

气温骤升骤降对金黄地鼠血清 MT、IL-1、IL-6 及 T 淋巴细胞的影响

许筱颖 李德魁 衡 衍 蔡月超

(北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:部分揭示气候突变对正常机体免疫功能的影响,为进一步研究极端气候变化对人体健康的影响奠定基础。方法:选用人工模拟系统,进行气温骤升、骤降干预。在干预 24 h、72 h 后取血,测定金黄地鼠血清 MT、IL-1、IL-6 及 T 淋巴细胞免疫相关指标。结果:1)与正常气候组比较,在气温骤升干预 24 h 后,血清 IL-1 和 IL-6 含量明显升高,其差异有统计学意义($P < 0.01$)。72 h 时,血清 MT、IL-1、IL-6 水平下降,接近正常对照组含量;气温骤降干预后 24 h,IL-1 升高明显,差异有统计学意义。72 h 后,血清 MT、IL-1 和 IL-6 水平均表现为明显升高,差异有统计学意义。2)在气温骤升 24 h 时,和正常气候组比较,CD3⁺、CD4⁺ 水平升高,有统计学意义($P < 0.05$)。CD8⁺ 表现为降低,其差异无统计学意义($P > 0.05$)。72 h 后,CD3⁺ 和 CD4⁺ 恢复至正常水平,而 CD8⁺ 则进一步降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);气温骤降干预时,CD3⁺ 水平升高,72 h 后差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺ 未出现明显变化,CD8⁺ 在干预 24 h 后明显降低($P < 0.05$),72 h 时基本恢复至正常水平;在气温骤升和骤降时,CD4⁺/CD8⁺ 均表现为升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3)气温骤升结束 24 h 时,MT 与 IL-6、CD3⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.779、0.836、0.828;气温骤升结束 72 h 时,MT 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.923、0.92、0.883、0.792;气温骤降结束 24 h 时,MT 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.86、0.818、0.807、0.783;气温骤降结束 72 h 时,MT 与 IL-1、IL-6、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 正相关,结论:血清 MT、IL-1、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 在气候突变时水平升高,可能为气候突变影响机体免疫力的主要机制之一。MT 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 存在显著正相关,分析其机制,可能在气温骤变条件下,机体分泌 MT 的能力增强,血清 MT 含量增加,加快了 T 细胞的增殖速度,从而提高机体免疫力,以此对抗气温骤变带来的不利影响。

关键词 极端气候;骤升骤降;褪黑素;血清白介素;T 淋巴细胞

Effect of Sudden Increase and Drop in Temperature on Serum MT、IL-1、IL-6 and T-lymphocytes of Golden hamsters

Xu Xiaoying, Li Dekui, Heng Yan, Cai Yuechao

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To illustrate the effect of sudden increase and drop in temperature on immunity in normal conditions, and to lay the foundation of a further study on effect of extreme climate change on human bodies. **Methods:** Manual simulation system was adopted to simulate sudden increase and drop in temperature. Blood tests were applied for measuring serum MT, IL-1, IL-6 and T-lymphocytes of golden hamsters after 24 hours and 72 hours of intervention respectively. **Results:** 1) Compared with the normal climate group, IL-1 and IL-6 levels in serum increased significantly during the 24 hours after a sharp increase in temperature ($P < 0.01$). MT, IL-1 and IL-6 levels in serum decreased, almost the same as the normal control group content after a 72 h sharp increase in temperature; IL-1 levels increased greatly ($P < 0.01$) after a 24 h sudden drop in temperature. MT, IL-1 and IL-6 levels in serum were significantly increased after a 72 h sudden drop in temperature. All data above showed statistical significance. 2) Compared with the normal climate group, CD3⁺ and CD4⁺ levels significantly increased ($P < 0.05$) after 24 hours of sharp increase in temperature. CD8⁺ level decreased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After 72 h, CD3⁺ and CD4⁺ levels were normal again, but CD8⁺ level continued to reduce, and the difference was statistically significant. CD3⁺ level increased and there was a significant difference after 72 h. CD4⁺ Contents had no significant change. CD8⁺ level significantly decreased after 24 h of intervention ($P < 0.05$) and recovered to normal level when 72 h. CD4⁺/CD8⁺ level tended to increase in sudden change of temperature ($P < 0.05$) with statistical significance. 3) After 24 h increase of temperature, MT and IL-6, CD3⁺ and CD8⁺ had positive correlation, and correlation indexes were 0.779, 0.836, 0.828; after 72 h increase of temperature, MT and CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ had positive correlation, and correlation indexes were 0.923, 0.92, 0.883, 0.792; after 24 h decrease of temperature, MT and CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ had positive correlation, and correlation indexes were 0.86, 0.818,

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:30901887);北京中医药大学自主选题项目(编号:2013-JYBZZ-JS-115)

作者简介:许筱颖(1974.08—),女,医学博士,副教授,硕士研究生导师,北京市第四批老中医药专家学术继承人,研究方向:天人相应理论的文獻、实验及临床研究,E-mail:xuxy@bucm.edu.cn

0.807, 0.783; after 72 h decrease of temperature, MT and IL-1, IL-6, CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ had positive correlation. **Conclusion:** Serum MT, IL-1, IL-6 and CD4⁺/CD8⁺ levels all increased significantly in sudden change of temperature, which may be one of the main mechanisms of effect of abrupt climate changes on immunity. MT and CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ had significantly positive correlation, which may because of more secretion of MT, increased content of MT in serum, and the multiplication rate of T-lymphocytes improved, thus the immunity was developed to cope with sudden change of temperature.

Key Words Extreme climate; Sudden increase and drop in temperature; Melatonin; Serum interleukin; T-lymphocytes

中图分类号: R229 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.060

极端天气事件^[1-2]是指发生概率极小的气候现象,通常发生概率为10%或者更低。但近几年来极端天气事件的出现却如IPCC在2007年第4次评估报道中预计的那样,频率在不断增加,破坏程度越来越强,影响越来越复杂,应对难度也越来越大^[2]。这种异常的气候变化不仅影响到人类的生产和生活,更与人类的健康密切相关^[3-4]。本课题借助人工模拟系统,观测气温骤升、骤降时金黄地鼠血清中部分免疫指标的变化,以期在极端气候的发生不可避免时,进行中医药防治,减缓极端气候变化对人类健康的不良影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 金黄地鼠,雄性,2个月龄。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,品系LVG,级别SPF/VAF,合格证号:SCXK(京)2012-0001。

1.2 分组与处理 购入动物后适应性饲养1周,随机数字表法分为正常气候组、气温骤升组、气温骤降组,其中正常气候组8只,气温骤升组、气温骤降组各为16只。气温骤变各组分别于相关干预结束后的第24 h、72 h取8只取材。正常气候组恒温饲养,温度控制在(20±2)℃,自然光照。气温骤升组从20℃,30 min内升高到38℃,维持6 h,气温骤降组从20℃,30 min内降低到4℃,维持6 h,人工模拟箱内湿度与正常气候组保持一致。以上动物均可自由摄取水及饲料,饲料为金黄地鼠全价颗粒饲料。取材按照预定计划,分组、分批、分时进行。气温骤变干预结束后24 h和72 h 2个时间点进行腹主动脉取血,因操作过程应避光、在5 W红光下进行,故各组动物取材时间点应设定在晚上21点以后进行。金黄地鼠称重后麻醉、固定,剖开腹腔,腹主动脉取血,4℃冰箱静置5 h后,4℃ 2 500 r/min离心15 min,吸取上清液后置于-20℃冻存备用。

1.3 指标测定 检测指标:血清褪黑素(MT)、IL-1、IL-6、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺。检测方法:酶联免疫法。检测步骤按照试剂盒使用说明书严格操作,观察干预结束后第24 h、72 h指标变化情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0作为统计软件,

数据都以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,各极端气候组与自然对照组之间以及各极端气候组内部比较,符合正态分布数据采用2组独立样本 t 检验,否则采用2组独立样本非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。褪黑素与免疫相关指标采用双变量相关分析,其中满足正态分布者采用Pearson积差相关系数进行描述,如不满足正态分布则采用Kendall相关系数进行描述。

2 结果

2.1 气温骤升骤降对金黄地鼠血清MT、IL-1、IL-6的影响 在气温骤升和骤降时,MT、IL-1和IL-6均出现不同幅度波动,在气温骤升干预后24 h,血清MT、IL-1和IL-6水平呈升高趋势,其中IL-1和IL-6含量与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。气温骤升干预后72 h时,血清MT、IL-1、IL-6水平下降,接近正常对照组含量。气温骤降干预后24 h,MT水平略有下降,但与正常对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IL-1和IL-6水平升高,尤其是IL-1升高明显,与正常对照组比较,其差异显著。气温骤降干预后72 h,血清MT、IL-1和IL-6水平均表现为明显升高,与正常组对照组比较,差异有统计学意义。见表1。

2.2 气温骤升骤降对金黄地鼠血清中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺的影响 在气温骤升和骤降时,CD4⁺/CD8⁺均表现为升高趋势,与正常组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);在气温骤升24 h时,CD3⁺和CD4⁺水平升高,和正常气候组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而CD8⁺表现为降低,与正常组比较,其差异无统计学意义($P > 0.05$);在气温骤升72 h后,CD3⁺和CD4⁺恢复至正常水平,而CD8⁺则进一步降低,与正常气温组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);气温骤降干预时,CD3⁺水平升高,72 h后差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺未出现明显变化,CD8⁺在干预24 h后明显降低($P < 0.05$),72 h时基本恢复至正常水平。见表2。

表 1 气温骤升骤降干预后金黄地鼠血清 MT、IL-1 和 IL-6 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间(h)	只数	MT (ng/L)	IL-1 (ng/L)	IL-6 (ng/L)
自然对照组		8	93.18 ± 11.75	4.91 ± 1.09	25.52 ± 6.20
气温骤升组	24 h	8	111.52 ± 29.53	6.75 ± 1.20 **	42.38 ± 8.44 **
	72 h	8	92.50 ± 17.37	5.95 ± 1.46	30.01 ± 4.94
气温骤降组	24 h	8	89.24 ± 8.07	6.23 ± 1.15 *	30.98 ± 7.03
	72 h	8	129.67 ± 32.23 *	7.92 ± 1.23 **	41.37 ± 11.47 **
<i>F</i>			4.219	3.559	3.841
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000

注:与自然对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 气温骤升骤降后金黄地鼠血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间(h)	只数	CD3 ⁺ (ng/mL)	CD4 ⁺ (ng/mL)	CD8 ⁺ (ng/mL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (ng/mL)
自然对照组		8	90.91 ± 13.27	56.93 ± 9.47	74.06 ± 12.07	0.77 ± 0.06
气温骤升组	24 h	8	108.41 ± 14.07 *	70.13 ± 10.62 *	70.97 ± 11.49	0.99 ± 0.06 **
	72 h	8	90.76 ± 14.67	56.52 ± 9.93	50.56 ± 12.17 **	1.14 ± 0.17 **
气温骤降组	24 h	8	104.88 ± 23.98	51.48 ± 8.56	51.55 ± 8.56 *	1.00 ± 0.06 **
	72 h	8	128.27 ± 35.59 *	67.93 ± 12.88	73.26 ± 25.48	0.99 ± 0.25 *
<i>F</i>			4.802	5.140	6.950	2.025
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000	0.033

注:与自然对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.3 气温骤升骤降条件下褪黑素与免疫指标的相关性分析 运用 SPSS 21.0 统计软件对本次实验的实验结果,进行褪黑素与免疫相关指标的双变量相关分析,其中满足正态分布者采用 Pearson 积差相关系数进行描述,如不满足正态分布则采用 Kendall 相关系数进行描述。见表 3。

表 3 相同样本血清褪黑素与免疫相关指标相关性

环境条件	项目	相关系数	样本量	Sig.	<i>P</i>
正常气候下	MT 与 CD4 ⁺	0.723	8	0.043	$P < 0.05$
气温骤升结束 24 h	M 与 IL-6	0.779	7	0.039	$P < 0.05$
	MT 与 CD3 ⁺	0.836	7	0.019	$P < 0.05$
	MT 与 CD8 ⁺	0.828	7	0.021	$P < 0.05$
气温骤升结束 72 h	MT 与 CD3 ⁺	0.964	7	0	$P < 0.01$
	MT 与 CD4 ⁺	0.92	7	0.003	$P < 0.01$
	MT 与 CD8 ⁺	0.883	7	0.002	$P < 0.01$
气温骤降结束 24 h	MT 与 CD3 ⁺	0.86	7	0.013	$P < 0.05$
	MT 与 CD4 ⁺	0.818	7	0.025	$P < 0.05$
	MT 与 CD8 ⁺	0.807	7	0.028	$P < 0.05$
气温骤降结束 72 h	MT 与 IL-1	0.903	6	0.014	$P < 0.05$
	MT 与 IL-6	0.972	6	0.001	$P < 0.01$
	MT 与 CD3 ⁺	0.958	6	0.003	$P < 0.01$
	MT 与 CD4 ⁺	0.992	6	0	$P < 0.01$
	MT 与 CD8 ⁺	0.949	6	0.004	$P < 0.01$

如表 3 所示,正常气候下,金黄地鼠血清 MT 与 CD3⁺ 显著正相关,相关系数 0.723 ($P < 0.05$);气温骤升结束 24 h 时,MT 与 IL-6、CD3⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.779 ($P < 0.05$)、0.836 ($P < 0.05$)、0.828 ($P < 0.05$);气温骤升结束 72 h

时,MT 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.923 ($P < 0.01$)、0.92 ($P < 0.01$)、0.883 ($P < 0.01$)、0.792 ($P < 0.05$);气温骤降结束 24 h 时,MT 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 均显著正相关,相关系数分别为 0.86 ($P < 0.05$)、0.818 ($P < 0.05$)、0.807 ($P < 0.05$)、0.783 ($P < 0.05$);气温骤降结束 72 h 时,MT 与 IL-1、IL-6、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 正相关,相关系数分别为 0.903 ($P < 0.05$)、0.972 ($P < 0.01$)、0.958 ($P < 0.01$)、0.992 ($P < 0.01$)、0.949 ($P < 0.01$)、($P < 0.01$)、0.984 ($P < 0.01$)。

3 讨论

中医学非常重视气候对机体的影响,在其理论体系中蕴含着非常丰富的医学气象学思想。中医学认为“风寒暑湿燥火”是自然界六种常见的气候,称为“六气”,是人类赖以生存的必需条件。当六气太过或不及,或变化过于急骤,非时而来,一旦超过了人体的适应能力,六气化为六淫,就会使人发病。但中医学同时认为,正气不足才是疾病发生的内在依据,如《黄帝内经》就有“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人”“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”等记载。中医学中的正气虽不等于现代免疫,但部分涵盖了现代医学免疫系统的功能^[5-6]。中医学的一个基本特点是辨证论治,而各个证型的免疫反应并不完全一致,因此不能够将正气和整个免疫系统画上等号,因此需要对正气发挥抵御外邪作用

的免疫学物质基础展开研究。

3.1 气温骤变对金黄地鼠血清 MT 的影响 褪黑素(MT)是松果腺分泌的主要激素,除可以直接作用于机体的免疫系统外,还可以通过其他激素起间接调节作用^[7]。马氏等^[8]认为 MT 是机体免疫功能季节性变化的主要调节者,如实施松果腺摘除术,这种变化就会消失。但袁氏等^[9]通过实验发现,除光照外,温度、湿度等其他外界因素也能够影响松果腺分泌 MT,从而对肺脏免疫功能及其季节性的变化节律形成受影响。本次实验显示,血清 MT 在气温骤升干预后 24 h 呈升高趋势,干预后 72 h 时,血清 MT 水平下降,接近正常对照组含量;气温骤降干预后 24 h,MT 水平略有下降,气温骤降后 72 h,血清 MT 明显升高,与正常组对照组比较,出现了统计学意义。结果表明,不同气温条件干预后,褪黑素呈现出不同的应答反应,但基本都不低于正常水平。

3.2 气温骤变对金黄地鼠血清 IL-1、IL-6 的影响 IL-1 参与 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞的活化,血清 IL-1 水平与呼吸系统免疫功能密切相关,在一定程度上能反映呼吸系统免疫功能的状态。IL-1 β 是炎症反应的重要递质,但在病毒感染时并不总是起保护作用^[10]。少量的 IL-1 β 参与维持机体正常的防御功能,而局部浓度过高时,则破坏内环境稳定,加重组织损伤^[11]。正常情况下,血管内皮细胞会分泌少量的 IL-6,它是机体免疫重要的炎症反应因子,其原理主要是通过激活 B 淋巴细胞分泌抗体和其他抗原特异性细胞对病原微生物的破坏,同时可以抑制一些炎症反应因子释放,维持机体的免疫稳定。在炎症反应反应情况下,血清 IL-6 水平上升,反而促进机体炎症反应反应,加重对机体的损伤,其高低水平通常预示着患者病程的转归^[12-13]。如热射病患者发病时或短暂降温后循环系统中 IL-1、IL-6 等细胞因子出现聚集的现象,IL-6 的水平与热射病的严重程度呈正相关^[14-17]。

本次实验数据显示:IL-1、IL-6 在气温骤升干预后 24 h 升高,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。而干预后 72 h 时,血清 IL-1、IL-6 水平下降,接近正常对照组含量;气温骤降干预后 24 h,IL-1 和 IL-6 水平升高,尤其是 IL-1 升高明显,与正常对照组比较,其差异显著。提示:血清 IL-1、IL-6 在气温突变时水平升高,可能为气候突变影响机体免疫力的主要机制之一。

3.3 气温骤变对金黄地鼠 T 淋巴细胞的影响 T 淋巴细胞不仅是机体免疫的效应细胞,同时还可以

调节免疫,在机体细胞免疫中有着重要作用,通过检测 T 淋巴细胞亚群可以分析了解机体的细胞免疫水平^[18]。成熟的 T 淋巴细胞表面都可以表达 CD3⁺ 分子,而 CD4⁺、CD8⁺ 不能同时表达于成熟的 T 淋巴细胞表面。CD4⁺ 可以发挥调节以及协助免疫反应的作用,促进 B 细胞/T 细胞和其他免疫细胞的增殖与分化的功能;CD8⁺ 具有细胞毒作用,能够抑制和杀伤 T 细胞和靶细胞,是主要的细胞毒效应细胞^[19]。目前认为 CD4⁺/CD8⁺ 比值可用来衡量免疫抑制程度,CD4⁺/CD8⁺ 的动态平衡决定着机体免疫调控状态和免疫水平^[20],在一定范围内,二者比值越高表示免疫功能越是处于活化状态。

本次实验数据显示:在气温骤升结束 24 h 时,CD3⁺ 和 CD4⁺ 水平升高,而 CD8⁺ 表现为降低。72 h 时,CD3⁺ 和 CD4⁺ 恢复至正常水平,而 CD8⁺ 则进一步降低,与正常气温组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);气温骤降干预结束 24 h,CD3⁺ 水平升高,72 h 后差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺ 未出现明显变化,CD8⁺ 在干预 24 h 后明显降低($P < 0.05$),72 h 时基本恢复至正常水平;在气温骤升和骤降时,CD4⁺/CD8⁺ 均表现为升高趋势,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。故从免疫角度来看,气温骤变可以刺激 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 增加,CD8⁺ 降低,增强 CD4⁺ 协助淋巴细胞激活和促进 B 细胞合成抗体能力,降低 CD8⁺ 抑制和杀伤 T 细胞及靶细胞的功能,最终使机体 T 淋巴细胞活性应激性增强以消除或降低气温骤变这种不良刺激所带来的不良影响。

3.4 气温骤变条件下褪黑素与某些免疫指标相关性分析 有研究表明,MT 可以提高机体免疫力,具有刺激淋巴细胞增殖、促进抗体和淋巴因子生成、加速白介素合成等作用,且与部分免疫指标存在一定相关性^[21]。本次实验结果亦发现,气温骤变条件下褪黑素能够对金黄地鼠的血清免疫指标进行调节。MT 与 IL-1、IL-6、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 之间,在不同情况下、不同时间点,呈现出显著正相关。

IL-1 和 IL-6 都是一种细胞因子,属于白细胞介素的范畴,而 MT 可以增加 IL-1、IL-2、IL-6 等的表达。本次实验结果与此相一致,但苏氏的实验却发现在自然四季变化时 MT 与白介素之间存在显著负相关($P < 0.05$),相关系数在-0.4 左右^[22]。表明褪黑素对白介素的调节机制非常复杂,在不同条件下,二者之间存在着促进或抑制的双重可能。

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 属于 T 细胞,现在普遍认为

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的不同变化可以很好的反映出细胞免疫情况。如机体免疫力的降低时,CD3⁺、CD8⁺水平会上升,而CD4⁺水平则会降低。Baltac等通过实验发现,切除大鼠行松果腺后,大鼠血清中的CD3⁺、CD4⁺的数量明显低于正常对照组,由此提出MT的水平降低对细胞免疫十分不利^[23]。而本实验中MT与CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺存在显著正相关,分析其机制,可能在气温骤变条件下,机体分泌MT的能力增强,血清MT含量增加,加快了T细胞的增殖速度,从而提高机体免疫力,以此对抗气温骤变带来的不利影响。

综上所述,机体免疫系统会对气温骤变产生一系列的应激反应,其中血清MT、IL-1、IL-6和T淋巴细胞的相关变化可能在气温骤变影响机体免疫能力的过程中扮演了重要角色。这些指标是否在其他极端气候情况下(持续高温、低温、高湿度等)呈现相同规律有待进一步的实验验证。

参考文献

[1] Houghton JT, Ding Y, Griggs DJ, et al. IPCC, Climate change 2001: The scientific basis Observed Climate Variability and Change [M]. Cambridge, United Kingdom and New York, USA: Cambridge University Press, 2001.

[2] IPCC. Climate change 2007: The physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [M]. Cambridge, United Kingdom and New York, USA: Cambridge University Press, 2007.

[3] Evert M, Dom browsk iF. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver [J]. Pathology, 2008, 29(1): 47-52.

[4] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial [J]. Gastroenterology, 2008, 135(1): 100-110.

[5] 舒天丽. 传统中医免疫的概念和认识 [J]. 世界中医药, 2011, 6(4): 277-279.

[6] 张剑勇, 李志铭教授论中医与免疫 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(10): 696-697.

[7] Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function [J]. Reprod Nutr Dev, 1999, 39(3): 383-398.

[8] 马淑然, 李澎涛, 郭霞珍, 等. 关于中医“肺应秋”本质内涵的理论探讨 [J]. 中医杂志, 2006, 47(9): 643-645.

[9] 袁卫玲, 马淑然, 郭霞珍, 等. 松果腺对大鼠肺脏免疫功能季节性变化影响的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(2): 161-163.

[10] 胡波, 许珏, 洪国强, 等. 病毒性心肌炎肿瘤坏死因子- α 白介素-2及白介素-1 β 的检测及其意义 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(5): 363-364.

[11] 周园, 杜惠莲, 王任群. 肺损伤中炎症细胞因子作用的研究进展 [J]. 卫生职业教育, 2007, 25(12): 143-145.

[12] Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(3): F229-235.

[13] 杨径, 刘德红, 孟新科, 等. IL-6和IL-10在全身炎症反应综合征患者中的预警作用 [J]. 中国急救医学, 2007, 27(6): 495-497.

[14] 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.

[15] Hammami MM, Bouchama A, Al-Sedairy S, et al. Concentrations of soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 receptors in heatstroke and heatstress [J]. Crit Care Med, 1997, 25(8): 1314-1319.

[16] Hashim IA, Al-Zeer A, Al-Shohaib S, et al. Cytokine changes in patients with heatstroke during pilgrimage to Makkah [J]. Mediators Inflamm, 1997, 6(2): 135-9.

[17] 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 (1985), 2006, 100(4): 1400-1409.

[18] Shou J, Massarweh S, Osborne C K. Mechanisms of Tamoxifen Resistance: Increased Estrogen Receptor-HER2 | neu Cross-talk in ER | HER2 Positive Breast Cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(12): 92-135.

[19] 雷建平, 彭燕, 熊国亮, 等. 卡介苗免疫对大鼠抗结核发病和T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国预防医学杂志, 2007, 8(2): 81-84.

[20] Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, et al. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition [J]. Diabetes Care, 2005, 28(10): 2367-2371.

[21] Silva SO, Rodrigues MR, Ximenes VF, et al. Neutrophils as a specific target for melatonin and kynuramines: effects on cytokine release [J]. J Neuroimmunol, 2004, 156(1/2): 146-152.

[22] 苏薇. “肺应秋”生理机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.

[23] Baltaci AK, Mogulkoc R, Bediz CS, et al. Effects of zinc deficiency and pinealectomy on cellular immunity in rats infected with *Toxoplasma gondii* [J]. Biol Trace Elem Res, 2005, 104(1): 47-56.

(2016-09-21 收稿 责任编辑: 王明)