

为什么降温不能阻断病程——

## 重度中暑致死机理找到了

● 本报记者 王昊昊 通讯员 李珊

5月5日,中南大学湘雅三医院教授吕奔团队在《科学》在线发表研究论文,揭示了热射病的重要致死机理——高体温通过Z-DNA结合蛋白-1(ZBP1)诱发过度的程序性细胞死亡,进而导致危及生命的弥散性血管内凝血(DIC)与多脏器损伤。

近10年来,吕奔带领团队一直围绕危重症的发病机制开展系列研究,在先后揭示脓毒症休克和多脏器衰竭发生的重要病理生理机制、细菌感染诱发凝血反应的机制、脓毒症诱发弥散性血管内凝血的机制后,终于找到了热射病致死机理。

### 热射病治疗不理想

热射病又称“重度中暑”,是一种致命性急症,病死率高。今年2月发表于《自然》的一篇综述文章显示,经典型重症中暑的死亡率高达63.2%。然而,高体温如何导致脏器损伤与机体死亡的机制一直不甚清楚。

当前对热射病患者的治疗,一般是先为患者降温,降温后患者若出现脏器功能衰竭,再立即进行相应脏器功能保护治疗。尽管业界对肾脏、肝脏等脏器功能治疗的设备和技术已很先进,但热射病的治愈率仍较低。

这可能和学术界对热射病致死机理的了解不甚清楚有关。既往学术观点认为,高体温主要通过物理性损伤导致组织细胞死亡和炎症反应。在这一观点的指引下,业内普遍采取降温和相应脏器支持的方式治疗热射病。

“降温治疗是重症中暑患者救治的

第一关键点,但即便使其体温迅速降至正常,患者仍继发各脏器功能损伤,最后还是死亡了。这提示即使医生能第一时间为高体温病人迅速降温,依然不能阻断热射病的病程。”论文第一作者、中南大学博士后袁芳芳说,“我们认为,肯定存在其他某种机制引起热射病死亡,而不是简单的物理因素。”

“因此我们团队进一步探索新的机制,发现程序性细胞死亡在热射病发生发展中起重要作用。”论文通讯作者吕奔说。

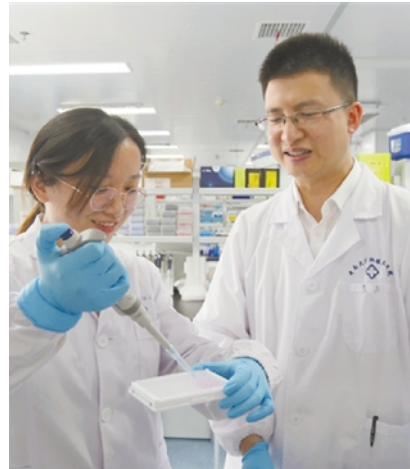
### 高温激活细胞程序性死亡通路

危重症是指病情严重且威胁患者生命的综合征,常由感染、创伤、高体温等诱发。其中,感染诱发的危重症为脓毒症,造成全球每年1100万患者死亡。脓毒症与热射病常表现为全身炎症反应、DIC和多脏器衰竭。

在前期开展脓毒症相关研究中,吕奔团队发现了一个有趣的线索。

“我们采用高环境温度(39℃)与高湿度(60%)制备热射病小鼠模型时,发现了高体温通过RIPK3途径而非HMGB1-caspase-11途径诱发多种程序性细胞死亡,进而导致DIC与多脏器损伤。高体温可诱导肝、肺及肠等器官组织中RIPK3和MLKL的磷酸化,以及caspase-8等凋亡相关蛋白的剪切;敲除RIPK3基因能防止高体温诱发的炎症反应、DIC、多脏器损伤与死亡。”吕奔说。

团队采用RIPK3激酶失活小鼠、MLKL敲除小鼠及MLKL-Caspase-8



吕奔(右)和袁芳芳在开展细胞死亡检测实验。  
王昊昊摄

双基因敲除小鼠,证实了高体温诱导的致死效应主要依赖RIPK3激酶与其磷酸化底物MLKL介导的程序性细胞死亡,小部分依赖caspase-8介导的程序性细胞死亡。

“也就是说,我们发现高体温并不是快速直接‘杀死’细胞,导致细胞物理性损伤,而是激活了细胞的程序性死亡通路。热应激能直接诱发RIPK3依赖的程序性细胞死亡。RIPK3基因是高体温诱发炎症反应、多脏器损伤甚至死亡的关键。”吕奔说。

既往研究表明,ZBP1为一种细胞内的模式识别受体,能被病毒或宿主来源的Z型核酸活化,在抗病毒感染中发挥重要作用。吕奔团队通过进一步研究,首次发现ZBP1是热应激活化RIPK3和细胞程序性死亡的关键分子,并介导高体温诱导的DIC、多脏器损伤与死亡。

“有趣的是,热应激能诱导ZBP1的表达。生物信息学分析提示,ZBP1基因启动子上存在热休克因子1的结合元件。通过突变分析,我们证实了热应激通过诱导HSF1与ZBP1基因启动子的结合来增强ZBP1的表达。”吕奔表示,这些发现颠覆了此前业界认为热射病是“高体温通过物理性损伤导致组织细胞

死亡和炎症反应”的观点。

### 细胞内存在“温度感受器”

2021年诺贝尔生理学或医学奖表彰了“温度和触觉感受器的发现”。其中,美国学者戴维·朱利叶斯团队发现辣椒素受体TRPV1为一种能被热激活的膜离子通道,揭示了机体感知高温的机制。

吕奔团队发现,仅ZBP1的表达不足以导致RIPK3的活化与细胞程序性死亡。他们在探讨热应激如何活化ZBP1的过程中发现,高温诱导的ZBP1活化不依赖其对Z型核酸的识别。ZBP1蛋白含有Za结构域与RHIM结构域。其中,Za结构域的主要功能是识别病毒或宿主来源的Z型核酸。

既往学术观点认为,Za结构域与Z型核酸结合是ZBP1活化的必要环节。然而,该团队通过构建一系列ZBP1突变体发现,热应激诱导的ZBP1活化依赖RHIM结构域,而并不依赖Za结构域。虽然Za结构域缺失的ZBP1完全不能被病毒感染所激活,但它仍能够介导热应激诱导的RIPK3活化与程序性细胞死亡。这一发现打破了学术界对ZBP1的认识,揭示了ZBP1活化新机制。

“戴维·朱利叶斯团队发现细胞膜离子通道‘温度感受器’,我们的研究明确提示了细胞内也可能存在另外的‘温度感受器’,当受到热应激时能诱发ZBP1与RIPK3依赖的程序性细胞死亡。该生命现象虽然可能在抗感染免疫中发挥保护作用,但在持续性高体温作用下可诱发过度的细胞程序性死亡,最终引起DIC、炎症反应、多脏器损伤乃至死亡。”吕奔表示。这项研究有望找到潜在的药物干预靶点,为热射病等危重症的防治提供了重要思路。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abg5251>

## 空气污染加速认知功能恶化

本报讯 近日,复旦大学附属华山医院教授郁金泰联合国内外多位学者,对3种常见空气污染物,包括细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)、地面臭氧及二氧化氮不同时间窗口暴露浓度的风险效应进行估算,揭示了长期暴露于PM<sub>2.5</sub>显著加速认知功能恶化,空气污染高暴露居民脑内或可过早发生阿尔茨海默病(AD)病

理改变,从而导致认知障碍发生。该项研究已发表于《生物精神病学》。

受限于脑脊液(CSF)或正电子发射断层扫描(PET)的稀缺,空气污染对AD病理形成的影响并未得到最佳诠释。为此,郁金泰团队和复旦大学公共卫生学院教授阚海东、陈仁杰,北京大学教授曾毅,新加坡大学教授冯秋石、

封磊,湘潭大学教授陈华帅和青岛大学教授谭兰团队合作,对31573名CLHLS参与者(随访队列5878名,平均随访时间5.95±2.87年)以及1131名接受AD-CSF核心病理性蛋白测量CABLE人群进行研究发现,PM<sub>2.5</sub>暴露量每增加20μg/m<sup>3</sup>,认知功能减退发生风险可增加10%。

研究者指出,大规模生物标志物数据提供了AD病理学可能介导PM<sub>2.5</sub>

相关认知衰退的机制证据。此外,空气污染引起的神经炎症、氧化应激等可加重AD病理负担,或直接对脑组织关键区域造成损害。脑结构性变化(如脑萎缩)可能是空气污染相关认知能力下降的原因。其他中介因素(如卒中、冠心病等)也可能是空气污染与认知障碍风险升高的关联基础。(张双虎 黄辛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.05.017>