

# 热打击后不同核心温度对大鼠血清炎性细胞因子及 MODS 的影响

李庆华 孙荣青 吕宏迪 沈德新 胡青 王海伟 王楠楠 闫进 王晶

463008 河南驻马店,解放军第一五九医院重症医学科(李庆华、吕宏迪、胡青、王海伟、王楠楠、闫进、王晶);450052 河南郑州,郑州大学第一附属医院重症医学科(孙荣青);450042 河南郑州,解放军第一五三医院儿科(沈德新)

通讯作者:孙荣青,Email:rongqing.sun@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.009

**【摘要】** 目的 观察热打击后不同核心温度(Tc)对大鼠血清炎性细胞因子及多器官功能障碍综合征(MODS)的影响。方法 将120只雄性SD大鼠按随机数字表法分为正常对照组( $n=30$ )和热打击组( $n=90$ )。热打击组大鼠经适应性训练后置于仿真热气候动物舱,于30 min内将舱内温度升至 $39^{\circ}\text{C}$ 、湿度65%,之后大鼠开始进行跑台运动,奔跑速度设置为15 m/min,坡度为 $0^{\circ}$ ,每次8 min,间隔2 min,热打击时间为90 min。于大鼠出舱后检测直肠温度,即Tc值,排除实验期间死亡或 $Tc < 41^{\circ}\text{C}$ 的大鼠,将剩余73只大鼠分为 $41.0\sim 41.9^{\circ}\text{C}$ ( $n=38$ )、 $42.0\sim 42.9^{\circ}\text{C}$ ( $n=26$ )、 $\geq 43.0^{\circ}\text{C}$ ( $n=9$ )3个亚组。正常对照组大鼠饲养于温度( $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ )、湿度( $55\pm 5\%$ )环境中。于大鼠出舱0 h和24 h取股动脉血,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )含量;应用全自动生化分析仪检测血清心肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平;记录热打击组大鼠不同Tc下24 h内MODS发生率和器官累及情况。结果 经热打击处理后0 h,大鼠血清炎性细胞因子和生化指标即较正常对照组明显升高,并呈一定时间依赖性;进一步亚组分析显示,随Tc升高,大鼠炎症反应和器官功能障碍均逐渐加重。与正常对照组比较,热打击后24 h,  $Tc \geq 43.0^{\circ}\text{C}$ 大鼠炎性细胞因子明显升高[IL-1 $\alpha$ (ng/L): $13.56\pm 2.07$ 比 $2.24\pm 0.62$ , IL-1 $\beta$ (ng/L): $17.11\pm 1.90$ 比 $7.40\pm 1.52$ , IL-17(ng/L): $17.00\pm 1.41$ 比 $6.00\pm 1.78$ , TNF- $\alpha$ (ng/L): $16.78\pm 1.79$ 比 $7.27\pm 1.74$ , IFN- $\gamma$ (ng/L): $21.11\pm 2.09$ 比 $10.43\pm 2.31$ ],生化指标亦明显升高[cTnI(ng/L): $50.78\pm 6.67$ 比 $20.53\pm 3.09$ , CK-MB(U/L): $62.89\pm 3.82$ 比 $22.00\pm 3.01$ , SCr( $\mu\text{mol/L}$ ): $149.22\pm 4.35$ 比 $92.53\pm 8.32$ , BUN(nmol/L): $55.22\pm 1.99$ 比 $19.10\pm 2.02$ , ALT(U/L): $388.33\pm 4.97$ 比 $100.23\pm 10.61$ , AST(U/L): $361.22\pm 6.53$ 比 $97.67\pm 10.54$ ,均 $P < 0.01$ ]。热打击组大鼠24 h内MODS发生率为54.79%(40/73);且随大鼠Tc升高,MODS发生率呈逐渐升高趋势,累及器官也逐渐增多[ $41.0\sim 41.9^{\circ}\text{C}$ 、 $42.0\sim 42.9^{\circ}\text{C}$ 、 $\geq 43.0^{\circ}\text{C}$ 组MODS发生率分别为36.84%(14/38)、65.38%(17/26)、100.00%(9/9);以每只大鼠8个器官或系统计算,器官累及率分别为12.17%(37/304)、23.08%(48/208)、48.61%(35/72),均 $P < 0.01$ ]。结论 热打击后大鼠Tc越高,炎症反应越强烈,组织受损越严重,且损伤器官更广泛。

**【关键词】** 大鼠; 核心温度; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 肌钙蛋白; 肌酐; 多器官功能障碍综合征

**基金项目:** 济南军区后勤科研计划项目(JN11L047); 国家临床重点专科建设项目(2011-873)

**Effects of different core temperatures after heat strike on serum inflammatory cytokines and multiple organ dysfunction syndrome in rats** Li Qinghua, Sun Rongqing, Lyu Hongdi, Shen Dexin, Hu Qing, Wang Haiwei, Wang Nannan, Yan Jin, Wang Jing

Department of Intensive Care Unit, the 159th Hospital of PLA, Zhumadian 463008, Henan, China (Li QH, Lyu HD, Hu Q, Wang HW, Wang NN, Yan J, Wang J); Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China (Sun RQ); Department of Pediatrics, the 153rd Hospital of PLA, Zhengzhou 450042, Henan, China (Shen DX)

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of different core temperatures (Tc) after heat strike on serum inflammatory cytokines and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in rat. **Methods** 120 male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal control group ( $n = 30$ ) and heat strike group ( $n = 90$ ). The rats in heat strike group were put into simulated thermal climate animal module after adaptive training. The module temperature was raised to  $39^{\circ}\text{C}$  in 30 minutes with 65% humidity. The rats ran simultaneously at 15 m/min, on the slope of  $0^{\circ}$ , 8 minutes each time, 2 minutes interval, and the heat strike time was 90 minutes. After the rats came out of the module, rectal temperature, which was Tc value, was recorded. The rats died or  $Tc < 41^{\circ}\text{C}$  during the experiment were excluded, the remaining 73 rats were divided into three subgroups:  $41.0\sim 41.9^{\circ}\text{C}$  ( $n = 38$ ),  $42.0\sim 42.9^{\circ}\text{C}$  ( $n = 26$ ), and  $\geq 43.0^{\circ}\text{C}$  ( $n = 9$ ). The rats in the normal control group were reared at temperature of ( $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), and humidity of ( $55\pm 5\%$ ). At 0 hour and

24 hours after the rats came out of the module, femoral artery blood was collected to determine serum interleukins (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The cardiac troponin I (cTnI), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) levels were determined by automatic biochemical analyzer. The incidence of MODS and the number of accumulative organs within 24 hours of the rats in different Tc of heat strike group were compared and analyzed. **Results** The serum inflammatory cytokines and biochemical parameters at 0 hour after heat strike were significant higher than those of the normal control group, and showed a time dependence. Further analysis showed that the inflammatory response and organ dysfunction in rats were increased gradually with the increase in Tc of rats. Compared with the normal control group, at 24 hours after heat strike, inflammatory cytokines in Tc  $\geq 43.0$  °C rats were increased obviously [IL-1 $\alpha$  (ng/L): 13.56  $\pm$  2.07 vs. 2.24  $\pm$  0.62, IL-1 $\beta$  (ng/L): 17.11  $\pm$  1.90 vs. 7.40  $\pm$  1.52, IL-17 (ng/L): 17.00  $\pm$  1.41 vs. 6.00  $\pm$  1.78, TNF- $\alpha$  (ng/L): 16.78  $\pm$  1.79 vs. 7.27  $\pm$  1.74, IFN- $\gamma$  (ng/L): 21.11  $\pm$  2.09 vs. 10.43  $\pm$  2.31], and the biochemical parameters were also increased obviously [cTnI (ng/L): 50.78  $\pm$  6.67 vs. 20.53  $\pm$  3.09, CK-MB (U/L): 62.89  $\pm$  3.82 vs. 22.00  $\pm$  3.01, SCr ( $\mu$ mol/L): 149.22  $\pm$  4.35 vs. 92.53  $\pm$  8.32, BUN (nmol/L): 55.22  $\pm$  1.99 vs. 19.10  $\pm$  2.02, ALT (U/L): 388.33  $\pm$  4.97 vs. 100.23  $\pm$  10.61, AST (U/L): 361.22  $\pm$  6.53 vs. 97.67  $\pm$  10.54, all  $P < 0.01$ ]. The incidence of MODS within 24 hours in the heat strike group was 54.79% (40/73), and the higher the Tc, the higher the incidence of MODS, and the more insulted organs [the incidence of MODS in 41.0-41.9 °C, 42.0-42.9 °C, and  $\geq 43.0$  °C subgroups was 36.84% (14/38), 65.38% (17/26), 100.00% (9/9), and the organ involvement rate was 12.17% (37/304), 23.08% (48/208), and 48.61% (35/72), respectively, when 8 organs or systems were calculated for each rat, both  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** The higher the Tc of heat strike rats, the stronger the inflammatory reaction and the more serious the damage of tissue, and the more extensive damage of the organs.

**【Key words】** Rat; Core temperature; Interleukin; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Troponin; Serum creatinine; Multiple organ dysfunction syndrome

**Fund program:** Ji'nan Military Logistics Science Research Planning Project (JN11L047); National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2011-873)

劳力性热射病 (EHS) 是机体暴露在高温、高湿环境中, 体温迅速升高达 41 °C 以上, 伴中枢神经系统症状的致命性急症, 发病后迅速出现全身炎症反应综合征 (SIRS) 及多器官功能障碍综合征 (MODS), 病情发展迅速, 病情重、病死率高。在基础研究中, 通常以核心温度 (Tc)  $\geq 42$  °C 作为大鼠热射病模型制备成功标准之一<sup>[1-2]</sup>, 但这一标准是否适合大鼠 EHS 模型, 同时不同 Tc, 特别是低于 42 °C 时, 与全身炎症反应和 MODS 是否有关联, 目前还不明确。本研究拟通过观察不同 Tc 与大鼠全身炎症反应和 MODS 的关系, 为 EHS 的救治和防护提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物:** 雄性 SD 大鼠 120 只, 10 ~ 12 月龄, 体重 220 ~ 240 mg, 由郑州大学第一附属医院实验动物中心提供, 动物合格证号: 201700326。饲养于温度 (25  $\pm$  2) °C、湿度 (55  $\pm$  5)%、12 h 明暗交替的动物房内。

**1.2 主要实验试剂及仪器:** 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (武汉博士德生物有限公司及南京建成生物工程研究所), Powlalr 8sp 型生理记录仪 (澳大利亚 Adinstruments 公司), 日立 7600-P 型全自动生化分析仪及配套试剂, 自制环境模拟动物舱。

**1.3 动物分组及适应性训练:** 按随机数字表法将大鼠分为正常对照组 ( $n=30$ ) 和热打击组 ( $n=90$ )。

热打击组大鼠制模前均接受环境模拟动物舱、小动物跑台和直肠热电偶的适应性训练。将大鼠连同鼠笼置于环境模拟动物舱中, 环境温度 27 °C, 湿度 (55  $\pm$  5)%, 每次 8 h, 每日 1 次; 同时将大鼠置于跑台, 设置奔跑速度为 15 m/min, 坡度为 0°, 奔跑时间为 10 min, 每日 1 次。适应性训练持续 2 周, 期间自由进食、水。正常对照组大鼠不进行任何形式训练。

**1.4 热打击:** 热打击前将环境模拟动物舱预热至 30 °C, 将大鼠置于舱内, 并在 30 min 内将温度升至 39 °C、湿度 65%; 之后, 大鼠开始进行跑台运动, 奔跑速度设置为 15 m/min, 坡度为 0°, 每次 8 min, 间隔 2 min, 热打击时间为 90 min。正常对照组始终饲养于温度 (25  $\pm$  2) °C、湿度 (55  $\pm$  5)% 环境中, 自由进食、水。

本实验中动物处置方法均符合动物伦理学标准, 并经解放军第一五九医院医学伦理委员会审批 (审批号: 20150011)。

**1.5 直肠温度监测:** 热打击大鼠出舱后立即采用生理记录仪的热电偶测量其直肠温度, 即 Tc, 然后饲养于温度 (25  $\pm$  2) °C、湿度 (55  $\pm$  5)% 环境中, 自由进食、水。排除实验期间死亡或 Tc  $< 41$  °C 大鼠, 最终纳入 73 只大鼠。根据 Tc 将大鼠分为 41.0 ~ 41.9 °C ( $n=38$ )、42.0 ~ 42.9 °C ( $n=26$ ) 和  $\geq 43.0$  °C ( $n=9$ ) 3 个亚组。

**1.6 检测指标及方法:**热打击组于大鼠出舱0 h和24 h取股动脉血2 mL,采用ELISA法检测血清白细胞介素(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )的含量。应用日立7600-P型全自动生化分析仪检测血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平。所有实验操作均严格按照说明书进行。正常对照组仅于出舱后检测上述指标,方法同热打击组。

**1.7 MODS判定标准:**参照MODS实验诊断标准,根据MODS临床定义,动物致伤24 h后出现2个或2个以上器官功能障碍或衰竭方可诊断为MODS。在受累器官待查项目中,ALT $\geq$ 3倍对照值、SCr $\geq$ 3倍对照值、心动过速 $>$ 2倍对照值和CK-MB $\geq$ 2倍对照值为大鼠各器官功能衰竭的标志<sup>[3]</sup>。

**1.8 统计学分析:**应用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用单因素方差分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 炎性细胞因子(表1~2):**热打击处理后,大鼠炎症反应随时间延长逐渐加重,炎性细胞因子释放累积量逐渐增加(均 $P<0.01$ );进一步亚组分析显示,随大鼠Tc升高,炎症反应逐渐加重,炎性细胞因子释放呈逐渐增加趋势(均 $P<0.05$ )。

**2.2 生理功能(表3~4):**热打击处理后,大鼠各器官功能障碍随时间延长逐渐加重,生理功能指标逐渐升高(均 $P<0.01$ );进一步亚组分析显示,随大鼠Tc升高,各器官功能障碍呈逐渐加重趋势,生理功能指标也逐渐升高(均 $P<0.01$ )。

表1 热打击后各时间点大鼠炎性细胞因子的变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间点	动物数(只)	IL-1 $\alpha$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-17(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IFN- $\gamma$ (ng/L)
正常对照组		30	2.24 $\pm$ 0.62	7.40 $\pm$ 1.52	6.00 $\pm$ 1.78	7.27 $\pm$ 1.74	10.43 $\pm$ 2.31
热打击组	0 h	73	6.48 $\pm$ 1.72 <sup>a</sup>	10.68 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>	9.47 $\pm$ 1.99 <sup>a</sup>	10.56 $\pm$ 1.93 <sup>a</sup>	13.49 $\pm$ 2.17 <sup>a</sup>
	24 h	73	11.30 $\pm$ 2.34 <sup>ab</sup>	15.03 $\pm$ 2.10 <sup>ab</sup>	14.68 $\pm$ 2.28 <sup>ab</sup>	14.86 $\pm$ 1.81 <sup>ab</sup>	18.48 $\pm$ 2.32 <sup>ab</sup>
F值			272.326	183.169	217.731	207.043	164.665
P值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:IL-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、-17为白细胞介素-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、-17, TNF- $\alpha$ 为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 为 $\gamma$ -干扰素;与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与本组0 h比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

表2 热打击后不同Tc大鼠各时间点炎性细胞因子的变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间点	动物数(只)	IL-1 $\alpha$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-17(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IFN- $\gamma$ (ng/L)
正常对照组		30	2.24 $\pm$ 0.62	7.40 $\pm$ 1.52	6.00 $\pm$ 1.78	7.27 $\pm$ 1.74	10.43 $\pm$ 2.31
Tc 41.0~41.9 $^{\circ}$ C组	0 h	38	5.66 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	9.97 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>	8.55 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>	9.84 $\pm$ 1.69 <sup>a</sup>	12.68 $\pm$ 1.96 <sup>a</sup>
	24 h	38	10.50 $\pm$ 2.11 <sup>ab</sup>	14.29 $\pm$ 2.08 <sup>ab</sup>	13.84 $\pm$ 2.15 <sup>ab</sup>	14.18 $\pm$ 1.61 <sup>ab</sup>	17.58 $\pm$ 1.81 <sup>ab</sup>
Tc 42.0~42.9 $^{\circ}$ C组	0 h	26	6.88 $\pm$ 1.31 <sup>ac</sup>	11.04 $\pm$ 1.73 <sup>ad</sup>	9.88 $\pm$ 1.45 <sup>ad</sup>	10.92 $\pm$ 1.76 <sup>ac</sup>	13.88 $\pm$ 2.03 <sup>ac</sup>
	24 h	26	11.69 $\pm$ 2.17 <sup>abd</sup>	15.38 $\pm$ 1.63 <sup>abd</sup>	15.12 $\pm$ 2.08 <sup>abc</sup>	15.19 $\pm$ 1.55 <sup>abd</sup>	18.88 $\pm$ 2.30 <sup>abc</sup>
Tc $\geq$ 43.0 $^{\circ}$ C组	0 h	9	8.78 $\pm$ 1.56 <sup>ace</sup>	12.67 $\pm$ 1.87 <sup>acf</sup>	12.11 $\pm$ 2.60 <sup>ace</sup>	12.56 $\pm$ 1.81 <sup>acf</sup>	15.78 $\pm$ 1.48 <sup>ace</sup>
	24 h	9	13.56 $\pm$ 2.07 <sup>abcf</sup>	17.11 $\pm$ 1.90 <sup>abcf</sup>	17.00 $\pm$ 1.41 <sup>abce</sup>	16.78 $\pm$ 1.79 <sup>abce</sup>	21.11 $\pm$ 2.09 <sup>abce</sup>
F值			61.414	45.544	68.364	56.476	54.897
P值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:Tc为核心温度,IL-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、-17为白细胞介素-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、-17, TNF- $\alpha$ 为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 为 $\gamma$ -干扰素;与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与本组0 h比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与Tc 41.0~41.9 $^{\circ}$ C组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ ,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;与Tc 42.0~42.9 $^{\circ}$ C组同期比较,<sup>e</sup> $P<0.01$ ,<sup>f</sup> $P<0.05$

表3 热打击后各时间点大鼠生理功能指标的变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间点	动物数(只)	cTnI(ng/L)	CK-MB(U/L)	SCr( $\mu$ mol/L)	BUN(nmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组		30	20.53 $\pm$ 3.09	22.00 $\pm$ 3.01	92.53 $\pm$ 8.32	19.10 $\pm$ 2.02	100.23 $\pm$ 10.61	97.67 $\pm$ 10.54
热打击组	0 h	73	31.08 $\pm$ 4.22 <sup>a</sup>	32.44 $\pm$ 3.01 <sup>a</sup>	119.60 $\pm$ 7.77 <sup>a</sup>	33.18 $\pm$ 4.93 <sup>a</sup>	184.62 $\pm$ 40.00 <sup>a</sup>	173.21 $\pm$ 39.76 <sup>a</sup>
	24 h	73	42.74 $\pm$ 5.64 <sup>ab</sup>	50.33 $\pm$ 6.85 <sup>ab</sup>	140.33 $\pm$ 6.43 <sup>ab</sup>	49.27 $\pm$ 5.09 <sup>ab</sup>	342.10 $\pm$ 27.61 <sup>ab</sup>	313.58 $\pm$ 35.99 <sup>ab</sup>
F值			261.215	177.426	468.802	501.040	782.174	513.020
P值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:cTnI为心肌肌钙蛋白I, CK-MB为肌酸激酶同工酶, SCr为血肌酐, BUN为尿素氮, ALT为丙氨酸转氨酶, AST为天冬氨酸转氨酶;与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与本组0 h比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

表4 热打击后不同 Tc 大鼠各时间点生理功能指标的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	动物数 (只)	cTnI (ng/L)	CK-MB (U/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	BUN (nmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
正常对照组		30	20.53 ± 3.09	22.00 ± 3.01	92.53 ± 8.32	19.10 ± 2.02	100.23 ± 10.61	97.67 ± 10.54
Tc 41.0 ~ 41.9 °C组	0 h	38	29.18 ± 3.82 <sup>a</sup>	39.53 ± 4.56 <sup>a</sup>	115.68 ± 6.01 <sup>a</sup>	29.82 ± 2.74 <sup>a</sup>	152.58 ± 8.69 <sup>a</sup>	141.53 ± 5.54 <sup>a</sup>
	24 h	38	40.32 ± 4.63 <sup>ab</sup>	54.76 ± 3.14 <sup>ab</sup>	136.53 ± 4.19 <sup>ab</sup>	45.97 ± 4.19 <sup>ab</sup>	321.05 ± 12.45 <sup>ab</sup>	284.26 ± 22.53 <sup>ab</sup>
Tc 42.0 ~ 42.9 °C组	0 h	26	32.00 ± 3.14 <sup>ac</sup>	42.38 ± 4.79 <sup>ad</sup>	122.00 ± 7.51 <sup>ac</sup>	35.04 ± 2.69 <sup>ad</sup>	206.81 ± 12.41 <sup>ac</sup>	195.31 ± 25.47 <sup>ac</sup>
	24 h	26	43.50 ± 3.61 <sup>abc</sup>	58.69 ± 4.99 <sup>abd</sup>	142.81 ± 5.50 <sup>abc</sup>	52.04 ± 3.18 <sup>abd</sup>	356.85 ± 16.99 <sup>abc</sup>	339.85 ± 11.15 <sup>abc</sup>
Tc ≥ 43.0 °C组	0 h	9	36.44 ± 3.13 <sup>ace</sup>	48.11 ± 6.88 <sup>acf</sup>	129.22 ± 1.86 <sup>ace</sup>	42.00 ± 3.00 <sup>acf</sup>	255.78 ± 37.36 <sup>acf</sup>	243.11 ± 14.38 <sup>ace</sup>
	24 h	9	50.78 ± 6.67 <sup>abcf</sup>	62.89 ± 3.82 <sup>abcf</sup>	149.22 ± 4.35 <sup>abce</sup>	55.22 ± 1.99 <sup>abcf</sup>	388.33 ± 4.97 <sup>abce</sup>	361.22 ± 6.53 <sup>abce</sup>
F 值			74.217	98.766	120.625	221.672	944.392	600.699
P 值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: Tc 为核心温度, cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, SCr 为血肌酐, BUN 为尿素氮, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶; 与正常对照组比较, <sup>a</sup>P < 0.01; 与本组 0 h 比较, <sup>b</sup>P < 0.01; 与 Tc 41.0 ~ 41.9 °C 组同期比较, <sup>c</sup>P < 0.01, <sup>d</sup>P < 0.05; 与 Tc 42.0 ~ 42.9 °C 组同期比较, <sup>e</sup>P < 0.01, <sup>f</sup>P < 0.05

2.3 MODS 发生情况(表 5): 73 只接受热打击处理的大鼠中, 24 h 内发生 MODS 40 只, 发生率为 54.79%; 且随大鼠 Tc 升高, MODS 发生率呈逐渐升高趋势(P < 0.01)。每只大鼠以 8 个器官或系统计算, 分析结果显示, Tc 越高, 累及器官越多(P < 0.01)。

表5 热打击后不同 Tc 大鼠 24 h 内 MODS 发生率和器官累及情况比较

组别	动物数 (只)	MODS 发生率 [% (只)]	器官累及情况	
			器官总数 (个)	器官累及率 [% (个)]
Tc 41.0 ~ 41.9 °C组	38	36.84 (14)	304	12.17 (37)
Tc 42.0 ~ 42.9 °C组	26	65.38 (17) <sup>a</sup>	208	23.08 (48) <sup>b</sup>
Tc ≥ 43.0 °C组	9	100.00 (9) <sup>bc</sup>	72	48.61 (35) <sup>bc</sup>
$\chi^2$ 值		13.546		48.614
P 值		0.001		0.000

注: Tc 为核心温度, MODS 为多器官功能障碍综合征; 每只大鼠以 8 个器官或系统计算; 与 Tc 41.0 ~ 41.9 °C 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05, <sup>b</sup>P < 0.01; 与 Tc 42.0 ~ 42.9 °C 组比较, <sup>c</sup>P < 0.01

### 3 讨论

EHS 是由机体运动产热增加、散热能力受损所致。在高温、高湿环境下, 当运动产热超出负荷, 骤升的体温直接损伤组织及血管内皮细胞, 广泛性肌损伤、体液缺失、蓄积的代谢物, 以及休克时无氧代谢激活了体内自损性炎症反应, 释放过量的细胞因子和炎性介质。过量的细胞因子作用于内皮并导致局部缺血和血栓形成。炎性细胞被激活后可上调黏附分子、一氧化氮(NO)和氧自由基等损伤组织, 加重 SIRS 的“瀑布效应”。剧烈运动时, 局部组织缺血缺氧程度加剧, 导致局灶性微损伤, 进而引起 IL-1 $\beta$  表达增加。剧烈运动也可以诱导肠黏膜通透性增加, 进而导致内毒素血症。热打击和剧烈运动双重因素可诱导及加重 SIRS<sup>[4]</sup>, 最终引起机体 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  分泌增多<sup>[5]</sup>。有研究表明, 热打击后体内

IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  均显著升高<sup>[6]</sup>。IL-17 为 ILs 家族成员, 是一种强大的前炎性因子和炎症反应的微调因子, IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子升高, 意味着 IL-17 相对升高。辅助性 T 细胞 1(Th1) 主要分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等, TNF- $\alpha$  分泌增加, 意味着 IFN- $\gamma$  分泌也相对增加。随着 Tc 升高, 大量炎性细胞浸润和激活, 免疫应答过程进一步强烈, 激活炎性细胞, 上调黏附分子、NO 和氧自由基等, 导致组织损害程度加重, SIRS “瀑布效应” 进一步加重。本研究显示, 热打击组大鼠血清 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  含量于出舱 0 h 即均较正常对照组显著升高, 并呈一定时间依赖性, 且随大鼠 Tc 升高, 各炎性因子水平呈逐渐升高趋势。

EHS 导致 MODS 的发病机制尚不完全清楚, 可能与高热的程度、过度炎症反应等有关<sup>[7-8]</sup>。当心肌细胞受 EHS 损伤时, 游离的 cTnI、CK-MB 透过细胞壁进入血液, 使血清 cTnI、CK-MB 水平升高。判断肾组织受损情况的常用检测方法是肾功能检查, 常用指标为 SCr 和 BUN, 二者同时升高提示肾组织损伤<sup>[9]</sup>。转氨酶在肝细胞损伤时可大量释放入血, 故 ALT、AST 是衡量肝细胞损伤最常用的指标。过量释放的细胞因子加重了 SIRS “瀑布效应”, 继而累及中枢神经系统、肾脏、心血管、血液、肝脏、呼吸、肌肉等多个器官或系统, 进一步发展为 MODS<sup>[10]</sup>。有研究表明, IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  过度的全身性释放能促进有害性级联反应, 导致组织损伤和器官功能不全<sup>[11]</sup>。反之, 机体释放细胞因子的数量相对减少, 炎性介质对心、肝、肾等功能的损害相对减轻。Tc 越高, 机体代谢率增加越显著, 出现高代谢状态, 且外源性营养物质不能阻止其自身消耗, 机体组织缺血缺氧程度加重, 导致组织受损

程度增加,使器官功能障碍速度加快,且损伤器官更广泛。本研究结果显示,热打击组大鼠出舱0 h各项生理功能指标即较正常对照组明显升高;且随大鼠Tc升高,不但血清cTnI、CK-MB、Cr、BUN、ALT、AST水平逐渐增加,而且MODS发生率逐渐升高,累及器官也逐渐增多。

综上,本研究结果提示,热打击可造成大鼠发生强烈的炎症反应,导致组织损伤和器官功能不全,并呈一定时间依赖性;且Tc越高,炎症反应和器官功能障碍越严重。希望本研究结果能为针对不同入院时间及体温的EHS患者进行病情评估、预后判断提供理论依据。

### 参考文献

- [1] 王洪萍, 莎宁, 秦秀菊, 等. 热射病的发病学特点及流行病学进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 702-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.018.
- [2] 李玉堂, 郭春文, 刘辉, 等. 低分子肝素钠与普通肝素钠治疗劳力性热射病非显性弥散性血管内凝血的比较研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 649-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.006.
- [3] 胡森, 盛志勇, 薛立波, 等. 多器官功能障碍综合征动物模型的系列研究 [J]. 解放军医学杂志, 1996, 21 (1): 5-9.
- [4] 耿焱, 苏磊, 彭娜, 等. 劳力型与经典型热射病大鼠急性肺损伤的病理特点及时程变化比较 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41 (7): 550-554. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2016.07.06.
- [5] Biedenkapp JC, Leon LR. Increased cytokine and chemokine gene expression in the CNS of mice during heat stroke recovery [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 305 (9): R978-986. DOI: 10.1152/ajpregu.00011.2013.
- [6] 元智昊, 闫红, 李玉堂, 等. 实验室指标对劳力性热射病预后判断价值比较 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22 (5): 89-91. DOI: 10.11876/mimt201605033.
- [7] 叶君, 莫伟明, 陈燕, 等. 热射病患者各器官功能指标实验室检测结果分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 658-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.008.
- [8] 苗利辉, 宋青, 刘辉, 等. 热射病患者胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 635-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.003.
- [9] 黄雅雯. 不同强度运动对篮球专选男大学生外周血内心肌损伤相关标志物的影响 [J]. 四川医学, 2011, 32 (7): 1011-1013. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2011.07.013.
- [10] 赵洪庆, 韩远山, 杜青, 等. 不同时间点不同应激方法致大鼠焦虑样行为的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.01.005.
- [11] 王小荣, 李琳琳, 牛春雨, 等. 全身炎症反应综合征防治研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (13): 2899-2902. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.13.123.

(收稿日期: 2018-03-19)

## • 科研新闻速递 •

### 骨髓性自体造血干细胞移植可改善硬皮病患者远期预后

目前,弥漫性皮肤系统性硬化症(硬皮病)的治疗效果尚不理想。近期有学者进行了一项研究,旨在比较骨髓CD34<sup>+</sup>选择性自体造血干细胞移植与环磷酰胺免疫抑制治疗对硬皮病的疗效。研究对象为成年重度硬皮病患者,其中36例接受骨髓性自体造血干细胞移植,39例接受环磷酰胺治疗。主要评价指标为54个月后的综合评分,包括死亡、无不良事件生存(不良事件包括呼吸衰竭、肾功能衰竭或心力衰竭)、肺活量、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、改良Rodnan皮肤评分。结果显示:治疗54个月后,骨髓性自体造血干细胞移植组患者的综合评分明显优于环磷酰胺组,在1404项配对比较中,两组占优势的评分分别为67%和33%,差异有统计学意义( $P=0.01$ )。在接受1次骨髓性自体造血干细胞移植或完成9个疗程环磷酰胺治疗的患者中,骨髓性自体造血干细胞移植组54个月内患者无不良事件存活率明显高于环磷酰胺组(79%比50%, $P=0.02$ ),72个月内患者无不良事件存活率和总体存活率均明显高于环磷酰胺组(无不良事件存活率:74%比47%, $P=0.03$ ;总体存活率:86%比51%, $P=0.02$ ),54个月内患者进行抗风湿治疗的比例也明显低于环磷酰胺组(9%比44%, $P=0.001$ )。研究人员据此得出结论:骨髓性自体造血干细胞移植可改善硬皮病患者的远期预后,表现为无不良事件生存以及总生存期延长。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2018, 378 (1): 35-47