

· 论 著 ·

高温高湿条件下劳力性热射病致病特点与肝损伤机制

张世安¹, 汪晓², 方坚¹, 吴志贤¹, 李东良¹

1. 解放军福州总医院肝胆内科, 福建 福州 350025;

2. 湖北医药学院附属人民医院 十堰市人民医院, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 探讨高温高湿条件下劳力性热射病(EHS)致病特点与肝损伤机制。**方法** 40 只 SD 大鼠随机分为高温高湿 EHS 组($n=24$, 再分为建模后 0、12、24 h 共 3 个亚组, 每个亚组 8 只)、常温常湿 EHS 组($n=8$)和正常对照组($n=8$)三组。高温高湿 EHS 组和常温常湿 EHS 组通过计算机控制大鼠转轮式跑步机分别于高温高湿[舱温(35 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度(80 ± 10)%]和常温常湿[舱温(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度(50 ± 10)%]条件下进行跑步运动, 建立 EHS 模型。参照肛温达到 42°C 为 EHS 标准, 记录两组达到 EHS 时的跑步时间, 计算建模过程中肛温上升速率、热负荷指标。建模成功后采集心尖血分离血清, 采用全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平, 酶联免疫吸附法测定白介素(IL)-1 β 和 IL-18 水平。光镜下观察肝脏组织病理学变化, Western blot 测定肝脏组织中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)炎症复合体表达水平。**结果** 高温高湿 EHS 组大鼠肛温达到 42°C 时的运动时间显著少于常温常湿 EHS 组[(15.8 ± 1.3)min vs (57.2 ± 6.4)min, $P < 0.05$], 肛温上升速率显著高于常温常湿 EHS 组[(42.5 ± 3.3)% vs (11.9 ± 1.2)%, $P < 0.05$], 热负荷显著低于常温常湿 EHS 组[(8.3 ± 0.9) $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$ vs (29.5 ± 8.3) $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$, $P < 0.05$]。高温高湿 EHS 组建模成功后 0、12 h 血清 ALT、AST、IL-1 β 和 IL-18 水平均高于正常对照组(P 均 < 0.05), 24 h 时 AST 和 IL-18 水平显著高于正常对照组(P 均 < 0.05)。光镜下, 高温高湿 EHS 组肝脏组织病理学改变较常温常湿 EHS 组更加明显。高温高湿 EHS 组和常温常湿 EHS 组肝组织中 HMGB1 蛋白表达水平均高于正常对照组($P < 0.05$), 高温高湿 EHS 组建模后 12、24 h 肝组织中 NLRP3 炎症复合体蛋白表达水平显著高于正常对照组及常温常湿 EHS 组($P < 0.05$)。**结论** 高温高湿条件下大鼠运动耐力下降、核心体温上升速率加快、肝损伤加重。HMGB1 蛋白和 NLRP3 炎症复合体可能在高温高湿条件下劳力性热射病相关肝损伤致病中发挥作用。

关键词: 劳力性热射病; 肝损伤; 高温高湿; 炎症复合体; 运动耐力; 核心体温; 高迁移率族蛋白 B1; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3; 病理分析

中图分类号: R 821 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)08-1025-05

Pathogenic characteristics and liver injury mechanism of exertional heat stroke under high temperature and high humidity conditions in rats

ZHANG Shi-an*, WANG Xiao, FANG Jian, WU Zhi-xian, LI Dong-liang

* Department of Hepatobiliary Medicine, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China

Corresponding author: Li Dong-liang, E-mail: dongliangli93@163.com

Abstract: Objective To investigate the pathogenic features of exertional heat stroke (EHS) and the mechanism of hepatic injury under the conditions of high temperature and high humidity. **Methods** Forty Sprague-Dawley rats were randomly divided into 3 groups: high temperature and high humidity EHS group ($n=24$) that were further divided into 3 subgroups of 0-, 12- and 24-hour after modeling ($n=8$ each), normal temperature and normal humidity EHS group ($n=8$) and normal control group ($n=8$). The rat EHS models were established by running on computer controlled-rotary wheeled treadmill under high temperature [cabin temperature (35 ± 2) $^{\circ}\text{C}$] and high humidity [humidity (80 ± 10)%] for the high temperature and high humidity EHS group and normal temperature [cabin temperature (25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$] and normal humidity [humidity (50 ± 10)%] for the normal temperature and normal humidity EHS group, respectively. Taking the anal temperatures reaching 42 degrees centigrade as the reference standard of EHS, the running time reaching the EHS standard in two EHS group was recorded, and anus temperature rise rate and heat load index in the process of modeling were

calculated. After successful modeling, the cardiac apical blood was collected, and then serum was separated from it. The automatic biochemistry analyzer was used to detect levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect the levels of interleukin (IL)-1 β and IL-18. Pathological changes of liver tissues were observed under light microscope. Western blot method was used to detect the expression levels of high mobility group protein B1 (HMGB1) and NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in liver tissues. **Results** For high temperature and high humidity EHS group, rat running time reaching 42 $^{\circ}\text{C}$ anal temperature was significantly less than that in normal temperature and normal humidity EHS group [(15.8 \pm 1.3) min vs (57 \pm 6) min, $P < 0.05$], and the rise rate of anus temperature was significantly higher than that in normal temperature and normal humidity EHS group [(42.5 \pm 3.3) % vs (11.9 \pm 1.2) %, $P < 0.05$], and the heat load was significantly lower than that in normal temperature and normal humidity EHS group [(8.3 \pm 0.9) $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$ vs (29.5 \pm 8.3) $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$, $P < 0.05$]. After successful modeling in high temperature and high humidity EHS group, the levels of serum ALT, AST, IL-1 β and IL-18 at 0-, 12-hour were all significantly higher than those in normal control group (all $P < 0.05$), and the levels of AST and IL-18 at 24-hour were significantly higher than those in normal control group (all $P < 0.05$). Under light microscope, the pathological change of liver tissues in high temperature and high humidity EHS group was more obvious in EHS group compared with normal temperature and normal humidity EHS group. HMGB1 protein expression levels in both two EHS group were significantly higher than those in normal control group (all $P < 0.05$). The expression level of NLRP3 inflammasome protein at 12-, 24-hour after modeling in high temperature and high humidity EHS group was significantly higher than that in normal control group and normal temperature and normal humidity EHS group ($P < 0.05$). **Conclusions** Under the conditions of high temperature and high humidity, rat exercise tolerance declines, and the rise speed of core temperature accelerates, and liver injury is aggravated. HMGB1 protein and NLRP3 inflammasome may play a role in the pathogenesis of EHS-related liver injury under the conditions of high temperature and high humidity.

Key words: Exertional heat stroke; Liver injury; High temperature and high humidity; Inflammatory complex; Sports endurance; Core body temperature; High mobility group protein B1; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; Pathological analysis

劳力性热射病(Exertional heat stroke, EHS)可于部队官兵军事训练过程中发生,病情危重,进展迅速,处理不当可危及生命。该病以核心体温大幅升高、中枢神经系统功能障碍、肝脏和凝血功能损害为主要特征^[1-2]。研究表明,EHS发病与高温高湿环境下高强度运动有关,体温调节机制失衡和扩大化的急性期炎症反应是其发生的主要机制^[3-4]。但目前该病导致肝脏损伤的作用机制以及急性期炎症反应的诱发机制尚不明确。本研究通过复制高温高湿和常温常湿条件下 EHS 大鼠模型,观察高温高湿条件下 EHS 致病特点,探讨炎症复合体在 EHS 致肝脏损伤中的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料 SPF 级 Sprague-Dawley 大鼠 40 只,9 周龄,雄性,体重 215 ~ 270 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,实验动物合格证号 SCXK(沪)2007-0005,常规分笼饲养。计算机控制大鼠转轮式跑步机(YLS-15A 型)购自上海欣软信息科技有限公司。大鼠白介素(IL)-1 β 和 IL-18 ELISA 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。HMGB1 和 NLRP3/NALP3 抗体购自上海碧云天生物技术有限

公司。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2 分组与建模 建模前大鼠进行适应性增负荷跑步训练 5 d,按照随机数字表法随机分为高温高湿 EHS 组($n = 24$,再分为建模后 0、12、24 h 3 个亚组,每个亚组 8 只)、常温常湿 EHS 组($n = 8$)和正常对照组($n = 8$)三组。常温常湿 EHS 组和高温高湿 EHS 组通过相同参数(速度 20 r/min,电击限流 1.00 mA,经最长时间电击后休息时间 30 s)设置的计算机控制大鼠转轮式跑步机分别于常温常湿[舱温(25 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(50 \pm 10) %]和高温高湿[舱温(35 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(80 \pm 10) %]条件下进行跑步运动,建立 EHS 模型。定时监测大鼠肛温,参照肛温达到 42 $^{\circ}\text{C}$ 为 EHS 标准,标志 EHS 建模成功。正常对照组不进行跑步运动,只做正常健康对照。

1.3 观察指标 (1)建模成功时累计跑步时间:记录两组达到 EHS 时的跑步时间。(2)计算建模过程中肛温上升速率、热负荷指标。按照参考文献[5],核心体温上升速率 = [(42 $^{\circ}\text{C}$ - 基线核心体温)/总热暴露时间] $\times 100\%$,热负荷($^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$) = 核心体温 > 40 $^{\circ}\text{C}$ 热暴露的时间 \times (42 $^{\circ}\text{C}$ - 40 $^{\circ}\text{C}$)。(3)血液指标:建模成功后既定时间点,大鼠经 0.5 ml/kg 苯巴比妥钠腹腔内注射麻醉,采集心尖血分离血清,采

用全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,参照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附法测定 IL-1 β 和 IL-18 水平。(4)肝脏组织病理学:取肝脏组织,HE 染色,光镜下观察肝脏组织病理学变化。(5)Western blot 测定肝脏组织中高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症复合体表达水平。组织样本加入液氮研磨后,加入 400 μ l Ripa 裂解液、10 μ l PMSF、8 μ l 磷酸酶抑制剂,混匀,冰上充分研磨后,放置 30 min;每 5 分钟颠倒混匀 1 次。12 000 \times g, 4 $^{\circ}$ C, 离心 15 min, 收集上清为蛋白。利用 BCA 法测量蛋白浓度,并用 Ripa 裂解液配平,使各蛋白样品间浓度一致。电泳、转膜后,5% 脱脂奶粉 (PBST 配制) 封闭 2 h。将相应一抗稀释后加入 1:200 兔抗大鼠 NALP3 抗体,4 $^{\circ}$ C, 过夜。TBST 洗膜 6 次,每次 8 min。将二抗稀释后加入其中,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h, TBST 洗膜 8 min \times 6 次。应用 ECL 化学发光试剂显色,以 β -actin 为内参,在自动电泳凝胶扫描仪上分析结果。以扫描目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值代表蛋白含量,进行半定量分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模成功时累计跑步时间、肛温上升速率、热负

荷比较 高温高湿 EHS 组大鼠肛温达到 42 $^{\circ}$ C 时的累计跑步时间少于常温常湿 EHS 组 [(15.8 \pm 1.3) min vs (57.2 \pm 6.4) min, $P < 0.05$], 肛温上升速率高于常温常湿 EHS 组 [(42.5 \pm 3.3)% vs (11.9 \pm 1.2)% , $P < 0.05$], 热负荷低于常温常湿 EHS 组 [(8.3 \pm 0.9) $^{\circ}$ C \cdot min vs (29.5 \pm 8.3) $^{\circ}$ C \cdot min, $P < 0.05$]。

2.2 各组血清 ALT、AST、IL-1 β 和 IL-18 水平比较 高温高湿 EHS 组 ALT、IL-1 β 水平在建模 0 h 达到高峰,AST、IL-18 水平在建模 12 h 达到高峰。高温高湿 EHS 组建模后 0、12 h 血清 ALT、AST、IL-1 β 、IL-18 水平均高于正常对照组 ($P < 0.05$), 24 h 时 AST、IL-18 水平高于正常对照组 ($P < 0.05$); 建模 0 h 时 ALT、IL-1 β 、IL-18 水平和建模后 12 h 时 AST 水平高于常温常湿 EHS 组 ($P < 0.05$)。常温常湿 EHS 组 AST、IL-1 β 和 IL-18 水平均高于正常对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 肝组织中炎症因子 HMGB1 和炎症复合体 NLRP3 蛋白相对表达水平 高温高湿 EHS 组建模后 0、12、24 h 和常温常湿 EHS 组肝组织中 HMGB1 蛋白表达均高于正常对照组 ($P < 0.05$), 高温高湿 EHS 组建模后 0、12 h 肝组织中 HMGB1 蛋白表达均高于常温常湿 EHS 组 ($P < 0.05$)。高温高湿 EHS 组建模后 12、24 h 肝组织中 NLRP3 炎症复合体蛋白高于正常对照组和常温常湿 EHS 组 ($P < 0.05$)。高温高湿 EHS 组肝组织中 HMGB1 和 NLRP3 炎症复合体蛋白表达水平均在建模 12 h 达到高峰。见表 2、图 1。

2.4 病理改变 正常对照组肝脏组织光镜下未见明显病理学改变。常温常湿 EHS 组肝脏组织光镜下呈

表 1 各组血清 ALT、AST、IL-1 β 和 IL-18 水平比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | ALT(U/L) | AST(U/L) | IL-1 β (ng/ml) | IL-18(ng/ml) |
|------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 正常对照组 | 47.8 \pm 13.1 | 88.6 \pm 18.7 | 95.5 \pm 71.1 | 149.2 \pm 73.4 |
| 常温常湿 EHS 组 | 53.9 \pm 11.3 | 148.4 \pm 45.1* | 225.7 \pm 90.4* | 726.4 \pm 353.8* |
| 高温高湿 EHS 组 -0 h | 109.9 \pm 26.1** | 154.0 \pm 43.8* | 264.8 \pm 95.5** | 1172.3 \pm 149.1** |
| 高温高湿 EHS 组 -12 h | 63.1 \pm 26.7* | 198.8 \pm 142.8** | 203.0 \pm 88.2* | 2024.9 \pm 1086.5* |
| 高温高湿 EHS 组 -24 h | 54.0 \pm 27.2 | 136.8 \pm 75.3* | 79.4 \pm 69.5 | 1150.7 \pm 982.2* |

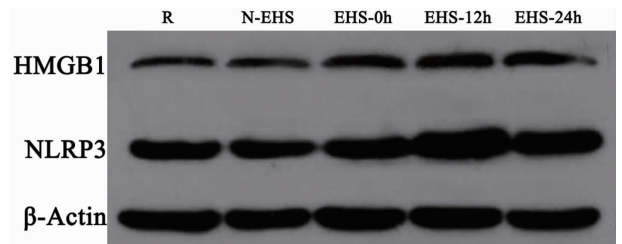
注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与常温常湿 EHS 组比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 各组肝组织 HMGB1 和 NLRP3 蛋白相对表达水平比较

($n = 8, \bar{x} \pm s$)

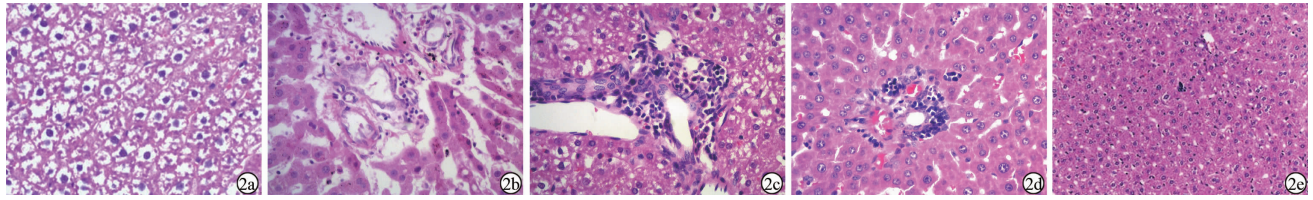
| 组别 | HMGB1 | NLRP3 |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 正常对照组 | 0.31 \pm 0.05 | 0.95 \pm 0.10 |
| 常温常湿 EHS 组 | 0.48 \pm 0.08* | 1.03 \pm 0.12 |
| 高温高湿 EHS 组 -0 h | 0.56 \pm 0.15** | 1.11 \pm 0.16 |
| 高温高湿 EHS 组 -12 h | 0.82 \pm 0.21** | 1.78 \pm 0.52** |
| 高温高湿 EHS 组 -24 h | 0.65 \pm 0.19* | 1.31 \pm 0.41** |

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与常温常湿 EHS 组比较, # $P < 0.05$ 。



注:R:正常对照组;N-EHS:常温常湿 EHS 组;EHS-0 h:高温高湿 EHS 组 0 h;EHS-12 h:高温高湿 EHS 组 12 h;EHS-24 h:高温高湿 EHS 组 24 h。

图 1 肝组织 HMGB1 和 NLRP3 蛋白表达的免疫印迹图



注:2a:正常对照组(HE, ×200);2b:常温常湿 EHS 组(HE, ×200);2c:高温高湿 EHS 组 0 h(HE, ×200);2d:高温高湿 EHS 组 12 h(HE, ×200);2e:高温高湿 EHS 组 24 h(HE, ×40)。

图 2 各组肝组织病理学改变情况

现轻中度改变,主要表现为肝细胞出现水肿,细胞体积增大,少数可见气球样变;少数区域出现坏死,原有的细胞结构消失,汇管区可见少量淋巴细胞浸润。高温高湿 EHS 组建模后 0 h 大鼠肝组织光镜下呈现中重度改变,主要表现为大量点状坏死,大量肝细胞水肿,气球样变增多,汇管区淋巴细胞浸润明显;建模后 12、24 h,上述病理学改变仍然存在。见图 2。

3 讨论

湿热环境下作业和训练是发生中暑、EHS 的常见原因,尤其是重度中暑可导致多器官功能衰竭等严重并发症,死亡率高达 10% ~ 50%。肝损伤是 EHS 时常见的病理改变,其发生机制尚不完全清楚^[6-7]。本研究通过构建高温高湿和常温常湿条件下 EHS 大鼠模型,旨在观察不同条件下 EHS 的致病特点,深入阐释 EHS 相关肝损伤的发病机制,为制定针对性预防措施提供理论基础。

目前,关于高温高湿与常温常湿条件下 EHS 致病特点和肝脏损伤的基础研究较少。课题组前期研究发现,与常温常湿条件相比,高温高湿条件下大鼠负荷运动对肝脏的损伤更为明显^[5]。本研究采用国内外相对通用的大鼠跑步负荷运动建模方式,进一步系统性观察了两种条件下建立大鼠 EHS 模型过程中累计跑步时间、核心体温上升速率、热负荷情况,发现高温高湿条件下建立 EHS 大鼠模型过程中,大鼠达到 EHS 标准体温时的累计跑步时间显著缩短、热负荷显著下降,核心体温上升速率显著加快。提示高温高湿条件下,大鼠运动负荷和热负荷水平较常温常湿条件下显著下降,对高温高湿的耐受情况较常温常湿要差。通过肝脏组织病理学观察同样发现,高温高湿 EHS 组大鼠肝脏组织病理学改变和血清转氨酶改变更加严重,表明高温高湿条件下跑步负荷运动对大鼠肝脏的损伤作用更加明显。

目前,关于 EHS 致病机制,国内外大多认为与过度炎症反应有关。热应激可导致机体氧化应激反应过度,生成内毒素,并激活炎症反应,形成大量炎症介质和细胞因子,进一步导致级联反应,使炎症失控,造

成全身炎症反应综合征和多器官功能障碍^[8-9]。前期,本课题组也发现炎症反应、氧化应激和细胞凋亡是高温高湿条件下大鼠负荷运动后致肝脏损伤发病的主要机制之一^[5]。近年来,研究发现炎症复合体这种广泛存在于细胞浆中的多蛋白复合物是机体发挥固有免疫作用的感受器,其中 NLRP3 是目前研究最多的一种炎症复合体。NLRP3 可由活性氧自由基经硫氧还原酶激活,与氧化应激过程中大量炎症介质和细胞因子的产生和释放密切相关^[10]。本研究发现,高温高湿条件下负荷运动相关 EHS 大鼠模型肝脏组织中 NLRP3 表达水平上调,于建模 12 h 时达到高峰,这可能是大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 水平升高进而导致肝脏损害的激活机制之一。肝脏缺血再灌注损伤中的研究表明,NLRP3 炎症复合体的激活,可以诱导蛋白酶 Caspase-1 裂解和激活以及其下游信号分子 IL-1 β 、IL-18 启动,也可独立调节中性粒细胞功能,是肝脏缺血再灌注损伤的主要病理生理机制^[11]。NLRP3 沉默可以抑制 Caspase-1 和 NF- κ B 活化,进而减少 IL-1 β 、IL-18 释放,对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用^[12]。HMGB1 是一种高度保守的核蛋白,可参与介导炎症反应,尤其在无菌性炎症中 HMGB1 可作为一种早期炎症因子,刺激其他细胞因子和免疫细胞分泌炎症因子,从而促进炎症反应的发生^[13]。因此,本研究认为以 HMGB1 和 NLRP3 介导的炎症反应在高温高湿 EHS 相关肝损伤发病中扮演重要角色,热应激相关肝损伤可能是通过激活 HMGB1 和 NLRP3 炎症复合体进而启动炎症介质和细胞因子的级联反应。

综上所述,高温高湿条件下大鼠运动耐力下降、核心体温上升速率加快、肝损伤加重。HMGB1 蛋白和 NLRP3 炎症复合体可能在高温高湿条件下劳力性热射病相关肝损伤致病中发挥作用。

参考文献

- [1] Goforth CW, Kazman JB. Exertional heat stroke in navy and marine personnel: a hot topic[J]. Crit Care Nurse, 2015, 35(1): 52-59.

细胞转化, Th22、Th17 细胞及相应细胞因子发挥作用, 共同促进糖尿病肾病的形成, 但它们之间的相互作用机制需进一步研究。

总之, Th17 细胞、Th22 细胞、IL-17A 和 IL-22 与糖尿病肾病的发生密切相关。但有关的免疫机制缺乏深层次研究, 需进一步扩大研究。

参考文献

[1] Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(8): 444 - 452.

[2] Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(1): 164 - 176.

[3] Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease [J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97(1): 1 - 18.

[4] Roohk HV, Zaidi AR, Patel D. Glycated albumin (GA) and inflammation: role of GA as a potential marker of inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(1): 21 - 30.

[5] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98 - 107.

[6] Wu CC, Chen JS, Lu KC, et al. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(9/10): 700 - 704.

[7] Hu Y, Li H, Zhang L, et al. Elevated profiles of Th22 cells and corre-

lations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(6): 629 - 635.

[8] Lin J, Yue LH, Chen WQ. Decreased plasma IL-22 levels and correlations with IL-22-producing T helper cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(2): 131 - 136.

[9] Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, et al. Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5385 - 5392.

[10] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis [J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 648 - 651.

[11] Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 146154.

[12] Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from Th-17, Th1 and Th2 cells [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8): 864 - 871.

[13] Chen H, Wen F, Zhang X, et al. Expression of T-helper-associated cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 219 - 226.

[14] Zhao R, Tang D, Yi S, et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85770.

收稿日期: 2018 - 02 - 18 修回日期: 2018 - 03 - 04 编辑: 王国品

(上接第 1028 页)

[2] Erarslan E, Yüksel I, Haznedaroglu S. Acute liver failure due to non-exertional heatstroke after sauna [J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11(1): 138 - 142.

[3] Navarro CS, Casa DJ, Belval LN, et al. Exertional Heat Stroke [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2017, 16(5): 304 - 305.

[4] Inayat F, Virk HUH. Liver transplantation after exertional heatstroke-induced acute liver failure [J]. *Cureus*, 2016, 8(9): e768.

[5] Li D, Wang X, Liu B, et al. Exercises in hot and humid environment caused liver injury in a rat model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e111741.

[6] Carvalho AS, Rodeia SC, Silvestre J, et al. Exertional heat stroke and acute liver failure: a late dysfunction [J]. *BMJ Case Rep*, 2016: ber2016214434.

[7] 黄江燕, 董力, 邹贵勉, 等. 南战区军事训练中中暑因素的研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2014, 28(7): 697 - 698.

[8] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response [J]. *J Appl Physiol*, 2010, 109(6): 1980 - 1988.

[9] 陈阿楠. 氧化应激相关因子在高温、高强度军事训练的武警官兵血清中的表达研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

[10] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136 - 140.

[11] Inoue Y, Shirasuna K, Kimura H, et al. NLRP3 regulates neutrophil functions and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury independently of inflammasomes [J]. *J Immunol*, 2014, 192(9): 4342 - 4351.

[12] 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.

[13] Tong H, Tang Y, Chen Y, et al. HMGB1 activity inhibition alleviating liver injury in heatstroke [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(3): 801 - 807.

收稿日期: 2018 - 03 - 06 修回日期: 2018 - 03 - 30 编辑: 周永彬