时间有关。一般人或动物从平原进入高原数小时后即可见 Hb 增加。平原人进入高原后血液 Hb 水平虽然逐渐升高,但对于达到稳定的时间的结果尚不一致。个体差异、性别、年龄等也是重要因素之一。笔者在研究高原红细胞增多症易感机制时,发现高原红细胞增多症患者 HLA 分子(HLA-DQB1、HLA-DQA1、HLA-DRB4),提示感染,如上呼吸道感染等也是重要因素^[3]。

高原低氧环境引起的低氧血症可通过脯氨酸羟化酶-缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)等细胞氧感受途径刺激促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)合成与释放增加,从而促进 Hb 表达增加及红细胞增生^[4]。HIF-1 α 在常氧下在脯氨酸羟化酶作用下发生羟化反应,再进一步泛素化降解。脯氨酸羟化酶催化的羟化反应需要氧分子,缺氧时此反应减弱,因此 HIF-1 α 降解减少,并与 β 亚基形成稳定的二聚体,进入细胞核,启动相关基因转录。EPO 基因的 3' 端包含有一个缺氧反应元件, HIF-1 可结合于此,激活 EPO 基因转录。但是,随缺氧时间的延长,肾脏 EPO 产生以及血清 EPO 水平并不持续性增高,这种一过性增高的机制目前尚不清楚。

Weil 等^[5]研究发现,当动脉血氧分压高于 67 mm Hg 时,红细胞数量与动脉血氧分压没有显著相关性;当动脉血氧分压低于此数值时,红细胞数量随着动脉血氧分压下降呈线性增加。Stroka 等^[6]证明,小鼠吸入气氧分压为 68 mm Hg 时,1 h 后肾脏 HIF-1 α 并没有显著变化,当吸入气的氧分压为 46 mm Hg 时, HIF-1 α 才显著增加。可见缺氧必须达到阈值,细胞氧感受途径才启动,不同组织这一阈值不同,如脑组织轻微缺氧(21%~18%)即可引起反应。

笔者从骨髓造血干细胞分化的角度研究高原红细胞增多的机制时发现,低压缺氧引起的红细胞增多尚存在非 EPO 途径,即低压缺氧引起造血干细胞向红系分化呈现明确的优势,这种优势分化与炎症因子 IL-6、IL-3 的作用有关^[7]。另外,笔者通过芯片比较分析了高原移居汉族红细胞增多症患者外周

白细胞表达谱变化特点,结果发现,高原红细胞增多症患者除了前述的 HLA 分子以外, CDC42(一种细胞增殖与分化调控、巨噬细胞伪足形成的相关分子)、FNTB(farnesyltransferase,一种与成纤维细胞增殖、创伤愈合有关的分子)等显著高于对照组(健康高原移居汉族)^[3]。结果提示,炎症免疫是高原红细胞增多症发生、发展重要机制。

2 Hb 变构调节在低氧适应中的作用

Hb 的空间结构受到 H^+ 、二磷酸甘油酸(2,3-DPG)等^[8]的影响,其与氧的亲合力也发生相应变化。这种生理性调节机制,成为机体习服或适应于低氧环境的主要调节途径。

秘鲁的安第斯山高原世居者中红细胞增多症也是常见的一种高原病^[9]。Barcroft 等^[10]在 Cerro de Pasco(海拔 4 338 m)研究发现,在同样氧分压之下,高原世居者的氧饱和度高于平原居民。并认为血红蛋白氧亲和力的增加有利于高原低氧分压较低时抓取更多的氧。Hurtado^[2]在秘鲁 Morococha(海拔 4 550 m)的研究得出相反的结论:在同样氧分压之下,高原世居者的氧饱和度低于平原居民,并认为高原世居者氧亲和力降低,即氧离曲线的右移(低亲和性,高 P50)可以增加了组织中氧卸载效率。后来有人重新评估这一问题^[11],通过在高原现场检测氧离曲线,发现:在标准条件(pH:7.4, PO_2 :40 mm Hg)下由于 2,3-DPG 的升高,秘鲁高原世居者氧离曲线确实较平原居住者右移,氧亲和力降低,在同一氧分压之下,氧饱和度低于平原居住者。然而在体内实际情况可能并不是“标准条件”,由于高原居民具有较强的肺通气能力,这样引起呼吸性碱中毒,使 PCO_2 降低和 pH 增加,氧离曲线左移,抵消了 2,3-DPG 的右移效果,综合结果是高原居民的 P50 与平原人没有明显区别,即氧离曲线移动并不明显^[12]。

通过研究从平原到珠穆朗玛峰顶峰的各个阶段处登山者的血气和氧离曲线发现^[1],随着海拔上升,红细胞内 2,3-DPG 逐渐增加,氧离曲线右移, Hb 氧亲和力降低。但是当超过海拔 6 000 m 以上时,出现明显的呼吸性碱中毒,抵消了 2,3-DPG 的作用,并使氧离曲线左移。在珠穆朗玛峰峰顶时, pH 和 PCO_2 达到极端水平,分别为 7.78 mm Hg 和 7.50 mm Hg,此时体内 P50 达到 19.40 mm Hg。由此得出结论,这些变化是由于呼吸性碱中毒和 2,3-DPG 生理平衡的建立引起的。这样,氧离曲线左移, P50 降低,血红蛋白氧亲和力增加,使其在肺部结合较多的氧分子,对于维持动脉血氧饱和度十分关键。

最近, Balaban 等^[13]通过手指血氧仪等观察呼吸不同氧分压气体后血氧饱和度变化,从而绘制在具体情况下的氧离曲线,并就此比较了 3 种人群:平原人、高原习服者[在高原环境(La Paz Bolivia, 3 600~4 000 m)2~3 周的平原人]、高原世居者(长期生活在安第斯山的高原居民)。结果发现,无论平原居民还是高原世居者,体内氧离曲线 P50 值均比先前公布的体外氧离曲线 P50 值小。而且在高原习服者、高原世居者、平原人 P50 分别为 24.8、26.5、30.8 mm Hg,高原习服者、高原世居者的体内氧离曲线与平原人相比均发生左移,这种左移与其呼吸性碱中毒有关,三者血液 pH 值分别为 7.46、7.43、7.37。

3 Hb 种类变化在低氧适应中的作用

人类的不同类型的 Hb 类型具有不同的氧亲和力。胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin, HbF),其构成为 $\alpha_2\gamma_2$,即两条与成人 Hb 一样的 α 亚基和两条不一样的 γ 亚基。这是胎儿期间及刚出生后的主要 Hb 形式,刚出生时可占全部 Hb 的 70%,随后 γ 亚基表达开始减少, β 亚基逐渐增多,成年之后 HbF 水

平一般不超过 0.06%。大约有 10%~15% 的成年人存在较多 HbF, 可占总量的 0.8%~5.0%。HbF 较成人 Hb 具有较高的氧亲和力。因此, 当机体缺氧时, 这种 Hb 表达上调, 可以发挥一定的代偿作用^[14]。最近, Risso 等^[15] 监测了 5 名 41~53 岁的登山者用 17 d 时间, 从海平面进入 3 100~5 600 m 高原地区(秘鲁 Nevado Copa), 然后在 24 h 内返平原过程中的 HbF 水平。结果发现, 进行高原之后 5 个人的 γ 亚基 mRNA 与蛋白水平以及 γ 亚基阳性的红细胞数均较在平时时显著增高, 返回平原后, 不同程度显著回落, 但仍高于上高原前, 当急性暴露于高原低氧环境时 HbF 上调^[15]。

上海生理所对移居到西藏较长时间之后 Hb 组分的研究发现, 有形成一种新的 Hb 趋向, 并认为这是一种有利于机体习服于高原低氧环境的改变。西藏医科所在 3 个不同海拔地区, 对进入高原短期(3 个月)、移居者、世居者的 Hb 类型进行比较发现, Hb 电泳图谱呈 4 条带, 除了有平原人的 A1、A2 和 F 之外, 还有另一种 Hb, 并称之为血红蛋白 X(HbX)。有人认为这种 HbX 是后天获得的, 因为胎儿脐带血中并没有这种 Hb。从迁移速度来看, HbX 类似于 Hb Gover1 或 Hb Gover2, 这两种 Hb 在胎儿早期出现, 在后期消失。成人和婴儿没有这两种 Hb。HbX 其具有氧亲和力较强的特性, 这样可以低氧分压情况下(如高原低氧)有利于在肺部获取更多的氧分子, 有利于机体对低氧环境的习服^[16]。将大白鼠由上海迁饲西宁(海拔 2 260 m)1 个月 Hb 电泳为 3 条带, 再进一步由西宁迁饲于玛多(海拔 4 300 m)1 个月后, 电泳为 4 条带, 而由玛多迁饲西宁 1 个月后, 电泳为 5 条带^[17]。可见, 当机体在习服于高原低氧环境的过程中, 有产生一种新型 Hb 的趋势。这种新型 Hb 的化学本质及其在高原低氧习服适应中的意义, 尚需要进一步研究。

4 Hb 结构变异在缺氧适应中的作用

生活于高海拔地区、洞穴中、水中以及飞行于高空的一些动物由于其适应于低氧环境, 血红蛋白结构发生相应变异^[18-19]。例如, 南美安第斯山野生羊驼、羊驼、美洲驼的 Hb β 链中, 天冬氨酸替代了组氨酸, 导致其氧亲和力增加。又如, 斑头雁生活在西藏湖泊中, 能够飞越珠穆朗玛峰(海拔 8 848 m) 迁徙到印度过冬。斑头雁与平原生长的灰尾雁或加拿大黑雁相比, 氧离曲线 P50 较低, Hb 氧亲和力较高。其 Hb α 1 链 119 位脯氨酸被丙氨酸所取代, 导致 α 链 119 位的丙氨酸与 β 链 55 位亮氨酸之间间隙增大, 改变了 α 、 β 链的接触方式。常年生活于安第斯山的安第斯雁与灰尾雁相比, 其 Hb β 链 55 位亮氨酸被丝氨酸所取代, 使蛋白质变得松散, 也使其与氧的结合能力显著增强。其他高空生活鸟类如猎鹰、海鸥、兀鹫和苍鹰也有类似变异。

人体对高原环境的习服过程中, 并不导致 Hb 一级结构即氨基酸排列上的改变。即使在高原世居人群, 也没有发现 Hb 氨基酸序列的突变。尽管如此, 很多学者仍然相信, 经过长期自然选择和进化, 高原世居人群对高原低氧环境具有良好的适应能力这一性状, 一定存在遗传背景。近年来, 研究发现, 这些遗传背景上的差异主要集中在细胞氧感知途径之上, 不在 Hb 基因结构^[20-24]。

5 结 语

生物体习服适应于高原环境是通过肺通气能力、血液氧载运能力、血液循环能力、组织细胞用氧能力等各方面的调适实现。不同种属、不同种族高原习服适应的机制可能是这些方面

的不同组合。高原习服适应在 Hb 方面的机制, 也是 Hb 数量、种类、变构调节、结构变异等方面的不同组合。较好的肺通气能力使得 CO₂ 容易排出, 血液流经肺泡时易于碱化, 使 Hb 氧离曲线左移, 氧亲和力增加。这样, 可以避免红细胞的过度增加而导致血液黏稠度增加等问题。平原人进入高原环境, 即高原移居者, 主要是通过数量与变构调节来习服于高原环境, 不涉及到 Hb 结构变异。在高原土生动物, 则可通过 Hb 基因突变改变 Hb 结构在自然选择与进化压力之下适应于高原低氧环境。高原适应人群虽然在 Hb 氨基酸序列上没有适应性变异, 但是在 Hb 表达调节、变构能力调节方面则可能是存在遗传背景, 其详细的机制尚待进一步研究。另外, Hb 除了结合氧分子外, 还可以结合 NO、自由基等小分子^[25-26], 这些小分子在血管活性调节等方面也具有十分重要的作用, Hb 与这些物质结合能力方面的变化与机制也是高原习服适应的重要内容。

参考文献:

- [1] Winslow RM, Samaja M, West JB. Red cell function at extreme altitude on Mount Everest[J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1984, 56(1):109-116.
- [2] Hurtado A. Animals in High Altitudes; Resident Man[M]. *Am Physiol Soc*, Washington DC, 1964:843-860.
- [3] Jiang C, Liu F, Luo Y, et al. Gene expression profiling of high altitude polycythemia in Han Chinese migrating to the Qinghai-Tibetan plateau[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1):287-293.
- [4] Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors[J]. *Blood Rev*, 2013, 27(1):41-53.
- [5] Weil JV, Jamieson G, Brown DW, et al. The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man. Application to patients with chronic obstructive airway disease[J]. *J Clin Invest*, 1968, 47(7):1627-1639.
- [6] Stroka DM. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia[J]. *The FASEB Journal*, 2001, 15(13):2445-2453.
- [7] Li P, Huang J, Tian HJ, et al. Regulation of bone marrow hematopoietic stem cell is involved in high-altitude erythrocytosis[J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(1):37-46.
- [8] Yalcin O, Cabrales P. Increased hemoglobin O₂ affinity protects during acute hypoxia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(3):H271-281.
- [9] Winslow RM, Monge CC, Brown EG, et al. Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia[J]. *J Appl Physiol*, 1985, 59(5):1495-1502.
- [10] Barcroft J, Barcroft H. Observations on the taking up of carbon monoxide by the haemoglobin in the spleen[J]. *J Physiol*, 1923, 58(2/3):138-144.
- [11] Winslow RM, Morrissey JM, Berger RL, et al. Variability of oxygen affinity of normal blood; an automated method of measurement[J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1978, 45(2):289-297.
- [12] Winslow RM, Monge CC, Statham NJ, et al. Variability of oxygen affinity of blood; human subjects (下转第 757 页)

表 3 医院质量目标考评登记表

项目	量化目标	问题或缺陷	扣分标准	改进措施	要求改进时限
----	------	-------	------	------	--------

表 4 医院质量目标改进分析登记表

填报部门: 负责人: 填报人: 日期:					
检查时间	项目	主要亮点	存在的主要问题	改进措施及完成时限	上月问题整改落实情况

3 规范管理,提高效率

管理目标和工作计划一目了然,如列表所示,综合管理部门按照清晰的计划项目,定期逐级检查、逐级收集相关资料和数据,分类、汇总、分析,结果向领导汇报,提供全院管理人员利用,重点突出,心中有数,有利于管理者对医院全局工作的清晰把握和适时掌控。

有利于医院系统中各个管理层次统一步调和相互协调,医院各部门使用统一、规范的表格进行资料和数据的处理,可以避免管理工作的不必要混乱。

方便对各项指标的检查、监测、总结、分析,有效克服了管

理中越管越复杂,有的甚至流于形式的现象,保证了医院质量目标的实现和工作效率的提高。

总之,通过近年来的实践,笔者体会到,表格理事,思路清晰,条理分明,省时省力,对提高管理工作效率,保证医院质量管理目标的实现,起到了积极的促进作用。

参考文献:

[1] 刘伟. 按制度管人,用表格理事[M]. 北京:中国商业出版社,2010:793-809.
 [2] 乔世丹. 综合目标管理在医院管理体系中的应用与体会[J]. 中国医院管理,2009,29(2):251-253.
 [3] 王大刚. 基于平衡记分卡的医院绩效管理的实施和成效[J]. 重庆医学,2008,37(10):1117-1119.
 [4] 陈英. 运用关键业绩指标法(KPI)建立医院绩效考核指标体系的思考[J]. 中国卫生资源,2010,13(3):109-111.
 [5] 李廷玉. 构建公立三级甲等医院目标指标体系的探讨[J]. 重庆医学,2010,39(20):2821-2822.
 [6] 阚全程. PDCA 循环在医院战略管理中的运用 [J]. 中国医院管理,2009,29(8):47-48.

(收稿日期:2013-08-05 修回日期:2013-10-05)

(上接第 755 页)

native to high altitude[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol,1981,51(6):1411-1416.

[13] Balaban DY, Duffin J, Preiss D, et al. The in-vivo oxyhaemoglobin dissociation curve at sea level and high altitude [J]. Respir Physiol Neurobiol,2013,186(1):45-52.
 [14] Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen Transport by Hemoglobin[J]. Compr Physiol,2012,2(2):1463-1469.
 [15] Risso A, Fabbro D, Damante G, et al. Expression of fetal hemoglobin in adult humans exposed to high altitude hypoxia[J]. Blood Cells Mol Dis,2012,48(3):147-153.
 [16] 董宏彬,洪欣,尹绍云. 血红蛋白与高原低氧适应[J]. 国外医学:卫生学分册,2004,31(4):220-223.
 [17] 阮宗海,陈华伟. 不同海拔高原鼠兔、大白鼠血红蛋白电泳及血液学对比观察[J]. 中国应用生理学杂志,2000,16(1):47,91,95.
 [18] Storz JF, Moriyama H. Mechanisms of hemoglobin adaptation to high altitude hypoxia[J]. High Alt Med Biol, 2008,9(2):148-157.
 [19] Campbell KL, Signore AV, Harada M, et al. Molecular and physicochemical characterization of hemoglobin from the high-altitude Taiwanese brown-toothed shrew (Episoriculus fumidus)[J]. J Comp Physiol B,2012,182(6): 821-829.

[20] Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, et al. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation [J]. Hum Genet,2012,131(4):527-533.
 [21] 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.
 [22] Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet [J]. Science, 2010, 329(5987):72-75.
 [23] Scheinfeldt LB, Tishkoff SA. Living the high life: high-altitude adaptation[J]. Genome Biol,2010,11(9):133.
 [24] Xiang K, Ouzhuluobu, Peng Y, et al. Identification of a Tibetan-Specific Mutation in the Hypoxic Gene EGLN1 and Its Contribution to High-Altitude Adaptation [J]. Mol Biol Evol,2013,30(8):1889-1898.
 [25] Helms C, Kim-Shapiro DB. Hemoglobin-mediated nitric oxide signaling[J]. Free Radic Biol Med,2013,61C:464-472.
 [26] Cantu-Medellin N, Vitturi DA, Rodriguez C, et al. Effects of T- and R-state stabilization on deoxyhemoglobin-nitrite reactions and stimulation of nitric oxide signaling[J]. Nitric Oxide,2011,25(2):59-69.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-22)