中暑为何要命？中国科学家揭示热射病致死机理

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18236.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中暑为何要命？中国科学家揭示热射病致死机理。

5月5日，中南大学湘雅三医院吕奔教授团队在《科学》（Science）上在线发表了题为Z-DNA binding protein 1 promotes heatstroke-induced cell death的研究论文，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。论文的第一单位是中南大学湘雅三医院。

吕奔在修完中南大学临床医学博士学位后，赴美国Feinstein医学研究所修第二个博士学位。2013年，他回到祖国。80后的他现为中南大学医管处处长、湘雅医学院副院长。

十年磨一剑。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、解密细菌感染诱发凝血反应的机制、揭示脓毒症诱发弥散性血管内凝血的机制后，他终于带领团队找到了热射病致死的重要机理。

既往热射病治疗不理想

热射病又称重度中暑，它是一种致命性急症，病死率高。在过去20年中，破纪录的热浪在全球范围内导致越来越多与热有关的死亡病例，包括中暑。随着全球气候的持续变暖，热射病引起的死亡人数还在逐年增加。今年2月发表在《自然》上的一篇综述文章数据显示，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过去不甚清楚。

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，再立即对患者进行相应脏器功能保护治疗。尽管目前业界对肾脏、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。

为何热射病的治疗一直不理想？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。

有些国家的热射病死亡率甚至更高。吕奔是该论文通讯作者，他认为，某种程度上既往的学术观点认识不够全面，对热射病的治疗造成了一定的局限性。既往观点认为热射病是一个物理性损伤过程，高热产生细胞毒性作用，当人体内温度持续升高达到一定的阈值时，会直接导致细胞产生不可逆性损伤，再引起炎症反应、血栓等症状，继发全身多脏器功能衰竭。尽管临床上采取积极的降温治疗并实施脏器支持处理，但由于缺乏特异性的有效治疗药物和手段，热射病的死亡率仍居高不下。因此我们团队进一步探索新的机制，并取得重要进展，发现程序性细胞死亡在热射病发生发展中起重要作用，可能为日后临床救治找到潜在的干预靶点，提供精准治疗思路。吕奔说。

降温治疗是重症中暑患者救治的第一关键点。很多重症中暑病人发病时存在高体温，我们立即给病人对症处理使其体温迅速降至正常，但后续仍继发各脏器功能损伤，甚至最后病人还是死亡了。这提示即使医生能第一时间为高体温的病人迅速降温，依然不能阻断热射病的病程。该论文第一作者、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。

简言之，当前对热射病的治疗，没有找到最关键的症结所在。这导致了热射病的高死亡率，也使得热射病的治疗长期不理想。

找到关键基因 全新揭示热射病致死机理

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°C）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。

该团队随后采用RIPK3激酶失活小鼠、MLKL敲除小鼠及MLKL-Caspase-8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介导的程序性细胞坏死，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，导致细胞的物理性损伤，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。

在此基础上，该团队进一步鉴定了ZBP1为热应激诱发RIPK3磷酸化与程序性细胞死亡的关键分子。

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，这些发现彻底颠覆了此前业界对热射病高体温通过物理性损伤导致组织细胞死亡和炎症反应的学术观点。

发现细胞内存在温度感受器

2021年的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·朱利叶斯团队发现了辣椒素受体TRPV1为一种能被热应激活化的膜离子通道，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。

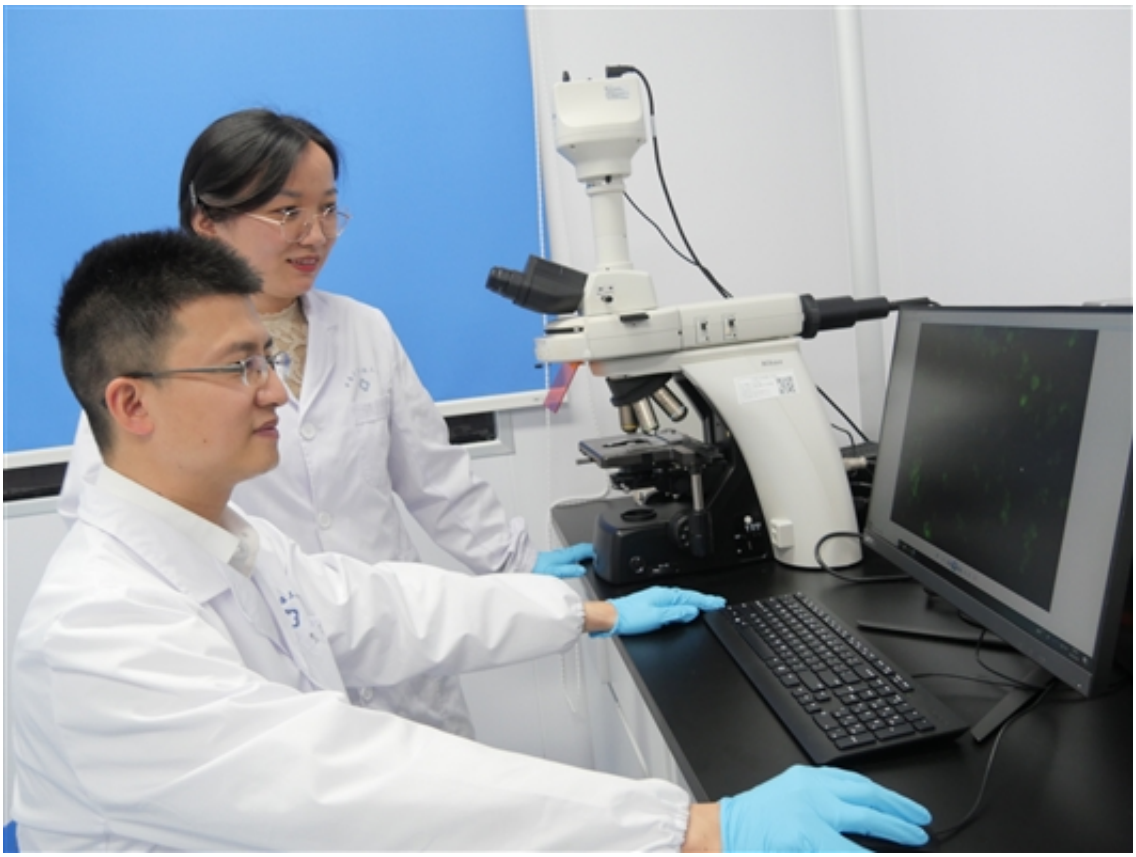
既往的学术观点认为，Za结构域与Z型核酸的结合是ZBP1活化的必要环节。然而，该团队通过构建一系列ZBP1突变体发现，热应激诱导的ZBP1活化依赖RHIM结构域而并不依赖Za结构域。虽然Za结构域缺失的ZBP1完全不能被病毒感染所激活，但它仍能够介导热应激诱发的RIPK3活化与程序性细胞死亡。这一发现打破了学术界对ZBP1的认识，揭示了ZBP1活化的新机制。

戴维·朱利叶斯团队发现细胞膜离子通道‘温度感受器’，在此基础上，我们的这些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。

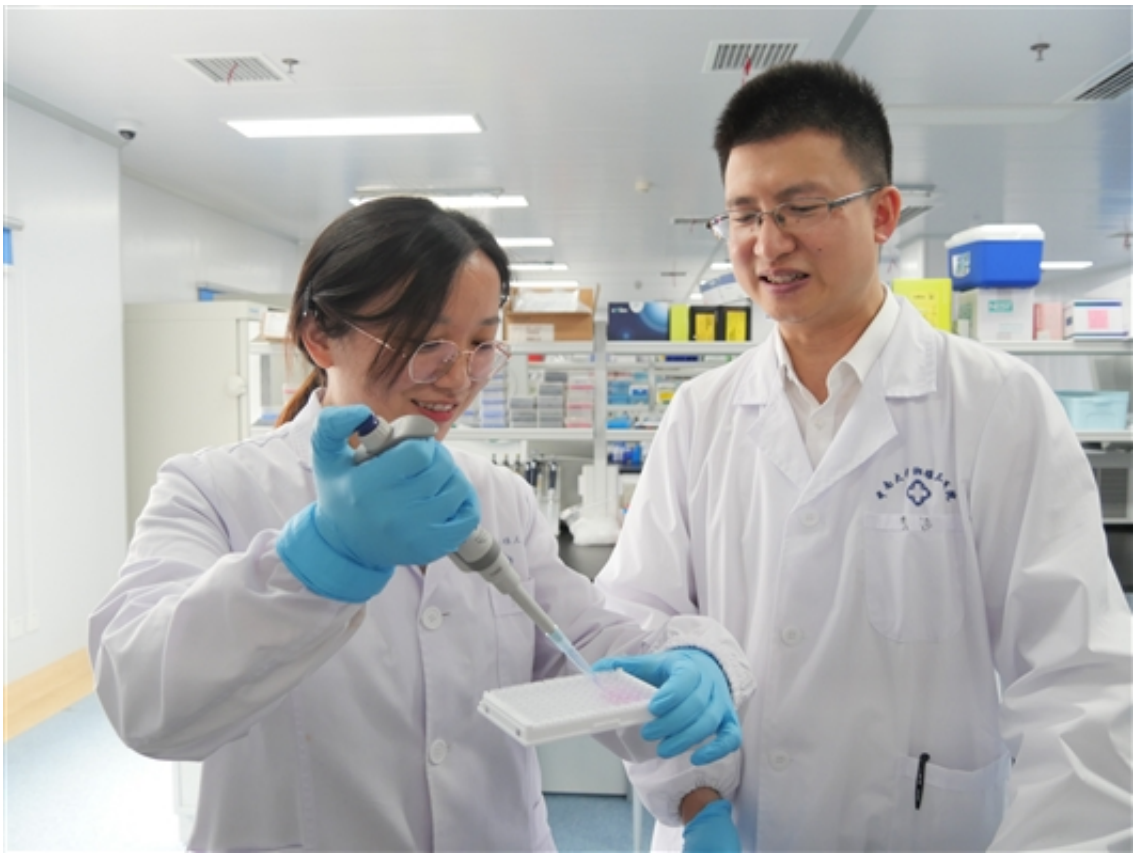
该论文投稿后共有四个审稿人，受到编辑和审稿人的高度认可，其中一个审稿人对论文提出零修改，直接建议接收文章，其他两位审稿人也强烈建议《科学》立即出版。他们认为：这个研究非常重要，且数据清晰明确。这是一个全新且非常重要的发现，揭示了引起热射病病程的新机制。

在该项研究中，我们揭示了热射病发病机制的新理论，并创新地将临床与科研深度结合，基于多学科交叉进行研究方法和技术路线上的全新尝试。吕奔说，这项研究的理论科学意义不仅在于揭示了热射病的致死机理，还在于提示了细胞内也存在另外的温度感受器，展示了细胞程序死亡和温度感受器等之间的内在联系，提示了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。

吕奔表示，下一步，团队将致力于揭示细胞内温度感受器的具体成分和和活化机制，寻找热射病潜在的药物干预靶点，探索未来的热射病防治策略。



吕奔（左）和袁芳芳（右）在进行细胞免疫荧光观察。 王昊昊摄



吕奔（右）和袁芳芳（左）在开展开展细胞死亡检测实验。 王昊昊摄

该研究得到了国家杰出青年科学基金项目、国家自然科学基金项目、中国博士后科学基金项目、湖南省重点研发项目的资助。（来源：中国科学报 王昊昊 李姗）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.abg5251

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：吕奔等 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发