

极端气候变化对金黄地鼠血清褪黑素、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 的影响

衡衍 李德魁 马淑然 蔡月超 许筱颖

【摘要】 目的 基于中医“天人相应”理论,部分揭示气候突变对正常机体免疫功能的影响。**方法** 借助人工模拟系统,进行不同气候条件模拟。在干预后 24 小时、72 小时取血,测定血清褪黑素、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 等相关指标。**结果** (1)除高温高湿组动物出现死亡外(死亡率高达 36%),其他各组动物死亡数为 0。(2)人工模拟的六种极端气候干预后,脾脏指数未发生明显变化。(3)在气温骤升、气温骤降和常温高湿条件干预 24 小时后,胸腺指数有所升高,出现显著性差异($P<0.05$),气温骤变干预后 72 小时差异更加明显($P<0.01$)。(4)气温骤降后 72 小时及持续低温时,褪黑素、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G 出现明显升高。(5)高温高湿和常温高湿干预后褪黑素、免疫球蛋白 G 和免疫球蛋白 M 出现了先升高(24 小时)后降低(72 小时),在 72 小时与正常气候组相比有显著性差异。**结论** (1)湿热邪气相合侵袭人体,对机体免疫力的影响要高于单独的某一种邪气。(2)与脾脏指数比较而言,胸腺指数对极端气候的变化更为敏感。(3)血清褪黑素、免疫球蛋白 G 和免疫球蛋白 M 在高温、低温刺激时呈现出的应答反应不同,但都有一定的滞后效应。

【关键词】 极端气候; 免疫; 脾脏指数; 褪黑素; 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 M

【中图分类号】 R223 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.05.010

Effects of extreme climate variations on MT, IgG, IgM of golden hamster's serum HENG Yan, LI De-kui, 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: xxy2006stone@163.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of extreme climate variations on golden hamster's immunity functions based on correspondence between nature and human theory. **Methods** Manual simulation climate was adopted to simulate six types of climates. When corresponding intervention was finished, blood samples were collected after 24 hours and 72 hours respectively. MT, IgG and IgM of serum was detected. **Results** (1) During the experiment, death rate was 36% of GWGS group while that was 0 of other groups. (2) Spleen index has no significant change during 72 hours after the extreme climate change. (3) 24 hours after the extreme climate change, thymus index of most samples from ZS group, ZJ group and GWGS group was significantly different from that of ZC group ($P<0.05$). 72 hours later after the extreme climate change, the difference gets more obvious ($P<0.01$). (4) MT, IgG and IgM level of serum was significantly increased of 72 hours later after the sudden temperature drop and continuous low temperature. (5) The change law of MT, IgG and IgM level was increased (24h) before decreasing (72h) in GWGS and CWGS groups, the results all showed the remarkable difference compared with the ZC group 72 hours later

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(30901887); 国家留学基金委员会资金; 北京中医药大学自主选题(2013-JYBZZ-JS-115)

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

作者简介: 衡衍(1983-), 2013 级在读硕士研究生。研究方向: 天人相应理论的文献、实验及临床研究。E-mail: hengyan83@163.com

通讯作者: 许筱颖(1974-), 女, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师。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

after the extreme climate change. **Conclusions** (1) Damp-heat influences immunity system was more significantly than single pathogenic factor. (2) Thymus index is more sensitive to the change of extreme climate. (3) MT, IgG and IgM of serum is induced different types of immune responses by low or high temperatures and the influence is hysteresis nature.

【Key words】 Extreme climate; Immunity functions; Spleen index; Melatonin; Immunoglobulin G; Immunoglobulin M

近年来,极端气候事件逐年增加,甚至表现为常态化。这种异常的气候现象对人类的生产和生活与健康均造成了很大的影响,引起了全球范围内有关人士的普遍关注。进行多学科、多领域的综合研究是阻止或缓解气候变化对人类健康造成不良影响的有效途径。本课题基于中医学原创性的“天人相应”理论,借助人工模拟系统,对六种极端气候条件下正常仓鼠机体内部分免疫物质的变化进行测定和分析,以期在极端气候的发生不可避免时,能有效的运用中医药进行防治,减轻极端气候对机体的损害(尤其是呼吸道感染和传染性疾病)。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性仓鼠(金黄地鼠),二月龄。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2012-0001,品系 LVG,级别 SPF/VAF。

1.2 动物分组与处理

分为正常气候组(ZC)与极端气候组。极端气候组又分为气温骤升(ZS)组、气温骤降(ZJ)组、持续高温(CG)组、持续低温(CD)组、高温高湿(GWGS)组、常温高湿(CWGS)组,分批饲养,正常气候组 8 只,极端气候组每组 25 只(满足动态测定免疫相关指标需要)。

正常气候(ZC)组:自然光照,正常室温($25 \pm 2^\circ\text{C}$)。极端气候组:人工模拟系统,根据不同组别进行相应参数设置,相对湿度设定为 50%。

气温骤升(ZS)组:温度从 25°C 瞬间升温到 40°C ,维持 8 小时。

气温骤降(ZJ)组:温度从 25°C 瞬间降温到 4°C ,维持 8 小时。

持续高温组(CG):温度从 25°C 半个小时内升温到 35°C ,维持 72 小时。

持续低温组(CD):温度从 25°C 半个小时内降温到 4°C ,维持 72 小时。

高温高湿(GWGS)组:温度从 25°C 半个小时内升温到 35°C ,相对湿度从 50% 升到 85% 维持 72

小时。

常温高湿(CWGS)组:温度为 25°C ,相对湿度从 50% 升高到 85% 维持 72 小时。

以上动物均可自由摄取水及饲料,饲料为仓鼠全价颗粒饲料。

1.3 取材方法

按照预定计划,分时、分组、分批进行取材。极端气候组在干预后 24 小时、72 小时将人工气候模拟箱中的动物与自然动物房饲养的动物断头取血,并迅速于冰上取脾脏、胸腺,称重,液氮速冻后置于 $-70 \sim -80^\circ\text{C}$ 低温存放。

1.4 指标测定

血清褪黑素(melatonin, MT)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G、IgM 含量测定:断头取血,静置 5 小时, 4°C 2500 rpm 离心 15 分钟,分离血清后, $-70 \sim -80^\circ\text{C}$ 冻存,用酶联免疫吸附(ELISA)法测定 MT、IgG、IgM 水平。严格按照试剂盒提供的操作流程进行检测。

脾脏指数的计算:取脾脏,称重,计算脾脏指数,脾脏指数=脾脏重量(mg)/体重(g) $\times 10$ 。

胸腺指数的计算:取胸腺,称重,计算胸腺指数,胸腺指数=胸腺重量(mg)/体重(g) $\times 10$ 。

1.5 数据处理

本实验采用 SPSS 17.0 进行数据统计。本实验均为计量资料,以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各组指标均符合正态分布并且方差齐,故多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 六种极端气候条件下金黄地鼠死亡情况

六种极端气候条件下,除高温高湿组动物出现死亡外(死亡率高达 36%),其他各组动物死亡数为 0。提示:湿热邪气二者相合侵袭人体,对机体的影响要高于单独寒邪、热邪。高温高湿是所观测六种极端气候中最容易导致仓鼠死亡的气象条件,对机体免疫功能的影响可能最为显著。见表 1。

表 1 极端气候变化过程中各组动物死亡率比较

组别	死亡	未死亡	总数	死亡率
ZC 组	0	25	25	0%
ZS 组	0	25	25	0%
ZJ 组	0	25	25	0%
CG 组	0	25	25	0%
CD 组	0	25	25	0%
GWGS 组	9	16	25	36%
CWGS 组	0	25	25	0%

2.2 极端气候对金黄地鼠脾脏指数和胸腺指数的影响

与正常气候组相比,人工模拟的六种极端气候干预后 24 小时和 72 小时,脾脏指数均未发生明显变化($P>0.05$);在气温骤升、气温骤降和常温高湿条件干预 24 小时后胸腺指数有所升高,出现显著性差异($P<0.05$),气温骤变干预后 72 小时差异更加明显($P<0.01$);持续低温条件下 24 小时,胸腺指数未发现明显变化($P>0.05$),72 小时后胸腺指数升高($P<0.01$);胸腺指数在持续高温和高温高湿条件下与正常气候组相比,未发现明显变化($P>0.05$)。见表 2、表 3。

表 2 极端气候干预后 24 小时金黄地鼠脾脏指数和胸腺指数的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	脾脏指数	胸腺指数
ZC 组	0.744±0.1007	0.363±0.0465
ZS 组	0.720±0.0279	0.429±0.0421 ^a
ZJ 组	0.744±0.1007	0.454±0.1074 ^a
CG 组	0.718±0.1809	0.340±0.0392
CD 组	0.812±0.2490	0.398±0.0400
GWGS 组	0.687±0.1244	0.313±0.0708
CWGS 组	0.741±0.1040	0.454±0.0453 ^a

注:与自然对照组相比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 极端气候干预后 72 小时金黄地鼠脾脏指数和胸腺指数的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	脾脏指数	胸腺指数
ZC 组	0.744±0.1007	0.363±0.0465
ZS 组	0.788±0.1495	0.498±0.0743 ^b
ZJ 组	0.819±0.1199	0.425±0.0363 ^b
CG 组	0.832±0.1434	0.378±0.0566
CD 组	0.793±0.0930	0.441±0.0455 ^b
GWGS 组	0.771±0.1019	0.347±0.0923
CWGS 组	0.716±0.1292	0.413±0.0507 ^a

注:与自然对照组相比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

2.3 极端气候对金黄地鼠血清 MT、IgG 和 IgM 的影响

与正常气候组相比,在气温骤升 24 小时,IgM

升高($P<0.05$),MT 和 IgG 未发生明显变化($P>0.05$);气温骤降 24 小时,MT、IgG 和 IgM 未见明显变化,在干预后 72 小时,三项指标均出现明显升高,与正常组对照有显著性差异($P<0.05$);持续高温条件下,MT、IgG 和 IgM 和正常对照组相比,未出现明显升高或降低。在持续低温干预下,MT、IgG 和 IgM 水平升高,其中褪黑素变化最为显著,和正常气候组相比有统计学意义($P<0.05$);高温高湿干预后 24 小时,MT、IgG 和 IgM 水平略有升高,但与正常气候组相比,其差异无统计学意义($P>0.05$),在 72 小时水平降低,MT 和 IgG 变化明显,与正常气候组相比有显著性差异($P<0.05$);常温高湿干预后 24 小时,MT、IgG 和 IgM 水平与正常气候组相比明显升高($P<0.01$),干预后 72 小时,水平略有下降,但 MT、IgG 水平依然高于正常气候组($P<0.05$)。见表 4、表 5。

表 4 极端气候干预后 24 小时金黄地鼠血清 MT、IgG 和 IgM 的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	MT(ng/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
ZC 组	93.18±11.75	6.43±1.16	0.25±0.08
ZS 组	111.52±29.53	7.66±1.45	0.35±0.08 ^a
ZJ 组	89.24±8.07	6.13±1.47	0.23±0.07
CG 组	91.81±16.02	7.18±0.89	0.25±0.08
CD 组	130.17±40.68 ^a	7.49±2.41	0.33±0.10
GWGS 组	101.98±23.74	6.64±1.18	0.26±0.08
CWGS 组	133.00±28.68 ^b	8.66±0.56 ^b	0.37±0.05 ^b

注:与自然对照组相比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

表 5 极端气候干预后 72 小时金黄地鼠血清 MT、IgG 和 IgM 的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	MT(ng/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
ZC 组	93.18±11.75	6.43±1.16	0.25±0.08
ZS 组	92.50±17.37	6.86±1.26	0.25±0.07
ZJ 组	129.67±32.23 ^a	8.50±1.55 ^a	0.34±0.05 ^a
CG 组	98.94±24.08	6.77±1.21	0.24±0.04
CD 组	122.43±25.81 ^a	7.50±1.27	0.32±0.08
GWGS 组	68.82±19.09 ^b	4.72±1.53 ^a	0.20±0.05
CWGS 组	123.13±35.81 ^a	7.97±1.07 ^a	0.27±0.09

注:与自然对照组相比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

3 讨论

3.1 极端气候可引起机体免疫状态改变从而导致疾病的发生

中医学认为,人与自然环境息息相关。自然界既存在着人类赖以生存的必要条件,其自然气候和地理环境的变化又可直接或间接地影响人类的健

康。故《素问·六节藏象论》将可能致病的自然气候变化规律概括为“未至而至,此谓太过”“命曰气淫”和“至而不至,此谓不及”^[1]。但通过长时间的调整和适应,人类可以在自然环境变化中维持生命活动的稳定。《素问遗篇·刺法论》曰:“正气存内,邪不可干。”可见,自然气候的变化一般不会使人发病,只有在正气不足或气候变化太过,超过了人体的适应能力,才会导致疾病的发生。尽管中医学上的正气不等于现代免疫,但却涵盖了现代医学免疫系统的功能^[2-3]。有研究表明^[4-5],寒冷、高温、湿热等因素均可导致呼吸道免疫功能减退。2008 年初中国南方地区在遭遇了雨雪冰冻时,支气管哮喘及其他呼吸道疾病的发病率及住院率明显升高,也可能与极端气候引起机体免疫状态改变相关^[6]。本次实验表明,极端气候对血清 MT、IgG、IgM 免疫相关指标均可造成一定的影响。

3.2 胸腺指数对极端气候的反应较脾脏指数更为敏感

脾脏指数和胸腺指数常作为判断机体胸腺和脾脏免疫功能的重要指征之一,其数值高低的变化可以反映机体免疫功能的状态^[7]。当胸腺、脾脏自身增重后,其皮质分泌的多种胸腺素量增加,脾内浆细胞的增生,可促进抗体的合成,从而增强机体的免疫功能。实验结果显示:所模拟的六种极端气候条件对脾脏指数未造成显著影响,可能是干预时间较短,脾脏自身尚未出现明显变化;胸腺指数在气温骤升、气温骤降、持续低温和常温高湿组有所升高,与正常气候组相比有显著性差异,胸腺自身重量较轻,故胸腺指数对极端气候的反应与脾脏指数相比,更为敏感。

3.3 血清 MT、IgG 和 IgM 在高温、低温刺激时呈现出的应答反应不同,但都有一定的滞后效应

免疫系统,是人体抵御病原菌侵犯最重要的保卫系统,也是外界异物进入体内的第一道屏障。近年来许多研究表明^[8-13],褪黑素对机体免疫系统的功能有增强作用,免疫系统的一些指标会随着褪黑素分泌量的改变而呈现一定的节律性。其机理是:(1)促进免疫系统产生抗体,并能提高抗体对抗原的敏感性;(2)提高淋巴因子的活性和数量;(3)增加免疫器官重量,促进 T 和 B 淋巴细胞增殖,刺激巨噬细胞白介素-1 和淋巴细胞白介素-2 的产生,并可增加自然杀伤细胞毒性^[14];IgM 在 B 细胞对外来抗原的初次免疫应答中产生,在再次感染中也产

生,但不是主要的免疫球蛋白,在机体的免疫防御特别是早期的应答中起着非常重要的作用。血清中检出 IgM 提示新近发生感染,可用于感染的早期诊断。IgG 主要由脾脏和淋巴结中的浆细胞合成,在体内分布广泛,是血液和组织的主要免疫球蛋白,主要在 B 细胞经过亲和成熟后的再次免疫应答中产生,是该过程主要的抗体^[15]。简单地说,IgM 体现了机体早期免疫应答的水平,IgG 则体现了机体再次免疫应答的水平。本次实验结果显示:气温骤升、持续高温及气温骤降 24 小时时,血清中免疫球蛋白含量、褪黑素均未出现明显变化,表明机体的免疫因子对极端气候的刺激呈现应答均有一定的滞后效应;在不同气候条件下,血清 MT、IgG 和 IgM 等免疫指标呈现出不同的应答反应。

本次实验结果可以部分解释呼吸系统等免疫性疾病的季节性发病规律及极端气候发生时在婴幼儿、老年人和有潜在疾病者等免疫力低下人群中的高发病率,为此类疾病的临床预防和治疗提供实验依据,如可以考虑在季节交替或极端气候发生时服用中药以提高正气,减少呼吸系统等免疫性疾病的发生。

参 考 文 献

- [1] 张登本,孙理军,李翠娟.《黄帝内经》六淫理论的发生及其意义(1)[J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(11): 1981-1982.
- [2] 舒天丽. 传统中医免疫的概念和认识[J]. 世界中医药, 2001, 6(4): 277-280.
- [3] 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): 696-698.
- [4] R. Eccles. Acute cooling of the body surface and the common cold [J]. Rhinology, 2002, (40): 109-114.
- [5] Huynen MM, Martens P, Schram D. The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population [J]. Environ Health Perspect. 2001, 109(5): 463-70.
- [6] Stark K, Niedrig M, Biederbick W, et al. Climate changes and emerging diseases. What new infectious diseases and health problem can be expected [J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2009, 52(7): 699-714.
- [7] 刘茜,刘向国,武松,等. 肺气肿肺气虚证模型大鼠脾脏指数、胸腺指数变化的实验研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 20-22.
- [8] Regodon S, Martin-Palomino P, Fernandez-Montesinos R, et al. The use of melatonin as a vaccine agent [J]. Vaccine, 2005, 23(46/47): 5321-5327.
- [9] Moore CB, Siopes TD. Melatonin enhances cellular and humoral immune responses in the Japanese quail (Coturnix coturnix japonica) via an opiate mechanism [J]. Gen Com p

- Endocrinol, 2003, 131 (3):258-263.
- [10] 蒋旭琴,韩志君,梅晓冬.褪黑素对免疫系统的调节作用及其应用研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2007,23(11):1091-1093.
- [11] 叶池蕾,郭霞珍.五脏应时的免疫调控与褪黑素相关性的实验研究[J].中华中医药学刊,2013,31(4):12-14.
- [12] 蔡月超,许筱颖,马淑然.极端气候变化对金黄地鼠免疫功能的影响[J].环球中医药,2014,7(11):841-845.
- [13] 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,2011,34(2):104-106.
- [14] 朱建云,孙云汉.褪黑素的合成及其生理和药理活性[J].国外医学(药学分册),1998,(25):266-269.
- [15] 何维.医学免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2005:69.
- (收稿日期:2014-12-16)
(本文编辑:蒲晓田)