

- equipment type and operator's training[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148475. DOI:10.1371/journal.pone.0148475.
- [36] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update[J]. Neonatology, 2019, 115(4): 432-450. DOI:10.1159/000499361.
- [37] Tingay DG, Pereira-Fantini PM, Oakley R, et al. Gradual aeration at birth is more lung protective than a sustained inflation in preterm lambs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 608-616. DOI:10.1164/rccm.201807-1397oc.
- [38] O'Donnell CP, Bruschetti M, Davis PG, et al. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(7): CD004953. DOI:10.1002/14651858.cd004953.pub2.
- [39] Lista G, La Verde PA, Castoldi F. Sustained inflation and its role in the delivery room management of preterm infants[J]. Neonatology, 2016, 109(4): 366-368. DOI:10.1159/000444899.

(收稿日期: 2020-05-16)

(本文编辑: 郑辛甜)

重症中暑免疫功能障碍的研究进展

洪欣欣¹ 刘喆滢² 高经华^{2,3} 刘志锋²

¹ 广州中医药大学第四临床医学院 510000; ² 南部战区总医院重症医学科, 广州 510000; ³ 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510000

通信作者: 刘志锋, Email: zhifengliu7797@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(81571940, 81741125); 军队后勤医学科研项目(CWH17L020, 17CXZ008, 18CXZ030)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.01.026

重症中暑(severe heat stroke, SHS)是高温条件下出现体温升高超过40℃与中枢神经系统功能障碍的一种危重疾病^[1],是中暑最严重的一类,对健康影响最大。据报道,在2003年欧洲的热浪期间,高温造成约30 000人死亡^[2]。中暑后即便采取快速降温使体温降至正常,患者仍可出现严重感染、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)以及多脏器功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等并发症,甚至死亡。

炎症、免疫和凝血功能障碍被认为是重症中暑由热应激发展到MODS的“第二关键点”理论的核心机制。其中,重症中暑免疫功能障碍被认为除了参与由热刺激和肠损伤引起的病原体入侵继发全身感染外,还涉及到全身脏器损害和不良预后,但目前关于中暑免疫功能的变化尚未有系统阐述。免疫系统作为机体应激最敏锐的监视者,与炎症、凝血具有交互作用,其在重症中暑过程中的作用尚未清晰。近年来,随着全球环境温度的升高与热浪的频发,中暑的发病率和病死率也有逐年上升的趋势,也越来越受到相关领域的关注。在最新的指南与综述中^[3],对于中暑过程中免疫功能的变化尚未有系统的描述,反映了目前对于中暑免疫方面认识的不足。本文即对近年来热应激到重症中暑生理病理不同阶段中免疫功能的变化,包括免疫细胞、免疫介质等研究进行综述,从而为更全面地认识重症中暑发病机制以及其治疗和预后判断提供参考。

1 固有免疫细胞

1.1 中性粒细胞

最早科学家们采取不同温度温水浸浴人体,使体温被动地升高,以研究生理范围内的热应激状态,发现核心体温升高超过39.0℃可出现循环白细胞数量升高,且主要表现为中性粒细胞的显著升高。随着科学家们对免疫研究的深入,Bouchama等^[4]分析了中暑患者的循环白细胞分布,也同样发现患者外周血中性粒细胞、NK细胞和单核细胞数量增加。高热相关白细胞增多被认为与心输出量增加、血浆儿茶酚胺的升高以及皮质醇的分泌相关,并且可影响中性粒细胞循环中分布。外周血中性粒细胞表面标志物CD11b在缺氧、炎症、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等作用下短时间内可呈现高表达^[5]。当机体抵御微生物病原体入侵或非感染性损伤时,CD11b/CD18水平会因趋化因子刺激、吞噬细胞脱颗粒而上调,促进中性粒细胞的跨内皮迁移^[5],可能参与重症中暑高热下中性粒细胞功能增强的机制。

1.2 单核巨噬细胞

研究表明,热应激可以激活抗原呈递细胞中的病原体识别受体,而巨噬细胞在先天免疫中起主要作用,主要通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别并响应来自炎症部位的温度升高和危险信号,最终导致热

休克蛋白、抗菌产物以及细胞因子的产生,从而发挥其作用^[6-7]。热应激诱导 PRR 上调可增强对入侵病原体反应的能力^[6],并激活对 LPS 特异的多种 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 复合物在巨噬细胞上的表达,触发诱导炎症基因以及细胞因子的释放。在功能上,暴露于热应激的巨噬细胞通过吞噬体的快速成熟而具备更强的吞噬作用和杀菌能力^[8]。此外,热应激可增加巨噬细胞的细胞外陷阱和导管素的形成并且使白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的水平升高^[8]。以上研究证明了热应激诱导巨噬细胞产生先天免疫应答。

单核细胞在炎症和宿主防御中起重要作用。当暴露于病原体时,单核细胞分化成巨噬细胞并产生促炎细胞因子和趋化因子,这对于募集其他淋巴细胞以增强免疫应答至关重要。单核/巨噬细胞还起抗原呈递的作用,并在启动获得性免疫应答中发挥重要功能。一般在被动热应激下单核细胞数量不变或稍有上升。研究发现,单核细胞功能似乎不受 37~39℃ 范围内温度短暂升高 (2 h 内) 的影响,在 40℃ 的作用下,长时间 (24 h) 的孵育则会使单核细胞中细胞因子的产生减少^[9],热应激下单核细胞计数和功能的变化很大程度取决于温度升高的幅度以及热暴露持续时间。Umamura 等^[10]发现,骨髓来源的单核细胞移植的大鼠热打击模型在热暴露后 3、6 和 12 h 血清促炎介质水平出现被显著抑制,包括 TNF- α 、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和组蛋白 H3。此外还发现这类大鼠较对照组 7 d 生存率显著提高 (83.3% vs 41.7%),并且肺泡间隔水肿和血管内皮损伤形态学改变明显改善,说明骨髓来源单核细胞可能在重症中暑免疫功能障碍中具有保护作用,为重症中暑潜在治疗方法提供新的思路。

1.3 Kupffer 细胞 (Kupffer cells, KCs)

肝损伤是重症中暑的重要并发症之一, KCs 是肝脏中的常驻巨噬细胞,占体内巨噬细胞的 80%~90%,是肝内细胞因子的主要来源,并且参与肝脏以及血液中免疫复合物和肠道细菌产物的吞噬与清除,特别是肠源性内毒素。在正常条件下, KCs 通过吞噬作用与细胞因子的释放阻止内毒素血症的发生。在 40℃ 的热打击下, KCs 的吞噬功能显著被抑制,并且动物血清内毒素浓度随着时间延长持续上升,并伴随着多种细胞因子水平的上升,包括 IL-1 β 、IL-6、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 和趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammation protein-1 α , MIP-1 α)。抑制 MIP-1 α 的表达可显著降低炎症因子水平,并且热打击可升高 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的磷酸化水平,抑制 JNK 通路,增强 KCs 的吞噬功能并降低细胞因子的释放^[11],表明 JNK

通路参与 KCs 的功能,导致 KCs 吞噬功能的下降与体内内毒素水平的升高。

1.4 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中主要的免疫细胞,可以作为大脑中的巨噬细胞发挥作用。在严重的神经病理学条件下,小胶质细胞可以被激活并分泌促炎细胞因子和神经毒性介质,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS),它们会引起神经炎症并加重脑疾病的进展。在热打击动物模型中已发现大脑皮质、海马和脑垂体中的小胶质细胞被活化,并且 Biedenkapp 和 Leon^[12]发现,小胶质细胞活化标志物的表达与中暑小鼠细胞因子和趋化因子的表达一致,表明小胶质细胞可能在中暑中枢神经系统中发挥关键的免疫调节作用。但在下丘脑小胶质细胞的单细胞转录分析中没有发现关键基因的显著变化^[13],这可能是由于目前小胶质细胞的成熟标志物,如 TNF- α 、MIP-1 α 和 CD11b,也属于炎症相关基因,其表达水平可能受热应激调节,但仍需要更深入的研究,以进一步阐明。

1.5 树突状细胞 (dendritic cell, DC)

轻度热应激有增强 DC 的抗原摄取、活化、迁移、成熟,增加细胞因子表达与释放,并刺激 T 细胞活化的作用^[14]。在肿瘤治疗研究中,人类单核细胞衍生 DC 在长期热刺激 (40℃, 24 h) 和短期重复热刺激 (41~41.5℃, 15~30 min) 下可刺激 DC 的分化和 (或) DC 成熟标志物 (CD80、CD83、CD86) 的表达,增加细胞因子的释放,进而激活初始幼稚 CD8⁺ T 细胞^[15],提示热刺激可能增强 DC 的功能,但目前其在重症中暑领域方面的功能变化则尚未见报道。

2 获得性免疫应答细胞

2.1 T 淋巴细胞

T 细胞是一群复杂的异质性细胞群体,按其在免疫应答中的功能不同,可将 T 细胞分为 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell)、CD4⁺ 辅助性 T 细胞 (T helper cell) 和 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Tregs)。根据 Bouchama 等^[4]的两项中暑患者外周血细胞分布的研究,在核心温度为 41.4℃ 的患者外周血中,淋巴细胞增多主要是由于 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的增加,且 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例下降。他们进一步分析核心温度为 42.3℃ 的重症中暑患者外周血淋巴细胞亚群,同样发现重症中暑患者较对照组和热应激对照组可观察到 CD3⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞数量下降,而 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比和 NK 细胞数量上升^[16]。在热应激对照组中则观察到淋巴细胞亚群的轻度变化,表明淋巴细胞亚群对热应激的反应具有连续性。而在另一项研究中,运动性热损伤的新兵 (平均核心温度

40.4℃, 中枢神经系统损伤较轻)与热应激对照组新兵相比(平均核心温度 38.6℃),凝集素刺激的淋巴细胞反应早期激活标志物 CD69 持续下降 24 h^[17]。另外,核心温度变化的反应是在新兵仅进行短时间运动后观察到的,这表明运动性热损伤可以在相对短暂的运动期间发生,热刺激与运动可以引起淋巴细胞的数量及亚群分布的变化。在慢性热刺激猪动物模型中(39℃, 4 h/d, 10 d),也发现脾脏与小肠 CD3⁺T 淋巴细胞的数量显著增加,CD4⁺T 淋巴细胞与 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例也相应上升^[18]。在大鼠热应激模型中,肠系膜淋巴结 CD3⁺T 细胞与 CD4⁺T 细胞数量显著下降,而 CD8⁺T 细胞数量则显著上升^[19]。总之,T 淋巴细胞的数量及功能的变化,在不同的热应激模型存在不同的反应,同样可能与热暴露的时间与程度有关。

Tregs 具有维持自身免疫耐受和预防自身免疫性疾病作用。Tregs 的消耗也被认为与早期脓毒症的不良预后有关。Hu 等^[20]发现热应激小鼠模型脾脏中的 Tregs 在热暴露后复温 0、24 和 72 h 均出现显著下降,表明热应激可消耗部分 Tregs。此外,Tregs 抑制功能性表面分子(CTLA4、CD39 和 CD73)的表达水平以及抑制性细胞因子白介素-35(interleukin-35, IL-35)、IL-10 和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的产生降低,从而减弱 Tregs 的免疫抑制能力。Tregs 对 CD4⁺T 细胞增殖的影响可能加重全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome, SIRS)的发生,提示 Tregs 可能是重症中暑合并感染早期干预的一个治疗靶点。

2.2 B 淋巴细胞与 NK 细胞

CD19 是 B 细胞重要的膜抗原之一,是所有 B 细胞共有的表面标志,对 B 细胞功能有正性调节作用,可促进细胞增殖,异常表达则可导致 B 细胞相关性疾病。姜婧等^[21]通过检测沙漠干热环境下的中暑大鼠外周血的免疫功能标志物,发现在干热条件不同剂量的姜黄素在早期(50 min)、中期(100 min)处理对 CD19 均有显著正向调节作用,其可通过抑制过度激活的中性粒细胞粘附分子 CD11b 表达,显著提高 CD19 表达,提示姜黄素可能具有改善中暑大鼠免疫功能的作用。NK 细胞的数量已知在热刺激后可出现轻微上升,其功能的变化尚未见报道。

3 免疫介质的变化

3.1 细胞因子

细胞因子是应激、感染和炎症急性期反应重要的调节器。基于循环中这类蛋白质的高水平与重症中暑发病率和病死率相关的数据显示,中暑发生或者在降温后短时间内,循环中 IL-1α、IL-1β、IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra, 一种天

然的 IL-1 的受体拮抗剂)、IL-6、可溶性 IL-6 受体、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10、白介素-12(interleukin-12, IL-12)、IFN-γ、TNF-α 和可溶性 TNF 受体的浓度增加^[22-23]。Leon 等^[22]通过腹膜内植入的无线电测量装置,检测热打击下不同小鼠核心温度时细胞因子的变化,发现白细胞介素-12p40(interleukin-12p40, IL-12p40)是中心体温最大值时(42.7℃)唯一显著升高的细胞因子。在低体温期观察到血清及组织细胞因子水平显著升高,包括 IL-1β、IL-6 和 IL-10,并且与重症中暑严重程度呈正相关。然而,其中的因果关系尚未明确,但低温已被证明会加剧其他模型的细胞因子的产生。而另一项研究则发现在细胞因子中,IL-6、INF-γ 和 IL-2 受体与简化急性生理学评分(simplified acute physiology score II, SAPS II)呈正相关^[24]。且有研究报道,在中暑小鼠模型中血清 IL-1β、IL-10 和 IL-12p40 的水平与肠道损伤评分显著相关,并且肠道损伤与 IL-12p40 水平之间存在显著的线性负相关^[25]。此外,血清单核细胞趋化蛋白-1 与 SAPS II 呈正相关,也可作为中暑的疾病严重程度的预后指标。

3.2 Toll 样受体与 NF-κB

Toll 样受体在先天性和获得性免疫应答的激活中起重要作用,主要表达于抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),包括巨噬细胞、单核细胞、DCs 和 B 细胞,参与免疫细胞的活化、DCs 的成熟和细胞因子的产生。热应激诱导的 PRR 上调可增强对入侵病原体的反应,并激活对细菌 LPS 特异的多种 Toll 样受体复合物在巨噬细胞上表达,触发诱导炎症基因以及细胞因子的释放。到目前为止,已经确定了 TLR 家族的 11 个成员和它们识别的配体。TLR4 信号通路已被证实可在重症中暑中被激活^[6,26],参与炎症和组织损伤,并在细胞存活中起关键作用。TLR4 信号通路均可导致 NF-κB 的激活,这在调控炎症基因的表达中起着关键作用。转录因子 NF-κB 是一种主要调节因子,是热诱导免疫激活的关键因子。业已证实,大鼠受热应激后肝脏中 NF-κB 通路可被激活^[27]。

3.3 高迁移率组蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB 1)

Dehbi 等^[26]通过研究 TLR4 缺陷型突变小鼠中暑期间全身性炎症的标志物发现, HMGB 1 在早期被释放到循环中并且在 24 h 内持续升高。HMGB 1 的释放早于 IL-1β 与 IL-6,可能在其上游激活炎症反应;另一方面,通过结合 A Box 特异性抑制 HMGB1 的活性可保护突变小鼠抵抗热应激免于致死,这些研究结果均表明 HMGB 1 是 TLR4 信号缺陷个体存在的炎症、组织损伤和中暑致死性的早期调节器^[26]。此外,有研究报道血栓调节蛋白可改善热应激诱导

的急性炎症大鼠模型中各个器官的损伤,降低炎症标志物的水平^[28]。Geng 等^[29]发现 HMGB 1 可通过 TLR4 和晚期糖基化终产物 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 信号受体介导炎性小体活化,导致 IL-1 β 活化与肝细胞焦亡,参与重症中暑后肝损伤的发生发展。HMGB 1 在对热应激的宿主反应中的作用仍有待阐明。

3.4 热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs)

HSPs 是一类高度保守的具有分子伴侣功能的热应激蛋白。多项研究表明, HSPs 可反映中暑的严重程度,并在热刺激模型中具有保护作用^[30-31]。Hoekstra 等^[32]发现在温度较低 (38.5 $^{\circ}$ C) 时,对全血单核细胞 HSP72 的影响较小;在 40.0 $^{\circ}$ C 下,内源性 HSP72 的表达则出现显著增加,予胞外 HSP72 孵育可减少单核细胞内源性 HSP72 表达,表明 HSP72 虽然作为先天免疫的危险信号,同时负向调控胞内 HSP72 的表达,其调控机制尚未明确。HSP72 过表达对热耐受性的发展和热诱导的下丘脑缺血和氧化损伤的保护至关重要^[33]。Lee 等^[34]发现在热习服 (3 d) 后,单核细胞 HSP72 对缺氧运动的反应减弱,表明 HSP72 的基础储备增加可介导改善的热耐受性和应对缺氧损伤的能力。Lam 等^[35]使用可溶性鸟苷酸环化酶的活化剂 (YC-1) 或槲皮素 (HSP72 抑制剂) 干预中暑大鼠,发现 YC-1 可以通过诱导肝脏中 HSP70 过度表达来改善其生存。虽然 HSP72 普遍被认为具有保护作用,但外源性的 HSP72 也有负向调控单核细胞胞内 HSP72 表达的作用。HSP72 作为先天免疫的危险信号,其在重症中暑中的作用仍有待进一步研究。

3.5 其他免疫介质

组蛋白是高度保守的带正电荷的核蛋白,是作为染色质的基本结构单元。研究表明,其可从受损和活化的免疫系统细胞 (如中性粒细胞和肥大细胞) 和中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 渗漏到细胞外空间,具有毒性、促炎和促血栓形成的特性^[36]。Bruchim 等^[37]发现在重症中暑犬模型中,血清组蛋白的水平与中暑的严重程度呈正相关,并且与其他生物标志物的变化具有一致性,表明组蛋白参与了中暑期间的炎症、氧化、凝血功能障碍,提示组蛋白的释放可能在重症中暑免疫与凝血功能紊乱的交互影响中具有重要作用。

4 结语

综上所述,尽管认为免疫在中暑的发生发展过程中发挥重要作用,但中暑过程中免疫功能的研究较少,对其疾病变化过程以及对应的分子机制仍所知甚少,为重症中暑免疫相关研究带来了重重困难。本文对热应激到重症中暑的发展过程中免疫功能的总体概况进行了综述,并重点从免疫细胞数量及功能、免疫介质的变化以及可能作用机制

等方面进行了总结与探讨,希望为早期识别重症中暑免疫功能紊乱,进行针对性的治疗提供参考,相信免疫治疗将会是未来重症中暑治疗的重要手段之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Leon LR, Bouchama A. Heat stroke[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(2):611-647. DOI: 10.1002/cphy.c140017.
- [2] Sari Kovats R, Ebi Kristie L. Heatwaves and public health in Europe[J]. *Eur J Public Heal*, 2006, 16(6): 592-599. DOI:10.1093/eurpub/ckl049.
- [3] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2449-2459. DOI:10.1056/nejmra1810762.
- [4] Bouchama A, Hussein K al, Adra C, et al. Distribution of peripheral blood leukocytes in acute heatstroke[J]. *J Appl Physiol*, 1992, 73(2): 405-409. DOI:10.1152/jappl.1992.73.2.405.
- [5] Yan SR, Sapru K, Issekutz AC. The CD11/CD18 (β 2) integrins modulate neutrophil caspase activation and survival following TNF- α or endotoxin induced transendothelial migration[J]. *Immunol Cell Biol*, 2004, 82(4): 435-446. DOI:10.1111/j.0818-9641.2004.01268.x.
- [6] Zhou J, An H, Xu H, et al. Heat shock up-regulates expression of Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in human monocytes via p38 kinase signal pathway[J]. *Immunology*, 2005, 114(4): 522-530. DOI:10.1111/j.1365-2567.2004.02112.x.
- [7] Lee CT, Repasky EA. Opposing roles for heat and heat shock proteins in macrophage functions during inflammation: a function of cell activation state?[J]. *Front Immun*, 2012, 3: 140. DOI:10.3389/fimmu.2012.00140.
- [8] Vega VL, Crotty Alexander LE, Charles W, et al. Activation of the stress response in macrophages alters the M1/M2 balance by enhancing bacterial killing and IL-10 expression[J]. *J Mol Med*, 2014, 92(12): 1305-1317. DOI:10.1007/s00109-014-1201-y.
- [9] Fairchild KD, Viscardi RM, Hester L, et al. Effects of hypothermia and hyperthermia on cytokine production by cultured human mononuclear phagocytes from adults and newborns[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20(12): 1049-1055. DOI:10.1089/107999000750053708.
- [10] Umemura Y, Ogura H, Matsuura H, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1): 97. DOI:10.1186/s13049-018-0566-2.
- [11] Chen XJ, Tang ZZ, Zhu GG, et al. JNK signaling is required for the MIP-1 α -associated regulation of Kupffer cells in the heat stroke response[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2389-2396. DOI:10.3892/mmr.2017.6922.
- [12] 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-R986.

- DOI:10.1152/ajpregu.00011.2013.
- [13] Niu B, Zhang T, Hu H, et al. Transcriptome sequencing reveals astrocytes as a therapeutic target in heat-stroke[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(6): 627-640. DOI:10.1007/s12264-017-0156-8.
- [14] Ostberg JR, Repasky EA. Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(3): 292-298. DOI:10.1007/s00262-005-0689-y.
- [15] Fröhlich D, Wittmann S, Rothe G, et al. Mild hyperthermia down-regulates receptor-dependent neutrophil function[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(1): 284-292. DOI:10.1213/01.ane.0000117142.28174.98.
- [16] Hammami MM, Bouchama A, Shail E, et al. Lymphocyte subsets and adhesion molecules expression in heatstroke and heat stress[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1998, 84(5): 1615-1621. DOI:10.1152/jappl.1998.84.5.1615.
- [17] DuBose DA, Wenger CB, Flinn SD, et al. Distribution and mitogen response of peripheral blood lymphocytes after exertional heat injury[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2003, 95(6): 2381-2389. DOI:10.1152/japplphysiol.00039.2003.
- [18] Huo C, Xiao C, She R, et al. Chronic heat stress negatively affects the immune functions of both spleens and intestinal mucosal system in pigs through the inhibition of apoptosis[J]. *Microb Pathog*, 2019, 136: 103672. DOI:10.1016/j.micpath.2019.103672.
- [19] Liu XX, Li HR, Lu A, et al. Reduction of intestinal mucosal immune function in heat-stressed rats and bacterial translocation[J]. *Int J Hyperth*, 2012, 28(8): 756-765. DOI:10.3109/02656736.2012.729173.
- [20] Hu J, Kang HJ, Liu C, et al. Response of regulatory T cells to classic heat stroke in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4609-4615. DOI:10.3892/etm.2018.6766.
- [21] 姜婧, 刘江伟, 李佳佳, 等. 姜黄素对模拟沙漠干热环境中暑大鼠外周血 CD11b 和 CD19 表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 221-224. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.019.
- [22] Leon LR, Blaha MD, DuBose DA. Time course of cytokine, corticosterone, and tissue injury responses in mice during heat strain recovery[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(4): 1400-1409. DOI:10.1152/japplphysiol.01040.2005.
- [23] Bouchama A, Ollivier V, Roberts G, et al. Experimental heatstroke in baboon: analysis of the systemic inflammatory response[J]. *Shock*, 2005, 24(4): 332-335. DOI:10.1097/01.shk.0000180620.44435.9c.
- [24] Lu KC, Wang JY, Lin SH, et al. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(2): 399-403. DOI:10.1097/01.ccm.0000108884.74110.d9.
- [25] Liu Z, Sun X, Tang J, et al. Intestinal inflammation and tissue injury in response to heat stress and cooling treatment in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(3): 437-443. DOI:10.3892/mmr.2011.461.
- [26] Dehbi M, Uzzaman T, Baturcam E, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box 1 are critical mediators of tissue injury and survival in a mouse model for heatstroke[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44100. DOI:10.1371/journal.pone.0044100.
- [27] Pogliaghi G, Tacchini L, Anzon E, et al. Heat shock activation of NFkB in rat liver is mediated by interleukin-1[J]. *FEBS Lett*, 1995, 372(2/3): 181-184. DOI:10.1016/0014-5793(95)00973-d.
- [28] Hagiwara S, Iwasaka H, Goto K, et al. Recombinant thrombomodulin prevents heatstroke by inhibition of high-mobility group box 1 protein in sera of rats[J]. *Shock*, 2010, 34(4): 402-406. DOI:10.1097/shk.0b013e3181d492e4.
- [29] Geng Y, Ma Q, Liu YN, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1 β and HMGB1-induced pyroptosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 622-633. DOI:10.1016/j.jhep.2015.04.010.
- [30] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: Role of the systemic inflammatory response[J]. *J Appl Physiol*, 2010, 109(6): 1980-1988. DOI:10.1152/japplphysiol.00301.2010.
- [31] Lin KC, Lin HJ, Chang CP, et al. Decreasing or increasing heat shock protein 72 exacerbates or attenuates heat-induced cell death, respectively, in rat hypothalamic cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2015, 5: 724-730. DOI:10.1016/j.fob.2015.09.001.
- [32] Hoekstra SP, Wright AKA, Bishop NC, et al. The effect of temperature and heat shock protein 72 on the ex vivo acute inflammatory response in monocytes[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(2): 461-467. DOI:10.1007/s12192-019-00972-6.
- [33] Chen ZC, Wu WS, Lin MT, et al. Protective effect of transgenic expression of porcine heat shock protein 70 on hypothalamic ischemic and oxidative damage in a mouse model of heatstroke[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10(1): 1-9. DOI:10.1186/1471-2202-10-111.
- [34] Lee BJ, Mackenzie RW, Cox V, et al. Human monocyte heat shock protein 72 responses to acute hypoxic exercise after 3 days of exercise heat acclimation[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 849809. DOI:10.1155/2015/849809.
- [35] Lam KK, Cheng PY, Lee YM, et al. The role of heat shock protein 70 in the protective effect of YC-1 on heat stroke rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 699(1/3): 67-73. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.11.044.
- [36] Hoeksema M, van Eijk M, Haagsman HP, et al. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(3): 441-453. DOI:10.2217/fmb.15.151.
- [37] Bruchim Y, Ginsburg I, Segev G, et al. Serum histones as biomarkers of the severity of heatstroke in dogs[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22(6): 903-910. DOI:10.1007/s12192-017-0817-6.

(收稿日期 : 2020-02-25)

(本文编辑 : 郑辛甜)