

- therapy with diltiazem and superoxide dismutase on myocardial ischemia – reperfusion injury in rats[J]. *Life Sci*,2017,183: 50 – 59
- 6 Thummasorn AN, Kerdphoo S, Shinlapawittayatorn K, *et al*. Humatin exerts cardioprotection against cardiac ischemia/reperfusion injury through attenuation of mitochondrial dysfunction [J]. *Cardiovasc Ther*,2016,34(6): 404 – 414
- 7 Roy FJ, Oger C, Farah C, *et al*. Non – enzymatic oxidized metabolite of DHA, 4(RS) – 4 – F4t – neuroprostane protects the heart against reperfusion injury[J]. *Free Radic Biol Med*,2017,102: 229 – 239
- 8 Lee TK, Ahn JH, Shin MC, *et al*. Pretreated duloxetine protects hippocampal CA1 pyramidal neurons from ischemia – reperfusion injury through decreases of glial activation and oxidative stress[J]. *J Neurol Sci*,2016,370: 229 – 236
- 9 Tan N, Rouleau JL. Postinfarction survival and inducibility of ventricular arrhythmias in the spontaneously hypertensive rat effects of ramipril and hydralazine[J]. *Circulation*,1998,98: 2074 – 2080
- 10 Chen O, Ye Z, Cao Z, *et al*. Methane attenuates myocardial ischemia injury in rats through antioxidative, anti – apoptotic and anti – inflammatory actions[J]. *Free Radic Biol Med*,2015,90(2016): 1 – 11
- 11 李粮辉,陈文华,郑宏. 改进的 TTC 染色法显示大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国实验动物学报*,2014, 22: 75 – 78
- 12 Du CK, Zhan DY, Akiyama T, *et al*. Myocardial interstitial levels of serotonin and its major metabolite 5 – hydroxyindole acetic acid during ischemia – reperfusion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2017, 312: H60 – H67
- 13 Mialet – Perez J, Bianchi P, Kunduzova O, Parini A. New insights on receptor – dependent and monoamine oxidase – dependent effects of serotonin in the heart [J]. *J Neural Transm: Vienna*,2007,114: 823 – 827
- 14 Shan H, Bian Y, Shu Z, *et al*. Fluoxetine protects against IL – 1beta – induced neuronal apoptosis via downregulation of p53 [J]. *Neuropharmacology*,2016,107: 68 – 78
- 15 Muto T, Yamamura A, Yoshida K, *et al*. Protective effects of fluvoxamine against ischemia/reperfusion injury in isolated, perfused guinea – pig hearts[J]. *Biol Pharm Bull*,2014,37(5): 731 – 739
- 16 Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, *et al*. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia – induced arrhythmias by preserving connexin43 protein[J]. *Circulation*,2005,112: 164 – 170
- 17 Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism[J]. *Horm Metab Res*,2006, 38(1): 44 – 47
- 18 Wu SZ, Tao LY, Wang JN. Amifostine pretreatment attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2017,2017: 4130824

(收稿日期:2017 – 07 – 29)

(修回日期:2017 – 08 – 15)

PGR 基因多态性与复发性自然流产的关联性研究

于皓臣 李可可 白春月 霍正浩 陆 宏

摘 要 **目的** 探讨孕酮受体基因(PGR)rs590688、rs1042838、rs11224592 3 个单核苷酸位点与复发性自然流产(RSA)的关联性。**方法** 采用 TaqMan 探针基因分型方法检测并比较 RSA 患者(病例组 212 例)和正常女性(对照组 197 名)的 PGR 基因 3 个 SNPs 位点基因型及等位基因频率的分布情况。**结果** PGR 基因 rs590688、rs1042838、rs11224592 位点基因型及等位基因频率在病例组和对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PGR 基因 rs590688、rs11224592;2 个位点构建的 GC 单倍型($P < 0.05$)及 PGR 基因 rs590688、rs11224592、rs1042838 3 个位点构建的 GCG 单倍型($P < 0.05$) 在病例组和对照组间比较,差异有统计学意义。**结论** PGR 基因 rs590688、rs11042838、rs11224592 位点的基因多态性与宁夏汉族女性 RSA 的易感性无关;PGR 基因 rs590688、rs11224592 两个位点构建的 GC 单倍型及 PGR 基因 rs590688、rs11224592、rs1042838 3 个位点构建的 GCG 单倍型可能是 RSA 的保护性因素。

关键词 孕酮受体基因(PGR) 复发性自然流产(RSA) 基因多态性

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.007

Association of PGR Polymorphism with Recurrent Spontaneous Abortion. Yu Haochen, Li Keke, Bai Chunyue, *et al*. Ningxia Medical University, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance of Ministry of Education/Department of Medical Genetic and Cell Biology/ Key Laboratory of Reproduction and Genetics in Ningxia, Ningxia 750004, China

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31460272,31360257);宁夏回族自治区自然科学基金资助项目(NZ14073)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学、教育部生育力保持省部共建重点实验室/医学遗传与细胞生物学系、宁夏回族自治区生殖与遗传重点实验室

通讯作者:陆宏,教授,电子信箱:chuan773@126.com

Abstract Objective To investigate the association of three single nucleotide polymorphism (rs590688, rs1042838, rs11224592) of progesterone receptor gene (PGR) with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** The distribution of the genotype and allele frequency of PGR 3 SNPs in case group (212 patients with RSA) and normal control group (197 cases) was detected by using TaqMan probe genotyping method. **Results** There were no significant differences in the genotype and allele frequency of PGR rs590688, rs1042838, rs11224592 between case and control groups ($P > 0.05$). There were statistically significant differences for GC haplotypes composed of PGR rs590688, rs11224592 ($P < 0.05$) and GCG haplotypes of PGR rs590688, rs11224592, rs1042838 ($P < 0.05$) between case group and control group. **Conclusion** The genetic polymorphisms of PGR rs590688, rs11042838, rs11224592 are not associated with susceptibility to RSA in Ningxia Han women. GC haplotypes constructed by PGR rs590688, rs11224592 and GCG haplotypes constructed by PGR rs590688, rs11224592, rs1042838 may be the protective factors of RSA.

Key words Progesterone receptor gene (PGR); Recurrent spontaneous abortion (RSA); Gene polymorphism

复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 指连续发生 2 次或 2 次以上, 妊娠不足 20 孕周, 且胎儿体重 $\leq 500\text{g}$ 的自然流产^[1]。随着临床上的进一步研究^[2], 近年来美国生殖医学社会实践委员会已将妊娠 28 周前连续发生两次或两次以上, 且间隔有活产史的 2 次自然流产也纳入到 RSA 中^[3, 4]。RSA 是妇女妊娠过程中常见的并发症之一, 易在同一个体中反复发生, 育龄期妇女 RSA 的发生率约为 1%, 其中 50% 的 RSA 病因未有准确报道^[5]。有研究表明^[6], 由孕酮受体基因 (progesterone receptor gene, PGR) 编码的孕酮受体 (progesterone receptor, PR) 是影响妊娠期子宫内膜和卵巢功能的重要因素, PGR 基因作为可能与 RSA 相关的候选基因被报道与台湾、德国妇女的复发性自然流产有关^[7, 8]。本研究通过比较分析 PGR 基因多态性在宁夏汉族妇女的分布特征, 探讨其与 RSA 的关系。

对象和方法

1. 研究对象: 病例组选取 2009 年 1 月 ~ 2013 年 12 月就诊于宁夏医科大学生殖与遗传重点实验室行染色体检查且已确诊为 RSA 的患者 212 例, 患者年龄 20 ~ 39 岁, 平均年龄 27.93 ± 4.45 岁。纳入标准:

入选患者均为汉族女性, 且无成功妊娠史, 无家族遗传病史; 流产次数 ≥ 2 胎, 流产时孕周均 < 20 周; 染色体检查无异常, 经 B 超检查无子宫及输卵管畸形, 基本排除甲状腺异常、子宫及生殖器等感染性因素; 男方精液、染色体检查正常; 排除双亲存在血型 and 抗体等异常情况。对照组选取同一时期于宁夏医科大学总医院住院, 至少有过 1 次成功妊娠史, 且健康等基本条件与病例组相当的女性 197 例, 年龄 20 ~ 36 岁, 平均年龄 27.37 ± 2.50 岁; 纳入标准: 个体均通过正规体格检查, 排除有自然流产史、早产史、死胎史及妊娠高血压等病史个体。

2. 方法: SNPs 选点: 基于 NCBI 及 1000 Genomes 数据库, 参照 HapMap - HCB (中国北京汉族) 分型数据, 优先选择 PGR 基因启动子区、非翻译区、外显子区及外显子 - 内含子交界区、内含子 (可能影响外显子剪切和拼接, 但其生物功能已查阅资料未发现相关信息) 等区域 SNP, 且所选位点遗传标记在人群中的最小等位基因频率 (MAF) $\geq 5\%$, 从而满足后续关联分析; 同时, 根据文献查阅的相关信息选择 PGR 基因 rs590688、rs1042838、rs11224592 3 个位点进行研究 (表 1)。

表 1 入选基因定位及 SNP 位点

rs 号	基因中的位置	物理位置	等位基因变异	MAF (1000 Genomes)
rs590688	内含子	101105243	C/G	G = 0.3798/1902
rs1042838	外显子	101062681	G/T	A = 0.0715/358
rs11224592	内含子	101105527	C/T	C = 0.2827/1416

基因组 DNA 的提取: 依照世界卫生组织 (WHO) 《关于 DNA 取样、控制和获得的声明》的要求, 根据“知情同意及知情选择”原则, 无菌条件下 EDTA 抗凝管采集静脉血 2 ~ 5ml, 放于 -80°C 冰箱贮存。采用天根公司提供的血液基因组 DNA 提取试剂盒 (TI-Amp Blood DNA Kit) 提取其 DNA, 使用全波长酶标

仪 1510 进行 DNA 浓度和纯度的测定。

TaqMan 探针法基因分型: 由美国 ABI 公司 (<http://www.lifetechnologies.com>) 设计并合成 TaqMan 探针 (具体探针序列和引物序列该公司并未公布), 应用 ABI7500fast 实时荧光定量 PCR 仪进行基因分型。PCR 的反应体系为 $5\mu\text{l}$, 含 $2 \times \text{Primer Mix } 2.5\mu\text{l}$,

3DW 1.275μl,40 × Probe 0.125μl,50 × ROX 0.1μl,模板 DNA 1μl。根据结果中的质量报告、荧光扩增曲线、散点图以及 NCBI 群体数据库信息 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 来确定样本 SNP 位点所分基因型。

3. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析处理。3 个 SNPs 位点的基因型分布以 *Hardy – Weinberg* 平衡原则 (*H – W*) 进行检验。计算各组基因型频率和等位基因频率, χ^2 检验比较病例组与对照组间基因型频率及等位基因频率的分布差异,应用二元 *Logistic* 回归计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. *Hardy – Weinberg* 平衡检验:本研究中的 3 个 SNP 位点基因型频率分布均符合 *H – W* 平衡 ($P > 0.05$),表明所选研究对象均具有良好的群体代表性。

2. 基因分型:TaqMan 探针基因分型结果参考 NCBI 上北京汉族人群分型结果分析显示,rs590688 分出了 3 种基因型 GG、GC 和 CC;rs1042838 分出了 2 种基因型 GG 和 GT;rs11224592 分出了 3 种基因型 CC、CT 和 TT。

3. PGR 基因 3 个位点基因型及等位基因频率的分布:PGR 基因 rs590688、rs1042838 与 rs11224592 3 个位点基因型与等位基因频率分布在病例组与对照组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

表 2 PGR 基因多态性与反复自然流产的单因素分析[*n* (%)]

SNPs		病例组 (<i>n</i> = 212)	对照组 (<i>n</i> = 197)	χ^2	<i>P</i>	OR (95% CI)
rs590688	基因型					
	GG	4 (1.9)	6 (3.0)	0.579	0.749	—
	GC	68 (32.1)	63 (32.0)			
	CC	140 (66.0)	128 (65.0)			
	等位基因					
	G	76 (17.9)	75 (19.0)	0.167	0.682	1
	C	348 (82.1)	319 (81.0)			
	显性模型					
	GG	4 (1.9)	6 (3.0)	0.192	0.661	1
	GC + CC	208 (98.1)	191 (97.0)			
rs1042838	隐性模型					
	GG + GC	72 (34.0)	69 (35.0)	0.051	0.821	1
	CC	140 (66.0)	128 (65.0)			
	基因型					
	GG	205 (96.7)	193 (98.0)	0.630	0.427	1
	GT	7 (3.3)	4 (2.0)			
	等位基因					
	G	417 (98.3)	390 (99.0)	0.622	0.430	1
	T	7 (1.7)	4 (1.0)			
	基因型					
rs11224592	CC	5 (2.4)	7 (3.6)	0.984	0.611	—
	CT	62 (29.2)	63 (32.0)			
	TT	145 (68.4)	127 (64.4)			
	等位基因					
	C	72 (17.0)	77 (19.5)	0.899	0.343	1
	T	352 (83.0)	317 (80.5)			
	显性模型					
	CC	5 (2.4)	7 (3.6)	0.512	0.474	1
	CT + TT	207 (97.6)	190 (96.4)			
	隐性模型					
	CC + CT	67 (31.6)	70 (35.6)	0.708	0.400	1
	TT	145 (68.4)	127 (64.4)			

4. PGR 基因 3 个 SNPs 位点位的单倍型分析：连锁不平衡 (linkagedisequilibrium, LD) 分析显示 (表 3, 图 1), rs590688 和 rs1042838 之间, rs590688 和 rs11224592 ($r^2 = 0.511$) 之间以及 rs1042838 和 rs11224592 之间均呈现出高度连锁不平衡 ($1 > D' > 0.7$)。单倍型构建结果显示, PGR 基因 rs590688 和 rs11224592 两个位点构建的 GC 单倍型 ($P < 0.05$) 及 PGR 基因 rs590688、rs11224592、rs1042838 (按照基因位置从前到后排位) 3 个位点构建的 GCG 单倍型在

表 3 PGR 基因 3 个 SNPs 位点的连锁不平衡分析 (D'表示)

D'	rs1042838	rs11224592
rs590688	0.998	0.889
rs1042838	—	0.975

病例组和对照组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

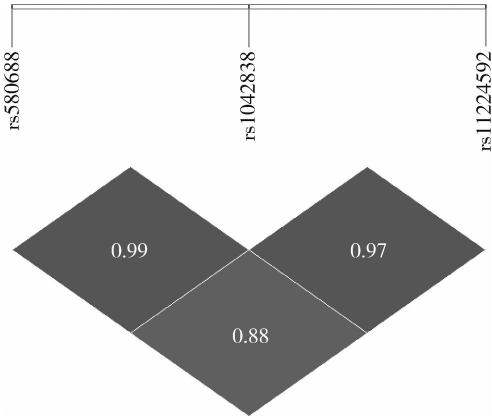


图 1 连锁不平衡 D' 分析图

表 4 PGR 基因单倍型与复发性自然流产患病风险的关联分析 [n(%)]

单倍型	病例组 (n = 212)	对照组 (n = 197)	χ^2	P	OR (95% CI)
rs590688/rs1042838					
GG	344 (81.1)	319 (81.0)	0.076	0.782	1.052 (0.734 ~ 1.509)
GG	73 (17.2)	71 (18.0)	0.076	0.782	0.950 (0.663 ~ 1.363)
GT [#]	3 (0.8)	4 (1.0)			
CT [#]	4 (0.9)	0 (0)			
rs590688/rs11224592					
CC [#]	26 (6.2)	11 (2.9)	5.021	0.025	2.217 (1.087 ~ 4.522)
CT	322 (75.9)	308 (78.1)	0.537	0.463	0.885 (0.639 ~ 1.227)
GC *	46 (10.8)	66 (16.7)	5.891	0.015	0.608 (0.405 ~ 0.911)
GT [#]	30 (7.1)	9 (2.3)	9.958	0.0016	3.158 (1.492 ~ 6.682)
rs1042838/rs11224592					
GC	72 (17.0)	77 (19.5)	0.797	0.371	0.850 (0.596 ~ 1.214)
GT	345 (81.3)	313 (79.5)	0.797	0.371	1.176 (0.824 ~ 1.679)
TC [#]	0 (0)	0 (0)			
TT [#]	7 (1.7)	4 (1.0)			
rs590688/rs1042838/rs11224592					
CGC [#]	26 (6.1)	11 (2.9)	4.934	0.026	2.204 (1.080 ~ 4.499)
CGT	319 (75.2)	308 (78.1)	0.668	0.413	0.871 (0.624 ~ 1.214)
GGC *	46 (10.9)	65 (16.4)	5.183	0.023	0.626 (0.417 ~ 0.939)
GGT [#]	26 (6.1)	6 (1.6)	11.377	0.001	4.127 (1.698 ~ 10.030)
GTC [#]	0 (0)	1 (0.2)			
GTT [#]	4 (0.9)	3 (0.8)	—	—	—
CTT [#]	3 (0.8)	0 (0)			

* $P < 0.05$; [#]频率 < 0.03 被舍弃

讨 论

孕酮属于性类固醇激素之一, 其生理作用主要是通过 PGR 基因编码的孕酮受体 (PR) 介导的。人类的 PGR 基因全长 96124bp, 位于染色体的 11q22 ~ q23, 由 7 个内含子和 8 个外显子组成, 编码序列为 2802bp, 分为 PGR - A 和 PGR - B 两种亚型^[9]。

有研究表明, 孕酮受体基因 (PGR) 多态性位点的

突变可能导致 PGR mRNA 的水平和结构在转录过程中发生改变, 影响蛋白产物和受体亚型的相对比例, 进而改变各组织细胞中孕酮受体结合其配体的能力。研究显示, 米非司酮是孕激素拮抗剂, 通过竞争蜕膜中的核孕酮受体 (nuclearPR, nPR) 导致流产, 蜕膜中 nPR 被封闭是流产成功的关键^[10]。在敲除 PGR - A 和 PGR - B 的小鼠中, PR - A 和 PR - B 两种亚型蛋

白合成量大量减少,小鼠子宫内膜不能正常蜕膜化,卵泡不能着床,小鼠不育^[11]。故有研究者推测,子宫内膜细胞和卵巢上皮细胞中的孕酮受体的数量及功能稳定是维持正常妊娠的关键因素;PR 与孕酮激素结合能力的下降以及 PR 的低表达均有可能导致 RSA 的发生^[12]。

目前, PGR 基因的 SNP 位点与 RSA 相关性研究国内外已有报道, 但结果存在较大争议。Su 等^[7]采用病例-对照研究方案对台湾汉族女性中 121 例 RSA 患者和与 179 例正常妊娠者的 PGR 基因多态性(rs545835、rs495997、rs503362、rs508533、rs560291、rs590688、rs11224592、rs1042838、rs10895068)进行了研究。结果显示, rs1042838 位点与中国台湾地区汉族女性 RSA 有一定的相关性, 在病例组的基因型及等位基因的分布频率显著高于对照组, 可能是流产的一个风险性因素; 而 rs590688 和 rs11224592 之间存在高度连锁不平衡, 它们所构建的 CC 单倍型在病例组的分布频率显著低于对照组, 推测该单倍型可降低流产的发病风险, 可能是流产的保护性因素; 其余位点均与流产无关联性。

Schweikert 等^[8]对德国 42 例 RSA 患者 PGR 基因 rs11571147、rs1042838 和 rs1042839 位点的相关研究结果显示, 3 个 SNPs 紧密连锁, 且 3 个位点突变等位基因分布的频率在病例组中明显高于对照组, 提示 PGR 基因这 3 个 SNPs 突变等位基因与德国女性 RSA 可能有关, 是德国 RSA 患者的一个风险性因素; 不同的是, Aruna 等^[13]同样也采用病例-对照研究方案对 286 例印度 RSA 妇女 PGR 基因这 3 个 SNPs 位点进行了关联性研究, 但结果显示, 3 个位点等位基因和基因型频率在病例组和对对照组中的分布频率均无显著性差异, 表明 PGR 基因 3 个 SNPs 位点与印度人群的 RSA 发病无关; 类似的是, Kurz 等^[14]对 125 例奥地利 RSA 妇女 PGR 基因 rs1042838 位点的相关研究结果显示, rs1042838 基因型及等位基因频率在病例组与对照组的分布频率差异亦无统计学意义, 提示, rs1042838 位点与奥地利妇女的 RSA 产生无关。

本研究通过对 PGR 基因 3 个 SNPs 位点 rs590688、rs1042838、rs11224592 在 RSA 患者组和对对照组分布特征的比较分析发现: 3 个 SNPs 位点的基因型及等位基因分布频率在病例组与对照组无统计学差异, 此结果验证了 Aruna 和 Kurz 等^[13,14]的相关研究结果, 但与 Su 和 Schweikert 等^[7,8]的结果相反。推测, PGR 基因 3 个位点的多态性可能与宁夏汉族

女性 RSA 的发生无关。同时提示, PGR 基因 3 个 SNPs 的分布可能存在种族差异。通过对 PGR 基因多态性位点在显性模型及隐性模型下病例组和对对照组的差异性比较分析, 依然未发现两组间差异有统计学意义, 故再次说明, 宁夏汉族女性 RSA 的发生与 PGR 基因 3 个位点多态无明显关联。连锁不平衡分析结果显示, 3 个 SNPs 位点两两之间存在强连锁, 故对其进行单倍型构建后发现, rs590688 和 rs11224592 两个位点构建的 GC 单倍型在病例组的分布显著低于对照组, 经分析推测, 其在宁夏汉族女性 RSA 的发生中是个保护性因素; 与之相似的是, 3 个位点构建的单倍型中, 病例组 GCG 单倍型分布明显低于对照组, 这说明 GCG 单倍型在 RSA 的发生中亦是个保护因素。

综上所述, 由于研究对象的种族、地域、实验收集到的样本量及实验过程中采用的方法等混杂因素不同, 可能导致各研究结果并不完全一致, 这也提示我们, 今后进行此方面的相关研究时应尽可能地排除可能的干扰和限制因素, 通过增大样本例数, 扩大研究地域, 充实民族类型等方面来进一步验证, 以便能为 RSA 的病因学研究提供较为可靠的理论支持, 同时也为早期诊断和治疗 RSA 提供有价值的实验室依据。

参考文献

- 1 谷春会, 梁文君, 付璐璐, 等. 复发性自然流产危险因素的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(8): 758-762
- 2 张春花, 吴岐珍, 陈亚, 等. 主动免疫治疗原因不明复发性流产患者的护理干预效果[J]. 西部中医药, 2017, 30(1): 119-121
- 3 Dell Edera, DL Episcopia, Simone F. Methylenetetrahy drofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss[J]. Biomedical Reports, 2018, 8(2): 172-175
- 4 Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1740-1747
- 5 李玉华, 陈颖, 孟丽丽, 等. 不明原因复发性自然流产患者外周血 NK 细胞与蜕膜 NK 细胞检测价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(1): 51-54
- 6 康岳华, 张宝云, 王凭青, 等. 孕酮受体介导哺乳动物雌性生殖活动的分子机理[J]. 遗传, 2012, 34(10): 5-14
- 7 Su MT, Lee IW, Chen YC, et al. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population[J]. J Assist Reprod Genet, 2011, 28(3): 239-243
- 8 Schweikert A, Rau T, Berkholtz A, et al. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 113(1): 67-72
- 9 张宝云, 狄冉, 储明星, 等. 孕酮受体基因的研究进展[J]. 遗传, 2008, 30(12): 1536-1544

(下转第 31 页)

且调查量表存在一定的主观性;②各研究超重和肥胖的定义不完全相同;③由于纳入文献数量的限制,未能对超重和肥胖进行亚组分析。

总之,本研究探讨了超重、肥胖与急性高原反应之间的相关性,发现超重及肥胖能明显增加 AMS 的发生风险。在之后的研究中,可以进一步纳入更多高质量的研究,从而更全面地探讨超重及肥胖与 AMS 之间的关联,为 AMS 的防治和干预提供科学依据。

志谢:感谢中国医学科学院基础医学研究所流行病学系王丽教授在资料收集和论文写作过程中给予的指导和建议。

参考文献

- Pagé M, Henri C, Pagé P, *et al.* Brain natriuretic peptide levels and the occurrence of subclinical pulmonary edema in healthy lowlanders at high altitude[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(8): 1025 – 1031
- Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, *et al.* Pathophysiology and treatment of high – altitude pulmonary vascular disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 582 – 590
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic[M]. World Health Organization, 2000
- Yang B, Sun ZJ, Cao F, *et al.* Obesity is a risk factor for acute mountain sickness: a prospective study in Tibet railway construction workers on Tibetan plateau[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(1): 119 – 122
- Ri LG, Chase PJ, Witkowski S, *et al.* Obesity: associations with acute mountain sickness[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(4): 253 – 257
- Li X, Tao F, Pei T, *et al.* Population level determinants of acute mountain sickness among young men: a retrospective study[J]. *BMC Public Health*, 2011, 11(1): 740
- Santantonio M, Chaplain JM, Tattevin P, *et al.* Prevalence of and risk factors for acute mountain sickness among a cohort of high – altitude travellers who received pre – travel counselling[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2014, 12(5): 534 – 540
- Mahomed Z, Martin D, Gilbert E, *et al.* Identifying risk factors that contribute to acute mountain sickness[J]. *S Afr J Sports Med*, 2015, 27(3): 82 – 86
- Hu J, Dong Y, Chen X, *et al.* Prevalence of suicide attempts among

Chinese adolescents: A meta – analysis of cross – sectional studies [J]. *Compr Psychiatr*, 2015, 61: 78 – 89

- Nafstad P, Stigum H, Wu T, *et al.* Acute mountain sickness among tourists visiting the high – altitude city of Lhasa at 3658 m above sea level: a cross – sectional study[J]. *Arch Public Health*, 2016, 74(1): 23
- Hsu TY, Weng YM, Chiu YH, *et al.* Rate of ascent and acute mountain sickness at high altitude[J]. *Clin J Sport Med*, 2015, 25(2): 95 – 104
- Bjertness E. Acute Mountain Sickness among Tourists in Lhasa, Tibet [D]. Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, 2011
- Vinnikov D, Brimkulov N, Blanc PD. Smoking increases the risk of acute mountain sickness[J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26(2): 164 – 172
- Wang SH, Chen YC, Kao WF, *et al.* Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study[J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1): 43 – 49
- Wu TY, Ding SQ, Liu JL, *et al.* Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai – Tibet railroad[J]. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(2): 88 – 107
- Der Simonian R, Laird N. Meta – analysis in clinical trials revisited [J]. *Contemp Clin Trials*, 2015, 45: 139 – 145
- MacInnis MJ, Carter EA, Freeman MG, *et al.* A prospective epidemiological study of acute mountain sickness in Nepalese pilgrims ascending to high altitude (4380m) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75644
- Li X, Tao F, You H, *et al.* Factors associated with acute mountain sickness in young Chinese men on entering highland areas[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(2): NP116 – NP131
- Dobrosielski DA, Guadagno M, Phan P. The association between regional fat distribution and acute mountain sickness in young hikers [J]. *Sports Med Int Open*, 2017, 1(2): E74 – E79
- Honigman B, Theis MK, Koziol – McLain J, *et al.* Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(8): 587 – 592
- Lawrence JS, Reid SA. Risk determinants of acute mountain sickness and summit success on a 6 – Day ascent of mount kilimanjaro (5895 m) [J]. *Wilderness Environ Med*, 2016, 27(1): 78 – 84

(收稿日期:2017 – 07 – 27)

(修回日期:2017 – 08 – 29)

(上接第 27 页)

- 许雪梅. 米非司酮配伍米索前列醇行早孕药物流产的不同方案对比[J]. *当代医学*, 2013, 19(3): 76 – 77
- Lydon JP, Demayo FJ, Funk CR, *et al.* Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(18): 2266 – 2278
- Traina E, Daher S, Moron AF, *et al.* Polymorphisms in VEGF, progesterone receptor and IL – 1 receptor genes in women with recurrent spontaneous abortion[J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 88(1): 53 – 57

- Aruna M, Nagaraja T, Andal S, *et al.* Role of progesterone receptor polymorphisms in the recurrent spontaneous abortions: Indian case [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8712
- Kurz C, Tempfer CB, Boeskoer S, *et al.* The PROGINS progesterone receptor gene polymorphism and idiopathic recurrent miscarriage[J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2001, 8(5): 295 – 298

(收稿日期:2017 – 04 – 23)

(修回日期:2017 – 07 – 22)