

极端气候变化对金黄地鼠免疫功能的影响

蔡月超 许筱颖 马淑然

【摘要】 **目的** 探讨极端气候天气变化对机体免疫功能的影响。**方法** 采用人工气候模拟系统模拟气温骤升、持续高温和高温高湿三种极端气候天气,分为气温骤升组(ZS)、持续高温组(CG)、高温高湿组(GWGS)并设置自然对照组(Z),在干预完成后的 24 小时和 72 小时取材。检测机体血清免疫标志物。**结果** (1)GWGS 组在造模过程中仓鼠死亡率是 36%,CG 组的死亡率为 0,ZS 组的死亡率为 0。造模过程中高温高湿条件最易导致仓鼠的死亡。(2)极端气候变化过后 24 小时时 ZS 组、CG 组、GWGS 组的免疫标志物与 Z 组相比大部分存在显著差异($P < 0.05$)。其中 ZS 组显著差异的标志物最多。极端气候干预后 72 小时,ZS 组检测到的显著差异的标志物也是最多的。(3)极端气候干预后 72 小时时机体的免疫功能已基本恢复正常,可以推测极端气候变化后机体免疫功能的恢复期为 1~3 天。**结论** 极端气候变化可以对机体免疫系统造成一定的影响,且影响具有一定的滞后性,滞后期约为 1~3 天。极端气候干预中气温骤升对机体免疫功能的影响最为显著和持久。

【关键词】 极端气候; 免疫功能; 滞后期; 褪黑素

【中图分类号】 R223 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.11.006

Influence of extreme climate variations on the immunity function of golden hamster CAI Yue-chao, XU Xiao-ying, MA Shu-ran, et al. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: XU Xiao-Ying, E-mail: xuxy@bucm.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the influence of extreme climate variations on golden hamster's immunity functions. **Methods** Manual simulation climate is adopted to simulate three types of climates, i. e. sudden soaring temperature, continuous high temperature, and high temperature & high humidity. Sudden soaring temperature group (hereinafter referred to as ZS), continuous high temperature group (hereinafter referred to as CG), high temperature & high humidity group (hereinafter referred to as GWGS) are set, and as a control, normal temperature group (hereinafter referred to as Z) is set. When corresponding intervention is finished, samples were drawn after 24 hours and 72 hours respectively. Inspect immunity markers of serum. **Results** (1) during the experiment, death rate is 36% for GWGS group, 0 for CG group, 0 for ZS group, and 0 for Z group. High temperature & high humidity condition is most likely to kill hamster. (2) 24 hours later after the extreme climate change, the condition of immunity markers of most samples from ZS group, CG group and GWGS group is significantly different from that of Z group. $P < 0.05$. ZS group has the largest quantity of markers. 72 hours later after the extreme climate change, ZS group also has the largest quantity of markers as well. (3) By the time of 72 hours later after the extreme climate change, immunity functions of the hamsters is back to normal basically, from which it can be speculated that the recovery time for immunity function is 1-3 days under the conditions of extreme climate variations. **Conclusion** Extreme climate change has an influence on the immunity system definitely, and the influence has hysteresis nature, which is around 1-3 days. In the climate variations intervention, influence from high

基金项目:北京中医药大学自主课题(2013-JYBZZ-JS-115);国家自然科学基金青年基金(30901887)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[蔡月超(硕士研究生)、许筱颖、马淑然]

作者简介:蔡月超(1988-),女,2012 级硕士在读研究生。研究方向:天人相应理论的文献、实验及临床研究。E-mail: caiyuechao1988@163.com

通讯作者:许筱颖(1974-),女,博士,副教授,副主任医师,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:天人相应理论的文献、实验及临床研究。E-mail: xxy2006stone@163.com

temperature & high humidity condition is most significant and durable.

【Key words】 Extreme climate; Immunity functions; Hysteresis

“天人相应”理论是中医原创性的理论,其中蕴含着非常丰富的医学气象学思想,如《灵枢·顺气一日分为四时》曰:“夫百病之所始生者,必起于燥湿寒暑风雨。”另外《素问·四气调神大论》中更加详细的描述了人要顺应自然界的季节气候变化才会不产生疾病,然而极端的气候变化还是会导致自然界万物的死亡。近年来,随着现代社会的不断进步,全球的气候都发生了巨大变化。联合国政府间气候变化专门委员会(intergovernmental panel on climate change, IPCC)第四次评估报告显示,未来强降水、土地干旱、热带气旋等极端天气气候事件将变得更加频繁、更加普遍、更加剧烈^[1]。虽然围绕气候变化存在着关键的未知问题和不确定性,但极端气候变化是人类必须面对的巨大挑战之一。查阅近十年的文献发现,大多数的实验研究^[2]都集中在季节变化对机体免疫功能的影响。而有关极端气候变化对机体免疫功能影响的实验研究的报道很是少见。极端气候变化对机体的免疫功能的影响以及其持续时间目前都缺少实验依据和相关的实验报道。基于此,在“天人相应”理论的指导下本实验选择模拟气温骤升、持续高温、高温高湿三种极端气候条件,观察极端气候条件下金黄地鼠血清中的淋巴细胞免疫标志(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺)、细胞因子(IL-1, IL-6)、免疫球蛋白(IgG, IgM)水平的变化,部分揭示极端气候变化对机体免疫物质影响和调节的作用机制,以期为与极端气候变化密切相关的免疫性疾病发病及防御机制提供研究思路和理论依据。

1 材料和方法

1.1 动物与分组

1.1.1 实验动物 雄性仓鼠(金黄地鼠),2月龄,品系LVG,级别SPF/VAF,共158只,购于北京维通利华实验动物技术有限公司[合格证号SCXK(京)2012-0001]。

1.1.2 动物分组 分别在实验前一周购入金黄地鼠,随机分为自然对照组(Z)、极端气候组两个大组。极端气候组又分为气温骤升组(ZS)、持续高温组(CG)、高温高湿组(GWGS)。自然对照组每组8只,3个极端气候组每组25只。

极端气候组:采用人工气候模拟箱,饲养动物,

动物先于模拟箱内饲养三天,控制光照时间、温度和湿度。光照时间的变化,参照天安门升降国旗时间动态模拟昼夜变化。

自然对照组:温度湿度均是都动物房的自然条件,温度25℃左右,湿度50%左右。

1.2 实验步骤

1.2.1 极端气候条件的操作 动物造模之前均先提前放入人工气候模拟箱,温度设定为25℃,湿度设定为50%,进行适应性饲养3天。ZS组30分钟内从25℃升温至38℃维持6小时;CG组将温度从25℃升温至35℃维持3天,2个组湿度均保持50%的常湿状态。GWGS组将温度从25℃升温至35℃,湿度由50%升高至85%维持3天。

1.2.2 取材 均在极端气候干预后的24小时和72小时取材。最后一次取材时间设置在晚上9点以后。腹主动脉取血,4℃冰箱静置5小时后分离取血清。

1.3 指标及数据处理

1.3.1 指标测定 检测指标:褪黑素(melatonin, MT)和IgG、IgM、IL-1、IL-6、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺。检测方法:酶联免疫法。

1.3.2 统计学处理 各组计量数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(ANOVA)考察显著性,组间两两比较采用LSD方法,以 $P < 0.05$ 作为显著性指标, $P < 0.01$ 作为非常显著性指标。

2 结果

2.1 极端气候条件下ZS组、CG组、GWGS组仓鼠的死亡情况

Z组、ZS组、CG组的仓鼠的死亡率均为0,GWGS组的死亡率为36%,其明显高于其他三个组别。由此可见,高温高湿在所模拟的三种极端气候中对机体免疫功能的影响最为显著,且后果最为严重。见表1。

表1 极端气候变化过程中ZS组、CG组、GWGS组死亡率的比较

组别	死亡	未死亡	总数	死亡率
Z组	0	25	25	0%
ZS组	0	25	25	0%
CG组	0	25	25	0%
GWGS组	9	16	25	36%

2.2 极端气候变化对金黄地鼠血清免疫指标的影响

干预 24 小时后气温骤升组中血清 MT、CD3⁺、CD4⁺ 明显升高,与正常气候组相比,有统计学差异($P < 0.05$)。血清 CD8⁺ 有所降低,但其差异无统计学意义($P > 0.05$);CG 组和 GWGS 组血清 MT、CD3⁺、CD4⁺ 未发生明显变化,但血清中 CD8⁺ 明显降低,与正常气候组相比,有显著性差异($P < 0.05$)。见表 2。

从总体来看,三个极端气候组在极端气候干预结束后的 24 小时与 Z 组比较大部份免疫标志物的差异显著($P < 0.05$)。三个极端气候组的 IL-1 和 IL-6 与 Z 组比均存在显著差异($P < 0.05$),IL-1 均

存在非常显著的差异($P < 0.01$)。三个极端气候组中只有 ZS 组的 MT 存在差异显著性($P < 0.05$)。其中气温骤升对机体免疫功能恢复阶段的影响最为显著,ZS 组中 MT、CD3⁺、CD4⁺、IL-1、IL-6、IgG、IgM 7 个免疫标志物均存在显著差异($P < 0.05$),IL-1、IL-6 有非常显著的差异($P < 0.01$)。CG 组和 GWGS 组与 Z 组相比 CD8⁺、IL-1、IL-6、IgG 存在差异显著性($P < 0.05$)。MT 均无差异显著性($P > 0.05$)。CG 组与 GWGS 组比较 CD8⁺、IgG 存在显著差异($P < 0.05$)。湿度对机体免疫功能的恢复有一定的影响。见表 3。

表 2 ZS 组、CG 组、GWGS 组 24 小时后 MT 和 T 淋巴细胞的变化

组别	MT	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
Z 组	93.18 ± 11.75	90.91 ± 13.27	56.93 ± 9.47	74.06 ± 12.07
ZS 组	119.47 ± 22.72 ^a	108.41 ± 14.07 ^a	70.13 ± 10.62 ^a	70.97 ± 11.49
CG 组	91.81 ± 16.02	97.22 ± 14.20	53.81 ± 8.07	57.76 ± 8.22 ^{bc}
GWGS 组	93.11 ± 3.89	93.59 ± 18.17	55.46 ± 6.87	62.98 ± 3.78 ^a

注:与 Z 组相比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 GWGS 组比较,^c $P < 0.05$

表 3 ZS 组、CG 组、GWGS 组 24 小时后 IL-1、IL-6、IgG 和 IgM 的变化

组别	IL-1	IL-6	IgG	IgM
Z 组	4.91 ± 1.09	25.52 ± 6.20	6.43 ± 1.16	0.25 ± 0.08
ZS 组	6.75 ± 1.20 ^b	42.38 ± 8.44 ^b	8.00 ± 1.24 ^a	0.35 ± 0.08 ^a
CG 组	6.70 ± 1.07 ^b	31.51 ± 6.38 ^a	7.40 ± 0.74 ^{ac}	0.25 ± 0.08
GWGS 组	6.17 ± 1.33 ^b	30.90 ± 1.30 ^a	6.64 ± 1.18	0.26 ± 0.08

注:与 Z 组相比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 GWGS 组比较,^c $P < 0.05$

表 4 ZS 组、CG 组 72 小时后 MT 和 T 淋巴细胞的变化

组别	MT	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
Z 组	93.18 ± 11.75	90.91 ± 13.27	56.93 ± 9.47	74.06 ± 12.07
ZS 组	92.50 ± 17.37	90.76 ± 14.67	56.52 ± 9.93	50.56 ± 12.17 ^b
CG 组	98.94 ± 24.08	93.13 ± 15.14	55.21 ± 16.86	61.77 ± 14.25 ^a

注:与 Z 组相比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 5 ZS 组、CG 组 72 小时后 IL-1、IL-6、IgG 和 IgM 的变化

组别	IL-1	IL-6	IgG	IgM
Z 组	4.91 ± 1.09	25.52 ± 6.20	6.43 ± 1.16	0.25 ± 0.08
ZS 组	6.32 ± 1.19 ^a	31.19 ± 4.19 ^a	6.86 ± 1.26	0.25 ± 0.07
CG 组	6.04 ± 1.21 ^a	27.51 ± 6.78	6.77 ± 1.21	0.24 ± 0.04

注:与 Z 组相比较,^a $P < 0.05$

干预 72 小时后由于高温高湿条件导致仓鼠死亡,统计量不足以满足 72 小时的统计量不参与 72 小时的统计。极端气候干预过后的 72 小时时,ZS 组 CD8⁺、IL-1、IL-6 存在差异显著性($P < 0.05$)。CD8⁺存在非常显著的差异($P < 0.01$)。CG 组在 72 小时时 CD8⁺、IL-1 存在差异显著性($P < 0.05$)。72 小时时 ZS 组与 CG 组的 MT 已经不存在差异显著性($P > 0.05$)。见表 4、表 5。并且极端气候干预过后 24 小时时的总体免疫指标的差异显著性与 72 小时时对比呈现 24 小时时高 72 小时时低的情况。极端气候过后对机体的免疫功能的影响为期约为 1~3 天,机体的免疫功能基本得到恢复。

3 讨论

3.1 极端气候变化对机体影响的理论依据

《灵枢·岁露》中曰:“人与天地相参也,与日月相应也。”高度概括了“天人相应”的理论内涵,自然界中的各种气候变化都是与机体的生理、病理活动密切相关的。《素问·四气调神大论》曰:“贼风数至,暴雨数起,天地四时不相保,与道相失,则未央绝灭。”强调了当极端的气候出现的时候会破坏自然界中万物的生长规律,使得万物的生命未到一半就夭折了。故极端的气候出现的时候可能会直接导致人死亡。《素问·六微旨大论》中的节令气候“至而不至”、“至而太过”等又强调了气候的“太过”与“不及”,并且说明了异常的气候超出人体调节机能的限度,致使人体调节机能失常,就会致使人发生疾病。故《内经》中早已经论述了“天人相应”的理论思想,极端的气候变化会对机体产生影响从而致使疾病的发生。

3.2 极端气候变化过程中高温高湿条件最易导致仓鼠死亡

在高温高湿(35℃,RH50%)条件下,48 小时时金黄地鼠出现死亡情况,其死亡率为 36%。CG 组和 ZS 组死亡率为 0。GWGS 组和 CG 组比较说明在相同的温度下湿度越高越易导致金黄地鼠死亡。高温高湿是一种比较特殊的外环境因素,它指的是环境温度 $\geq 35^\circ\text{C}$,或气温 $\geq 30^\circ\text{C}$,室外相对湿度(RH) $\geq 80\%$,或辐射热强度 $\geq 4.184\text{J}(1\text{cal})/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ 。有学者认为,高温高湿对机体产生不良影响的温度界限是 35℃^[3]。并且有研究表明高温高湿是诱发心脑血管疾病发病的一个重要因素^[4-5],故高温高湿的气候变化更应该引起人们的关注,提前做好预防工作。

3.3 极端气候变化过后气温骤升对机体免疫功能的影响最为显著

极端气候变化刺激机体后,机体的免疫系统就会进行相应调节来维持机体内环境的稳定。极端气候条件干预后的 24 小时时,只有 ZS 组的 MT 存在差异显著性($P < 0.05$)。ZS 组也是免疫标志物存在显著差异最多的一组。极端气候过后 72 小时时 ZS 组与 CG 组 MT 已经不存在差异显著性($P > 0.05$)。其它免疫标志物也相应恢复正常范围,但 ZS 组仍然有部分免疫标志物存在差异显著性。故极端气候过后气温骤升对机体免疫功能的影响最为显著。

极端气候干预后的 24~72 小时的时间内 ZS 组的 IL-1 和 IL-6 一直存在差异显著性($P < 0.05$)。IL-6 作为一种炎症细胞因子,具有多效性和生物活性,它能够介导炎症反应,免疫反应等,IL-6 与呼吸系统密切相关,特发性纤维化、结节病和哮喘等疾病中均可见到 IL-6 的增高,其在哮喘发作的过程中能够抑制气道炎症和促进气道结构重建^[6]。IL-6 是冠心病的一个重要的危险因子,参与动脉粥样硬化的形成和发展,另外 AMI 发生后 IL-6 血清浓度增高^[7]。说明极端气候过后气温骤升仍对机体有一定的影响,要对有呼吸系统疾病、冠心病的患者加强防护。

3.4 极端气候对机体免疫功能的影响有滞后效应,滞后期为 1~3 天

MT 是一种神经内分泌激素,与机体的免疫调节功能密切相关,MT 可对免疫功能低下和免疫缺陷鼠发挥免疫上调作用^[8]。MT 又是一种应激的激素,在机体抗应激过程中起一定作用,在应激的状态下 MT 升高,MT 受体水平相应降低^[9]。三个极端气候变化过程中 MT 可能是升高的,但是极端气候过后的 1~3 天内三个组的 MT 已经逐渐不存在差异显著性($P > 0.05$)。其余大部分免疫指标在极端气候过后的 1~3 天也慢慢恢复到正常范围。说明极端气候对机体免疫功能的影响具有滞后效应,滞后期为 1~3 天。

本研究表明,气温骤升、持续高温、高温高湿三种极端气候变化对机体免疫功能的影响具有滞后性,另外气温骤降、持续低温等极端气候变化对机体免疫功能的影响还有待进一步的研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] IPCC. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [M]. Cambridge, UK and New York, USA: Cambridge University

- Press, 2007.
- [2] 袁卫玲, 马淑然, 郭霞珍, 等. 季节变化对大鼠肺脏免疫功能影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, (2): 104-106.
- [3] 裴国献. 重视热带地区战创伤救治研究[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28 (4): 285-288.
- [4] 郭琳芳, 董惠青, 覃天信. 南宁市居民心脑血管疾病与气象要素关系探讨[J]. 广西预防医学, 2000, 6 (6): 341 - 343.
- [5] 李庆滨, 盛丽, 何燕, 等. 气象因素对急性心肌梗死发病的影响及因时护理措施[J]. 中华护理杂志, 1997, 32 (11): 621- 624.
- [6] 邱忠民, 吕寒静, 杨忠民, 等. 白细胞介素 6 对哮喘小鼠气道炎症和上皮纤维化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2003, (10): 709-712.
- [7] 陈志伟, 李胜涛, 陈琪, 张静, 张钰敏. 白细胞介素-6、白细胞介素-10 与冠心病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, (8): 949-951.
- [8] 周爱民, 袁育康, 范桂香, 等. 褪黑素的免疫调节作用[J]. 西安医科大学学报, 2001, (5): 422-424.
- [9] 刘志民, 赵璞, 陈向芳, 等. 褪黑素及其受体在生理及病理情况下的变化及意义[J]. 中国病理生理杂志, 2003, (11): 107-108.

(收稿日期: 2014-06-17)

(本文编辑: 蒲晓田)

· 信息之窗 ·

《中国医药导报》杂志征订征稿启事

《中国医药导报》杂志由国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医药卫生类科技期刊。本刊系中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 并被万方数据、中国知网等多家数据库收录。旬刊, 国内统一刊号 CN11-5539/R, 国际标准刊号 ISSN1673-7210, 邮发代号 80-372, 每期定价 20 元, 全年 36 期优惠价 540 元。

本刊设有专家论坛、研究进展、论著、临床研究、药理与毒理、中医中药、生物医药、病理分析、药品鉴定、制剂与技术、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、护理研究、教学研究、药物经济学、科研管理、政策研究、医药监管等栏目。在本刊发表的论文可获得继续教育学分。

社址: 北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601 邮编: 100025

投稿热线: 010-59679061 59679063 发行热线: 010-59679533 传真: 010-59679056

投稿信箱: yyzx68@vip.163.com 网址: www.yiyaodaobao.com.cn

《中国当代医药》杂志征订征稿启事

《中国当代医药》杂志由国家卫生和计划生育委员会主管, 中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办。本刊已被万方数据、中国知网等多家数据库全文收录。现为旬刊, 国内统一刊号 CN11-5786/R, 国际标准刊号 ISSN 1674-4721, 邮发代号 2-515, 每期 20 元, 通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目: 研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等 50 多个栏目。在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。

本刊出版周期短, 来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿, 同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址: 北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编: 100025

投稿热线: 010-59679076 59679077 发行热线: 010-59679533 传真: 010-59679056

投稿信箱: ddy@vip.163.com 网址: www.dangdaiyiyao.com

《中医正骨》2015 年征订启事

《中医正骨》杂志(CN 41-1162/R, ISSN 1001-6015)是由国家中医药管理局主管, 河南省正骨研究院(原河南省洛阳正骨研究所)与中华中医药学会联合主办的中医骨伤科学学术性期刊。创刊于 1989 年, 曾入选中国科技论文统计源期刊、全国中医药优秀期刊。由我国中医药界首位“白求恩奖章”获得者、首批国家级非物质文化遗产项目——中医正骨疗法的代表性传承人之一、洛阳平乐正骨第六代传人郭维淮主任医师担任主编。

《中医正骨》具有中医特色突出、临床实用性强、办刊定位准确、发行量大、图文并茂等特点。其办刊宗旨是: 突出中医骨伤特色, 反映学术进展, 交流新经验, 报道新成果, 传递新信息, 为促进中医骨伤科现代化服务。本刊国内外公开发行, 每月 20 日出版, 大 16 开, 80 页, 每期定价 8 元, 全年定价 96 元。国内邮发代号: 36-129。

编辑部地址: 河南省洛阳市启明南路 82 号(原 1 号) 邮政编码: 471002 联系电话: 0379-63551943 或 63546705 网址: <http://www.zygzgzz.cn> E-mail: zyzg1989@126.com