

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.049

## 中暑致肝损伤机制的研究进展\*

杨向新<sup>1</sup> 夏亮<sup>2Δ</sup> 刘江伟<sup>2Δ</sup> 沈才福<sup>2</sup> 赵荣<sup>2</sup> 许琴<sup>2</sup>

(1 新疆军区总医院干部病房老年病二科 新疆 乌鲁木齐 830000;

2 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要:**中暑是常发生在夏季高温环境或大量运动时的急危重症,可导致包括肝脏在内的多器官功能损害。中暑的发生及发展过程经历了代偿期、急性反应期和失代偿期。近年来国内外关于中暑致肝损伤机制方面的研究表明,中暑致肝脏功能损伤可能与热的直接作用、肝细胞内线粒体功能障碍和级联放大的炎症反应有关,各环节相互促进,最终导致肝脏的损伤。而且,在肝窦内的级联放大炎症反应在中暑致肝损伤中可能起主要作用。因此,本文对近年来中暑的病理生理和中暑致肝损伤机制方面的研究及进展作一综述,为中暑致肝损伤的临床防治提供思路。

**关键词:**中暑;肝损伤;能量代谢;炎症反应

**中图分类号:**R594.1;R575.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)25-4997-04

## Research Progression on Mechanism of Liver Injury Induced by Heatstroke\*

YANG Xiang-xin<sup>1</sup>, XIA Liang<sup>2Δ</sup>, LIU Jiang-we<sup>2Δ</sup>, SHEN Cai-fu<sup>2</sup>, ZHAO Rong<sup>2</sup>, XU Qin<sup>2</sup>

(1 NO.2 Carder's ward of Department of Gerontology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 The Key Labortary of the Special Environmental Medicine of Xinjiang, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

**ABSTRACT:** Heatstroke is a critical disease which usually catches in the hot environment in summer and abundant exercise that could bring about multiple organ dysfunction. The process of the occurrence and development of heatstroke includes of the compensatory phase, acute reaction stage and decompensation stage. The recent researches have shown that the mechanism of liver injury induced by heatstroke might be related to the direct action of heat, mitochondrial dysfunction in liver cells and cascade of inflammatory response, and each link promoted each other, finally caused liver injury. In addition, a cascade of inflammatory responses in the hepatic sinusoid might play a predominant role in liver injury induced by heatstroke. This paper aims to review the mechanism of liver damage caused by heatstroke in terms of the physiology and pathology, so as to provide perspectives for clinical prevention and treatment of liver injury.

**Key words:** Heatstroke; Liver injury; Energy metabolism; Inflammation

**Chinese Library Classification(CLC):** R594.1; R575.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)25-4997-04

### 前言

中暑(heatstroke, HS)是常发生在夏季高温环境或大量运动时的急危重症,表现为机体温度超过 40.5℃,合并多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),并伴有谵妄、昏迷等中枢神经系统症状<sup>[1]</sup>。在中暑早期就可出现肝功能的损伤<sup>[2]</sup>,肝脏功能损伤的程度与中暑的发生发展及预后密切相关,重症中暑合并肝衰竭时的死亡率高达 50%<sup>[3,4]</sup>。重症中暑时肝脏常常最先受损伤,然而其原因目前尚未阐明,而且中暑致肝脏损伤的机制复杂<sup>[5]</sup>,因此中暑发生时对肝脏的保护具有一定难度。本文对近年来中暑的病理生理和中暑致肝损伤机制方面的研究作一综述,以期对中暑致肝损伤的临床防治提供思路。

### 1 中暑的生理与病理

在中暑的发生发展过程中,机体主要经历了代偿期、急性反应期和失代偿期 3 个时期。

#### 1.1 代偿期

在高温环境中,周围环境温度高于机体温度,此时发汗是机体散热的唯一方式。机体通过基础代谢率升高、心输出量增加、体内血液向皮肤表面血管转移等各种代偿调节以促进发汗效率的最大化<sup>[6]</sup>。发汗在机体核心体温达到 39℃时呈最大值,当外界高温环境持续存在,机体热量增加速度大于散热速度,将导致机体核心体温进一步升高,进而造成组织细胞的损伤,机体即进入急性反应期。

#### 1.2 急性反应期

\* 基金项目:军队临床高新技术重大项目(2010gxjs016);军队后勤科研计划面上项目(C LZ13J003)

作者简介:杨向新(1970-),男,硕士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:老年病及呼吸系统疾病,E-mail: 616976107@qq.com

Δ 通讯作者:夏亮(1990-),男,硕士研究生,研究方向:普外基础与临床,E-mail: xialiang90@163.com;

刘江伟,E-mail: ljw273273@163.com

(收稿日期:2017-03-16 接受日期:2017-04-10)

急性期反应,即与组织细胞损伤和修复相关的细胞内反应,是内皮细胞、白细胞、上皮细胞在抗组织损伤及促进细胞修复之间的协同反应<sup>[7]</sup>。热休克蛋白、C反应蛋白等多种应激蛋白在减少蛋白变性、保护上皮屏障完整性、干扰凋亡信号转导通路等方面发挥重要作用<sup>[8,9]</sup>。在此期,组织细胞的损伤与修复保持相对平衡,机体的重要脏器功能相对完好。

### 1.3 失代偿期

当周围高温环境持续存在,机体大量发汗引起体液的丢失,导致循环血量的减少;血液向外周血管分布,造成机体的中心静脉压相对降低,进一步造成热转移效率减慢和循环的衰竭,引起内脏血管收缩和组织器官,特别是肝组织和肠组织的缺血和缺氧<sup>[10]</sup>,从而造成机体的无氧代谢、乳酸堆积及酸中毒。同时缺氧引起的肠损伤导致肠通透性改变,肠源性内毒素进入循环,进而引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[11]</sup>。高温还诱导脑组织缺血和血脑屏障破坏,外渗物质进入脑组织,造成血管源性脑细胞的损伤<sup>[12]</sup>;炎症反应引起内源性致热原的释放,影响体温调节中枢功能,使体温进一步升高,最终导致 MODS 而死亡<sup>[13]</sup>。

综上所述,中暑的发展过程是体温不断升高,并导致多器官功能衰竭的过程。在此过程中,外界高温环境产热、机体高代谢自身产热、炎症促进致热原释放产热,这三者共同促进体温的不可逆升高,并最终导致死亡。

## 2 中暑致肝损伤机制

中暑的病理生理过程与循环代偿与衰竭、组织器官缺血缺氧、细胞代谢异常与功能障碍、细胞的直接热损伤及炎症反应和凝血异常等相关,因此中暑致肝损伤的机制可归结为直接热损伤、能量代谢异常、级联放大的炎症反应 3 个方面,而后者被认为是中暑致肝损伤的主要因素。

### 2.1 直接热损伤

Gathiram P 等<sup>[14]</sup>研究发现,当动物体温在 41℃ 时,血浆中内毒素水平为 0.06 ng/mL,当动物体温为 44℃,达到热射病状态时,血浆中的内毒素水平为 0.315 ng/mL;而给予糖皮质激素预处理后,即使动物体温达到 43℃,血浆中内毒素水平仅为 0.066 ng/mL,动物仍然发生热射病。结果说明中暑不仅由内毒素血症引起,单纯的高热也能引起组织细胞的损伤,从而导致中暑的发生。

中暑时机体处于高体温高代谢状态,而肝脏是机体的代谢器官,肝脏的温度较机体的核心温度更高,过高温度直接导致肝细胞的骨架蛋白结构破坏、蛋白变性失活,从而直接导致肝细胞损伤和功能障碍<sup>[15]</sup>。在肝细胞受损的过程中,热休克蛋白(heat shock protein, HSP)表达增加,并通过以下作用保护肝细胞:1)防止变性的蛋白解体,促进蛋白复性;2)干扰肝细胞的氧化应激通路,阻断凋亡信号通路在肝细胞内的转导<sup>[16]</sup>。但是,HSP 的表达增加同时伴随 HSP 抗体的表达增加<sup>[17]</sup>。当过高热应激持续存在,肝细胞损伤超过了 HSP 的保护阈值导致 HSP 的相对耗竭,此时过高的 HSP 抗体则会导致 HSP 含量进一步减少,从而导致在中暑的失代偿期肝脏的损伤急速加剧,导致肝脏功能的衰竭。

### 2.2 能量代谢异常

高热可引起机体基础代谢率增加、血液重新分布,导致机体高代谢需求和内脏供血不足,进而造成中暑细胞能量的衰竭和细胞损伤<sup>[18]</sup>。肝脏是体内营养物质的代谢中心和线粒体的储存库,营养物质在肝脏内的生物转化需要线粒体提供大量能量,中暑时肝脏可能因能量代谢障碍和代谢产物的积聚而遭受损伤。能量代谢障碍的始动因素可能是线粒体功能的障碍,而线粒体是体内氧代谢的主要场所,85%~90%的氧在氧化呼吸链的作用下被摄取利用并为机体提供能量,约 1%~2%以自由基的形式存在。在氧化呼吸链的电子传递过程中,位于线粒体嵴上的细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-c)是关键电子传递体,在呼吸链复合酶 III 和复合酶 IV 之间传递电子。中暑时高温诱发肝细胞线粒体内 Bcl 蛋白家族的表达,后者能够改变线粒体膜对 Cyt-c 的通透性,从而引起 Cyt-c 从线粒体转移到胞质内<sup>[19]</sup>:一方面,进入到胞质中的 Cyt-c 可以激活 Caspase 家族,启动 Caspase 凋亡信号通路诱导肝细胞凋亡<sup>[20]</sup>;另一方面,线粒体内 Cyt-c 的减少导致氧化呼吸链的电子传递受抑制,造成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生成减少和活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成增多,大量 ROS 通过对脂质氧化作用不仅可以破坏线粒体膜结构,影响离子交换,引起线粒体通透性转换,造成 ATP 耗竭和 Cyt-c 进一步释放到胞质中,加重肝细胞凋亡,还能够损伤肝细胞膜,直接造成肝细胞的损伤<sup>[21]</sup>。另外,脂质过氧化产物仍具有氧化活性,使损伤成瀑布样,加重肝细胞损害。

### 2.3 级联放大的炎症反应

Marshall 提出“肠-肝轴”的概念使人们认识到肝脏疾病与肠粘膜屏障作用的相关性。胃肠道的血液首先经门静脉后进入肝脏后才能流入到体循环,肝脏在机体的代谢、免疫等方面发挥重要作用<sup>[22]</sup>。

近年来研究肯定类毒素血症在中暑中的作用,认为中暑是一种“类脓毒症反应”<sup>[23]</sup>;在生理状态下,肝脏能清除透过肠粘膜屏障的少量内毒素维持免疫内稳态;中暑时,由于血液的重新分布,肠道血流量减少 70%~80%,肠道的缺血缺氧使肠粘膜受损,同时高热本身刺激也使肠粘膜通透性改变,肠粘膜屏障功能破坏,微生物内毒素向门静脉渗漏增加<sup>[24]</sup>。大量内毒素经门静脉进入肝脏,激活定居在肝窦的 Kupffer 细胞,启动肠源性内毒素介导的炎症反应。

Kupffer 细胞的激活与内毒素激活 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路有关:内毒素与血中脂多糖结合蛋白(LBP)结合,识别 Kupffer 细胞膜上的 TLR4,并与膜上的 CD14、MD2 亚基组成复合体结构,通过 MyD88 依赖途径和非 MyD88 依赖途径启动细胞内信号转导,诱发核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、核转录因子激活蛋白-1(AP-1)、干扰素调节因子-3(IRF-3)等转录因子磷酸化和核转位,上调肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎症因子的表达和释放<sup>[25]</sup>。TNF- $\alpha$ 可直接诱导肝细胞的凋亡<sup>[26]</sup>,IL-1 $\beta$ 识别炎性细胞膜上的 IL-1 受体(IL-1R),启动 IL 途径的信号通路,并最终激活 NF- $\kappa$ B,引起以 NF- $\kappa$ B 为核心的级联放大炎症反应,引起肝脏损伤。

这种级联放大炎症反应可能依赖于肝窦中 Kupffer 细胞功能异常。付伟等<sup>[27]</sup>研究发现,随着热应激程度的增强,大鼠体内内毒素水平不断升高。少量的内毒素可以增强单核巨噬细胞系统功能,Kupffer 细胞活化,以吞噬功能为主;而当内毒素含量过高时,则免疫抑制,Kupffer 细胞吞噬功能低下,分泌功能增强,表现为大量炎症因子的表达和释放和血中内毒素水平持续不断升高<sup>[28]</sup>。陈怿等<sup>[29]</sup>也提出 Kupffer 细胞同时受激活和抑制性因素的共同作用并维持在相对平衡状态,当平衡被打破时,就会导致肝损伤。

级联放大的炎症反应结局就是 NF- $\kappa$ B 的过度激活,从而引起受其调控的炎症介质诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的高表达<sup>[30]</sup>。iNOS 不仅在炎症细胞中表达,在内皮细胞中也有表达<sup>[31]</sup>。iNOS 能够诱导一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成,而 NO 作为机体的一种保护性因子,主要作用是舒张血管,以对抗应激反应引起的血管收缩,以利于代谢产物和氧的输送<sup>[32]</sup>。但是,过量的 NO 会导致蛋白和脂类的过硝基化,引起细胞的硝基化损伤<sup>[33]</sup>。在热应激阶段,iNOS 在血中的表达增高,舒张外周皮肤血管以利于散热<sup>[34]</sup>;在中暑时,肠源性内毒素大量入肝,引起 "类脓毒症" 反应,肝脏内高表达的 iNOS 会引起 NO 的大量生成,导致肝窦的扩张和肝窦内皮细胞的损伤,进而损伤肝窦的 "屏障" 功能<sup>[35]</sup>,使肠源性内毒素大量进入循环中,引起 SIRS,最终导致 MODS。

大量炎症因子(如 IL-1 $\beta$ )的生成还会造成肝窦内皮细胞的活化,使内皮细胞表达细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 增加,表达血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)减少<sup>[36]</sup>。ICAM-1 是介导黏附反应的一个重要的黏附分子,TM 是体内重要的血管内凝血抑制因子。当内皮细胞受损或活化后,ICAM-1 表达增加,并大量募集炎性细胞黏附在内皮细胞表面,修复损伤的同时也会阻塞微循环,而 TM 减少使局部微循环血栓形成增加,这二者共同导致肝脏微循环堵塞,加重肝脏的缺血缺氧,进一步引起肝脏损伤。另外,在中暑时 IL-1 $\beta$  还能联合晚期炎症因子高迁移率族蛋白-1(high mobility group box-1, HMGB-1) 通过炎症小体 Nlrp3 引起 Caspase-1 的活化,最终导致肝细胞的凋亡<sup>[37]</sup>。

### 3 小结与展望

目前研究认为中暑致多器官功能衰竭的机制主要为直接热损伤、类毒素血症、全身炎症反应和凝血异常导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)<sup>[38]</sup>,各环节相互促进,综合导致中暑的发生。中暑致肝损伤的机制可能与高温破坏肝细胞内蛋白结构、肝细胞内线粒体功能障碍和肝窦功能障碍有关,其中高温引起肝细胞内的氧化应激反应和肠源性内毒素引起的肝窦内 "失控" 炎症反应可能是中暑致肝损伤的中心环节。因此,对于中暑肝脏的防护,在积极的降温措施的基础上,还要注意清除肝脏内过多自由基和减轻肝脏内炎症反应,以保障肝脏正常的代谢和免疫防御功能,从而延缓中暑的进一步发展。而 NF- $\kappa$ B、iNOS、ICAM-1 等可能是中暑致肝损伤的关键因子,其靶向抑制药物的使用可能会有有效的减轻中暑后肝脏损伤。本文进一步阐明了中暑致肝损伤的机理,了解

其分子生物学机制,同时结合中暑的病理生理,为制定更为有效的中暑时肝损伤的防治策略提供思路。

### 参考文献(References)

- [1] Leon L R, Bouchama A. Heat stroke [J]. Compr Physiol, 2015, 5: 611-647
- [2] Garcin J M, Bronstein J A, Cremades S, et al. Acute liver failure is frequent during heat stroke[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 158-159
- [3] Ye Hui. Clinical analysis of 49-case hyperthermia crisis induced by heatstroke[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2010, 30(2): 184-185
- [4] Inayat F, Virk H U. Liver Transplantation after Exertional Heat-stroke-Induced Acute Liver Failure[J]. Cureus, 2016, 8(9): e768
- [5] Rodriguez-Fernandez M, Grosman B, Yuraszcek T M, et al. Modeling the intra- and extracellular cytokine signaling pathway under heat stroke in the liver[J]. PLoS One, 2013, 8: e73393
- [6] Smith C J, Johnson J M. Responses to hyperthermia. Optimizing heat dissipation by convection and evaporation: Neural control of skin blood flow and sweating in humans [J]. Auton Neurosci, 2016, 196: 25-36
- [7] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. N Engl J Med, 1999, 340(6): 448-454
- [8] Leon L R. Heat stroke and cytokines [J]. Prog Brain Res, 2007, 162: 481-524
- [9] Fonseca S F, Mendonca V A, Teles M C, et al. Inflammatory cytokines and plasma redox status responses in hypertensive subjects after heat exposure [J]. Braz J Med Biol Res, 2016,49 (3): pii: S0100-879X2016000300701
- [10] Dokladny K, Zuhl M N, Moseley P L. Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise[J]. J Appl Physiol (1985), 2016, 120(6): 692-701
- [11] Pearce S C, Sanz F M, Torrison J, et al. Dietary organic zinc attenuates heat stress-induced changes in pig intestinal integrity and metabolism[J]. J Anim Sci, 2015, 93(10): 4702-4713
- [12] Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, et al. Brain damage after heat stroke[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64(11): 970-975
- [13] Lee K L, Niu K C, Lin M T, et al. Attenuating brain inflammation, ischemia, and oxidative damage by hyperbaric oxygen in diabetic rats after heat stroke[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(8): 454-462
- [14] Gathiram P, Gaffin S L, Brock-Utne J G, et al. Prophylactic corticosteroid suppresses endotoxemia in heat-stressed primates [J]. Aviat Space Environ Med, 1988, 59(2): 142-145
- [15] Adams T, Stacey E, Stacey S, et al. Exertional heat stroke [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(2): 72-78
- [16] Haslbeck M, Vierling E. A first line of stress defense: small heat shock proteins and their function in protein homeostasis[J]. J Mol Biol, 2015, 427(7): 1537-1548
- [17] Banecka-Majkutewicz Z, Grabowski M, Kadzinski L, et al. Increased levels of antibodies against heat shock proteins in stroke patients[J]. Acta Biochim Pol, 2014, 61(2): 379-383
- [18] Bouchama A, Knochel J P. Heat stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (25): 1978-1988
- [19] Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis [J]. Biochim Bio-

- phys Acta, 2006, 1757(5-6): 639-647
- [20] Pradelli L A, Beneteau M, Ricci J E. Mitochondrial control of caspase-dependent and -independent cell death [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67: 1589-1597
- [21] Slimen I B, Najar T, Ghram A, et al. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30: 513-523
- [22] Adams D H, Eksteen B, Curbishley S M. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship[J]. Gut, 2008, 57(6): 838-848
- [23] Epstein Y, Roberts W O, Golan R, et al. Sepsis, septic shock, and fatal exertional heat stroke[J]. Curr Sports Med Rep, 2015, 14: 64-69
- [24] Costa K A, Soares A D, Wanner S P, et al. L-arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male Swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat stress[J]. J Nutr, 2014, 144(2): 218-223
- [25] Franzenburg S, Fraune S, Kunzel S, et al. MyD88-deficient Hydra reveal an ancient function of TLR signaling in sensing bacterial colonizers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(47): 19374-19379
- [26] Meng Zhong-liang, Liu Chong-min, Shao Qing, et al. Protective effects and mechanism of hypoxic preconditioning on hepatocyte apoptosis induced by TNF- $\alpha$  in a rat after orthotopic liver transplantation [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2013, (05): 342-346
- [27] 付炜. 大鼠梯度热应激模型中枯否细胞功能变化情况对大鼠恢复期低体温及预后的影响[D].南方医科大学, 2014  
Fu Wei. Effects of function changes of Kupffer cells on hypothermia during convalescence and prognosis in a gradient heat-stress rat model [D]. Southern Medical University, 2014
- [28] Minter R M, Bi X, Ben-Josef G, et al. LPS-binding protein mediates LPS-induced liver injury and mortality in the setting of biliary obstruction [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(1): G45-G54
- [29] Chen Yi, Tong Hua-sheng, Su Lei. The role of Kupffer cells in liver injury induced by intestinal endotoxemia [J]. Guangdong Medical Journal, 2011, 32(17): 2350-2352
- [30] Simon P S, Sharman S K, Lu C, et al. The NF-kappaB p65 and p50 homodimer cooperate with IRF8 to activate iNOS transcription [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 770-781
- [31] Rabender C S, Alam A, Sundaresan G, et al. The Role of Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Tumor Progression [J]. Mol Cancer Res, 2015, 13: 1034-1043
- [32] Abe Y, Hines I, Zibari G, et al. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury [J]. Arch Biochem Biophys, 2009, 484(2): 232-237
- [33] Heeba G H, El-Hanafy A A. Nebivolol regulates eNOS and iNOS expressions and alleviates oxidative stress in cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Life Sci, 2012, 90(11-12): 388-395
- [34] Geng Y, Ma Q, Liu Y N, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1beta and HMGB1-induced pyroptosis [J]. J Hepatol, 2015, 63: 622-633
- [35] La Mura V, Pasarin M, Rodriguez-Vilarrupla A, et al. Liver sinusoidal endothelial dysfunction after LPS administration: a role for inducible-nitric oxide synthase[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1321-1327
- [36] Shikama Y, Aki N, Hata A, et al. Palmitate-stimulated monocytes induce adhesion molecule expression in endothelial cells via IL-1 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(3): 732-742
- [37] Geng Y, Ma Q, Liu Y N, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1beta and HMGB1-induced pyroptosis [J]. J Hepatol, 2015, 63: 622-633
- [38] Li Jun-jie, Liu Shan-shou, Zhao Wei. Recent advances in the pathogenesis and treatment of heatstroke [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2014, 34(6): 561-565

(上接第 4992 页)

- [22] Carter HB, Morrel CH, Pearson JD, et al. Estimation of Prostate growth using prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease[J]. Cancer Res, 1992, 52(12): 3323-3328
- [23] Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, et al. Value of prostate specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men[J]. Urol J, 2009, 6(3): 182-188
- [24] Aksoy Y, Oral A, Aksoy H, et al. PSA density and PSA transition zone density in the diagnosis of prostate cancer in PSA gray zone cases[J]. Ann Clin Lab Sci, 2003, 33(3): 320-323
- [25] Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of <4 ng/ml[J]. Cancer, 2005, 104(5): 993-1003
- [26] Knipe DW, Evans DM, Kemp JP, et al. Genetic variation in prostate-specific antigen-detected prostate cancer and the effect of control selection on genetic association studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(7): 1356-1365
- [27] Moon DG, Cheon J, Kim JJ, et al. Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume versus free to total prostate specific antigen ratio in predicting prostate cancer [J]. Int J Urol, 1999, 6(9): 455-462
- [28] Horninger W, Reissigl A, Klocker H, et al. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels[J]. Prostate, 1998, 37(3): 133-137
- [29] Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction[J]. J Urol, 1997, 157(4): 1315-1321