

网络出版时间:2019-11-04 15:56 DOI:10.13207/j.cnki.jnwfufu.2020.05.003
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1390.s.20191101.0929.006.html

HIF-1 α 基因第 10 外显子对藏绵羊高原低氧适应性的影响

李少斌,赵芳芳,王继卿,刘秀,胡江,李涛,罗玉柱

(甘肃农业大学 动物科学技术学院/甘肃省草食动物生物技术重点实验室/甘肃省牛羊基因改良工程实验室,甘肃 兰州 730070)

【摘要】【目的】研究藏绵羊低氧诱导因子 1 α 基因(*HIF-1 α*)第 10 外显子的变异特征及其对藏绵羊血气和生化指标的影响,为藏绵羊低氧适应性机制研究提供基础。【方法】采用 PCR-SSCP 法对 333 只藏绵羊 *HIF-1 α* 基因第 10 外显子变异进行分析;采用血气仪测定其中 134 只年龄基本一致成年母羊的血气和生化指标,分析 *HIF-1 α* 基因第 10 外显子变异与藏绵羊血气和生化指标的相关性。【结果】藏绵羊 *HIF-1 α* 基因第 10 外显子存在 6 个 SNPs 位点,其中 4 个 SNPs 为同义突变,位于编码区(c.1302C>T,c.1392G>A,c.1506T>C 和 c.1515T>G),另外 2 个 SNPs 位于非编码区(c.1545+26A>G 和 c.1545+52G>A)。6 个 SNPs 构成 A、B、C 3 个等位基因,表现为 AA、BB、AB、AC 和 BC 5 种基因型,其中 AB 为优势基因型。遗传多样性分析表明,*HIF-1 α* 基因第 10 外显子多态信息含量为 0.48,呈中度多态,并处于 Hardy-Weinberg 不平衡状态。*HIF-1 α* 基因第 10 外显子基因型对酸碱度(pH)、碱剩余(BE)、血氧饱和度($S(O_2)$)、血红蛋白总量(Hb)和半饱和氧分压(p_{50})影响显著。AB 基因型藏绵羊在群体中比例最高,且具有较高的 $S(O_2)$ 。与 AB 基因型藏绵羊相比,AA 基因型藏绵羊 BE 和 $S(O_2)$ 较低($P<0.05$),推测其高原低氧适应能力较弱。【结论】*HIF-1 α* 基因第 10 外显子变异与藏绵羊 pH、BE、 $S(O_2)$ 、Hb 和 p_{50} 相关,推测 AB 基因型藏绵羊具有较好的高原低氧适应性,而 AA 基因型藏绵羊高原低氧适应能力较弱。

【关键词】 低氧诱导因子 1 α 基因;藏绵羊;血气指标;生化指标;高原低氧适应性

【中图分类号】 S826

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2020)05-0017-05

Effect of *HIF-1 α* gene exon 10 on plateau hypoxia adaptability of Tibetan sheep

LI Shaobin, ZHAO Fangfang, WANG Jiqing, LIU Xiu, HU Jiang, LI Tao, LUO Yuzhu

(College of Animal Science and Technology/Gansu Key Laboratory of Herbivorous Animal Biotechnology/Gansu Engineering Laboratory of Genetic Improvement in Ruminants, Gansu Agricultural University, Lanzhou, Gansu 730070, China)

Abstract: 【Objective】The characteristics of *HIF-1 α* gene exon 10 and its effects on blood gas biochemical indexes in Tibetan sheep were studied to provide basis for understanding hypoxic adaptation mechanism of Tibetan sheep. 【Method】The variation of *HIF-1 α* gene exon 10 in 333 Tibetan sheep was analyzed by PCR-SSCP. The blood gas biochemical indexes of 134 adult ewes at same age were measured by blood gas analyzer. The correlation between gene variation and blood gas biochemical indexes of Tibetan sheep was also analyzed. 【Result】There were 6 SNPs in the *HIF-1 α* gene exon 10 with four synonymous mutations located in coding region (c.1302C>T,c.1392G>A,c.1506T>C and c.1515T>G) and two located in non-coding region (c.1545+26A>G and c.1545+52G>A). These SNPs formed 3 alleles (A,B

【收稿日期】 2019-04-18

【基金项目】 甘肃省基础研究创新群体计划项目(17JR5RA137);甘肃省国际科技合作专项(18YF1WA082);甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019A-050);甘肃省高等学校科研项目(2015B-052,2015A-078)

【作者简介】 李少斌(1983—),男,山西汾阳人,副研究员,硕士生导师,主要从事草食动物遗传育种研究。E-mail:lisb@gsau.edu.cn

【通信作者】 罗玉柱(1962—),男,甘肃景泰人,教授,博士生导师,主要从事现代生物技术应用研究。E-mail:luoyz@gsau.edu.cn

and C) with 5 genotypes (AA, BB, AB, AC and BC), and AB was preponderant genotype. Genetic diversity analysis showed that *HIF-1 α* gene exon 10 was moderately polymorphic with the PIC of 0.48 and was in an imbalance of Hardy-Weinberg. Correlation analysis showed that *HIF-1 α* gene exon 10 mutation was associated with pH, base residual (BE), oxygen saturation ($S(O_2)$), total hemoglobin (Hb) and partial saturation oxygen (p_{50}). Sheep with genotype AB had the highest proportion in the Tibetan sheep population and high $S(O_2)$. Compared with the AB genotype sheep, BE and $S(O_2)$ of the AA genotype Tibetan sheep were lower ($P < 0.05$) with possibly weak plateau hypoxia adaptability. 【Conclusion】 The variation of *HIF-1 α* gene exon 10 was correlated with pH, BE, $S(O_2)$, Hb and p_{50} of Tibetan sheep. It was inferred that AB genotype Tibetan sheep had better plateau hypoxia adaptability, while AA genotype Tibetan sheep had weaker plateau hypoxia adaptability.

Key words: *HIF-1 α* ; Tibetan sheep; blood gas index; biochemistry index; plateau hypoxia adaptability

高原环境是对动物和人类生存繁衍最具挑战性的不利条件之一,而高原低氧(hypoxia)又是诸多高原环境因子中对生命产生最直接影响的关键因子之一^[1]。高原低氧环境能引起动物机体的一系列生理反应,严重时可导致高原病^[2]。高原土著动物主要通过体型外貌、行为特征、生长发育和生理生化功能等变化来适应低氧环境,探索高原土著动物低氧适应性机制,有助于了解动物进化、高原疾病和种质资源开发利用。

低氧适应的研究主要包括整体、器官、细胞和分子水平,目前主要集中在分子水平。基因在低氧适应中起着重要作用,Wang等^[3]通过全基因组数据分析,确定*HIF-2 α* 和*HBB*基因与青藏高原本地犬低氧适应性相关。Peng等^[4]研究发现,与平原地区汉族人和日本人群相比,喜马拉雅山区藏族人群*HIF-2 α* 和*EGLN1*基因的某些等位基因频率较高。Qu等^[5]对青藏高原地山雀基因组研究表明,11个基因与其低氧条件下的机体应答有关。

低氧诱导基因研究的模型多用促红细胞生成素(EPO)系统,而低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)就是作为EPO基因表达的转录因子被确定的。之后发现,大量低氧诱导相关基因的低氧诱导是通过HIF实现的。从功能上讲,HIF是低氧适应的管家转录因子。HIF-1 α 是HIF家族中重要的一员,是目前发现的唯一一个特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子,介导缺氧信号的转导中枢^[6]。由于功能的重要性,使得*HIF-1 α* 基因的研究在探讨低氧条件下动物生存繁衍机理中越来越重要。

藏绵羊是适应高原低氧环境的动物之一,分布于青藏高原及毗邻的川、滇、甘等高寒牧区,一般海拔在3 000 m以上,存栏量约2 500万只,是中国目前群体数量最多的绵羊品种。不同动物对高原低氧

的适应机制不尽相同,即使是同一物种在不同的高原环境下,其低氧适应机制也可能不同。藏绵羊对高原低氧适应性的机制尚不清楚,研究其低氧适应性机制对其遗传进化研究和种质特性开发利用具有积极意义。本研究以藏绵羊为对象,研究*HIF-1 α* 基因第10外显子序列变异特征及其与藏绵羊血气和生化指标的相关性,为藏绵羊低氧适应性机制提供基础资料。

1 材料与方法

1.1 供试动物

从甘南藏族自治州玛曲县欧拉乡3个绵羊群体中,采集333份藏绵羊颈静脉血用于基因变异分析。前期研究表明性别和年龄对藏绵羊血气和生化指标有影响,因此从中选择3~4岁年龄基本一致的134只成年母羊测定其血气和生化指标,用于后续相关性分析。血液样品采集后滴至FTA卡(Whatman Bioscience, Middlesex, UK),保存备用。

1.2 藏绵羊血气和生化指标测定

藏绵羊血气和生化指标使用Abbott i-STAT System进行测定,测定指标包括酸碱度(pH)、二氧化碳分压($p(CO_2)$)、氧分压($p(O_2)$)、碱剩余(BE)、血氧饱和度($S(O_2)$)、葡萄糖(Glu)、红细胞比容(Hct)和血红蛋白总量(Hb)。根据Tashi等^[7]的方法,利用获得的pH、 $p(O_2)$ 和 $S(O_2)$ 计算出每个样品的半饱和氧分压(p_{50}),作为血氧亲和力指标。

1.3 藏绵羊血液基因组DNA提取

藏绵羊血液基因组DNA提取采用Zhou等^[8]的两步法进行。具体如下:从FTA卡上打孔取样(孔径1.2 mm)置于PCR管中,加入200 μ L 20 mmol/L NaOH,60 $^{\circ}$ C加热30 min左右(以FTA变为白色为准),吸净管内液体,加入200 μ L 1 \times TE,

室温静置 5 min,吸净 TE 液体待干燥后用于相关基因的 PCR 扩增。

1.4 PCR 扩增

经多物种和品种比对,初步判断 HIF-1 α 基因第 10 外显子区多态位点最为丰富,因此将该区域列为目标区域。设计特异性引物(F: 5'-AA-CAAACTATGACATGTGGTTC-3'和 R: 5'-TT-CTGTATATGTTAAAATCTAGGT-3')扩增目标区域。PCR 反应体系(20 μ L)为: Taq 预混酶(南京诺唯赞生物科技有限公司)11 μ L, ddH₂O 7.2 μ L, 上、下游引物各 0.5 μ L(0.25 μ mol/L), DNA 模板 0.8 μ L(约 50 ng/ μ L)。PCR 扩增程序为: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。

1.5 PCR 产物检测

在 20 μ L PCR 产物中加入 120 μ L SSCP 变性剂(10 mmol/L α -甲基乙二胺四乙酸、质量分数 98% 甲酰胺、体积分数 0.025% 溴酚蓝和体积分数 0.025% 二甲苯氰), 于 105 $^{\circ}$ C 变性 5 min 后, 立即置于冰水混合物中冰浴 5 min, 然后将 8~10 μ L 变性产物上样于聚丙烯酰胺凝胶中, 在垂直板电泳槽中加入 0.5 \times TBE 对样品进行电泳。

1.6 序列测定

分型判定为纯合型的样本直接进行测序, 分型为杂合型且样本中没有该等位基因的纯合型, 则根据 Gong 等^[9]描述的方法进行切胶测序。序列测定由上海生工生物工程有限公司完成。

1.7 核苷酸序列分析

利用 DNAMAN 软件, 进行引物设计和序列比对; 采用 Popgene1.32 软件(Francis Yeh, Alberta, Canada)分析遗传多样性、有效等位基因数(Ne)、期望杂合度(He)、观测杂合度(Ho)、 χ^2 ; 利用 PIC-CALC 软件(SJK, Liverpool, UK)分析多态信息含量(PIC)。

1.8 数据处理

应用 SPSS 22 中的一般线性模型分析评估基因型与血气和生化指标的相关性。结果用“平均值 \pm 标准误”表示, 当 $P < 0.05$ 时表示有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 藏绵羊 HIF-1 α 基因第 10 外显子变异分析

在 333 只藏绵羊 HIF-1 α 基因第 10 外显子中共检测到 6 个 SNPs 位点, 其中 4 个 SNPs 位点(c.1302C>T、c.1392G>A、c.1506T>C 和 c.1515T>G)位于编码区, 均为同义突变; 另外 2 个 SNPs 位点(c.1545+26A>G 和 c.1545+52G>A)位于非编码区。6 个 SNPs 构成 3 个等位基因(A、B 和 C, 频率分别为 49.10%、42.34%、8.56%), 表现为 AA、BB、AB、AC 和 BC 5 种基因型(图 1), 基因型频率分别为 19.82%、15.32%、47.75%、10.81% 和 6.30%, 其中 AB 为优势基因型。藏绵羊 HIF-1 α 基因第 10 外显子 Ho、He、Ne 分别为 0.35、0.65 和 0.57, PIC 为 0.48, 属于中度多态; χ^2 值为 0.009, 表明该群体处于 Hardy-Weinberg 遗传不平衡状态。

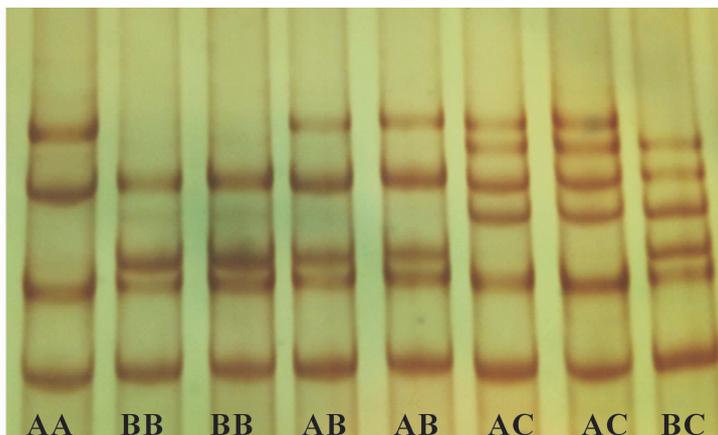


图 1 藏绵羊 HIF-1 α 基因第 10 外显子 PCR-SSCP 变异检测结果

Fig. 1 PCR-SSCP identification of variation of HIF-1 α gene exon 10 in Tibetan sheep

2.2 藏绵羊基因型与血气指标的相关性

由表 1 可知, 藏绵羊基因型对 $S(O_2)$ 和 p_{50} 2 个指标影响显著, 其中 AC 基因型藏绵羊的 p_{50} 显著高

于 AA 基因型藏绵羊($P < 0.05$), AB 基因型藏绵羊的 $S(O_2)$ 显著高于 AA 基因型藏绵羊($P < 0.05$)。藏绵羊基因型对 $p(CO_2)$ 和 $p(O_2)$ 无显著影响。

表 1 藏绵羊 *HIF-1 α* 基因第 10 外显子基因型对血气指标的影响Table 1 Effect of *HIF-1 α* exon 10 genotype on various blood gas indexes in Tibetan sheep

基因型 Genotype	$p(\text{CO}_2)/\text{kPa}$	$p(\text{O}_2)/\text{kPa}$	$S(\text{O}_2)/\%$	p_{50}/kPa
BC(12)	5.37±0.28	4.41±0.24	60.83±3.80 ab	3.55±0.01 ab
BB(19)	5.18±0.17	4.41±0.17	61.37±2.97 ab	3.54±0.01 ab
AC(16)	5.33±0.20	4.53±0.21	63.94±2.34 ab	3.57±0.02 a
AB(66)	5.33±0.09	4.82±0.12	66.41±1.20 a	3.54±0.01 ab
AA(21)	5.27±0.22	4.39±0.26	59.19±2.37 b	3.53±0.01 b

注:同列数据后标不同小写字母表示不同基因型藏绵羊之间差异显著($P<0.05$)。下表同。

Note: Different lowercase letters indicate significant difference among different genotypes of Tibetan sheep ($P<0.05$). The same below.

2.3 藏绵羊基因型与生化指标的相关性

表 2 显示,藏绵羊基因型对 pH、BE 和 Hb 3 个指标影响显著,其中 AC 基因型藏绵羊的 pH 和 BE

显著高于 AA 基因型藏绵羊($P<0.05$),而 AA 基因型藏绵羊的 Hb 显著高于 AC 基因型藏绵羊($P<0.05$)。

表 2 藏绵羊 *HIF-1 α* 基因第 10 外显子基因型对生化指标的影响Table 2 Effect of *HIF-1 α* exon 10 genotype on various biochemistry indexes in Tibetan sheep

基因型 Genotype	pH	BE/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Glu/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hct/ $\%$	Hb/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
BC(12)	7.38±0.02 ab	-1.75±0.86 ab	57.50±3.26	33.92±0.53	11.53±0.18 ab
BB(19)	7.38±0.01 ab	-2.15±0.75 ab	57.73±2.00	33.68±0.60	11.46±0.21 ab
AC(16)	7.40±0.01 a	-0.31±0.84 a	58.25±2.02	33.50±0.83	11.39±0.29 b
AB(66)	7.38±0.01 ab	-1.42±0.30 ab	57.88±1.31	34.12±0.39	11.60±0.13 ab
AA(21)	7.36±0.02 b	-3.23±0.67 b	61.04±2.21	35.43±0.59	12.06±0.91 a

3 讨论

HIF-1 广泛存在于哺乳动物和人体内,是调节氧稳态的重要转录因子,其活性亚基 *HIF-1 α* 作为氧信号转导系统的重要转录因子,可调控 40 余种基因的表达,对调节细胞低氧适应性反应、维持机体氧平衡状态起着重要作用。*HIF-1 α* 是低氧条件下维持体内氧稳态的关键调节基因,即在正常大气氧含量条件下低表达,在低氧条件下上调多种基因的表达,使机体适应低氧环境^[10]。在藏绵羊中,*HIF-1 α* 基因表达呈广泛性和组织差异性,其在个别组织中的表达水平提高,提示其正是维持低氧环境下生物体功能活动正常运转的分子基础^[11]。

HIF-1 α 基因含 15 个外显子和 14 个内显子,其遗传变异与高原低氧适应性有关。刘坤祥等^[12] 研究表明,*HIF-1 α* 基因 G1790A 位点的多态性与藏族人群低氧适应性有关;柯金坤^[13] 分析了不同海拔藏族人群 *HIF-1 α* 基因的多态性,认为海拔高度不同引起的低氧环境差异可能对 *HIF-1 α* 基因有选择作用;杨敏等^[14] 分析了藏绵羊 *HIF-1 α* 基因 G901A 位点的多态性与高海拔低氧相关性,认为 AA 基因型可能更利于低氧环境,但该研究只局限于 *HIF-1 α* 基因一个多态位点的研究。本研究发现,藏绵羊 *HIF-1-1 α* 基因多态性丰富,进一步说明该基因受到较强的选择,该群体处于 Hardy-Weinberg 遗传

不平衡状态,可能是两方面的原因造成的,一方面是样本量较小;另一方面可能是 *HIF-1-1 α* 基因对选择敏感,容易产生变异,环境变化或人工选择使其等位基因的分布不易达到平衡。

本研究将 *HIF-1 α* 基因变异与血气和生化指标进行关联分析,结果表明,该基因突变与 pH、BE、 $S(\text{O}_2)$ 、Hb 和 p_{50} 相关。AB 基因型为藏绵羊优势基因型,且该基因型具有较高的 $S(\text{O}_2)$ 。已有研究表明,若个体的优势等位基因具有较高的 $S(\text{O}_2)$,则该个体在高原具有生存优势^[15]。何建文等^[16] 研究发现,血红素加氧酶 1(HMOX1)基因变异与血气和生化指标相关,其优势基因型 AA 也具有较高的 $S(\text{O}_2)$,这与本研究结果一致。基于此,初步推测 AB 基因型藏绵羊具有较好的高原低氧适应性。

本研究中,5 种基因型藏绵羊静脉血 pH 为 7.36~7.40,属于正常范围(7.35~7.45)^[17]。血液 pH 值高低是判断机体在酸碱平衡调节中代偿情况的最重要指标,AC 与 AA 基因型藏绵羊血液 pH 值显著差异,说明基因变异与藏绵羊的机体代谢相关。但仅凭 pH 值属于正常范围不能判断酸碱是否失衡,当血液代偿或纠正功能发生或参与混合性酸碱失常时,酸碱的中和会导致 pH 接近正常值,因此还需要结合其他酸碱指标进行综合判断^[18]。BE 常作为临床上判断机体酸碱紊乱最常用的指标,正常值为 -3.0~3.0^[17],当 $\text{BE}<-3.0$ 时,表示血液碱储

备量减少,代谢性酸中毒发生。本研究中 AA 基因型绵羊的 BE < -3.0,且显著低于 AC 基因型藏绵羊,提示 AA 基因型藏绵羊酸碱代谢较差,同时该基因型藏绵羊的 S(O₂)也最低,说明该基因型藏绵羊的高原低氧适应性最差。

4 结 论

HIF-1 α 基因第10外显子变异与藏绵羊 pH、BE、S(O₂)、Hb 和 p₅₀ 5 项血气和生化指标相关。AB 基因型藏绵羊具有较高的 S(O₂),说明其具有较好的高原低氧适应性;AA 基因型藏绵羊 BE 和 S(O₂)均偏低,其高原低氧适应能力较弱。

【参考文献】

- [1] 吴天一. 我国高原医学研究进展 [J]. 高原医学杂志, 2005, 15(1): 1-8.
Wu T Y. Advances in plateau medicine research in China [J]. Journal of High Altitude Medicine, 2005, 15(1): 1-8.
- [2] Oliver S J, Sanders S J, Williams C J, et al. Physiological and psychological illness symptoms at high altitude and their relationship with acute mountain sickness: a prospective cohort study [J]. Journal of Travel, 2012, 19(4): 210-219.
- [3] Wang G D, Fan R X, Zhai W, et al. Genetic convergence in the adaptation of dogs and humans to the high-altitude environment of the Tibetan plateau [J]. Genome Biology and Evolution, 2014, 8(6): 2122-2128.
- [4] 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, 2011, 28(2): 1075-1081.
- [5] Qu Y, Zhao H, Han N, et al. Ground tit genome reveals avian adaptation to living at high altitudes in the Tibetan plateau [J]. Nature Communications, 2013, 4: 2071.
- [6] 余海波, 袁 晓, 郭庆圆. 转录因子 HIF-1 α 与口腔疾病关系的研究进展 [J]. 临床口腔医学杂志, 2018, 34(2): 125-127.
Yu H B, Yuan X, Guo Q Y. Research progress on the relationship between transcription factor HIF-1 α and oral diseases [J]. Journal of Clinical Stomatology, 2018, 34(2): 125-127.
- [7] Tashi T, Feng T, Koul P, et al. High altitude genetic adaptation in Tibetans: no role of increased hemoglobin-oxygen affinity [J]. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2014, 53(1/2): 27-29.
- [8] Zhou H, Hickford J G H, Fang Q. A two-step procedure for extracting genomic DNA from dried blood spots on filter paper for polymerase chain reaction amplification [J]. Analytical Biochemistry, 2006, 354: 159-161.
- [9] Gong H, Zhou H, Hickford J G H. Diversity of the glycine/tyrosine-rich keratin-associated protein 6 gene (KAP6) family in sheep [J]. Molecular Biology Reports, 2011, 38(1): 31-35.
- [10] Macinnis M J, Koehle M S, Rupert J L. Evidence for a genetic basis for illness; 2010 update [J]. High Altitude Medicine & Biology, 2010, 11(4): 249-268.
- [11] 李少斌, 焦 丹, 王继卿, 等. HIF-1 α 和 HIF-2 α 基因在藏绵羊不同组织中的表达及其意义 [J]. 中国草食动物科学, 2016, 36(3): 11-13.
Li S B, Jiao D, Wang J Q, et al. Expression and significance of HIF-1 α and HIF-2 α genes in Tibetan sheep [J]. China Herbivore Science, 2016, 36(3): 11-13.
- [12] 刘坤祥, 孙学川, 王圣巍, 等. HIF-1 基因 C1772T、G1790A 多态性与藏族人群高原低氧适应关系的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(3): 654-658.
Liu K X, Sun X C, Wang S W, et al. Association between polymorphisms of HIF-1 α C1772T and G1790A and hypoxic acclimation in high altitude in Tibetans [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2007, 24(3): 654-658.
- [13] 柯金坤. 不同海拔三个藏族人群 HIF-1 α 基因与 HIF-2 α 基因多态位点的比较研究 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2010.
Ke J K. A study of polymorphism sites of HIF-1 α and HIF-2 α gene in three Tibetan groups of different altitude [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College, 2010.
- [14] 杨 敏, 史兆国, 韩吉龙, 等. HIF-1 α 基因 G901A 多态性与高海拔低氧适应的相关性 [J]. 华北农学报, 2013, 28(6): 111-114.
Yang M, Shi Z G, Han J L, et al. Association between the G901A polymorphism of HIF-1 α gene and adaptation to high-altitude hypoxia [J]. Acta Agriculturae Boreali-Sinica, 2013, 28(6): 111-114.
- [15] Beall C M, Decker M J, Brittenham G M, et al. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(26): 17215-17218.
- [16] 何建文, 张 伟, 刘 秀, 等. 藏绵羊 HMOX1 基因表达及其多态性与低氧适应性的关联分析 [J]. 农业生物技术学报, 2019, 27(3): 441-449.
He J W, Zhang W, Liu X, et al. LHMox1 gene expression and association between its polymorphism and hypoxia adaptation in Tibetan sheep (*Ovis aries*) [J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 2019, 27(3): 441-449.
- [17] 罗炎杰. 血气分析常用指标及其临床意义 [J]. 中国临床医生, 2009, 37(11): 30-33.
Luo Y J. Common indicators of blood gas analysis and their clinical significance [J]. Chinese Journal for Clinicians, 2009, 37(11): 30-33.
- [18] 严婷婷. 甘肃鼠兔血氧亲和力与血液酸碱特性研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2011.
Yan T T. Blood oxygen affinity and blood acid-base characteristics of Gansu Zokor [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2011.