

高原红细胞增多症分子机制研究的 Meta 分析*

张诗璇¹, 卢习伟¹, 德央², 央拉¹, 多吉卓玛¹, 宋佳颖¹, 梁贞¹, 巴桑卓玛^{1△}
(1. 西藏大学高原医学研究中心, 拉萨 850000; 2. 西藏自治区人民医院影像科, 拉萨 850000)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析汇总高原红细胞增多症(HAPC)分子机制与疾病发生、发展之间的相关性证据。**方法** 通过严格文献筛选及文章质量评价, 文章合并森林图制作, 进行亚组分析、EGGER 检测、敏感性分析。**结果** (1)3 434 篇中英文文献中, 经严格文献筛选及文章质量评价最终确定 10 项研究(包括 19 个位点的研究)。(2)研究合并后差异有统计学意义($P=0.000$), 但存在明显异质性($I^2=86.9\%$)。(3)敏感性分析排除其中 2 篇文献后合并不存在异质性($I^2=11\%$), 差异有统计学意义($P<0.05$)。(4)汉族纳入研究的异质性远远高于藏族($I^2=88.3\%$, $I^2=2.4\%$)。(5)3 600 m 以下的相关性研究合并异质性很小($I^2=0\%$), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应当加大 HAPC 分子机制及其相关性研究的力度与广度, 传统 Meta 文章的评价系统并不完全适用于分子生物学领域的文章评价, 有待完善。应扩大不同民族、不同海拔人群的研究样本以排除 HAPC 相关研究的异质性。

[关键词] 高原红细胞增多症; 藏族; Meta 分析; 高原病; 慢性病
[中图法分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)07-1149-06

Molecular mechanism of high altitude polycythemia: a Meta analysis*

ZHANG Shixuan¹, LU Xiwei¹, DE Yang², YANG La¹, DUOJI Zhuoma¹, SONG Jiaying¹,
LIANG Zhen¹, BASANG Zhuoma^{1△}

(1. High Altitude Medical Research Center, Tibetan University, Lhasa, Tibet, 850000, China;
2. Department of Imaging, People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa, Tibet 850000, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the evidence of correlation between the molecular mechanism of high altitude polycythemia (HAPC) and disease occurrence, development. **Methods** Subgroup analysis, EGGER detection and sensitivity analysis were conducted by strict literature screening, quality evaluation and merging forest map production. **Results** (1) Among the 3 434 Chinese and English literatures, 10 studies (including 19 sites) were finally determined after strict literature screening and quality evaluation. (2) The differences of merged studies were statistically significant ($P=0.000$) but with significant heterogeneity ($I^2=86.9\%$). (3) After 2 studies of them were excluded by sensitivity analysis, there was no heterogeneity in the merger ($I^2=11\%$) with statistically significant difference ($P<0.05$). (4) The heterogeneity of the studies included by Han nationality is much higher than that of Tibetan nationality ($I^2=88.3\%$, $I^2=2.4\%$). (5) There was little heterogeneity in the merger of correlation studies below 3 600 m ($I^2=0\%$, $P<0.05$). **Conclusion** The research on the molecular mechanism of HAPC and its correlation should be intensified and broadened. The evaluation system of traditional Meta researches is not fully applicable to the evaluation of articles in the field of molecular biology and needs to be improved. Sample size should be expanded of different nationalities and altitudes to exclude the heterogeneity of HAPC-related studies.

[Key words] high altitude polycythemia; Zang nationality; Meta-analysis; altitude sickness; chronic disease

西藏平均海拔在 4 000 m 以上, 氧气浓度仅为海平面的一半, 据考古学和遗传学的研究证实(3~4)万

* 基金项目: 2017 年西藏自治区科技厅重点项目(XZ201701-GB-06); 西藏大学医学院研究生“高水平人才培养计划”项目(2019YXYYJS014); 2019 年中央财政支持地方高校改革发展专项资金项目(藏财教指[2019]1 号); 2018 年中央财政支持地方高校改革发展专项资金项目(藏财教指[2018]54 号); 西藏大学珠峰研究院年度科研项目(ZFYJY201902011); 2019 年度西藏大学校级培育项目(ZDTSJH19-08)。

作者简介: 张诗璇(1994—), 硕士, 主要从事高原医学研究。△ 通信作者, E-mail: 1207452530@qq.com。

年前,已有人类生活在海拔 4 600 m 的地方^[1]。受长时间的 自然选择作用,藏族人形成了对低氧环境及其他高原环境的遗传适应性。高原红细胞增多症(high altitude polycythemia,HAPC)是高原地区最常见的慢性高原病之一,其主要特征为血红蛋白水平明显增加,多呈慢性过程,后期常伴有全身多系统、器官、组织不同程度损害^[2]。经学者调查显示,西藏地区服役的官兵在 2 年及以下的 HAPC 发病率约为 12.78%,2~5 年组明显升高至 26.03%^[3]。同时有研究表明,HAPC 在世居高原人群中的发病率达到 1.21%,同海拔的世居安第斯人群达到了 15%及移居高原的汉族人达到了 5.59%^[4]。目前的报道显示,HAPC 随着海拔高度升高和居住高原时间的延长,患病例数逐渐增多,男性发病率明显高于女性^[5],发病因素认为与居住海拔高度及居住时间、种族、性别、环境因素等有关^[6]。对于 HAPC 与基因的相关性及分子机制的研究,在近期也被推上了焦点,其中 LORENZO 等^[7]发现在高原生存的藏族体内,EGLN1 基因的变异可影响缺氧诱导因子的表达,并且抑制红细胞增多,这也许是在高原环境下机体抑制红细胞不升高的分子机制。

本文以 Meta 分析的方式将已发现的与 HAPC 产生相关的基因进行总结与统计,为后期研究人员进行 HAPC 的分子机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机互联网检索中国知网(CNKI)及 PubMed 两个数据库中收录的全部相关文献。中文检索关键字包括:HAPC、多血症、藏族、高原、基因、低氧适应。英文关键字包括:polycythemia/HAPC、SNP、Tibetan、DNA、Cronic mountain sickness、The Andes、Peru。由于分子生物学研究的时效性,将检索时间设定为近 5 年内全部文献(2013—2018 年),此步骤由两位研究者同步进行,并相互进行讨论。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)全文研究主题与基因的单核苷酸多态性(SNP)及遗传相关的文献;(2)与 HAPC 的易感性及红细胞生成相关的研究;(3)海拔高度均在 2 800 m 以上的人群样本研究。(4)每篇文献都具有差异 SNP 在病例组与对照组中所占比例,并且所具有的数据可以进行相对危险度(RR)及 95%可信区间

(CI)的计算。排除标准:(1)所有与临床治疗相关的文献;(2)综述、动物研究及会议摘要等与主题不相关文献。

1.3 文章质量评价

两位研究者针对筛选的文献分别进行交叉评价。本文采用 Cochrane^[8]评价工具及 RevMan 5.3 软件进行纳入文章的质量评估,由于纳入研究属于分子生物学基础研究的随机对照试验,未涉及大量的临床随访文献,并且由于本文所纳入文献均不进行盲法实验,因此本文使用文章评价将去掉 Blinding 这项评价项目。因此本研究对 Cochrane 量表评分进行了重新标定:<2 分为高风险,≥3 分为低风险。

1.4 结局指标

结局指标包括实验组与对照组 SNP 差异,主要通过 P 值及 OR 值寻找最有效的 SNP 并获取两组别的差异人数以便于后期的 Meta 分析,由于个别文献内有效 SNP 位点大于 3 个,因此为不影响 Meta 分析的准确性及敏感性,每篇文献均选取 $P<0.05,OR>1$ 的 SNP 位点作为文章的最终入选标准。

1.5 统计学处理

使用 STATA15.1 软件对数据进行统计分析,结果采用二分类变量相对风险系数值 OR 或 RR 及 95%CI 表示。评价文献的统计学异质性采用 χ^2 检验,如文献异质性差异无统计学意义($P>0.05$),则采用固定效应模型。如文献合并存在异质性($I^2>50\%$),则采用随机效应模型并进行敏感性分析及亚组分析,由于影响 HAPC 的原因众多,笔者从纳入文献中筛选出民族、海拔等因素进行亚组分析,观察这几种因素之间的差异性,并进行整体异质性来源探索。利用 STATA15.1 软件进行 EGGER 检测所纳入文章的偏倚性,以确定本文 Meta 分析的准确性和可靠性。最后通过 STATA15.1 软件进行敏感性分析,找出异质性原因,并对异质性结果进行分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果

本研究纳入中文文献 126 篇,英文文献 3 308 篇,通过剔除重复文献、临床案例分析文件、非基因相关文献、不能获得全文文献和不具有统计学差异结果的文献,最终共选取 10 篇文献,包括中文文献 4 篇,英文文献 6 篇,纳入文献基本资料见表 1。

表 1 纳入文献的基本资料

文献	海拔(m)	例数(n)		合计 (n)	基因型	民族	有效差异 SNP(n)		实验方法(均为 SNP 分型分析方法)
		病例	对照				病例	对照	
XU 等 ^[9] 2015	3 300~4 400	63	131	194	EPAS1 rs13419896	藏族	17	19	测序质粒 SNP 法进行基因分型
FAN 等 ^[10] 2018	>4 000	70	30	100	PIK3CD rs28730676	藏族	63	19	外显子测序
FAN 等 ^[10] 2018	>4 000	70	30	100	PIK3CD rs28730676	移居汉族	65	23	外显子测序

续表 1 纳入文献的基本资料

文献	海拔(m)	例数(n)		合计 (n)	基因型	民族	有效差异 SNP(n)		实验方法(均为 SNP 分型分析方法)
		病例	对照				病例	对照	
FAN 等 ^[10] 2018	>4 000	70	30	100	COL4A3 rs28381984	藏族	39	6	外显子测序
李晓娜等 ^[11] 2017	2 800	40	46	86	AR	移居汉族	25	16	荧光定量 PCR 检测
赵一多等 ^[12] 2017	3 600~4 400	70	30	100	LAMB3 rs2072938	藏族	52	18	Sequenom Mass ARRAY
赵一多等 ^[12] 2017	3 600~4 400	70	30	100	KDM5B rs1141109	藏族	40	9	Sequenom Mass ARRAY
陈郁等 ^[13] 2013	3 600~4 400	318	316	634	EPAS1 rs6756667	移居汉族	261	82	采用 PCR-高分辨率熔解曲线分析
CHEN 等 ^[14] 2016	>4 000	234	250	484	Glut1 rs2086856	移居汉族	97	71	PCR-单个 SNP 位点关联分析
CHEN 等 ^[14] 2016	>4 000	234	250	484	CARD14 rs8065364	藏族	173	135	PCR-单个 SNP 位点关联分析
XU 等 ^[15] 2015	3 500	63	129	191	CYP17A1 rs1004467	藏族	28	35	Sequenom Mass ARRAY 单倍型分析
XU 等 ^[15] 2015	3 500	63	129	191	CYP2E1 rs3813865	藏族	34	45	Sequenom Mass ARRAY 基因型与等位基因
COLE 等 ^[16] 2014	4 300	84	91	175	SENPI rs7963934	埃诺斯安第斯人群	50	77	TaqMan SNP 基因分型分析
COLE 等 ^[16] 2014	4 300	84	91	175	ANP32D rs72644851	埃诺斯安第斯人群	38	23	TaqMan SNP 基因分型分析
LIU 等 ^[17] 2017	3 600	70	30	100	EPHA2rs2291804	移居汉族	67	21	χ^2 检验和遗传模型分析
LIU 等 ^[17] 2017	3 600	70	30	100	EPHA2rs4762	移居汉族	64	20	χ^2 检验和遗传模型分析
ZHAO 等 ^[18] 2017	3 600~4 400	70	30	100	EPAS1rs75984373	移居汉族	44	13	χ^2 检验和遗传模型分析
ZHAO 等 ^[18] 2017	3 600~4 400	70	30	100	ITGA6rs6744873	移居汉族	49	14	χ^2 检验和遗传模型分析
ZHAO 等 ^[18] 2017	3 600~4 400	70	30	100	ERBB4rs17335043	移居汉族	63	20	χ^2 检验和遗传模型分析

表 2 纳入研究的相关文献质量评价

文献	随机序列的产生	分配隐藏	实施偏畸	不完整结果数据	无选择性结果报告	其他	合计
XU 等 ^[9] 2015	1	0	0	1	1	1	4
FAN 等 ^[10] 2018	1	0	0	1	1	1	4
李晓娜等 ^[11] 2017	1	0	0	1	1	1	4
赵一多等 ^[12] 2017	1	0	0	1	1	1	4
陈郁等 ^[13] 2013	1	0	0	1	1	1	4
CHEN 等 ^[14] 2016	1	0	0	1	1	1	4
XU 等 ^[15] 2015	1	0	0	1	1	1	4
COLE 等 ^[16] 2014	1	0	0	0	1	1	3
LIU 等 ^[17] 2017	1	0	0	0	1	1	3
ZHAO 等 ^[18] 2017	1	0	0	0	1	1	3

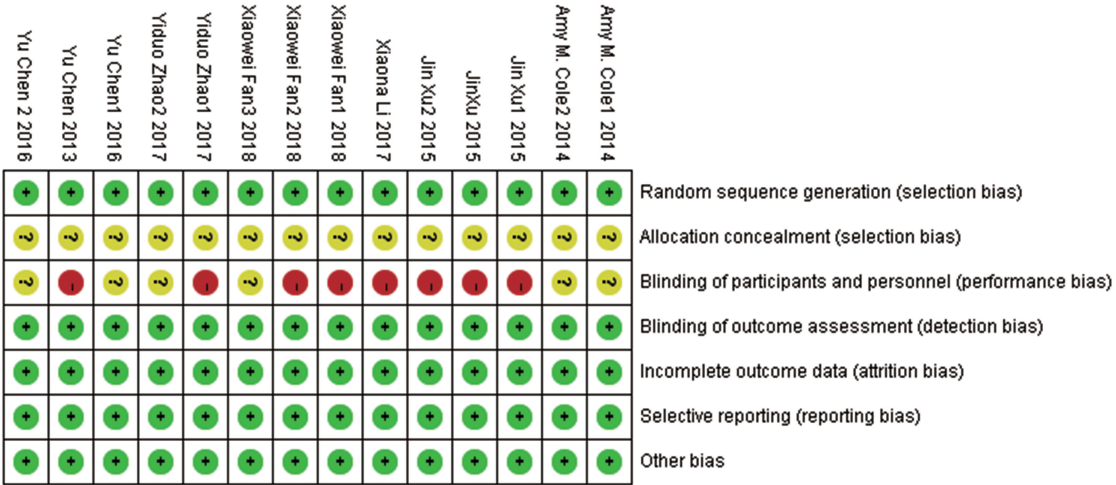


图 1 纳入研究的相关文献偏差风险汇总

2.2 文献质量评价结果

根据上文所述,本研究使用 Cochrane 评价工具以及 RevMan 5.3 软件由两名研究者对所纳入的文献进行评估。结果显示,本文选入的文献评分均大于等于 3 分,依照评价工具结果对照,本文选入文献属于低风险文献,其研究结果均为可靠的研究成果,对于 Meta 分析的结果可靠性具有一定的前提保证,见表 2、图 1。但 RevMan5.3 软件结果显示纳入几篇文献均没有明确的样品纳入排除标准,建议未来对 HAPC 分子机制研究的样本量选入应当严格考量环境及各种因素对血液和基因的影响作用,严格制订纳入排除标准。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体森林图结果分析

本研究共入选 3 616 例样本,其中病例组 1 833 例,对照组 1 733 例,海拔均在 2 800 m 及以上,病例组纳入相对有效样本(具有 SNP 差异的个体)1 269 例,对照组纳入相对有效样本 666 例。分析结果显示纳入的文献存在明显的异质性($I^2=86.9\%$, $P=0.000$),因此采用随机效应模型,并进行敏感性分析来检验异质性的产生。森林图结果显示,文献总和结果差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

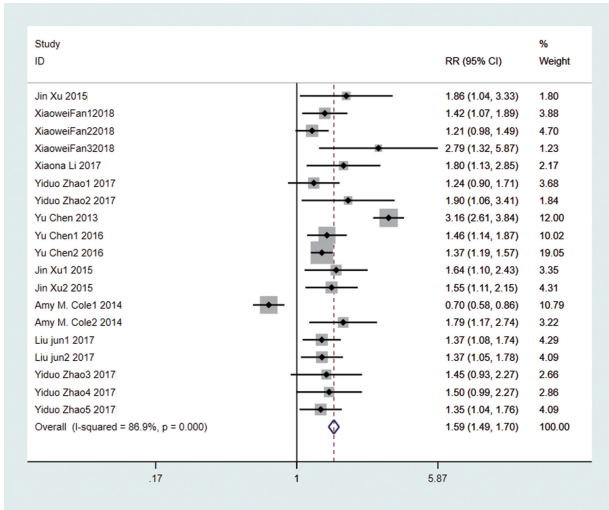


图 2 实验 RR 森林图 (StataSE-64)

2.3.2 亚组分析结果

2.3.2.1 民族因素的亚组分析结果

由于考虑到 10 篇文献中涉及的研究对象分为藏族、移居汉族和埃诺斯安第斯人群,为排除民族因素产生的结果差异,本研究进行了以民族为单位的亚组分析,结果显示移居汉族组中差异有统计学意义,有较强的异质性($I^2=88.3\%$, $P=0.000$),故本研究的异质性主要为移居汉族纳入研究,见表 3、图 3。上述结果显示,移居汉族 HAPC 的纳入研究中包含的基因如下: PIK3CD、AR、EPAS1、Glut1、EPHA2、E-

PHA2、EPAS1、ITGA6 和 ERBB4。

而藏族亚组分析结果差异有统计学意义且无明显的异质性($I^2=2.4\%$, $P=0.411$),后期可不进行敏感性分析。上述结果显示藏族人群中发现的相关基因包括: EPAS1、PIK3CD、COL4A3、LAMB3 和 KDM5B,这几种基因型与藏族 HAPC 的产生具有很强的相关性,藏族对于 HAPC 的研究结果较为稳健,并且研究结果较为可靠。

本文还纳入了埃诺斯安第斯人群的一些样本,但由于样本量较小,其中还有 1 篇的基因型未能得到与 HAPC 的产生呈正相关的结果,分析结果差异无统计学意义($I^2=94.3\%$, $P=0.000$),不能与其他民族的研究结果进行比对。

表 3 民族亚组分析数据表

民族	Z	P	Tau-squared	$I^2(\%)$
藏族	7.51	0.000	0.411	2.4
移居汉族	12.69	0.000	0.000	88.3
埃诺斯安第斯人群	0.50	0.616	0.000	94.3
总体	13.78	0.000	0.000	86.9

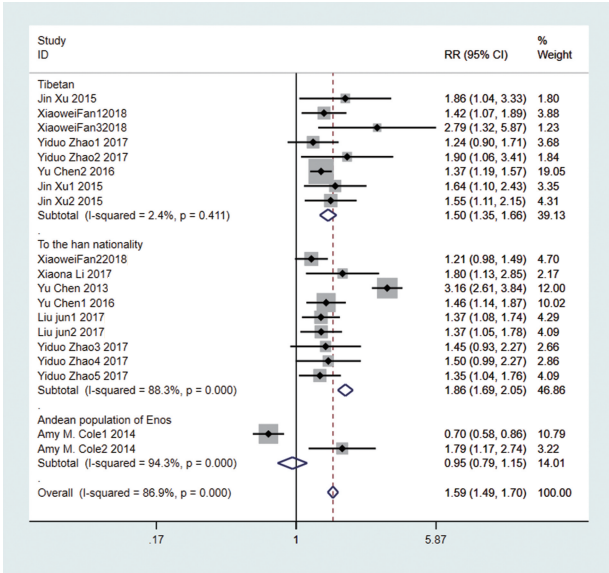


图 3 民族亚组分析 (StataSE-64)

2.3.2.2 海拔因素的亚组分析结果

由于海拔同样是影响 HAPC 产生的基本因素,因此本文对海拔进行了亚组分析,分析结果以 3 600 m 作为界定,研究发现 3 600 m 以下的合并异质性很小,差异有统计学意义($I^2=0.0\%$, $P=0.751$),见表 4、图 4。并且 3 600 m 以下的研究合并结果较为稳健,这几篇文章的基因因素对 HAPC 的影响较为真实。对于 3 600 m 及以上的样本分析结果显示 $I^2=90.5\%$, $P=0.000$,其异质性的主要来源于文章的样本量差异,同时通过敏感性分析结果显示,陈郁等^[13]及 COLE 等^[16]这 2 篇文章对于结果的

干扰很大,异质性的主要来源在于陈郁等^[13]研究的样本量与其他几篇文献的样本量差异过大而引起,同时 COLE 等^[16]所得出的结果与其他纳入文献所得出的结果相反(HAPC 患者的拥有 SENP1 rs7963934 这一位点的人数远小于健康人群)。

表 4 海拔亚组分析数据表

高度(m)	Z	P	Tau-squared	I ² (%)
≥3 600	12.63	0.000	0.000	90.5
<3 600	5.52	0.000	0.751	0.0
总体	13.78	0.000	0.000	86.9

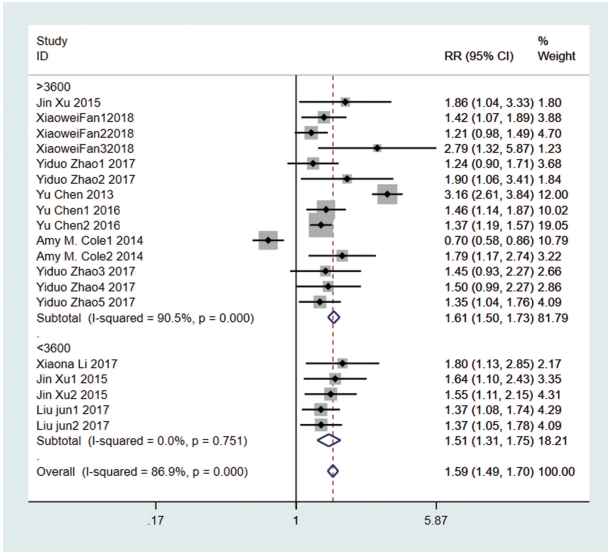


图 4 海拔亚组分析 (StataSE-64)

2.4 EGGER 检测结果

EGGER 分析结果显示 $P=0.485$,证明纳入文章不存在明显的发表偏倚,本文的 Meta 分析结果可靠并且相对稳健,见图 5。

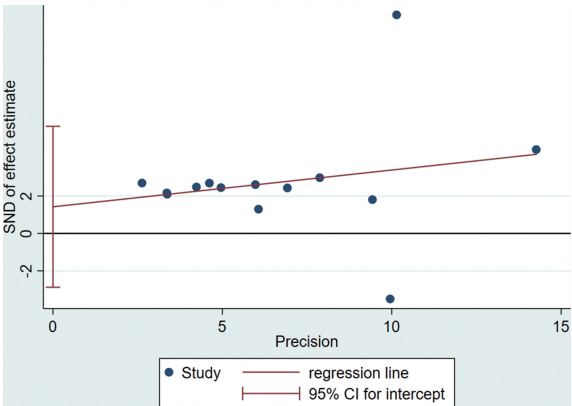


图 5 EGGER 检测结果 (StataSE-64)

2.5 敏感性分析结果

根据上述总和结果, $I^2>50\%$ 纳入文献合并存在异质性,因此利用 STATA15.1 软件进行敏感性分析。通过上文所述敏感性分析方法,利用软件依次剔除所纳入的文献,结果如图 6 所示,在 95% CI:

1.49~1.70 中有 2 篇文献区间远超过了可信区间,证明这 2 篇文献是存在异质性的原因,可预见剔除陈郁等^[13]及 COLE 等^[16]2 篇文献时,分析结果的异质性将发生明显变化,因此上述总和的异质性主要来源于以上 2 篇文献。

陈郁等^[13]研究中使用了 PCR-高分辨率熔解曲线分析方法,对移居汉族人群进行了 EPAS1 rs6756667 位点的检测,结果显示此位点降低了移居汉族患有 HAPC 的概率,是汉族人群的保护因素($OR=0.64$, 95% CI: 0.43~0.95)。由于此文献研究人数明显高于其他几组研究,因此与其他几篇文献合并产生了异质性。但是对于研究结果的可靠性,样本量较大的研究可靠性会更高,这是笔者发现目前关于 HAPC 的基因多态性研究中的缺点。在之后的研究中,应尽量扩大样本量,以提高研究的可靠性。

COLE 等^[16]的文献中,主要利用 TaqMan SNP 基因分型分析的方法对埃诺斯安第斯人人群的 SENP1 rs7963934 类型进行了与 HAPC 产生的相关性研究,但其结果显示对照组具有此 SNP 类型的人数远大于病例组的人数,证明此基因型的存在与 HAPC 产生并无很大的关联性,因此由于该文献的结果与所纳入文献的结果相反,从而影响到了合并的异质性,应当剔除此文献。

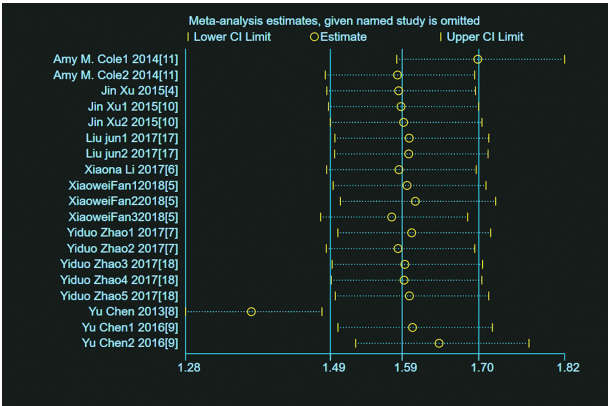


图 6 敏感性分析结果 (StataSE-64)

3 讨 论

通过文献查阅发现,既往 HAPC 的相关研究存在一些问题:(1)目前的 HAPC 分子机制方面研究的文章还较少,并且对于藏族 HAPC 的分子机制研究更少;(2)关于高原其他世居人群如埃诺斯安第斯人群 HAPC 分子机制方面研究仅存在 1 篇。目前文献报道的 HAPC 的候选基因主要包括 CYP17A1、CYP2E1、ANP32D、EPAS1、PTEN、PIK3CD、COL4A3、AR 和 KDM5B。由于目前 HAPC 分子机制的研究大多以候选基因的方式进行,而疾病的复杂性状及通路之间的交互作用未得到过多关注,因此产生研究局限,以至于易流失一些重要的相关基因。在

高原分子生物学领域,有必要通过循证研究来寻找现存研究的相同点及需要改进的地方。就已有的 HAPC 分子机制的研究,并没有制定严格的样本筛选纳入标准,并且纳入样本数量较少,以上原因使得现存研究结果之间存在较大异质性。

本研究发现,传统 Meta 文章的评价系统并不完全适用于分子生物学领域的文章评价,因此进行了适当的改进,以适用于本研究的文章评价。笔者通过 Meta 分析首次为“HAPC 的分子机制及其相关性研究”寻找统计学证据并对高原世居民族与海拔进行了亚组分析。本研究为“HAPC 的分子机制及其相关性研究”寻找统计学证据,对今后相关方面的研究探索提供有力支撑。从分析结果发现 HAPC 分子机制及其相关性研究的数目很少,应当加大研究的力度与广度。并且在进行研究的实验样本选择时,应当严格考虑到样本的纳入与排除标准,如环境等因素的影响,避免研究结果的误差。通过敏感性分析结果提示,目前研究的样本量对于研究结果的影响存在很严重的问题,应当加大样本量的验证以排除 HAPC 相关研究的异质性。亚组分析结果显示,对于海拔、民族与 HAPC 的相关性是毋庸置疑的,但哪个起主导作用还未见报道,而本文亚组分析显示民族因素明显更具有主导作用[$RR_{Han}=1.86(1.69,2.05)$],结果表明了藏族与汉族 HAPC 患者基因型如:PIK3CD($RR_{Tibetan}=1.42$, $RR_{Han}=1.21$)、EPAS1($RR_{Tibetan}=1.45$, $RR_{Tibetan}=1.86$, $RR_{Han}=3.16$)等相关性研究结果之间具有明显的差异,而埃诺斯安第斯人群因样本量及文章较少的缺陷,目前还不能认为埃诺斯安第斯人群与其他民族之间存在显著差异。当然基因因素影响对 HAPC 的产生也有较大的差异,这可能是民族之间的差异,也有可能是疾病病因的差异,又或者说藏族本身对高原环境的习服,而移居汉族人群未能习服高原环境而使本身非致病基因环境因素变成了致病基因。因此最好进行相同环境下(至少控制相同海拔)移居汉族患者与藏族患者、移居汉族正常与患者、藏族正常与藏族患者之间的病例对照比较,以探索民族差异性的分子机制等问题。另外在亚组分析中还发现,移居汉族在合并中存在很强的异质性,证明纳入的文献中个别文献与其他文献存在总样本量及有效样本量具有较大差异,因此样本量的扩大将对以后 HAPC 的分子机制研究提供更多、更精准的证据,移居汉族 HAPC 的起因也仍然需要继续探索。海拔亚组分析发现若将上述 2 篇文献去除,3 600 m 及以上的研究异质性将大大减小。理论上存在海拔高度越高 HAPC 患者就越多,同时基因的效应就越强大论点。对于以上论

点与本研究所做的分析结果相悖,可能是由于笔者所纳入的 3 600 m 以下的文章样本量较少,同时 3 600 m 及以上的文章存在明显异质性的原因,这还有待后期做进一步的验证。综上亚组分析的结果提示,扩大不同民族、不同海拔人群的研究样本是 HAPC 分子机制及其相关性研究必不可少的一部分。但是,本研究也有一定的局限性:(1)由于国内外进行 HAPC 的分子机制及其相关性研究的文章较少,本文仅纳入了 10 篇文献(19 个位点),因此会产生一定的分析误差;(2)由于本文适当改进了传统 Meta 分析的国际文章评价工具 Cochrane 量表,改进的方法暂时无法进行验证是否真正适用,因此会产生文章质量评价的偏差。

最后,因目前存在的对于 HAPC 相关性基因的分析,基本上使用的是候选基因的策略,EPAS1 等基因作为目前最强的差异基因,还有很多未知有待于继续探索。未来的研究不能局限于此,应尽量趋向于全基因组的筛查,如加大三代测序及低深度测序在 HAPC 分子机制研究中的推广,这会使 HAPC 的分子机制更加彻底地暴露在研究者的眼中,拓宽人们的眼界而不仅仅局限于已有的候选基因策略。同时也应加大样本量的验证为 HAPC 疾病提供确凿的遗传证据。

参考文献

- [1] ZHANG J F, DENNELL R. The last of Asia conquered by Homo sapiens[J]. Science, 2018, 362(6418):992-993.
- [2] 吴小东, 杜磊. HAPC[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(6):589-592.
- [3] 李雪冰. 驻藏官兵高原红细胞增多症发病影响因素调查及与前炎症细胞因子关系研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [4] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005:59.
- [5] WU T, DING S Q, LIU J L, et al. Who are more at risk for acute mountainsickness: a prospective study in Qinghai-Tibet railroad constructionworkers on Mt Tanggula[J]. Chin Med J, 2012, 125(8):1393-400.
- [6] 吴天一. 高原与健康[D]. 北京: 科学技术出版社, 2001:36-40.
- [7] LORENZO F R, HUFFC M Y, UYRNAKI M, et al. A genetic mechanismfor Tibetan high-altitude adaptation[J]. Nat Genet, 2014, 46(9):951-956.

(下转第 1158 页)

- 2014,140(5):660-664.
- [2] 郭泽强,凌峰,郭亮永,等. 广西登革热发病风险分析及其应对[J]. 天津医药,2018,46(1):94-98.
 - [3] 郭泽强,林健燕,周艳君,等. 献血者登革热认知及暴露因素调查[J]. 现代预防医学,2019,46(10):1892-1894,1909.
 - [4] 郭泽强,林健燕,郭亮永. 南宁市登革热诊断报告及时性及其影响因素分析[J]. 重庆医学,2018,47(5):665-667.
 - [5] 林健燕,郭泽强,罗必泰,等. 南宁市献血人群登革热血清流行病学调查[J]. 重庆医学,2018,47(21):2834-2836,2839.
 - [6] Standards Australia, Standards New Zealand. Australia/New Zealand standards; risk management: AS/NZS4360: 2004 [S]. Sydney: Standards Australia International Ltd, 2004: 53-57.
 - [7] 张镭,毕宏焱,解丽娜,等. 综合应用 Delphi 法、风险矩阵法与 Borda 序值法评估医院病区药品管理风险[J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(2):29-33.
 - [8] 李小飞,张雁儒,李园利,等. 风险矩阵与 Borda 排序法在医院突发事件风险评估中的应用研究[J]. 医院管理论坛,2018,35(9):12-13.
 - [9] 运玲,王福才,张秋芬,等. 综合应用风险矩阵法与 Borda 序值法评估 2016 年世界园艺博览会病媒生物风险[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2017,28(6):557-560.
 - [10] 向泽林,何奔,陈中文,等. 综合应用德尔菲法和风险矩阵法与 Borda 序值法评估接种门诊预防接种风险[J]. 中国预防医学杂志,2017,18(9):655-660.
 - [11] 王恪辉,吴翠平,王娴,等. 河南省 4 类常见突发公共卫生事件的风险评估研究[J]. 现代预防医学,2016,43(21):3841-3844.
 - [12] 王柳顺,黄东升,段文阳,等. 风险矩阵法在突发公共事件风险评估中的运用[J]. 疾病监测,2017,32(12):948-952.

(收稿日期:2019-11-05 修回日期:2020-02-06)

(上接第 1154 页)

- [8] 马捷,刘莹,钟来平,等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2012,10(5):417-422.
- [9] XU J, YANG Y Z, TANG F. 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.
- [10] FAN X, MA L, ZHANG Z. Associations of high-altitude polycythemia with polymorphisms in PIK3CD and COL4A3 in Tibetan populations [J]. Hum Genomics, 2018, 12(1):37.
- [11] 李晓娜,任海林,于梅花,等. 高原 HAPC 患者雄激素受体基因多态性检测[J]. 环境与健康杂志,2017,34(9):812-814.
- [12] 赵一多,张致英,刘丽军,等. 中国藏族人群高原 HAPC 与 KDM5B、LAMB3 基因多态性之间的关联(英文)[J]. 中国高原医学与生物学杂志,2017,38(1):3-9.
- [13] 陈郁. EPAS1 基因单核苷酸多态性与男性汉族高原 HAPC 的相关性研究[D]. 重庆:第三军医大学,2013.
- [14] CHEN Y, JIANG C. Interaction of CARD14, SENP1 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.
- [15] XU J, YANG Y Z, 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.
- [16] COLE A M, PETOUSI N, CAVALLERI G L, et al. Genetic variation in SENP1 and ANP32D as predictors of chronic mountain sickness[J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(4):497-499.
- [17] LIU L, ZHANG Y, ZHANG Z, et al. Associations of high altitude polycythemia with polymorphisms in EPHA2 and AGT in Chinese Han and Tibetan populations[J]. Oncotarget, 2017, 8(32):86736-86746.
- [18] ZHAO Y D, ZHANG Z Y, LIU L J, et al. Associations of high altitude polycythemia with polymorphisms in EPAS1, ITGA6 and ERBB4 in Chinese Han and Tibetan populations[J]. Oncotarget, 2017, 8(49):86736-86746.

(收稿日期:2019-11-08 修回日期:2020-02-11)