

重症中暑大鼠肾损伤与炎症反应的关系

彭娜 耿焱 张爽 唐柚青 文强 童华生 刘云松 刘志锋 苏磊

【摘要】 目的 探讨重症中暑 (SHS) 大鼠肾脏损伤的时程变化特点及与炎症反应的关系。**方法** 雄性 Wistar 大鼠 56 只,按随机数字表法分为正常对照组和中暑 0、2、6、24、48、72 h 组 7 组,每组 8 只。中暑组将大鼠置于仿真高温气候舱内[温度 (39.5 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 (60 ± 5) %],复制经典型 SHS 模型,以大鼠收缩压 (SBP) 峰值开始下降为模型成功标志,随后转至 (23.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$ 室温下复温;正常对照组大鼠一直置于 (23.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$ 室温下。于复温后各时间点取心脏血和肾组织,采用自动生化分析仪检测血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN);酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测肾组织髓过氧化物酶 (MPO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6),以相对于正常对照组的百分比表示;光镜下观察肾组织病理学改变并进行肾损伤组织学评分 (Paller 评分)。**结果** 与正常对照组比较,中暑 6 h 组大鼠血清 SCr、BUN 和肾组织 MPO、TNF- α 、IL-6 水平即显著升高[SCr ($\mu\text{mol/L}$): 174.0 ± 27.0 比 68.0 ± 11.3 , BUN (mmol/L): 12.6 ± 2.3 比 4.3 ± 1.2 , MPO: (203.0 ± 38.0) % 比 (100.0 ± 1.4) %, TNF- α : (121.0 ± 16.0) % 比 (100.0 ± 1.4) %, IL-6: (118.0 ± 19.0) % 比 (100.0 ± 1.3) %, 均 $P < 0.05$], 24 h 时达峰值[SCr ($\mu\text{mol/L}$): 489.0 ± 96.0 比 68.0 ± 11.3 , BUN (mmol/L): 19.3 ± 5.7 比 4.3 ± 1.2 , MPO: (511.0 ± 41.0) % 比 (100.0 ± 1.4) %, TNF- α : (399.0 ± 47.0) % 比 (100.0 ± 1.4) %, IL-6: (473.0 ± 56.0) % 比 (100.0 ± 1.3) %, 均 $P < 0.01$], 72 h 时恢复正常水平。光镜下观察,大鼠中暑后肾脏即出现炎性细胞浸润、组织水肿及肾小管坏死等改变,24 h 最为明显,之后逐渐恢复,至 72 h 接近正常;Paller 评分于 6 h 时即较正常对照组明显升高 (分: 75.45 ± 9.70 比 14.23 ± 3.26 , $P < 0.01$), 24 h 达峰值 (分: 186.00 ± 14.25 比 14.23 ± 3.26 , $P < 0.01$), 之后逐渐降低,72 h 恢复正常。**结论** SHS 大鼠 24 h 内出现进行性肾损伤,与肾组织 MPO、TNF- α 、IL-6 水平密切相关,提示抑制中性粒细胞激活以及 IL-6、TNF- α 释放可以保护 SHS 相关肾损伤。

【关键词】 中暑,重症; 肾损伤; 髓过氧化物酶; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

Correlation of kidney injury and inflammatory response in rats with classic severe heatstroke Peng Na*, Geng Yan, Zhang Shuang, Tang Youqing, Wen Qiang, Tong Huasheng, Liu Yunsong, Liu Zhifeng, Su Lei. *Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: Su Lei, Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Guangzhou Military Command, the Military Key Laboratory of Trauma Care in Hot Zone and Tissue Repair in PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China, Email: slei_icu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the temporal features of renal injury in rats with severe heat stroke (SHS) and their relationship with inflammatory response. **Methods** Fifty-six male Wistar rats were randomly divided into normal control group and SHS for 0, 2, 6, 24, 48, 72 hours group (SHS-0, 2, 6, 24, 48, 72 h groups), with 8 rats in each group. Rats were placed in an artificial climate chamber [temperature (39.5 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$, humidity (60 ± 5) %] to induce SHS model, and the criterion for successful model reproduction was the onset of lowering peak systolic blood pressure (SBP). Then the rats were transferred to room temperature (23.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$ after successful reproduction of the model. The rats of normal control group were kept in room temperature of (23.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$. Heart blood and renal tissue samples were harvested, and the levels of serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were determined by automatic biochemistry analyzer. The levels of myeloperoxidase (MPO), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in renal tissue specimens were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The changes in histopathology in kidney were observed with light microscopy, and Paller scores were used to assess the degree of renal injury. **Results** Compared with normal control group, the levels of SCr and BUN in serum, and MPO, TNF- α and IL-6 in the renal tissue homogenate were significantly increased in SHS-6 h group [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 174.0 ± 27.0 vs.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.002

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (81471839);中国博士后科学基金 (2012M512181)

作者单位: 510515 广东广州,南方医科大学 (彭娜); 510010 广东广州,广州军区广州总医院重症医学科,全军热区创伤救治与组织修复重点实验室 (彭娜、耿焱、张爽、唐柚青、文强、童华生、刘云松、刘志锋、苏磊)

通讯作者: 苏磊, Email: slei_icu@163.com

68.0±11.3, BUN (mmol/L): 12.6±2.3 vs. 4.3±1.2, MPO: (203.0±38.0)% vs. (100.0±1.4)%, TNF-α: (121.0±16.0)% vs. (100.0±1.4)%, IL-6: (118.0±19.0)% vs. (100.0±1.3)%, all $P < 0.05$], and they peaked at 24 hours [SCr (μmol/L): 489.0±96.0 vs. 68.0±11.3, BUN (mmol/L): 19.3±5.7 vs. 4.3±1.2, MPO: (511.0±41.0)% vs. (100.0±1.4)%, TNF-α: (399.0±47.0)% vs. (100.0±1.4)%, IL-6: (473.0±56.0)% vs. (100.0±1.3)%, all $P < 0.01$], then declined to the normal levels at 72 hours. Under light microscopy, tissue edema and necrosis of renal tubules were found, and leukocyte infiltration was found to be most profuse at 24 hours, then they returned to normal levels at 72 hours. Paller scores in SHS-6 h group were significantly higher than those of the normal control group (75.45±9.70 vs. 14.23±3.26, $P < 0.01$), and it peaked at 24 hours (186.00±14.25 vs. 14.23±3.26, $P < 0.01$), followed by a gradual lowering, back to normal level at 72 hours. **Conclusion** The results suggest that progressive renal damage occurred in the rats with SHS within 24 hours, and it was accompanied with elevated levels of MPO, TNF-α and IL-6 in the kidney homogenate, suggesting that inhibition of neutrophil activation and the release of IL-6, TNF-α may protect the SHS associated renal injury.

【Key words】 Severe heat stroke; Kidney injury; Myeloperoxidase; Tumor necrosis factor-α; Interleukin-6

重症中暑 (SHS) 以失控的全身炎症反应及多器官功能损害为显著特点^[1], 其病死率高达 60% 以上^[2]。SHS 患者常合并急性肾损伤 (AKI), 是影响住院时间和预后的重要因素。因此, 有必要对 SHS 肾损伤的特点及病理生理机制进一步研究。本研究通过建立 SHS 大鼠模型, 观察肾脏形态及功能损害的时程变化, 初步探讨肾组织炎症因子髓过氧化物酶 (MPO)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 及白细胞介素-6 (IL-6) 与肾损伤的关系, 为临床预防和早期支持治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 56 只 SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 体质量 220~250 g, 由广州军区广州总医院动物中心提供, 动物合格证号: SCXK (粤) 2013-0002。按照随机数字表法将大鼠分为正常对照组和中暑 0、2、6、24、48、72 h 组 7 组, 每组 8 只。

1.2 SHS 动物模型复制: 参照文献^[3]方法, 将大鼠置于仿真高温气候舱 (4 m×3 m×2 m, 由南方医科大学公共卫生热带医学院提供) 内, 舱内温度为 (39.5±0.2) °C, 湿度为 (60±5) %。将直肠热电偶 (BW-TH1101, 上海 Biowill 公司) 置入大鼠直肠, 深度约 6.5 cm, 监测核心体温; 用无创血压监测系统 (上海 Biowil 公司) 监测血压, 10 min 1 次。以大鼠动脉收缩压 (SBP) 自峰值开始下降作为中暑的标志^[4-5]。中暑组成功复制 SHS 模型后将大鼠迅速转移至 (23.0±0.2) °C 环境下复温, 自由进食水; 正常对照组大鼠一直置于 (23.0±0.2) °C 室温中。

动物实验相关方案通过动物伦理委员会批准, 动物处置过程中所有操作符合动物伦理学标准。

1.3 指标检测及方法: 中暑组大鼠于复温后各时间点用 5% 水合氯醛 2 mL/kg 麻醉, 经心脏采血 3 mL,

离心分离血清, -20 °C 低温保存待检。取一侧肾脏, 立即置于 -80 °C 保存以制备组织匀浆; 取另一侧肾脏, 以 4% 多聚甲醛固定, 制备石蜡包埋切片, 进行病理学观察。

1.3.1 血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN) 水平测定: 采用全自动生化分析仪 (Hitachi 7600, 日本日立公司) 检测 SCr 和 BUN。

1.3.2 肾组织 MPO、TNF-α、IL-6 水平测定: 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 MPO、TNF-α、IL-6, 操作按试剂盒 (美国 RayBiotech 公司) 说明书进行, 单位为 ng/L。以相对于正常对照组的百分比进行评价。

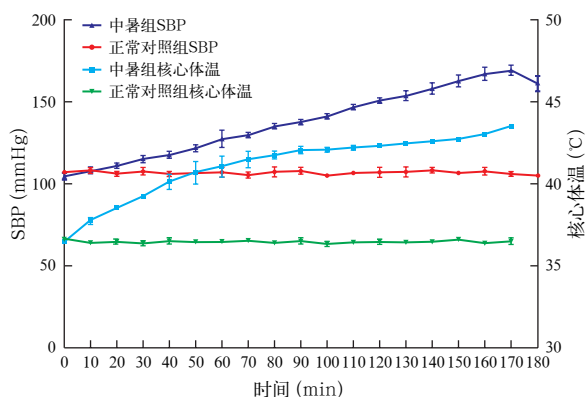
1.3.3 病理学观察: 取肾组织切片, 进行苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察。由病理科专家计算各视野下中性粒细胞浸润、组织间隙水肿、组织充血、肾小管坏死和微血栓的面积百分比。

1.3.4 肾组织 Paller 评分: 每张切片在 400 倍光镜下随机选取 10 个视野进行观察, Paller 评分标准: 肾小管明显扩张, 细胞扁平记 1 分; 刷状缘损伤记 1 分, 脱落记 2 分; 细胞质空泡记 1 分; 间质水肿记 1 分; 肾小管腔内有脱落的坏死细胞, 未形成管型或碎片记 1 分, 形成管型或碎片记 2 分。

1.4 统计学分析: 采用 SPSS 17.0 软件处理数据, 定量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 总体比较采用方差分析, 组间比较采用 Bonferroni 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中暑大鼠体温及血压的调节反应 (图 1): 中暑组热应激大鼠 SBP 上升达到峰值后, 出现显著下降, 热暴露时间为 (180±35) min, 成模时大鼠核心体温 (43.5±0.3) °C。



注: SBP 为动脉收缩压; 1 mmHg=0.133 kPa

图1 清醒状态下重症中暑模型大鼠 SBP 和核心体温变化

2.2 中暑大鼠肾功能的变化 (表 1):与正常对照组比较,中暑后 6 h 大鼠 SCr 和 BUN 即显著升高 (均 $P<0.05$),24 h 达到峰值 (均 $P<0.01$),72 h 恢复正常 (均 $P>0.05$)。

2.3 中暑大鼠肾脏病理学改变:光镜下观察 (表 1; 图 2),正常对照组大鼠肾组织无明显病理学改变

(图 2A)。中暑开始时大鼠肾组织即出现组织间隙水肿,局部充血 (图 2B); 2 h 时出现显著的间质充血水肿,中性粒细胞浸润和微血栓形成 (图 2C); 6 h 和 24 h 时最为严重,表现为明显的中性粒细胞浸润、组织充血、间质水肿、肾小管坏死和微血栓形成 (图 2D~2E); 48 h 后逐渐恢复 (图 2F),72 h 时中性粒细胞浸润、组织充血水肿明显减轻,微血栓明显改善 (图 2G)。

表 1 结果显示,与正常对照组比较,中暑后 6 h 肾组织 Paller 评分即明显升高 ($P<0.01$),24 h 时肾损伤最严重, Paller 评分达峰值 ($P<0.01$),之后 Paller 评分逐渐降低,72 h 时恢复正常 ($P>0.05$)。

2.4 中暑大鼠肾组织 MPO、TNF- α 、IL-6 水平的变化 (表 2):与正常对照组比较,中暑后 6 h 肾组织 MPO、TNF- α 、IL-6 即显著增加 (均 $P<0.05$),24 h 时达峰值 (均 $P<0.01$),随后逐渐下降,72 h 时恢复正常 (均 $P>0.05$),其变化特征与血清肾功能检查指标及组织病理学改变一致。

表 1 重症中暑大鼠各时间点肾功能指标及肾脏组织病理学改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血 SCr ($\mu\text{mol/L}$)	血 BUN (mmol/L)	中性粒细胞 浸润 (%)	充血 (%)	间质水肿 (%)	肾小管 坏死 (%)	微血栓 形成 (%)	Paller 评分 (分)
正常对照组	8	68.0 $\pm$ 11.3	4.3 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.4	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	14.23 $\pm$ 3.26
中暑 0 h 组	8	71.2 $\pm$ 16.9	5.1 $\pm$ 1.7	9.0 $\pm$ 1.7	11.0 $\pm$ 1.3 ^a	9.0 $\pm$ 1.2 ^a	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	13.00 $\pm$ 2.90
中暑 2 h 组	8	101.6 $\pm$ 19.0	6.6 $\pm$ 1.8	16.0 $\pm$ 3.2 ^a	26.0 $\pm$ 5.3 ^b	14.0 $\pm$ 3.3 ^b	5.0 $\pm$ 2.7	7.0 $\pm$ 1.9 ^a	16.00 $\pm$ 3.24
中暑 6 h 组	8	174.0 $\pm$ 27.0 ^a	12.6 $\pm$ 2.3 ^a	31.0 $\pm$ 8.3 ^b	49.0 $\pm$ 6.9 ^b	39.0 $\pm$ 4.7 ^b	14.0 $\pm$ 4.0 ^b	16.0 $\pm$ 4.8 ^b	75.45 $\pm$ 9.70 ^b
中暑 24 h 组	8	489.0 $\pm$ 96.0 ^b	19.3 $\pm$ 5.7 ^b	72.0 $\pm$ 14.2 ^b	81.0 $\pm$ 17.1 ^b	71.0 $\pm$ 15.5 ^b	66.0 $\pm$ 11.9 ^b	49.0 $\pm$ 10.2 ^b	186.00 $\pm$ 14.25 ^b
中暑 48 h 组	8	247.0 $\pm$ 31.0 ^b	9.9 $\pm$ 4.2 ^b	44.0 $\pm$ 6.3 ^b	37.0 $\pm$ 7.3 ^b	28.0 $\pm$ 6.6 ^b	30.0 $\pm$ 8.6 ^b	21.0 $\pm$ 7.1 ^b	54.00 $\pm$ 6.30 ^b
中暑 72 h 组	8	69.0 $\pm$ 17.0	5.3 $\pm$ 1.1	18.0 $\pm$ 2.7 ^b	16.0 $\pm$ 3.1 ^b	11.0 $\pm$ 2.8 ^a	3.0 $\pm$ 1.1	10.0 $\pm$ 2.4 ^a	18.00 $\pm$ 4.34
F 值		111.200	25.670	96.390	93.740	100.700	135.900	86.480	578.700
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: SCr 为血肌酐, BUN 为尿素氮, Paller 评分为肾损伤组织学评分;与正常对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

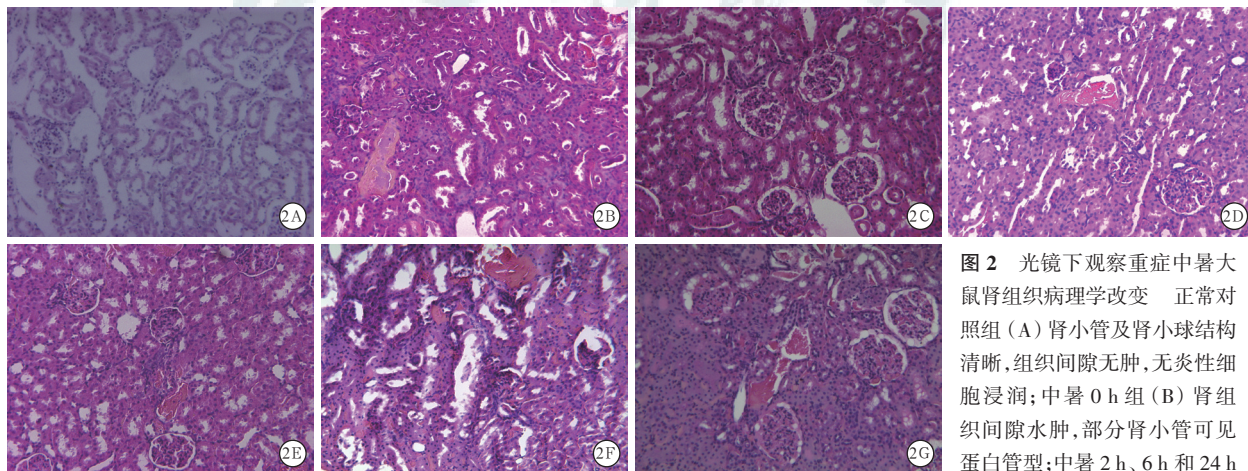


图2 光镜下观察重症中暑大鼠肾组织病理学改变 正常对照组 (A) 肾小管及肾小球结构清晰,组织间隙无水肿,无炎性细胞浸润;中暑 0 h 组 (B) 肾组织间隙水肿,部分肾小管可见蛋白管型;中暑 2 h、6 h 和 24 h

组 (C、D、E) 肾脏出现明显的中性粒细胞浸润,伴有肾小管坏死,以 24 h 组最明显;48 h 组 (F) 肾组织水肿较前减轻,中性粒细胞浸润较 24 h 组明显减轻;72 h 组 (G) 肾组织肾小球、肾小管结构基本正常,中性粒细胞浸润、组织充血水肿明显减轻 HE 低倍放大

表2 重症中暑大鼠各时间点肾组织 MPO、TNF- α 及 IL-6 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	MPO (%)	TNF- α (%)	IL-6 (%)
正常对照组	8	100.0 $\pm$ 1.4	100.0 $\pm$ 1.4	100.0 $\pm$ 1.3
中暑 0 h 组	8	105.0 $\pm$ 10.3	99.0 $\pm$ 7.9	93.0 $\pm$ 9.8
中暑 2 h 组	8	112.0 $\pm$ 15.3	106.0 $\pm$ 14.1	101.0 $\pm$ 11.1
中暑 6 h 组	8	203.0 $\pm$ 38.0 ^a	121.0 $\pm$ 16.0 ^a	118.0 $\pm$ 19.0 ^a
中暑 24 h 组	8	511.0 $\pm$ 41.0 ^b	399.0 $\pm$ 47.0 ^b	473.0 $\pm$ 56.0 ^b
中暑 48 h 组	8	178.0 $\pm$ 27.0 ^a	113.0 $\pm$ 16.3	124.0 $\pm$ 17.3 ^a
中暑 72 h 组	8	109.0 $\pm$ 17.0	100.0 $\pm$ 12.0	102.0 $\pm$ 19.0
F 值		273.200	219.300	247.200
P 值		0.000	0.000	0.000

注: MPO 为髓过氧化物酶, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-6 为白细胞介素-6; 与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

3 讨论

AKI 是 SHS 常见的并发症^[6-7], 2006 年本科进行的一项中暑流行性调查数据显示, AKI 发生率为 4.9%~11.7%^[8], 临床表现为少尿、血尿、蛋白尿和肾功能损害^[9], 最终可导致容量超负荷、急性高钾血症、严重心律失常, 甚至死亡^[10-11]。本研究通过建立 SHS 动物模型, 探讨中暑相关肾损伤的发生规律及可能机制, 为改善中暑患者的临床预后提供理论依据。

既往对大鼠中暑模型的研究是以动物麻醉状态下 SBP 从峰值开始下降为成模标准, 但由于这种通过有创血压测量系统建立的经典型中暑大鼠模型存在方法学上的混淆因素^[12]。故本研究采用改良清醒状态下的 SHS 大鼠模型, 避免了麻醉及股动脉插管对实验结果的影响, 更适用于实验大鼠的中暑研究。结果显示, 中暑大鼠血清 SCr 及 BUN 水平随复温时间延长而呈进行性升高, 且均于 6 h 出现统计学差异, 24 h 达峰值, 72 h 基本恢复正常。同时, 肾脏病理结构改变也有类似的变化趋势, 光镜下观察到大鼠中暑 0 h 即出现肾组织水肿、炎性细胞浸润、肾小球结构紊乱、大量蛋白管型在近曲小管沉积, 以 24 h 时病理改变最显著。早期有关中暑的尸检结果亦提示, 肾脏存在类似的广泛性出血、急性肾小管坏死及微血栓形成^[13-14]等表现, 这种结构改变在存活时间超过 24 h 的患者更显著^[13]。该变化规律与 SHS 的病理生理机制相符^[15-17], 说明 SHS 及其器官损害存在高热以外的损伤机制。

肾脏作为 SHS 情况下常见的易受打击器官之一, 有效循环血容量不足、休克、横纹肌溶解及肌红蛋白释放等多种病因均与肾损伤有关。近年研究表明, 中暑导致的序贯性器官损伤和多器官功能障

碍综合征 (MODS) 与继发于热应激及应激后的过度炎症反应关系密切^[1,18-19]。MPO 是中性粒细胞的特异性酶, 能催化产生多种活性氧化物质, 导致氧化应激和组织损伤, 其活性可以反映中性粒细胞浸润情况^[20]。TNF- α 和 IL-6 是炎症反应中常见的细胞因子, 不仅由单核细胞表达, 在肾脏的系膜细胞和肾小管细胞中也可以表达^[21]。TNF- α 作为经典的炎症启动因子, 可以刺激 IL-6 等炎性因子的释放^[22-23]; 而 IL-6 升高的程度往往与疾病的严重程度密切相关。已有文献报道, TNF- α 可以直接损伤内毒素血症大鼠肾小球内皮细胞的多糖包被^[24], 暴露黏附分子, 促进白细胞黏附和血管通透性增加。在中暑动物模型中已经发现, 热应激可诱导循环 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 水平升高, 同时伴有器官功能损害^[25-27]。本研究结果显示, 尽管热应激因素已祛除, 但 SHS 大鼠肾组织中 MPO、TNF- α 、IL-6 水平仍持续上升, 24 h 达到高峰, 72 h 逐渐恢复, 与肾脏功能及形态损害的变化趋势一致。该结果表明, 中性粒细胞激活导致 TNF- α 和 IL-6 释放是 SHS 肾损伤的重要机制。其次, IL-6 升高的程度较 TNF- α 升高的程度更加显著, 与文献报道基本一致^[28], 表明 IL-6 在 SHS 大鼠肾损害中可能发挥了更加重要的作用。

综上, 本研究结果显示, SHS 早期出现肾脏功能及形态损害, 且伴随循环 TNF- α 、IL-6 的升高, 表明炎症反应在 SHS 导致肾损害过程中具有重要作用。早期进行抗炎或特异性对抗 TNF- α 及 IL-6 的显著升高, 可能有效改善 SHS 导致的 AKI, 更深入的分子水平研究可为 SHS 导致 AKI 的救治提供靶向治疗依据。

参考文献

- [1] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (25): 1978-1988.
- [2] Misset B, De Jonghe B, Bastuji-Garin S, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple-center risk-factor study [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (4): 1087-1092.
- [3] 耿焱, 付炜, 刘亚楠, 等. 清醒与麻醉状态经典型热射病大鼠模型比较 [J]. 解放军医学杂志, 2013, 38 (8): 615-619.
- [4] Yang HH, Chang CP, Cheng RT, et al. Attenuation of acute lung inflammation and injury by whole body cooling in a rat heatstroke model [J]. J Biomed Biotechnol, 2009, 2009: 768086.
- [5] Lin MT, Kao TY, Jin YT, et al. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates the heat stroke-induced neuronal damage by reducing the cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res Bull, 1995, 37 (6): 595-598.
- [6] 林明霞. 1 例重症劳力性热射病继发多种严重并发症患者的护理体会 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 209.
- [7] 朱蔚, 刘素芝. 以弥散性血管内凝血为首发症状的热射病 1 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (1): 53.

- [8] 苏磊,郭振辉,钱洪津.重症中暑住院病人流行病学调查与分析[J].解放军医学杂志,2006,31(9):909-910.
- [9] Chao TC, Sinniah R, Pakiam JE. Acute heat stroke deaths [J]. Pathology, 1981, 13(1): 145-156.
- [10] Knochel JP, Beisel WR, Herndon EG Jr, et al. The renal, cardiovascular, hematologic and serum electrolyte abnormalities of heat stroke [J]. Am J Med, 1961, 30: 299-309.
- [11] 赵佳佳,周京江,胡婕,等.影响劳力性热射病预后的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2013,25(9):515-518.
- [12] Quinn CM, Duran RM, Audet GN, et al. Cardiovascular and thermoregulatory biomarkers of heat stroke severity in a conscious rat model [J]. J Appl Physiol (1985), 2014, 117(9): 971-978.
- [13] Malamud N, Haymaker W, Custer RP. Heat stroke, a clinico-pathologic study of 125 fatal cases [J]. Mil Surg, 1946, 99(5): 397-449.
- [14] Austin MG, Berry JW. Observations on one hundred cases of heatstroke [J]. J Am Med Assoc, 1956, 161(16): 1525-1529.
- [15] Bouchama A, al-Sedairy S, Siddiqui S, et al. Elevated pyrogenic cytokines in heatstroke [J]. Chest, 1993, 104(5): 1498-1502.
- [16] 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.
- [17] Bouchama A, Hammami MM, Al Shail E, et al. Differential effects of in vitro and in vivo hyperthermia on the production of interleukin-10 [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(11): 1646-1651.
- [18] 王震,李建军,董化江,等.连续性肾脏替代治疗对热射病合并多器官功能障碍综合征的价值[J].中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(4): 216-219.
- [19] 梅慧奇,黄增峰,黄学仄,等.亚低温联合生脉注射液成功救治重症热射病 1 例[J].中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(5): 300.
- [20] Sinning C, Schnabel R, Peacock WF, et al. Up-and-coming markers: myeloperoxidase, a novel biomarker test for heart failure and acute coronary syndrome application? [J]. Congest Heart Fail, 2008, 14(4 Suppl 1): 46-48.
- [21] Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, et al. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure [J]. Kidney Int Suppl, 1998, 66: S38-42.
- [22] 张戎,任延波,蒋丽.脓毒症早期大鼠肾脏细胞凋亡及炎症细胞因子的变化[J].中华危重病急救医学, 2006, 18(2): 89-91.
- [23] 吴玉霞,吴大伟,彭苗苗,等.小剂量氢化可的松对脓毒症大鼠肾脏糖皮质激素受体- α 表达影响及其肾保护作用的研究[J].中华危重病急救医学, 2011, 23(7): 426-429.
- [24] Henry CB, Duling BR. TNF- α increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279(6): H2815-2823.
- [25] Niu KC, Lin KC, Yang CY, et al. Protective effects of alpha-tocopherol and mannitol in both circulatory shock and cerebral ischaemia injury in rat heatstroke [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2003, 30(10): 745-751.
- [26] Hung CH, Chang NC, Cheng BC, et al. Progressive exercise preconditioning protects against circulatory shock during experimental heatstroke [J]. Shock, 2005, 23(5): 426-433.
- [27] Liu CC, Chen ZC, Cheng BC, et al. Prior antagonism of endothelin-1A receptors alleviates circulatory shock and cerebral ischemia during rat heatstroke [J]. J Pharmacol Sci, 2004, 96(2): 177-187.
- [28] 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.

(收稿日期: 2015-01-21)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2014 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.512	1	中华危重病急救医学	68.1	1
中国中西医结合急救杂志	1.076	2	实用医学杂志	61.3	2
中国全科医学	0.899	3	中国全科医学	61.1	3
中华全科医学	0.866	4	中国中西医结合急救杂志	48.7	4
中国疼痛医学杂志	0.862	5	中华急诊医学杂志	44.1	5
中国血液净化	0.803	6	中国血液净化	42.6	6
中华急诊医学杂志	0.763	7	中国临床医学	42.5	7
临床血液学杂志	0.746	8	中国急救医学	41.8	8
中国输血杂志	0.736	9	中华全科医学	41.5	9
实用医学杂志	0.676	10	中国疼痛医学杂志	41.4	10

——中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.076	1	中国中西医结合杂志	76.2	1
中国中西医结合杂志	0.978	2	Journal of Intergerative Medicine	53.4	2
Journal of Intergerative Medicine	0.640	3	现代中西医结合杂志	52.8	3
中西医结合肝病杂志	0.584	4	中国中西医结合急救杂志	45.7	4
中国中西医结合肾病杂志	0.583	5	中国中西医结合心脑血管病杂志	39.1	5
中国中西医结合心脑血管病杂志	0.547	6	世界中西医结合杂志	36.8	6
现代中西医结合杂志	0.503	7	中西医结合肝病杂志	34.3	7
世界中西医结合杂志	0.482	8	中国中西医结合外科杂志	33.8	8
中国中西医结合外科杂志	0.377	9	中国中西医结合肾病杂志	29.4	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.332	10	中国中西医结合消化杂志	27.2	10