

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.022

# 阿替普酶和替奈普酶溶栓治疗对急性次大块肺栓塞的疗效及安全性的 Meta 分析

安 娜,胡中保,肖 晶  
(湖北省鄂州市鄂钢医院内一科 436000)

**[摘要]** **目的** 评价溶栓治疗急性次大块肺栓塞(PE)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索阿替普酶和替奈普酶用于次大块 PE 患者的随机对照试验,时间截止 2014 年 3 月。由 2 位研究者独立评价纳入研究的质量、提取数据,统计分析采用 RevMan 5.2.7 软件进行。**结果** 共纳入 8 篇研究,总计 676 例次大块 PE 患者,其中溶栓组 331 例,对照组 345 例。分析显示:溶栓治疗并不能降低患者的早期病死率( $RR=0.66;95\%CI:0.31\sim1.40;P=0.28$ ),可能不会降低溶栓后 PE 的再发生( $RR=0.55;95\%CI:0.21\sim1.40;P=0.21$ ),也未增加主要出血事件发生率( $RR=1.23;95\%CI:0.57\sim2.68;P=0.60$ ),但会增加次要出血事件发生风险( $RR=3.88;95\%CI:1.40\sim10.72;P=0.009$ )。**结论** 溶栓治疗可能并不能改善次大块 PE 患者预后,而且会增加出血的风险,溶栓治疗对次大块 PE 患者预后影响仍需进一步证实。

**[关键词]** Meta 分析;溶栓治疗;阿替普酶;替奈普酶;次大块肺栓塞  
**[中图分类号]** R563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2799-06

## The effectiveness and safety of tenecteplase and alteplase thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta analysis

An Na, Hu Zhongbao, Xiao Jing  
(The First Department of Internal Medicine, Hubei Egang Hospital, Ezhou, Hubei 436000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of thrombolysis treatment for acute massive pulmonary embolism (PE). **Methods** Systematic literature retrieval was carried out to obtain randomized controlled trials of alteplase and tenecteplase for patients with submassive PE before March 2014. Methodological quality assessment and data collection were performed by two individual reviewers. A meta analysis was performed by RevMan 5.2.7 software. **Results** Totally 8 trials with 676 cases of patients with submassive PE were included, among which 331 cases were in thrombolysis group and 345 cases were in control group. Meta analysis showed: thrombolytic therapy did not reduce early mortality ( $RR=0.66;95\%CI:0.31-1.40;P=0.28$ ), might not reduce PE recurrence after thrombolysis ( $RR=0.55;95\%CI:0.21-1.40;P=0.21$ ), or did not increase the incidence of major bleeding events ( $RR=1.23;95\%CI:0.57-2.68;P=0.60$ ), but it could increase the risk of minor bleeding events ( $RR=3.88;95\%CI:1.40-10.72;P=0.009$ ). **Conclusion** Thrombolytic therapy may not improve the prognosis of patients with submassive PE, it will increase the risk of bleeding. Limited by the quality of the studies, publication bias, and other aspects, thrombolytic therapy for patients with submassive PE remains to be confirmed.

**[Key words]** Meta analysis; thrombolytic therapy; alteplase; tenecteplase; submassive pulmonary embolism

急性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是较为常见的危重症,预后差别很大,主要与 PE 的严重程度相关<sup>[1]</sup>。其中次大块肺栓塞是 PE 的一种亚型,绝大多数伴有右心功能不全(right ventricle dysfunction, RVD)<sup>[2]</sup>,此类患者住院病死率 5%~17%<sup>[3-4]</sup>,预后与血流动力学的改变相关。有研究指出,伴有 RVD 的 PE 患者病死率比不伴有 RVD 的患者高 5%<sup>[5]</sup>。溶栓治疗作为 PE 伴随休克和持续性低血压患者的推荐方案,已得到较广泛共识<sup>[6]</sup>,但是对于临床上 PE 伴随 RVD 的患者的疗效还尚未明确。笔者采用 Meta 分析的方法,对溶栓治疗次大块 PE 患者的疗效和安全性做进一步的分析,以期为临床应用提供证据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

**1.1.1 研究对象** 年龄在 18 岁以上的急性次大块 PE 患者,定义为肺动脉造影后 CT 显示的充盈缺损,主要以肺叶及肺叶以上肺动脉居多<sup>[7]</sup>。患者不伴体循环低血压(收缩压大于或等

于 90 mm Hg),伴随 RVD 或心肌梗死表现<sup>[2]</sup>。(1)有下列一项即有右室功能障碍:超声心动图示右心室扩张或右室收缩障碍;CT 显示右室扩张;脑钠肽(BNP)升高;N 端前脑钠肽(NT-proBNP)升高;心电图改变;(2)出现下列一种情况即为心肌梗死:血清肌钙蛋白(TnI)升高或肌钙蛋白(TnT)升高。

**1.1.2 干预措施** 在稳定生命体征的基础上,溶栓组患者给予新型重组组织酶原激活剂阿替普酶或替奈普酶予以急性溶栓,给药方式采用静推联合静滴;对照组主要以肝素或者安慰剂为主。在主要治疗之后,两组患者均辅以普通肝素或华法林抗凝治疗。

**1.1.3 测量指标** 早期病死率、PE 复发、主次要出血事件。

#### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 按照 Cochrane 系统评价手册指导,按照自由词结合主题词检索策略,选择以下检索词:“Pulmonary Embolism”、“Thrombolytic Therapy”、“Submassive Pulmonary Embolism”、“Thrombolytic Therapy”、“Thrombol”、“Recom-

binant tissue plasminogen activator”,tenecteplase,alteplase 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library;以肺栓塞、溶栓、组织酶原激活剂、阿替普酶、替奈普酶检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库。检索时间从各数据库建库时间至 2014 年 3 月。检索过程未做任何限定,包括英文与中文文献,对于有英文摘要的非中、英文研究也详细阅读,必要时请翻译人员或软件协助。为防止遗漏同时查阅各研究的参考文献。

1.2.2 资料提取与质量评价 由 2 位研究员独立阅读文献,对符合纳入标准的文献阅读全文,提取研究设计中的具体方法及研究的基本情况并交叉核对。对于不一致数据请其他评价员重新提取。纳入研究的质量评价依据 Cochrane 手册的标准进行,包括:随机方法的采用;分配隐藏的実施;对研究对象、治疗实施者、研究结果测量者的施盲情况;结果数据的完整性,是否进行意向性分析方面进行。

1.3 统计学处理 采用 RevMan 5.2.7 软件进行分析。计数资料以相对危险度(RR)和比值比(OR)为效应量,计算 95% CI。当各研究间统计学异质性较小( $P>0.1,I^2<50\%$ ),采用

固定效应模型分析;如各研究间统计学异质性较大( $P<0.1,I^2>50\%$ ),分析可能的异质性来源,对干扰因素进行亚组分析,若两个研究组之间存在统计学异质而无临床异质性,采用随机效应模型进行分析。如两组间异质性过大或无法分析异质性来源时,只描述研究结果。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索流程及结果 初检各数据库总计 1 901 篇,通过阅读标题、摘要,排除重复、综述、动物实验篇,初步纳入 36 个研究,经详细阅读全文后排除 28 篇非次大块 PE 的研究,最终纳入 8 篇研究<sup>[4,8-14]</sup>,均为英文文献,检索未见符合纳入标准的中文研究。

2.2 纳入研究的一般情况 纳入研究组间基线相似性均较好,研究从 1990 年到 2014 年不等,总计 676 例次大块 PE 患者,其中溶栓组 331 例,对照组 345 例。其中有 5 个研究的对照人群为安慰剂对照<sup>[4,10,12-14]</sup>,3 个为肝素对照<sup>[8-9,11]</sup>。对 PE 患者给予抗凝和对照治疗后,各个研究均使用肝素或华法林抗凝,见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

研究	人数(n)	年龄(岁)	纳入标准	排除标准	干预措施	随访时间(d)
Levine 等 <sup>[14]</sup> 1990						
溶栓	33	61.5±2.7	起病 15 d 内	休克	2 min 阿替普酶 0.6 mg/kg 推注	10
对照	25	59.6±3.6			安慰剂	
O'Mara 等 <sup>[8]</sup> 1991						
溶栓	9	57.7±17.4	起病 7 d 内	休克	90 min 阿替普酶 40~80 mg 推注	7
对照	4	60.0±16.4			肝素	
Dalla-Volta 等 <sup>[9]</sup> 1992						
溶栓	20	65.7±10.9	起病 10 d 内	休克	1 h 阿替普酶 10 mg 推注加 50 mg 滴注,之后 2 h 静滴 40 mg	7
对照	16	63.4±14.5			肝素	
Goldhaber 等 <sup>[11]</sup> 1993						
溶栓	46	58.0±17.0	起病 14 d 内	休克	2 h 阿替普酶 100 mg 滴注	14
对照	55	59.0±17.0			肝素	
Konstantinides 等 <sup>[13]</sup> 2002						
溶栓	118	61.2±10.1	起病 5 d 内	血流动力不稳定	阿替普酶 10 mg 静推后 2 h 静滴 90 mg	30
对照	138	60.5±9.7			安慰剂	
Becattini 等 <sup>[4]</sup> 2010						
溶栓	28	72.1±1.2	起病 10 d 内	血流动力不稳定	5 s 替奈普酶 30~50 mg 静推后,6 h 静滴 5 mg/10 kg	7
对照	30	64.5±2.5			安慰剂	
Fasullo 等 <sup>[10]</sup> 2011						
溶栓	37	55.0±16.7	起病 6 h 内	血流动力不稳定	阿替普酶 10 mg 静推后 2 h 静滴 90 mg	180
对照	35	57.0±15.5			安慰剂	
Kline 等 <sup>[12]</sup> 2014						
溶栓	40	57.0±14.0	起病 1 d 内	血流动力不稳定	替奈普酶	90
对照	43	54.0±14.0			安慰剂	

**2.3 质量评价** 纳入研究的方法学评价提示各研究均存在不同程度的缺陷。所纳入的8个研究<sup>[4,8-14]</sup>均为随机分配,其中有5个描述了具体的分配方案<sup>[1,2,4,9,11]</sup>,6个采用了盲法<sup>[4,8,10,12-14]</sup>,2个未施盲<sup>[9,11]</sup>。对于分配隐藏的实施有2个采用了密不透光的信封<sup>[11,12]</sup>。有3个研究数据报道不完整<sup>[4,9,14]</sup>,分析时未采用意向性分析。

**2.4 临床疗效**

**2.4.1 病死率** 采用固定效应模型进行分析合并后发现,阿替普酶并不能降低患者早期病死率( $RR=0.66$ ;95% $CI:0.29\sim1.50$ ;  $P=0.32$ ),纳入的6个研究<sup>[8-11,13,14]</sup>总体异质性较低( $I^2=8\%$ ,  $P=0.37$ );与此同时替奈普酶亦不能降低患者

近期的病死率( $RR=0.64$ ;95% $CI:0.09\sim4.75$ ;  $P=0.67$ ),纳入的2个研究<sup>[4,12]</sup>总体异质性较低( $I^2=0\%$ ,  $P=0.60$ );总体上溶栓治疗并没有降低患者的早期病死率( $RR=0.66$ ;95% $CI:0.31\sim1.40$ ;  $P=0.28$ ),异质性较低( $I^2=0\%$ ,  $P=0.58$ ),见图1。

为了验证结果的稳定性,进行敏感性分析:将效应量转换为OR后,阿替普酶( $OR=0.65$ ;95% $CI:0.28\sim1.51$ ;  $P=0.32$ )和替奈普酶( $OR=0.64$ ;95% $CI:0.08\sim4.93$ ;  $P=0.66$ )均不能降低病死率,总体上溶栓治疗亦未能降低患者的早期病死率( $OR=0.65$ ;95% $CI:0.30\sim1.41$ ;  $P=0.28$ ),且异质性较低( $I^2=0\%$ ,  $P=0.55$ )。

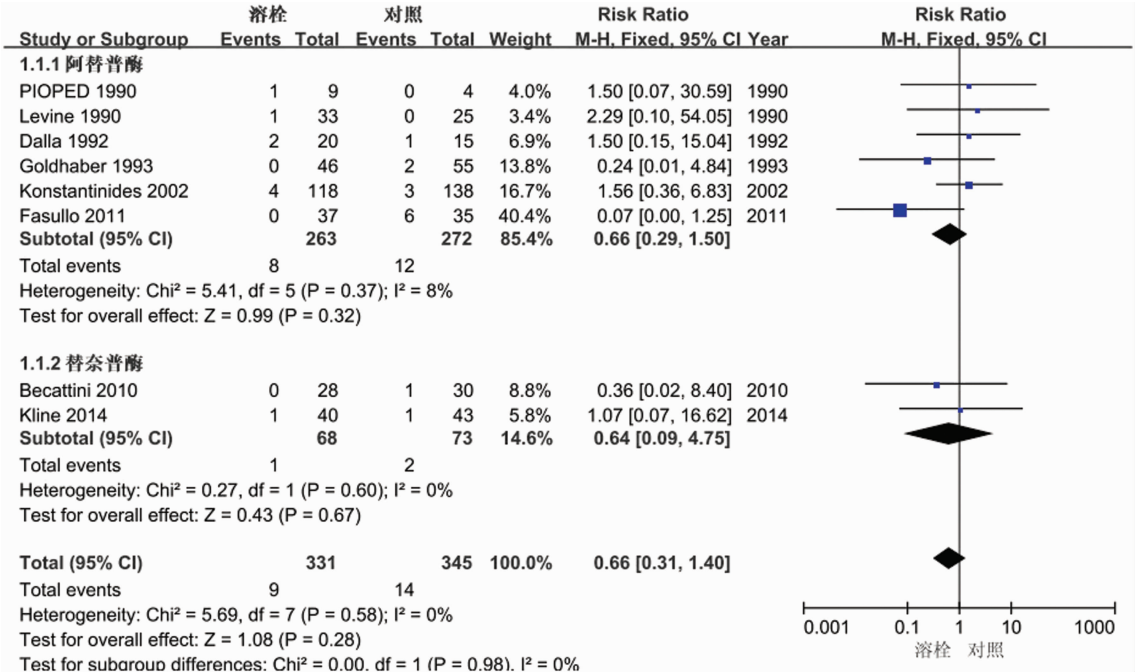


图1 溶栓组与对照组近期病死率比较

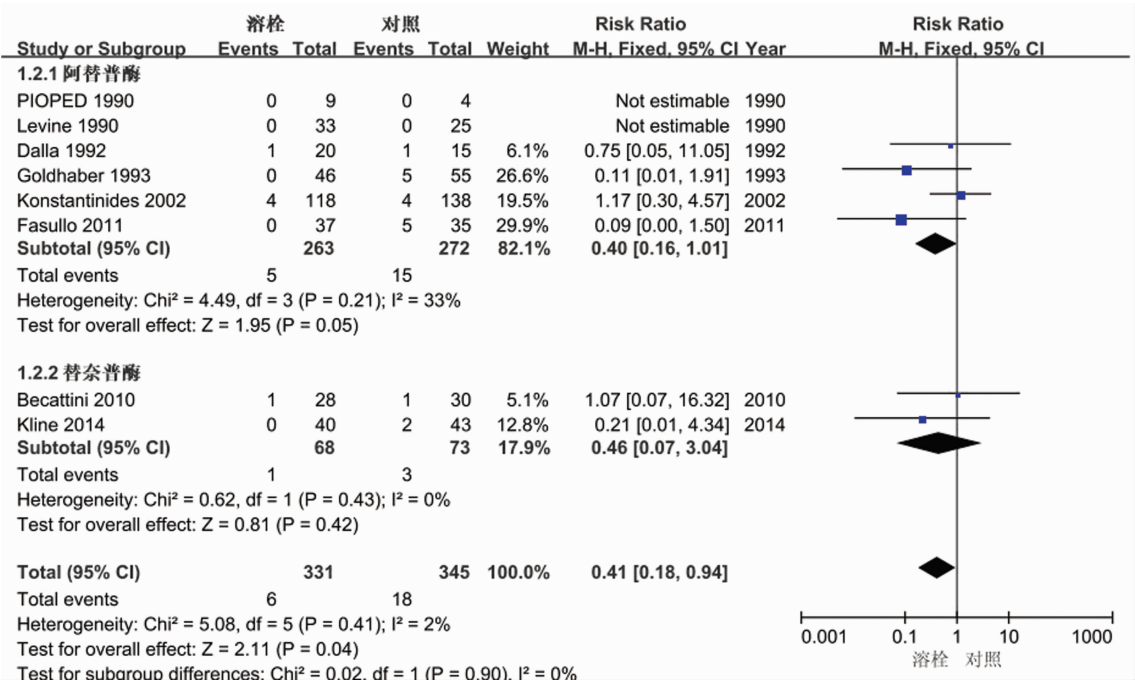


图2 溶栓组与对照组PE再发生比较

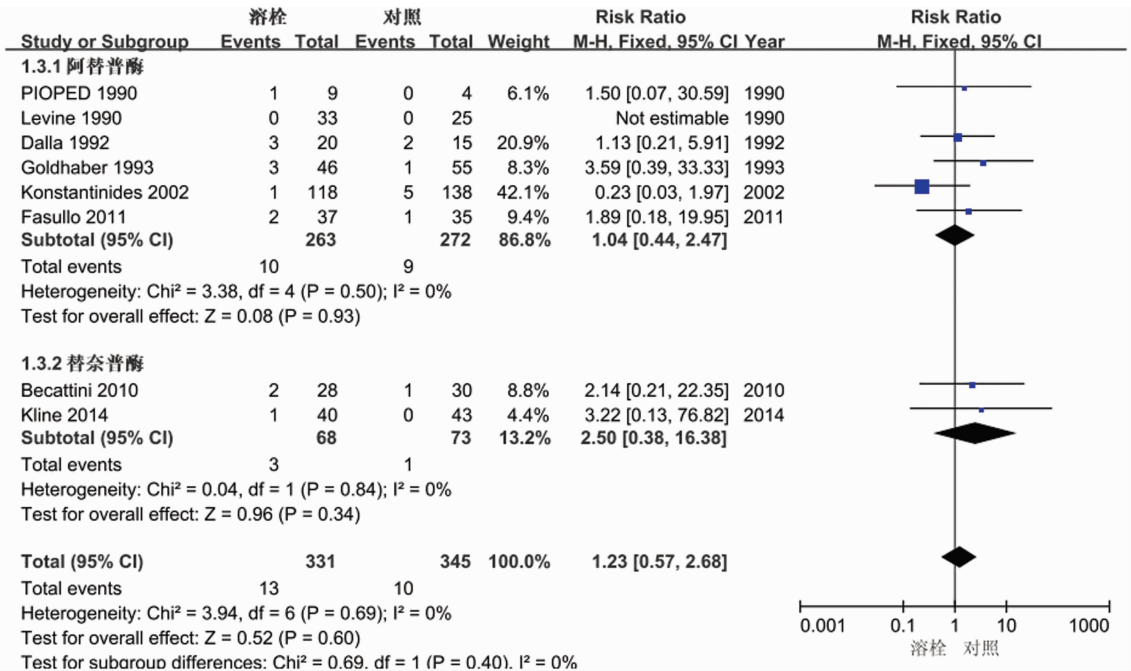


图 3 溶栓组与对照组主要出血事件比较

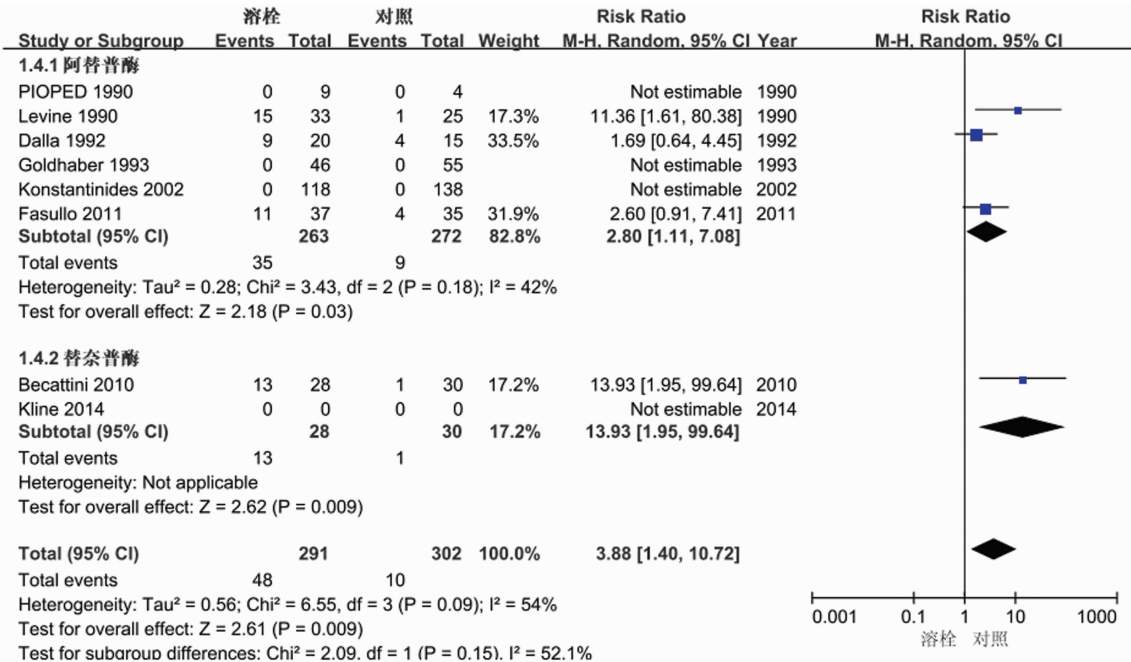


图 4 溶栓组与对照组次要出血事件比较

2.4.2 PE 再发生 采用固定效应模型进行分析合并后发现,阿替普酶溶栓后 PE 的再发生降低 (RR = 0.40; 95% CI: 0.16~1.01; P = 0.05),报道该结果的 4 个研究<sup>[9-11,13]</sup> 总体异质性较低 (I<sup>2</sup> = 33%, P = 0.21);但替奈普酶未能降低 PE 的再发生 (RR = 0.46; 95% CI: 0.07~3.04; P = 0.42),纳入的 2 个研究<sup>[4,12]</sup> 总体异质性较低 (I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.43);总体上溶栓治疗可以降低 PE 的再发生 (RR = 0.41; 95% CI: 0.18~0.94; P = 0.04),异质性较低 (I<sup>2</sup> = 2%, P = 0.41),见图 2。但是转换为随机效应模型后,阿替普酶 (RR = 0.43; 95% CI: 0.11~1.77; P = 0.24)和替奈普酶 (RR = 0.52; 95% CI: 0.07~3.91; P = 0.52),以及溶栓治疗总体 (RR = 0.55; 95% CI: 0.21~1.40; P = 0.21)均不能降低 PE 的再发生,证明此结果不稳定。

2.4.3 主要出血事件 在主要出血事件中,阿替普酶未增加其发生率 (RR = 1.04; 95% CI: 0.44~2.47; P = 0.93),报道该结果的 5 个研究<sup>[8-11,13,14]</sup> 总体异质性较低 (I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.50);替奈普酶亦未增加主要出血事件发生率 (RR = 2.50; 95% CI: 0.38~16.38; P = 0.34),纳入的 2 个研究<sup>[4,12]</sup> 总体异质性较低 (I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.84);总体上溶栓治疗未增加主要出血事件发生率 (RR = 1.23; 95% CI: 0.57~2.68; P = 0.60),异质性较低 (I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.69),见图 3。

2.4.4 次要出血事件 在次要出血事件中,采用随机效应模型分析显示阿替普酶增加其发生率 (RR = 2.80; 95% CI: 1.11~7.08; P = 0.030),报道该结果的 3 个研究<sup>[9,10,14]</sup> 总体异质性较低 (I<sup>2</sup> = 42%, P = 0.180);替奈普酶亦显示增加其发生



率( $RR=13.93;95\%CI:1.95\sim99.64;P=0.009$ );总体上溶栓治疗会增加次要出血事件发生率( $RR=3.88;95\%CI:1.40\sim10.72;P=0.009$ ),异质性较大( $I^2=54\%,P=0.090$ ),见图 4。

**2.4.5 发表偏倚** 对于此类研究的发表偏倚,选用病死率指标绘制倒漏斗图评估发现:关于阿替普酶的大样本量研究对称性欠佳,存在发表偏倚的可能性,见图 5。

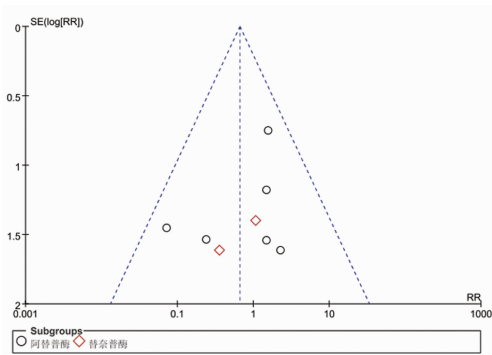


图 5 Meta 分析的倒漏斗图

3 讨 论

在 PE 患者无使用禁忌的情况下,指南推荐对动脉收缩压降低的大面积 PE 患者采用溶栓治疗,能够快速溶解血凝块、改善心脏射血功能<sup>[1]</sup>。但是,RVD 是次大块 PE 患者的主要病理生理改变,不伴有收缩性低血压,而是以 RVD 症状和表现为主。心动超声发现约有 50% 的 PE 患者存在 RVD,正因为如此,伴有 RVD 的次大块 PE 病死率更高<sup>[2]</sup>。那么,此类患者能否从常规的溶栓治疗中受益成为争议点,因此笔者进行了评价。

本研究中所提及的溶栓药物为人工重组组织酶原激活剂类的阿替普酶和替奈普酶,笔者按照 Cochrane 的方法分析后发现:急性次大块 PE 患者似乎并不能从该溶栓治疗中受益,这与指南推荐矛盾。病死率是次大块 PE 患者预后的重要指标,通过转换效应量 RR、OR 敏感性分析均发现阿替普酶和替奈普酶都不能降低患者的近期病死率,且结果较为稳定。在之前的 1 项 15 944 例患者的分析中发现:在急性次大块 PE,溶栓治疗比没有溶栓治疗的患者死亡的风险较高。而在大块 PE 患者中,溶栓治疗可能降低病死风险<sup>[15]</sup>。尽管这项研究为回顾性,设计的局限性并不能证明溶栓和与病死之间的因果关系,但这与本研究结果基本一致:次大块 PE 患者溶栓治疗后病死率并没有下降。PE 的再发生亦关系到患者的预后问题,对于初次溶栓治疗后,由于未放置滤网等原因,可能有极少数患者再出现 PE,Meta 分析提示虽然阿替普酶可能降低 PE 再发生风险,但是敏感性分析后发现溶栓治疗整体对 PE 再发生风险影响不大。此外,PE 再发是导致次大块 PE 患者死亡的一个主要原因,因此,合并分析的总体病死率(3.4%,23/676)接近 PE 复发率(3.5%,24/676)。这一结果与既往 Hamel 等<sup>[16]</sup>研究相符。

溶栓治疗的最大并发症为出血,主要出血事件包括致死性出血、出血性卒中等。与对照组相比,溶栓治疗对主要出血事件的发生影响较小,主要集中在次要出血事件,可能会增加约 32% 的发生率。所以,综合以上结果:患者可能并不能从溶栓

治疗中获益,同时有增加出血事件风险的可能性。

另外,本研究存在一些局限性:倒漏斗图提示有阿替普酶研究发表偏倚本的可能存在;Meta 分析纳入的研究质量存在不同程度的缺陷,这些都会影响本结果的真实性。此外,该研究局限性还表现在以下方面:(1)PE 患者纳入从 6 h 到 15 d 不等,间隔较大,虽然 PE 溶栓时间窗定为 14 d 以内,但随起病时间的推移,溶栓效果逐渐下降;(2)溶栓药物的使用主要以静推、静推后静滴为主,尚未有研究报道给药方式对治疗效果的影响;(3)随访时间跨度较大,从 7 d 到 180 d 不等,可能存在信息量不足等问题。这些局限提示临床还需进一步开展溶栓治疗次大块 PE 的研究,且尽可能采用国际通用的“随机对照试验报告规范”,详尽、清楚地描述研究设计和实施过程,详细规范地报告结果。进行较长期随访观察、详细记录各测量结果。

综上所述,本研究表明,溶栓治疗可能并不能改善次大块 PE 患者预后,而且会增加出血的风险。限于研究的质量、发表偏倚、各方面的局限性等,溶栓治疗对次大块 PE 患者预后影响仍需进一步证实。

参考文献

[1] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism; clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. Lancet, 1999, 353(9162): 1386-1389.

[2] Konstantinides S. Pulmonary embolism; impact of right ventricular dysfunction [J]. Curr Opin Cardiol, 2005, 20(6): 496-501.

[3] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction [J]. Circulation, 2000, 101(24): 2817-2822.

[4] Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism [J]. Thromb Res, 2010, 125(3): e82-86.

[5] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(15): 1777-1781.

[6] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.

[7] Wittram C, Maher MM, Yoo A J, et al. CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis [J]. Radiographics, 2004, 24(5): 1219-1238.

[8] O'Mara CS. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study

- by the PIOPED investigators; chest, 1990, 97: 528-533 [J]. *Jornal of Valarrgry*, 1991(6): 924-925.
- [9] Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20(3): 520-526.
- [10] Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction; comparison of thrombolysis with heparin [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(1): 33-39.
- [11] Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism; randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion [J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 507-511.
- [12] Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo; cardiopulmonary outcomes at 3 months; multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 459-468.
- [13] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(15): 1143-1150.
- [14] Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Chest*, 1990, 98(6): 1473-1479.
- [15] Riera-Mestre A, Jimenez D, Muriel A, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(5): 751-759.
- [16] Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation; results from a 128-patient monocenter registry [J]. *Chest*, 2001, 120(1): 120-125.

(收稿日期: 2015-02-16 修回日期: 2015-03-10)

(上接第 2798 页)

- 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.
- [4] 杨若愚, 王予彬, 沈勋章, 等. 基因多态性与杰出运动能力[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(7): 1121-1128.
- [5] Wang P, Koehle MS, Rupert JL, et al. Genotype at the missense G894T polymorphism (Glu298Asp) in the NOS3 gene associated with the susceptibility to acute mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2009, 10: 261-267.
- [6] 马福才, 康龙丽. 基因多态性与高原性肺水肿的易感性研究进展[J]. *国外医学: 医学地理分册*, 2013, 34(4): 271-275.
- [7] 马兰, 格日力. 肌红蛋白生物学作用与低氧[J]. *青海医学院学报*, 2011, 32(1): 69-72.
- [8] Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin; an essential hemoprotein in striated muscle[J]. *J Exp Biol*, 2004, 207(20): 3441-3446.
- [9] Pérusse L, Rankinen T, Hagberg JM, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2012[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2013, 45(5): 824-831.
- [10] Sawczuk M, Maciejewska A, Cieszyk P, et al. The role of genetic research in sport[J]. *Sci Sports*, 2011, 26(5): 251-258.
- [11] Liu B, Liu QC, Song Y, et al. Polymorphisms of HIF1A gene are associated with prognosis of early stage non-small-cell lung cancer patients after surgery[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 877.
- [12] Zhang Y, Wang P, Zhou XC, et al. Genetic variations in the HIF1A gene modulate response to adjuvant chemotherapy after surgery in patients with colorectal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(11): 4637-4642.
- [13] Poon E, Harris AL, Ashcroft M. Targeting the hypoxia-inducible factor(HIF) pathway in cancer[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e26.
- [14] Kuzmanicšamija R, Primorac D, Rešic B, et al. Association of NOS3 gene variants and clinical contributors of hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(10): 869-875.
- [15] Juan P, Casas, Gianpiero L, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease; A Huge Review[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164: 921-935.
- [16] Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, et al. Role of hypoxia-inducible factor 1 alpha in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(12): 946-956.
- [17] 齐新章, 王晓君, 朱世海, 等. 高原鼯鼠和高原鼠兔心脏对低氧环境的适应[J]. *生理学报*, 2008, 60(3): 348-354.

(收稿日期: 2015-01-21 修回日期: 2015-03-22)