

## · 基础研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1802.022\(2024-11-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1802.022(2024-11-12))目标温度管理对热射病大鼠肺细胞焦亡的影响<sup>\*</sup>吴长东<sup>1</sup>,王彬<sup>2</sup>,唐佳<sup>2</sup>,热夏提江·库热西<sup>2</sup>,穆叶赛·尼加提<sup>1</sup>

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心,乌鲁木齐 830000;2. 新疆医科大学研究生院,乌鲁木齐 830001)

**[摘要]** **目的** 通过不同目标温度降温干预经典热射病(CHS)大鼠,比较肺细胞焦亡指标的变化,探讨经典热射病适宜的目标温度选择。**方法** 将雄性 SD 大鼠 40 只按随机数字表法分为空白对照组( $n=10$ )和经典热射病组(CHS 组, $n=30$ ),CHS 组按照大鼠初始核心温度(Tic) $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ,分为 CHS0 组(Tic),CHS1 组(Tic $-1^{\circ}\text{C}$ )和 CHS2 组(Tic $+1^{\circ}\text{C}$ )。将 CHS 组大鼠麻醉后俯卧置于热环境模拟舱,当核心体温达到  $42.0^{\circ}\text{C}$  建立热打击大鼠模型。建模成功后立即使用室温水浴降温,降至该组设定的目标温度后,使用降温毯维持 3 h。空白对照组始终置于室温环境。实验结束后收集大鼠股动脉血标本,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠血清白细胞介素(IL)- $1\beta$ 、IL-18 水平;取大鼠肺标本,制备组织匀浆,采用 ELISA 检测肺组织 IL- $1\beta$ 、IL-18 水平及采用 Western blot 法检测 Gasdermin D(GSDMD)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体(pro-caspase-1)蛋白表达水平,按照公式或标准曲线计算标本中酶的活性。**结果** CHS0 组大鼠肺组织及血清 IL- $1\beta$ 、IL-18 水平,CHS1 组血清 IL-18 水平高于空白对照组( $P<0.05$ )。CHS1 组肺组织 IL- $1\beta$  水平,CHS2 组 IL- $1\beta$ 、IL-18 水平,CHS1、CHS2 组血清 IL-18 水平低于 CHS0 组( $P<0.05$ ),CHS1 与 CHS2 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CHS0、CHS2 组 GSDMD、pro-caspase-1 水平,CHS1 组 GSDMD 水平高于空白对照组( $P<0.05$ )。CHS1、CHS2 组 GSDMD、pro-caspase-1 水平低于 CHS0 组,CHS1 组 pro-caspase-1 水平低于 CHS2 组( $P<0.05$ )。**结论** 热打击大鼠肺细胞焦亡效应分子及蛋白表达水平增高,降温干预可减轻其肺组织细胞焦亡。设定目标温度为高于或低于初始核心温度一定范围的降温干预,可能对热打击大鼠肺组织具有更好的保护作用。

**[关键词]** 热射病;目标温度管理;细胞焦亡;GSDMD;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体**[中图法分类号]** R818**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0313-06Effect of target temperature management on pyroptosis of lung cells  
in heat stroke rats<sup>\*</sup>WU Changdong<sup>1</sup>,WANG Bin<sup>2</sup>,TANG Jia<sup>2</sup>,Rexiatijiang·Kurexi<sup>2</sup>,Muyesai·Nijiati<sup>1</sup>(1. First Aid Centre,Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital,Urumqi,  
Xinjiang,830000,China;2. Graduate School,Xinjiang Medical University,Urumqi,  
Xinjiang,830001,China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the changes of lung cell pyroptosis indexes in heat stress rats through different target temperature cooling intervention on classical heat stroke(CHS) rats,and to explore the choice of suitable target temperature of CHS. **Methods** A total of 40 male SD rats were divided into the blank control group ( $n=10$ ) and classical heat stroke (CHS, $n=30$ ) group according to the random number table method. The CHS group was divided into the CHS0 group (Tic),CHS1 group (Tic $-1^{\circ}\text{C}$ ) and CHS2 group (Tic $+1^{\circ}\text{C}$ ) according to the initial core temperature (Tic)  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ . After anesthesia,the rats in CHS group were placed by the prone position in the thermal environment simulation chamber,and the heat shock rat model was established when the core body temperature reached  $42^{\circ}\text{C}$ . Immediately after successful modeling,the room temperature water bath was used to cool down to the setting target temperature of the group,and then the cooling blanket was used to maintain the body temperature for 3 h. The blank control group was always kept at room temperature. At the end of the experiment,the blood samples of femoral artery of rats

<sup>\*</sup> 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C106)。

were collected, and the levels of serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-18 (IL-18) were detected by ELISA. The lung samples of rats were taken to prepare the tissue homogenate. Then the concentrations of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the lung tissue were detected by ELISA and Western blot method was used to detect GSDMD and cysteine aspartate protease-1 precursor (pro-caspase-1) protein expression levels in rat lung tissue, and the enzyme activity in the sample was calculated according to the formula or standard curve. **Results** The levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in lung tissues and serum in the CHS0 group and serum IL-18 level in the CHS1 group were higher than those in the blank control group ( $P < 0.05$ ). The lung tissue IL-1 $\beta$  level in the CHS1 group, the IL-1 $\beta$  and IL-18 levels in the CHS2 group, and the IL-18 level in the serum CHS1 and CHS2 groups were lower than those in the CHS0 group. There was no statistically significant difference between the CHS1 group and CHS2 group. The GSDMD and pro-caspase-1 levels in the CHS0 group and CHS2 group, and the GSDMD level in the CHS1 group were higher than those in the blank control group ( $P < 0.05$ ). The GSDMD and pro-caspase-1 levels in the CHS1 group and CHS2 group were lower than those in the CHS0 group, and the pro-caspase-1 level in the CHS1 group was lower than that in the CHS2 group. **Conclusion** The expression levels of lung pyroptosis effective molecules and proteins in lung cells of heat stress rats are increased, and the cooling intervention could alleviate the lung tissue cellular pyroptosis. A cooling intervention setting the target temperature to a certain range above or below the initial core temperature may have a better protective effect on the lung tissue of heat stress rats.

**[Key words]** heat stroke; targeted temperature management; pyroptosis; GSDMD; pro-caspase-1

热射病(heat stroke)是一种致命性疾病,通常表现为暴露在炎热环境中或剧烈运动导致的热产生和散热不平衡,临床特征为中枢神经系统功能障碍、多器官衰竭和极端高热(通常 $>40.5^{\circ}\text{C}$ ),具有很高的死亡率<sup>[1]</sup>。热射病又分为经典型热射病(classical heat stroke, CHS)和劳力性热射病(exertional heat stroke, EHS),其中,CHS主要是由于被动暴露在炎热环境中而导致身体产热和散热之间不平衡造成的。CHS常见于年轻人、孕妇、老年人或患有慢性疾病、免疫功能受损人群<sup>[2-3]</sup>。统计资料显示,我国热射病及其导致的死亡病例在逐年增加<sup>[4-5]</sup>。热射病的病死率与温度及持续时间密切相关<sup>[6]</sup>,如果初始降温延迟 30 min,即使后期降温达到目标温度,损害也不会停止。因此快速有效的降温干预是热射病治疗的第一原则,然而目前对热射病患者干预的目标温度设定仍存有争议,大多数研究推荐 $38.6\sim 39.0^{\circ}\text{C}$ 时终止冷水浸泡降温, $38.0^{\circ}\text{C}$ 时终止蒸发降温<sup>[7]</sup>。2019 年《中国热射病诊断与治疗专家共识》建议维持直肠温度在 $37.0\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ <sup>[8]</sup>,目前尚缺乏证据来确定降温治疗的最佳目标温度。为此本研究拟构建不同目标温度下的 CHS 大鼠模型,旨通过研究肺组织细胞焦亡相关因子的变化,探讨对大鼠早期肺损伤的影响,为 CHS 目标温度的选择提供参考,从而指导临床。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料及试剂

SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,12~14 周龄,体重( $210\pm 20$ )g,由新疆医科大学动物实验中心提供[许可证编号:SCXK(新)2016-0003],于新疆医科大学动物实验中心 SPF 级实验室分笼适应性饲养 7 d,温度( $23\pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,湿度( $40\pm 5$ )%,灯光照明,12 h 昼夜节律变化。白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自杭州联科生物技术有限公司,Gasdermin D(GSDMD)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体(pro-caspase-1)试剂盒购自南京建成生物工程研究所有限公司。本研究动物实验过程遵照我国实验动物相关法律法规条例要求进行。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验分组及经典热射病大鼠模型建立

大鼠初始核心温度(initial core temperature,  $T_{ic}$ )为实验前一天每隔 8 h 测定 3 次肛温的平均值,即造模前体温。按照大鼠  $T_{ic}\pm 1^{\circ}\text{C}$ ,设定不同目标温度区间,按随机数字表法分为空白对照组( $n=10$ )和 CHS 组,CHS 组按照不同目标温度区间随机分为 CHS0 组( $T_{ic}, n=10$ )和 CHS1 组( $T_{ic}-1^{\circ}\text{C}, n=10$ ),CHS2 组( $T_{ic}+1^{\circ}\text{C}, n=10$ )。实验前 12 h 禁食不禁水,将 CHS 组大鼠以 10%水合氯醛腹腔麻醉后,俯卧置于温度( $37.5\pm 0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度( $65\pm 5$ )%的热环境模拟舱,使用 XR200 型动物体温维持系统实时监测核心温度及维持目标温度,当核心体温达到 $42.0^{\circ}\text{C}$ 时成功建立热打击模型。大鼠从热环境模拟舱中

取出后,立即使用室温水浴降温,降至设定的目标温度,记录降温所需时间,并开始使用降温毯维持 3 h。空白对照组始终置于室温环境[温度为(23±1)℃,湿度为(40±5)%]。

1.2.2 指标检测

1.2.2.1 ELISA 检测大鼠血清 IL-1β、IL-18 水平

使用降温毯维持设定目标温度 3 h 后,立即采集大鼠股动脉血 2~3 mL,离心后取上层血清,-20 ℃保存。采用 ELISA 检测大鼠血清 IL-1β、IL-18 水平,操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.2.2 ELISA 检测大鼠肺组织 IL-1β、IL-18 水平

实验完成后大鼠经麻醉颈椎脱臼法处死,快速剖腹切除大鼠肺组织,滤纸吸干,去掉包膜,剪取肺组织后称重,按 1:9 浓度(9 mL/g)加入匀浆介质,电动玻璃匀浆器在 4 ℃条件下制备组织匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液。采用 ELISA 检测上清液中 IL-1β、IL-18 水平,操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.2.3 Western blot 法检测大鼠肺组织 GSDMD、pro-caspase-1 蛋白表达水平

取大鼠肺组织剪碎,经液氮研磨,取约 100 mg 标本加入预冷的 1.5 mL 离心管中,加入裂解液使细胞完全裂解,12 000 r/min 离心 30 min,取上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度。分别取 20 μL 新鲜配制的 BSA 标准液和待测标本(稀释 10 倍),加入到 96 孔板中,37 ℃孵育 30 min 后冷却至室温。酶标仪 562 nm 处检测其吸光度,根据标准曲线计算出样品中的蛋白

浓度。进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜、封闭后,滴加 pro-caspase-1 一抗(1:400)、GSDMD 一抗(1:200)、β-actin(1:1 000)。将 PVDF 膜浸泡于用封闭液稀释 HRP 标记的二抗孵育液中,37 ℃摇床孵育 1 h。洗涤二抗,将显色液 A 液和 B 液混合,加 2 mL 至膜上,用化学发光仪检测、拍照,Quantity One 图像分析软件进行扫描,Image J 软件计算蛋白相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较用 LSD 法,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

实验大鼠体重、造模前体温、造模时间组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),降至目标温度的时间组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 目标温度降温干预对热射病大鼠血清肺组织焦亡效应分子水平的影响

CHS0 组及肺组织血清 IL-1β、IL-18 水平,CHS1 组血清 IL-18 水平高于空白对照组( $P<0.05$ )。CHS1 组肺组织 IL-1β 水平,CHS2 组肺组织 IL-1β、IL-18 水平,CHS1、CHS2 组血清 IL-18 水平低于 CHS0 组( $P<0.05$ )。CHS2 组均低于 CHS1 组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2、3。

表 1 大鼠一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | 体重(g)          | 造模前体温(℃)     | 造模时间(min)   | 降至目标温度的时间(min)           |
|--------|----------|----------------|--------------|-------------|--------------------------|
| 空白对照组  | 10       | 233.240±18.209 |              |             |                          |
| CHS0 组 | 10       | 220.260±17.157 | 38.060±0.714 | 29.70±6.129 | 11.70±2.584 <sup>b</sup> |
| CHS1 组 | 10       | 225.830±16.846 | 38.500±0.450 | 28.30±3.713 | 15.20±2.781 <sup>a</sup> |
| CHS2 组 | 10       | 227.890±18.241 | 38.500±0.521 | 26.70±3.498 | 7.70±1.636 <sup>ab</sup> |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 CHS0 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 CHS1 组比较。

表 2 目标温度降温干预热射病大鼠血清焦亡效应分子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | IL-1β(pg/mL)              | IL-18(ng/mL)              |
|--------|----------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组  | 10       | 17.655±6.077              | 0.229±0.099               |
| CHS0 组 | 10       | 29.584±9.319 <sup>a</sup> | 1.014±0.281 <sup>a</sup>  |
| CHS1 组 | 10       | 24.852±11.756             | 0.601±0.336 <sup>ab</sup> |
| CHS2 组 | 10       | 23.851±9.302              | 0.451±0.323 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与空白对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 CHS0 组比较。

表 3 目标温度降温干预对热射病大鼠肺组织焦亡效应分子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | IL-1β(pg/mL)               | IL-18(ng/mL)             |
|--------|----------|----------------------------|--------------------------|
| 空白对照组  | 8        | 45.302±6.666               | 0.254±0.072              |
| CHS0 组 | 8        | 93.131±31.066 <sup>a</sup> | 0.638±0.232 <sup>a</sup> |
| CHS1 组 | 8        | 48.535±12.645 <sup>b</sup> | 0.362±0.194              |
| CHS2 组 | 8        | 50.722±14.729 <sup>b</sup> | 0.313±0.150 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ;与空白对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ;与 CHS0 组比较。

2.3 目标温度降温干预对热射病大鼠肺组织焦亡效

应蛋白表达的影响

CHS0 组、CHS2 组 GSDMD、pro-caspase-1 水平及 CHS1 组 GSDMD 水平高于空白对照组 ( $P <$

0.05)。CHS1、CHS2 组 GSDMD、pro-caspase-1 水平低于 CHS0 组及 CHS1 组 pro-caspase-1 水平低于 CHS2 组 ( $P <$ 0.05), 见图 1。

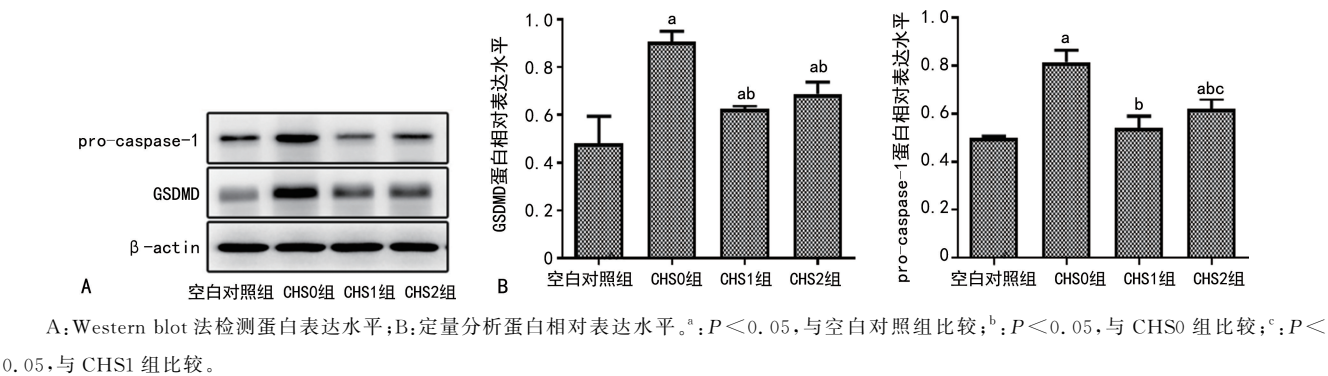


图 1 各组大鼠肺组织细胞焦亡效应蛋白 GSDMD、pro-caspase-1 表达水平分析

3 讨 论

随着全球气候变暖,高温持续时间延长,与热相关疾病的发病率和死亡率也随之增加,高温气候已对公共健康产生灾害性影响<sup>[8-9]</sup>。统计资料显示,到 21 世纪 50 年代,死于热射病的人数预计将增加到目前的 2.5 倍<sup>[10]</sup>。

目标温度管理是一种在特殊患者群体中实现并维持特定核心温度以改善临床预后的治疗策略<sup>[11-12]</sup>。传统观念认为,停止降温措施后核心温度可能进一步下降,为避免体温过低导致的潜在风险如心律失常、凝血障碍等,通常建议降温治疗的目标温度应略高于正常体温<sup>[7]</sup>。2019 年中国热射病诊断与治疗专家共识建议维持直肠温度在 37.0~38.5℃<sup>[8]</sup>。但 CASA 等<sup>[13]</sup>研究认为在劳力性热射病中,核心体温的巨大变化可以部分或完全抵消冷水浸泡对降低皮肤温度及由此产生的外周血管收缩和颤抖的影响。目前尚缺乏证据来确定降温治疗的最佳目标温度<sup>[8]</sup>,如何选择降温目标温度是目前热射病研究的热点问题。

呼吸系统作为气体交换的重要场所,是人体最重要的散热器官,最容易受到热损伤<sup>[8]</sup>。而细胞焦亡是一种新发现的程序性细胞死亡的炎症过程,主要由炎性小体介导,激活包括 caspase-1 在内的多种 caspase,炎性半胱氨酸蛋白酶可以直接剪切和激活 GSDMD 蛋白介导质膜孔隙的形成,导致细胞死亡。同时 caspase-1 也将 IL-1β 和 IL-18 的前体裂解为成熟的 IL-1β 和 IL-18,通过 GSDMD 形成的孔释放,最终导致强烈炎症和细胞死亡<sup>[14-16]</sup>。细胞焦亡是一把“双刃剑”,它可以释放炎症因子,将免疫细胞招募到病原体感染部位,攻击和吞噬病原体,破坏它们的复制,并增强适应性免疫反应<sup>[17-18]</sup>。然而,过度或不加控制的焦亡和炎性细胞因子释放可导致器官损伤、循

环衰竭,甚至死亡<sup>[19-21]</sup>。其中, caspase-1 是炎性 caspase 的典型成员,能切割多种底物,如 GSDMD、前 IL-1β 和前 IL-18。caspase-1 对 GSDMD 的识别和切割是启动经典细胞焦亡途径的关键步骤,参与对各种感染和组织损伤的先天性免疫反应<sup>[22]</sup>。目前研究报道肺细胞焦亡可能参与了热射病诱发肺损伤的病理生理过程,并起着关键作用。JONES 等<sup>[23]</sup>发现肺泡巨噬细胞中 NOD 样受体家族蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性小体的激活导致 caspase-1 激活和 IL-1β 的产生,可加重急性肺损伤患者机械通气时的肺损伤。李增等<sup>[24]</sup>研究发现使用 caspase-1 抑制剂可在一定程度上减少脓毒症小鼠肺损伤的严重程度,间接证实细胞焦亡在肺损伤过程中起着重要作用。ZHANG 等<sup>[25]</sup>研究表明 NLRP3 基因敲除小鼠提高了耐热性,并通过减少先前感染条件下小鼠下丘脑 IL-1β 的产生来减轻热射病导致的死亡。caspase-1 抑制剂可减轻脂多糖 (LPS) 诱导大鼠肺组织损伤,被认为是急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 潜在的治疗途径<sup>[26]</sup>。WU 等<sup>[27]</sup>研究发现在 LPS 诱导的小鼠 ALI/ARDS 模型中,肺泡巨噬细胞中存在 caspase-1 的激活, NLRP3 炎症小体参与了这一途径,抑制 caspase-1 可以减轻肺组织损伤,减轻水肿,减少支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中肺泡巨噬细胞数量。此外,下调肺泡巨噬细胞 GSDMD 蛋白表达也可以起到抑制 LPS 导致的肺泡巨噬细胞焦亡和 IL-1β 分泌释放的作用<sup>[28]</sup>。

本研究比较了不同目标温度降温干预对热射病大鼠肺细胞焦亡效应分子水平及效应蛋白表达的影响,实验结果表明热打击后热射病大鼠肺组织及血清中细胞焦亡效应分子及蛋白水平表达增高,其中 CHS0 组肺组织焦亡水平高于其他组,说明细胞焦亡

参与了热打击肺损伤的病理生理过程并起着关键作用,这与目前研究报道一致。比较不同目标温度实验组肺组织焦亡效应分子及蛋白水平的差异,显示降温干预可减轻热打击引起大鼠肺细胞焦亡,其中 CHS1、CHS2 组肺组织细胞焦亡效应分子 IL-1 $\beta$  水平及效应蛋白 GSDMD、pro-caspase-1 表达水平低于 CHS0 组,其中 CHS1 组略低于其他实验组,提示高于或低于初始核心温度一定范围的降温干预,可能对热打击大鼠肺组织具有更好的保护作用,这与目前专家共识所建议的高于初始核心温度一定范围的降温干预有所不同。

综上所述,热打击后热射病大鼠肺细胞焦亡效应分子及蛋白表达水平增高,降温干预可减轻其肺组织细胞焦亡。高于或低于初始核心温度的目标温度组肺细胞焦亡程度减轻,表现为肺组织细胞焦亡效应分子 IL-1 $\beta$  水平及效应蛋白 GSDMD、pro-caspase-1 表达水平偏低。因此,在热射病大鼠目标温度降温管理过程中,设定高于或低于初始核心温度一定范围的降温干预,可能对热打击大鼠肺组织具有更好的保护作用,具体肺细胞焦亡发生的分子机制有待进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] EPSTEIN Y, YANOVICH R. Heatstroke[J]. NEJM, 2019, 380(25):2449-2459.
- [2] HAN J, LIU S, ZHANG J, et al. The impact of temperature extremes on mortality: a time-series study in Jinan, China[J]. BMJ Open, 2017, 7(4):e014741.
- [3] LIU S Y, SONG J C, MAO H D, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China[J]. Military Med Res, 2020, 7(1):1.
- [4] 全军热射病防治专家组, 热射病急诊诊断与治疗专家共识组. 热射病急诊诊断与治疗专家共识(2021 版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(11):1290-1299.
- [5] 吴振华, 潘亮, 宋青. 2012 年南方某军校学员热射病流行病学调查[J]. 人民军医, 2014, 57(6):625-626.
- [6] HELED Y, RAV-ACHA M, SHANI Y, et al. The “golden hour” for heatstroke treatment[J]. Mil Med, 2004, 169(3):184-186.
- [7] GAUDIO F G, GRISSOM C K. Cooling methods in heat stroke[J]. J Emerg Med, 2016, 50(4):607-616.
- [8] 刘树元, 宋景春, 毛汉丁, 等. 中国热射病诊断与治疗专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(3):181-196.
- [9] VAN DAALEN K R, ROMANELLO M, ROCKLOV J, et al. The 2022 Europe report of the Lancet Countdown on health and climate change: towards a climate resilient future[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(11):e942-965.
- [10] MARRONE M, BUONGIORNO L, CARICATO P, et al. Heat stroke in the work environment: case report of an underestimated phenomenon[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(5):4028.
- [11] ARGAUD L, FERRY T, LE Q, et al. Short-and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(20):2177-2183.
- [12] STANGER D, MIHAJLOVIC V, SINGER J, et al. Editor’s choice-effects of targeted temperature management on mortality and neurological outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018, 7(5):467-477.
- [13] CASA D J, MCDERMOTT R P, LEE E C, et al. Cold water immersion: the gold standard for exertional heatstroke treatment[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2007, 35(3):141-149.
- [14] LIU Z, CHEN J, HU L, et al. Expression profiles of genes associated with inflammatory responses and oxidative stress in lung after heat stroke[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6):BSR20192048.
- [15] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):128.
- [16] BURDETTE B E, ESPARZA A N, ZHU H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9):2768-2782.
- [17] MAN S, KARKI R, KANNEGANTI T. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. Immunol Rev, 2017, 277(1):61-75.
- [18] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4):245-254.
- [19] MIRA J, GENTILE L, MATHIAS B, et al. Se-

psis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome[J]. *Crit Care Med*,2017,45(2):253-262.

[20] HOFFMAN H,BRYDGES S. Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease[J]. *J Biol Chem*,2011,286(13):10889-10896.

[21] DE JESUS A,CANNA S,LIU Y,et al. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases:disorders of amplified danger signaling[J]. *Annu Rev Immunol*,2015,33:823-874.

[22] LIU Z,WANG C,YANG J,et al. Caspase-1 engages full-length Gasdermin D through two distinct interfaces that mediate caspase recruitment and substrate cleavage[J]. *Immunity*,2020,53(1):106-114.

[23] JONES H D,CROTHER T R,GONZALEZ-VILLALOBOS R A,et al. The NLRP3 inflammasome is required for the development of hypoxemia in LPS/mechanical ventilation acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2014,50(2):270-280.

[24] 李增,方建,周挺,等. Caspase-1 介导的细胞焦亡在脓毒症小鼠肺损伤的作用[J]. *重症医学*,2022,31(4):531-533.

[25] ZHANG Z,GU X,ZHAO X,et al. NLRP3 ablation enhances tolerance in heat stroke pathology by inhibiting IL-1 $\beta$ -mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*,2021,18(1):128.

[26] JIANG R,XU J,ZHANG Y,et al. Ligustrazine alleviate acute lung injury through suppressing pyroptosis and apoptosis of alveolar macrophages[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:680512.

[27] WU D D,PAN P H,LIU B,et al. Inhibition of alveolar macrophage pyroptosis reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Chin Med J (Engl)*,2015,128(19):2638-2645.

[28] 帅维正,李军,陈旭昕,等. Gasdermin D 蛋白对内毒素导致肺泡巨噬细胞焦亡的影响[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*,2020,13(4):441-445.

(收稿日期:2024-07-08 修回日期:2024-12-25)  
(编辑:成 卓)

---

(上接第 312 页)

[16] LI Y Y,FENG Y P,LIU L,et al. Inhibition of HMGB1 suppresses inflammation and catabolism in temporomandibular joint osteoarthritis via NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Eur J Histochem*,2022,66(3).

[17] YANG Z,SIMOVIC M O,EDSALL P R,et al. HMGB1 inhibition to ameliorate organ failure and increase survival in trauma[J]. *Biomolecules*,2022,12(1):101.

[18] ZHANG G,YANG P,LIU X,et al. HMGB1 is increased in patients with immune thrombocytopenia and negatively associates with Tregs [J]. *Thromb Res*,2022,213:128-136.

[19] LUAN X,MA C,WANG P,et al. HMGB1 is negatively correlated with the development of endometrial carcinoma and prevents cancer cell invasion and metastasis by inhibiting the process of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Onco Targets Ther*,2017,10:1389-1402.

[20] LEI X,HU X,ZHANG T,et al. HMGB1 release promotes paclitaxel resistance in castration-resistant prostate cancer cells via activating c-Myc expression[J]. *Cell Signal*,2020,72:109631.

[21] CHEN S Y,HSU Y H,WANG S Y,et al. Lucidone inhibits autophagy and MDR1 via HMGB1/RAGE/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Phytother Res*,2022,36(4):1664-1677.

[22] LV D J,SONG X L,HUANG B,et al. HMGB1 promotes prostate cancer development and metastasis by interacting with brahma-related gene 1 and activating the Akt signaling pathway[J]. *Theranostics*,2019,9(18):5166-5182.

[23] QIN J,ZHEN S,WANG J,et al. Function of hsa\_circ\_0006646 as a competing endogenous RNA to promote progression in gastric cancer by regulating the miR-665-HMGB1 axis[J]. *J Gastrointest Oncol*,2023,14(3):1259-1278.

(收稿日期:2024-05-21 修回日期:2024-12-05)  
(编辑:姚 雪)