

ACE 基因 I/D 多态性与低氧适应及低氧运动表现

The Association of Angiotensin – converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism with Adaptation to High Altitude and Exercise Performance in Hypoxia

周文婷

ZHOU Wen – ting

摘 要:高原地区不仅拥有丰富的各类资源,也是我国重要的国防前哨和主要少数民族地区,而保持个体在高原低氧环境下良好的适应性与运动表现,对维持人民身体健康及国家安全意义重大。遗传是影响个体间低氧适应性及运动表现差异的主要影响因素,ACE 基因的 I/D 多态性则被认为是其中的功能性位点之一。在归纳、总结前人研究结果的基础上,本文综述 I/D 多态位点与低氧适应及低氧运动表现间的关联,以期为其未来应用提供参考。

关键词:ACE 基因;I/D 多态性;低氧适应;运动表现

中图分类号:G804 **文献标识码:**A

文章编号:1008 – 2808 (2021)03 – 0012 – 06

Abstract:The hypoxia area is not only rich in various resources, but also an important national defense outpost and major minority areas in China. Maintaining good altitude adaption and exercise performance in hypoxia is of great benefit for people's health and national security. Genetics factor is one of the main effective factors that affects the differences of altitude adaption and exercise performance among individuals, and the I/D polymorphism of ACE gene was considered as one of the functional sites. On the basis of the previous studies, this paper reviews the main research results in the above fields so far, so to provide a reference to its application in the future.

Key words:ACE gene; Insertion/Deletion polymorphism; Altitude adaption; Exercise performance

人类在高原地区已生活数千年。目前,全球约 1.4 亿人居住在 2 500m 以上的高海拔地区,其中,青藏高原、安第斯高原及埃塞俄比亚的东非大裂谷地区最为著名^[1]。与世居平原人不同,世居高原人通过“自然选择”丰富了基因组,获得了良好的高原适应性,从而使其可以在不利的低氧环境中凭借特殊的氧气吸收与利用特征取得更大的生存优势^[2]。然而,随着近年来世居平原人旅居高原人

数的增加,以及边境热点地区频繁的对峙与冲突,如何保持高原环境下世居平原人的健康状况与运动表现成为当前研究的热点之一,遗传因素则被认为是导致个体间低氧适应性巨大差异的潜在影响因素^[3],引发广泛关注。其中,血管紧张素转化酶 (Angiotension Converting Enzyme, ACE) 作为肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统 (RAAS) 的特定关键成分,对高原环境下人类的生理、病理生理及高原

收稿日期:2020 – 09 – 14;修回日期:2020 – 10 – 13

基金项目:2019 年度遵义市市校联合科技研发资金项目 (编号:遵市科合 HZ 字 267 号)。

作者简介:周文婷 (1979 –),女,教授,博士,研究方向为运动人体科学。

作者单位:遵义师范学院,贵州 遵义 563006

病的发病机制均发挥了重要作用。鉴于 I/D 多态位点是 ACE 基因的功能标志位点,故本文拟在近年来相关研究的基础上,归纳总结该位点与低氧适应及运动表现间的关联,从而为深入理解低氧适应的遗传机制,以及将该位点用于世居平原人的低氧运动表现指示标记提供有益的参考。

1 ACE 基因及 I/D 多态位点概述

自 1991 年人类 ACE 基因结构得到确认至今,人们对 ACE 基因的生物学特性、ACE 基因与各种疾病和/或生理表型的关系等均获得了初步了解。目前已知,ACE(系统名:肽基一二肽水解酶或激肽酶 II)是一个 20 肽的单链酸性糖蛋白,为含锌的金属水解酶,广泛存在于全身各处组织,在血管内皮细胞(尤以肺循环多见)、肾上皮细胞等处的分布尤为广泛,其天然底物为缓激肽,可通过裂解两个羧基末端二肽抑制其生物活性^[4]。

肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RRAS)由血管紧张素原(AO)、血管紧张素 I(Ang I)、血管紧张素 II(Ang II)、肾素、ACE 和血管紧张素 II 受体(AT)组成,该系统在心血管系统中作用显著,不仅可调节血压、血容量、血管张力,还可引起血管壁增厚或心肌细胞的肥大以及非心肌细胞的增殖^[5]。Ang II 是 RAAS 的效应肽,也是目前已知体内最强的缩血管物质之一,对心脏有直接和短暂的作用,可增加心率和增强心肌收缩性,此外,对心脏结构还具有长期影响,可引起心肌细胞的肥大,促进成纤维细胞刺激胶原与结蒂组织的生成^[6],并通过其受体 AT 诱发心肌和血管收缩,调节电解质平衡,继而引起细胞的增生、增殖等^[7]。Ang I 和 II 均能刺激球状带促进醛固酮(ALD)的合成与分泌,促进肾小管对 Na⁺ 的主动重吸收及 K⁺ 的排出,从而调节水盐代谢^[8]。

ACE 是 RAAS 酶/底物链反应体系中的关键酶,作用是催化十肽的 Ang I 降解为八肽的 Ang II,其水平决定了 Ang II 的生成量。众多研究表明,ACE 水平稳定,测量重复性好,环境代谢和激素因素对其影响较少^[9],其中,女性 ACE 水平略低于男性,成人 ACE 水平无年龄差异,儿童青春期前水平则显著高于成人^[10]。此外,研究还证实,ACE 水平在个体间存在明显的可变性,差异可达 5 倍之多^[9],故综上所述可知,ACE 水平一方面于个体内稳定,缺乏与环境因素关联,另一方面于个体间差异较大的现象,可能在较大程度上由遗传决定。

通过研究随机选择的健康个体构成的家系,研

究者发现,血浆 ACE 水平与生物学水平的亲缘关系显著相关,与配偶无关,进一步的家系分离研究则提示,血浆 ACE 含量的遗传方式更倾向于主基因效应,而非多基因遗传^[11]。随后,Soubrier 等^[12]证实,ACE 基因多态性与血浆和细胞内的 ACE 水平呈高度相关;Rigat 等^[13]的报告进一步明确了 ACE 基因多态性与 ACE 水平的关系:即 DD 型人群 ACE 水平最高,ID 型次之,II 型最低,三者之间差异显著;Zhu 等^[14]对 ACE 基因的 13 个多态位点进行分析后则发现,ACE 基因的 A-240T 和 G2350A 多态位点分别可导致 6% 和 19% 的 ACE 水平改变。至此,人们获得了基本共识,即 ACE 基因是决定 ACE 水平的主基因,而 ACE 基因的多态性影响了个体 ACE 水平的差异。

ACE 基因位于 17 号染色体长臂 2 区 3 带(17q23)。ACE 基因跨距为 21kb,有 26 个外显子和 25 个内含子,在其第 16 内含子中,有一段 287 bp 的插入(Insertion, I)和缺失(deletion, D)片段所构成的多态,使该基因在此位点可分为 DD 纯合子,ID 杂合子和 II 纯合子三种不同的基因型^[4]。I/D 多态位点是 ACE 功能的多态标志物,迄今的多数研究报告均认为,该多态与 ACE 水平及优秀耐力素质、肌肉力量、运动性心脏等密切相关^[4],而且是高血压、冠心病、心肌梗死等疾病的独立危险因子^[15],故目前,该位点已成为 ACE 基因多态研究中最炙手可热的遗传位点,引发多方关注。

2 ACE 基因 I/D 多态与低氧适应

既往研究发现,低氧可造成机体的血浆 ALD 浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)降低,血浆肾素活性(renin plasma activity, RPA)升高,导致 RAAS 系统紊乱,而这与低氧下血浆 ACE 水平下降引发的 Ang II 减少及 ALD 浓度下降有关,且 ACE 水平的下降幅度在高原适应能力较好者当中往往更大^[16],鉴于 I/D 多态性与 ACE 水平相关(DD 型人群 ACE 水平最高,ID 型次之,II 型最低,三者间的差异具有显著性),故 I 等位基因被认为可能是较低 ACE 水平及较好高原适应性的分子标记^[17]。

截至目前,6 项研究对 I/D 多态位点与低氧适应性间的关联进行了探索。其中,Rupert 等^[18]研究了南美安第斯高原的盖丘亚人(63 人)、高加索人(34 人)及低地美洲原住民(50 人)中的 I/D 多态分布情况,结果发现,盖丘亚人的 I 等位基因频率虽然显著高于高加索人,但与低地美洲原住民相

比并无明显差异,从而表明,I等位基因的较高频率尽管可能有助于盖丘亚人祖先向高原迁移,却并未在该高海拔人群中稳定遗传。随后,Qadar等^[19]在3个不相关的成年男性群体中也进行了I/D多态分布研究,结果发现,与DD纯合子相比,Ladakh原住民(HLs)中的II纯合子与ID杂合子数量显著增多,II、ID和DD基因型的分布频率分别为0.46、0.43和0.11。在移居到Ladakh的低地居民(MLLs)中,60%为II纯合子,显著高于HLs组中的46%,在低地居民组(LLs)中,则ID杂合子的数量显著高于II和DD纯合子,I等位基因在MLLs组、HLs组和LLs组中的分布频率分别为0.72、0.67和0.55,从而表明,II基因型与高原适应性潜在相关。2003年,为探索低氧适应引发的心血管系统工作效率增加是否导致高原原住民的心血管疾病发病率较低,Rupert等^[20]调查了RAAS中5个基因多态位点在南美安第斯高原原住民中的分布情况,发现包含I/D多态在内的5个位点在盖丘亚人中的分布频率与低地美洲原住民(尤卡坦半岛玛雅人)相比差异不显著,表明盖丘亚人较低的心血管疾病致病风险与RAAS基因分布无关。2008年Droma等^[17]检测了105名尼泊尔夏尔巴人与111名非夏尔巴人的I/D多态分布、血清ACE活性及多种生理表型,发现夏尔巴人中I显性基因型(II和ID)的分布和I等位基因频率显著高于非夏尔巴人(94.3% vs 85.6%; 73.3% vs 64.0%),但居住在高海拔地区的夏尔巴人,其ACE水平与低海拔地区的非夏尔巴人相似,表明夏尔巴人中I等位基因的较高水平表达可能是其在高原地区得以维持较低ACE水平的主要遗传因素之一,而这可能对高原适应具有积极的生理效应。同年,Bigham等^[21]研究了世居平原人与世居高原人在I/D多态分布与高原下动脉血氧饱和度及低氧通气反应间的差异,发现低氧环境下运动与安静时的动脉血氧饱和度水平与ACE基因型相关,II基因型比ID基因型及DD基因型的血氧饱和度高2.3%,但心率变异性HVR与基因型无关,表明I等位基因对血氧饱和度的作用并非由呼吸的外周调控介导,而是由ACE基因对RAAS的其他中央心肺作用所介导。2010年,Buroker等^[22]研究了我国藏族慢性高山病(CMS)患者与汉族急性高山病(AMS)患者中7种血液生理指标与5种基因多态间的关联,发现CMS患者中的全部7项生理指标及AMS患者中的HR与血氧饱和度均出现显著性变化,而I/D位点的D等位基因和AGT基因的235M等位基因分别

与AMS和CMS显著相关,鉴于AMS和CMS在ACE的I/D和AGT的M235T多态性上具有非常相似的遗传结果,故研究者认为,这些突变对两种疾病都有影响。

综上所述,世居高原人中的DD基因型频率显著低于世居平原人,故人群中较低频率的DD基因型有益于高原居民,利于增强其低氧耐受性,而由于该基因型一方面可增强ACE活性,调节血压并增加重要血管收缩剂——血管紧张素II(AngII)的产生,继而阻断血管舒张剂——缓激肽的生成^[23],另一方面则可通过影响肺的正常化,维持动脉压及水盐平衡等影响低氧条件下的适应性呼吸反应^[24],并增加血管扩张剂Ang1-7的降解,降低对低氧的适应性^[25],故目前,较低的DD基因型频率往往可视为评价低氧适应不良的危险因素。

3 ACE基因I/D多态与低氧运动表现

关于I/D多态与低氧运动表现的关联,目前已开展了7项研究,包括5项登山表现及2项涉及高原下最大摄氧量(VO_{2max})表现及高原训练后运动员重返平原后的赛跑表现。其中,1998年Montgomery等^[26]在《自然》上发文称,33名英国最优秀登山运动员的ACE基因I等位基因与II纯合子的频率显著高于对照组的1906名健康男子,且登上8000m以上的顶尖选手中无一表达DD纯合子,而登顶的前5名选手则基因型均为II纯合子,故其认为I等位基因与较好登山表现间存在关联。2003年,Tsianos等^[27]开展了一项前瞻性研究,发现ACE基因的I等位基因与成功登顶勃朗峰(4807m)显著相关,在成功登顶的白人登山者($n=183$)与尝试但失败的白人登山者($n=12$)中,ACE基因不同基因型的分布频率差异显著,I等位基因在登顶者中的比例远高于未登顶者(0.47 vs 0.21, $P=0.01$),且DD、ID和II基因型携带者成功登顶的比例分别为87.7%、94.9%和100%。随后,Thompson等^[28]扩展了Tsianos与Montgomery对尝试攀登>8000m者的观察结果,并尝试分析了个体所能达到的最大高度及失败原因。结果发现,ACE各基因型分布频率在高加索与亚洲登山者中的成功登顶者($n=92$)与失败登顶者($n=57$)间差异显著($P=0.003$),II基因型和I等位基因在成功组中更普遍(成功与失败组中II基因型0.33 vs 0.06 [$P=0.003$]; I等位基因0.55 vs 0.36),且达到的最大高度也与I等位基因相关,DD、ID和II基因型的最大高度分别为8079m、8107m和

8 559m,两个等位基因组间比较差异显著($P = 0.0023$)。2009年,Kalson等^[29]对试图攀登乞力马扎罗山(5 895m)的高加索登山者进行了前瞻研究,并将登山者根据其登山速度分为了2组(4天[快组]与5天[慢组])。“慢”组中,基因型分布在成功登顶(II:9 [0.22] vs ID:18 [0.44] vs DD:14 [0.34])与未成功登顶者中无显著差异(II:9 [0.22] vs ID:22 [0.54] vs DD:10 [0.24])($P = 0.54$),I等位基因在两者间的分布频率分别为0.44和0.49,差异也不显著。在“快”组中,成功登顶者与未成功登顶者中的基因型分布频率分别为II:6[0.30] vs ID:11[0.55] vs DD:3[0.15]和II:0[0.00] vs ID:10[0.71] vs DD:4[0.29],二者间差异不显著,但有显著性趋势($P = 0.09$),而I等位基因在两者间的分布频率差异不显著,分别为0.58 vs 0.36。除了上述研究,2013年Djarova等^[30]发现,5名保加利亚精英登山者(均可在无氧气补充情况下登顶7 500m以上)的I等位基因分布频率显著高于72名学生对照者(0.60 vs 0.41; $P = 0.002$)。但遗憾的是,由于该研究中使用的运动员样本量过少($n = 5$),且运动员中ID杂合子的比例过高(4[0.80]),故该结果的可信性较上述其他研究而言大打折扣,因此,目前该研究结果究竟如何,仍存较大疑问。

除登山表现外,Bigham,等^[21]与Hinckson,等^[32]分别研究了I/D多态与高原(4 338m)上 VO_{2max} 间的关联及该多态能否改善低氧训练(2 500~3 500m)4周后的平原运动表现,结果发现,秘鲁高原原住民与秘鲁低地居民间的I/D多态分布与 VO_{2max} 无关,不同基因型的 VO_{2max} 差异不显著,而经过10 h/周,共计4周的低氧训练后,10名运动员的平原赛跑表现(力竭时间)比对照组提高了16%,相当于速度提高了1.9% ($\pm 1.4\%$),但上述变化与海拔高度、I/D多态及血红蛋白含量变化间均无明显关联,研究者因而推断使用低氧帐篷并不能改善平原运动表现^[31]。

综上所述,3项研究观察到I等位基因(较低的ACE活性)与登山表现间存在关联,与前面该等位基因与高原适应性间的关联相似,而鉴于另几项研究未证实该结论,目前尚无法完全确定I/D多态性与登山表现间联系的作用机制,但由于大量研究已证实I等位基因与平原耐力表现提高有关^[32],并可导致更多的低氧通气^[33],更易增强高原下的动脉氧合反应^[34]及训练相关的代谢效率^[35],故完全有理由认为I/D多态性与登山表现

间具有相关性。鉴于Bigham等^[21]未发现I/D多态分布与高原下的 VO_{2max} 有关,故该多态与登山表现间的这种关联可能由与 VO_{2max} 无关的机制介导。原因就是上面的那句话“I等位基因与平原耐力表现提高有关,可导致更多的低氧通气,更易增强高原下的动脉氧合反应及训练相关的代谢效率。”

4 结论与展望

随着经济的快速发展,高原已不再是生命禁区。每年大量世居平原人的涌入,使高原下的低氧适应、运动表现及病理反应等成为近年来研究关注的热点之一。在遗传学与医学迅猛发展的当下,探索个体间低氧适应性与运动表现差异的分子标记,从而在未来优先选择人群中具有良好身体机能及运动能力的个体开展运动或军事训练,或筛选不利的易感标志以精准预防与控制高原病等的发生发展,逐渐成为当前高原运动医学的主要研究方向。本文归纳总结了迄今为止ACE基因I/D多态位点与低氧适应及运动表现间关联的相关研究结果,认为I等位基因是良好低氧适应性和运动表现(登山表现)的特征标志,但由于目前相关研究数量有限,未来仍需进一步研究加以明确。

参考文献:

- [1] Martin DS, Levett DZH, Grocott MPW, et al. Variation in human performance in the hypoxic mountain environment [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(3):463-370.
- [2] MacInnis MJ, Rupert JL. 'Ome on the range: altitude adaptation, positive selection, and himalayan genomics [J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(2):133-139.
- [3] Luo Y, Yang X & Gao Y. Mitochondrial DNA response to high altitude: A new perspective on high - altitude adaptation [J]. *Mitochondrial DNA*, 2013(24): 313-319.
- [4] 周文婷,刘向宇,李丽文. ACE基因与运动医学[J]. 哈尔滨体育学院学报,2007, 25(2): 1-4.
- [5] Muller DN, Bohlender J, Hilgers KF, et al. Vascular angiotensin - converting enzyme expression regulates local angiotensin II[J]. *Hypertension*, 1997(29): 98-104.
- [6] 刘俊明,陈兰英. 肾素-血管紧张素系统在心肌肥厚中的作用[J]. 中华新医学, 2002,

- 3(12): 1110 – 1112.
- [7] 周文婷, 胡扬. 内分泌、遗传及运动——急性高原病发病机理、预测、诊断和干预[J]. 北京体育大学学报, 2008, 31(10): 1342 – 1345.
 - [8] 周文婷, 胡扬. 急性高原病的遗传易感性[J]. 遗传, 2013, 35(2): 141 – 150.
 - [9] Alhenc GF, Richard J, Vourbon D, et al. Distribution of plasma angiotensin I – converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. J Lab Clin Med, 1991(117): 33 – 39.
 - [10] Tired L, Riget B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I – converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE level[J]. Am J Hum Genet, 1992(51): 197 – 205.
 - [11] Cambien F, Alhenc GF, Herbeth B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin – converting enzyme level: thenancy study[J]. Am J Hum Genet, 1988(43): 774 – 780.
 - [12] Soubier R, Alhenc GF, et al. Two putative active centers in human angiotensin I – converting enzyme gene revealed by molecular cloning[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(12): 9386 – 9388.
 - [13] Rigat B, Hubert C, et al. An I/D polymorphism in the ACE gene accounting for half the variance of serum enzyme level[J]. J Clin Invest, 1990(86): 1343 – 1346.
 - [14] Zhu XF, Bouzekri N, Southam L, et al. Linkage and Association Analysis of Angiotensin I – Converting Enzyme (ACE) – Gene Polymorphisms with ACE Concentration and Blood Pressure[J]. Am J Hum Genet, 2001(68): 1139 – 1148.
 - [15] Qi Y, Sun J, Zhu T, et al. Association of angiotensin – converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with high – altitude pulmonary oedema: a meta – analysis[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(4): 617 – 623.
 - [16] Cai W, Liu Z, Li G, et al. The effects of a graded increase in chronic hypoxia exposure duration on healthy rats at high – altitude[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 1975 – 1991.
 - [17] Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, et al. Adaptation to high altitude in Sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin – converting enzyme gene[J]. Wilderness Environ Med, 2008, 19(1): 22 – 29.
 - [18] Rupert JL, Devine DV, Monsalve MV, et al. Angiotensin – converting enzyme (ACE) alleles in the Quechua, a high altitude South American native population[J]. Ann Hum Biol, 1999(26): 375 – 380.
 - [19] Qadar Pasha MA, Khan AP, Kumar R, et al. Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high – altitude adaptation[J]. Ann Hum Genet, 2001(65): 531 – 536.
 - [20] Rupert JL, Kidd KK, Norman LE, et al. Genetic polymorphisms in the renin – angiotensin system in high – altitude and low – altitude Native American populations[J]. Ann Hum Genet, 2003(67): 17 – 25.
 - [21] Bigham AW, Kiyamu M, León – Velarde F, et al. Angiotensin – converting enzyme genotype and arterial oxygen saturation at high altitude in Peruvian Quechua[J]. High Alt Med Biol, 2008, 9(2): 167 – 178.
 - [22] Buroker NE, Ning XH, Zhou ZN, et al. Genetic associations with mountain sickness in Han and Tibetan residents at the Qinghai – Tibetan Plateau[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(19 – 20): 1466 – 1473.
 - [23] Wang QQ, Yu L, Huang GR, et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and nitric oxide synthase 3 genes as risk factors of high – altitude pulmonary edema: A case – control study and meta – analysis[J]. Tohoku J Exp Med, 2013(229): 255 – 266.
 - [24] Luo Y, Chen Y, Zhang Y, et al. The association of angiotensin – converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with acute mountain sickness susceptibility: A meta – analysis. High Alt Med Biol[J]. 2012(13):

- 252 – 257.
- [25] Wang Y, Lu H, Chen Y, Luo Y. The association of angiotensin – converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with adaptation to high altitude: A meta – analysis[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2016, 17(1): 1 – 8.
- [26] Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance [J]. Nature, 1998, 393 (6682): 221 – 222.
- [27] Tsianos G, Eleftheriou KI, Hawe E, et al. Performance at altitude and angiotensin I – converting enzyme genotype[J]. Eur J Appl Physiol, 2005, 93(5 – 6): 630 – 633.
- [28] Thompson J, Raitt J, Hutchings L, et al. Angiotensin – converting enzyme genotype and successful ascent to extreme high altitude [J]. High Alt Med Biol, 2007, 8(4): 278 – 285.
- [29] Kalson NS, Thompson J, Davies AJ, et al. The effect of angiotensin – converting enzyme genotype on acute mountain sickness and summit success in trekkers attempting the summit of Mt. Kilimanjaro (5,895 M) [J]. Eur J Appl Physiol, 2009, 105(3): 373 – 379.
- [30] Djarova T, Bardarev D, Boyanov D, et al. Performance enhancing genetic variants, oxygen uptake, heart rate, blood pressure and body mass index of elite high altitude mountaineers[J]. Acta Physiol Hung, 2013, 100(3): 289 – 301.
- [31] Hinckson EA, Hopkins WG, Edwards JS, Pfitzinger P, Hellemans J. Sea – level performance in runners using altitude tents: a field study [J]. J Sci Med Sport, 2005, 8(4): 451 – 457.
- [32] Puthucherry Z, Skipworth JR, Rawal J. The ace gene and human performance: 12 years on [J]. Sports Med, 2011, 41(6): 433 – 448.
- [33] Patel S, Woods DR, Macleod NJ, et al. Angiotensin – converting enzyme genotype and the ventilatory response to exertional hypoxia [J]. Eur Respir J, 2003, 22(5): 755 – 760.
- [34] Woods DR, Pollard AJ, Collier DJ, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I – converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(3): 362 – 326.
- [35] Williams AG, Rayson MP, Jubb M, et al. The ace gene and muscle performance [J]. Nature, 2000, 403(6770): 614.