

NETosis在热射病发病机制与治疗策略中的研究进展

胡 婕^{1,2}, 戴 智³, 王 黎¹, 康红军¹, 周飞虎¹

¹解放军总医院第一医学中心重症医学科, 北京 100853; ²肾脏病全国重点实验室, 北京 100853;

³首都医科大学附属北京世纪坛医院急危重症医学中心外科重症医学科, 北京 100069

摘要:热射病是以中枢神经系统损伤及严重高热为主要特征的疾病, 可迅速进展为多器官功能不全综合征并导致患者死亡, 其发病机制与脓毒症的发病机制类似。中性粒细胞炎性死亡(NETosis)在脓毒症中起着核心作用, 但其在热射病中的研究尚不深入, 也未得到足够的重视。本综述旨在总结NETosis在热射病及其所致多器官功能不全综合征中的机制研究现状, 并探讨靶向NETosis通路作为潜在治疗策略的科学依据与前景, 以期为深入阐明热射病的发病机制和开发新型干预手段提供理论参考。

关键词:热射病; 多器官功能障碍综合征; 中性粒细胞炎性死亡; 中性粒细胞胞外诱捕网

中图分类号: R594.1+1

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)05-0441-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.26031301

引用本文: 胡婕, 戴智, 王黎, 等. NETosis在热射病发病机制与治疗策略中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (5): 441-446.

Research advances in NETosis in pathogenesis and treatment of heat stroke

HU Jie^{1,2}, DAI Zhi³, WANG Li¹, KANG Hongjun¹, ZHOU Feihu¹

¹Department of Critical Care Medicine, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²State Key Laboratory of Kidney Diseases, Beijing 100853, China; ³Department of Surgical Critical Care, Center for Emergency and Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHOU Feihu. Email: feihuzhou301@126.com

Abstract: Heatstroke (HS) is a life-threatening condition characterized by central nervous system dysfunction and severe hyperthermia, which can rapidly progress to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death. The pathogenesis of HS shares similarities with that of sepsis. NETosis, a unique form of neutrophil cell death, plays a central role in sepsis; however, its role in HS remains understudied and underappreciated. This review summarizes the current understanding of the role of NETosis in HS and HS-induced MODS. Furthermore, we discuss the scientific rationale and future prospects of targeting the NETosis pathway as a potential therapeutic strategy, with the goal of providing a theoretical foundation for elucidating the pathogenesis of HS and developing novel interventions.

Keywords: heatstroke; multiple organ dysfunction syndrome; NETosis; neutrophil extracellular traps

Cited as: Hu J, Dai ZH, Wang L, et al. Research advances in NETosis in pathogenesis and treatment of heat stroke [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(5): 441-446.

热射病(heat stroke, HS)是因环境温度过高、相对湿度过大所引起, 以中枢神经系统损伤(谵妄、癫痫和昏迷)及严重高热(核心体温 $>40^{\circ}\text{C}$)为主要特征的疾病, 可迅速进展为多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction, MODS), 进而导致患者死亡^[1]。HS可分为经典型热射病(classic heat stroke, CHS)和劳力型热射病(exertional heatstroke,

EHS)。前者多见于老年及基础疾病较多的患者, 因长期被动暴露于高温(和/或高湿)环境中发病; 后者则多发生于年轻患者(如运动员、户外工作者和军人), 因处于高温环境中剧烈运动后发病^[1]。随着全球气候变暖, HS发病率呈逐年升高态势。我国中暑监测系统的纵向研究显示: 2010至2023年我国共报告HS病例86 406例, 总体发病率为44.83/千万人年, 且呈增长趋势^[2]。高热对细胞的直接损伤、全身炎症反应和凝血功能紊乱被认为是HS发病机制的核心环节^[3-6]。然而, 目前HS的治疗策略仍依靠早期降温 and 器官功能支持, 缺乏

收稿日期: 2026-03-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82472238); 省部级基金

第一作者: 胡婕, 博士, 副主任医师。Email: catherinehujie@163.com

通信作者: 周飞虎, 博士, 主任医师, 教授。Email: feihuzhou301@126.com

com

针对发病机制的治疗手段,其死亡率仍居高不下^[7]。该监测系统数据显示,HS死亡率为0.89/千万人年;32.02%的病例为重症;总体病死率为1.98%,重症病例病死率为6.19%^[2]。与CHS相比,EHS发生横纹肌溶解、严重肝损伤、急性肾损伤和凝血功能紊乱的风险更高,因而其死亡率更高^[1]。解放军总医院(2011—2020年)数据显示,EHS患者一旦发生严重急性肝损伤,病死率可高达57%^[8]。

近年来,程序性细胞死亡(如焦亡和坏死性凋亡)在HS发病机制中的作用受到广泛关注^[3,9]。脓毒症与HS在发病机制上既有重叠又有本质区别:相同点在于两者均可触发全身性炎症反应综合征,导致免疫失调、线粒体功能障碍、内皮损伤、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及MODS^[10];不同点在于脓毒症由病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)通过模式识别受体激活引发,而HS则源于热损伤导致的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)释放。此外,脓毒症中细菌内毒素可进一步增强凝血和炎症反应,该病理驱动环节为HS发病之初所缺失。中性粒细胞炎性死亡(NETosis)在脓毒症中的作用机制已得到充分证实^[11],该模式与脓毒症凝血功能紊乱^[12]、全身炎症反应^[13]和器官功能损伤(如肝^[14]、肺^[15]、肾^[16]等)均密切相关。但其在HS疾病进展中的作用研究较少,且关键分子机制可能与脓毒症不尽相同。本综述旨在总结NETosis在HS及其导致MODS中的机制研究现状,并探讨靶向NETosis通路作为潜在治疗策略的科学依据与前景,以期深入阐明热射病的发病机制和开发新型干预手段提供理论参考。

1 NETosis及其相关信号通路

NETosis是一种特殊形式的程序性细胞死亡。中性粒细胞激活后,可以向细胞外释放由降解的染色质(cell free DNA, cfDNA)和细胞内颗粒蛋白(如组蛋白)等组成的胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。NETs的形成常伴随中性粒细胞死亡,这种新型的死亡方式被称为NETosis^[17]。该术语一直广泛使用,直至2009年发现了非致死的NETs形成过程^[18]。目前已鉴定出3种不同形式的NETosis:自杀型、活性型和线粒体

NETosis^[19]。

自杀型NETosis是NETosis的经典途径,是最终导致中性粒细胞裂解的终末过程。在这一类型的NETosis致病机制中,PAMPs或DAMPs可以与中性粒细胞表面的Toll样受体(toll-like receptor, TLR)或Fc γ 受体结合,并通过两种途径介导NETosis^[17]。一种是磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶[nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, NOX]依赖途径:某些激动剂[如PMA,内毒素(lipopolysaccharide, LPS)或细菌]激活NOX,介导活性氧产物(reactive oxygen species, ROS)产生,导致一系列激酶的激活和颗粒蛋白[如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)]的释放。这些激酶可激活转录因子,NE可以引起细胞骨架破坏,二者共同介导染色质降解^[20]。另一种是NOX非依赖途径:某些激活剂(如钙离子载体A23187或离子霉素)可导致钙离子内流和细胞内钙离子浓度升高,进而促使线粒体产生ROS。此外,钙离子浓度升高还可以激活肽基-精氨酸去氨酶4(peptidyl arginine deiminase-4, PAD4)并协助其转移至细胞核,从而介导组蛋白3瓜氨酸化(citrullination of histone 3, CitH3)。在这一途径中,不同的激酶和转录因子协同瓜氨酸化,诱导染色质降解^[20]。值得一提的是,抑制PAD4可抑制钙离子载体激活或志贺毒素激活的NETosis;但PAD4基因敲除小鼠的中性粒细胞在PMA激活下,也无法产生NETs,提示PAD4同时参与了NOX依赖和非依赖途径介导的NETosis^[17]。最终,同时参与细胞焦亡的打孔蛋白GSDMD在NE的水解下激活,在中性粒细胞膜上形成孔道,释放出cfDNA并形成NETs^[21]。此外,另一种打孔蛋白MLKL也可能参与了NETs释放^[17]。据报道,脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)I和III可降解cfDNA;缺乏DNase I和III的小鼠模型在病原感染和中性粒细胞激活后,因无法降解NETs而导致死亡^[22]。

目前关于“NETosis”这一术语使用的讨论仍在进行中。2018年,细胞死亡命名委员会建议,在有明确证据表明细胞死亡之前,不要使用“NETosis”一词^[23]。然而,目前所有关于NETosis与HS的相关研究,仍局限于自杀型NETosis的范畴,因此本综述中的NETosis和NETs形成,均特指自杀型NETosis及在该过程中释放的NETs。

2 热射病患者血浆 NETs 组分水平显著升高——来自临床研究的直接证据

目前 NETosis 及其标志物在临床研究中的直接证据很少。一项前瞻性队列研究中, 纳入了 10 例入住重症监护室(intensive care unit, ICU)的 HS 患者, 获取知情同意后在入住 ICU 的 24 h 收集外周血样本。血清外泌体的蛋白质组学分析发现, 与健康志愿者相比, HS 患者外泌体中组蛋白 H3、S100A8 等 NETs 相关成分显著上调, 且在严重 HS 患者中上调更加明显。进一步的京都基因与基因百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析显示, NETs 形成通路在 HS 患者中被显著激活^[24]。Wang 等^[25]回顾了 18 例 EHS 患者的血清样本, 并以健康志愿者作为对照, 结果显示 EHS 发病时, 患者表现出显著的中性粒细胞增多症。虽然治疗后数天内中性粒细胞计数恢复正常, 但在整个 7 d 的随访期间, 与对照组相比, 患者血清 MPO 和 NE 水平仍持续显著升高, 提示 EHS 患者外周血中性粒细胞可能长期存在 NETs 形成, 即中性粒细胞处于一种长期的失调状态, 可能会导致 EHS 幸存者出现急性组织损伤以及长期免疫并发症。

3 热应激不直接诱导 NETosis, 但却是 NETosis 的催化剂——来自体外实验的间接证据

中枢性高热是 HS 的核心特征。高热本身即可作为强烈的应激源, 可直接作用于细胞导致器官功能损伤, 但多个体外研究提示, 热应激是 NETosis 的催化剂, 即热应激本身并不会直接介导 NETosis, 但可放大其他刺激因素的作用。

有报道显示, 将中性粒细胞短暂暴露于发热范围的高热(39.5℃)下 1 h, 本身并不会引起 NETosis^[26]。然而, 如果先用高热处理细胞, 再使用 PMA 或铜绿假单胞菌进行刺激, NETosis 的进程会被显著加快, 这一作用与热应激导致中性粒细胞内 ROS 水平升高有关。具体表现为, 细胞核 DNA 解聚出现得更早, 释放到细胞外的、与髓过氧化物酶共定位的 DNA 也更多, 这一结果提示热应激是 NETs 形成的催化剂^[26]。

不同温度对 NETs 形成的催化作用是否存在差异? Janko 等^[27]用体外实验回答了这一问题。该研究分离健康人外周血多形核白细胞(polymorpha-

nuclear leukocytes, PMNs)在 35 ~ 42℃条件下体外培养 3 h, 并分别加入感染性(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌)和无菌性(线粒体)刺激物, 以 PMA 作为阳性对照。结果发现与正常体温(37℃)相比, 40℃时 NETs 形成增加; 而 35℃和 42℃时该反应受到抑制。然而, 40℃和 42℃时中性粒细胞对两种细菌的吞噬作用并无差异。NETs 诱导 TLR-9 介导的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化的能力与温度无关, 提示温度不影响 NETs 的免疫原性。此外, 较高温度下 NETs 的降解增强, 这与血浆 DNase 活性随温度升高而增加的趋势一致^[27]。上述研究表明, 温度是 NETs 稳态的关键调控因子。在热应激条件下, 中性粒细胞吞噬功能与 NETs 形成功能可共存, 尤其在发热温度下两者均增强, 颠覆了传统认为二者互斥的观点。极端高热则导致 NETs 降解加快和形成受损, 导致免疫失衡。

Wang 等^[28]利用小鼠骨髓中性粒细胞在体外进行热应激(42℃, 2 h)实验, 发现细胞 ROS 产生增加, CitH3 表达上调, 对其上游转录因子 Cebpe 敲降后, 则细胞 ROS 产生减少, CitH3 表达下调。但这一研究并未探索细胞外 NETs 标志物的表达, 如 MPO-DNA 等, 因此尽管这一研究提示热应激可能直接诱导 NETosis, 但仍需进一步研究确认。此外, 上述研究均是在离体条件下进行, 还需通过体内实验中进一步证实(表 1)。

4 NETosis 参与 HS 所致 MODS——来自体内实验直接证据

动物实验为 NETosis 介导 HS 致 MODS 提供了线索。一项 HS 狗模型的研究显示, 血清组蛋白水平在患病组与对照组之间具有显著差异, 且与其他 HS 严重程度生物标志物之间显著正相关, 并在重症犬中进一步升高^[29]。在啮齿类动物中, 通过联合高温和 LPS 诱导 HS, 其 NETs 标志物(血清 CitH3)水平显著高于对照组, 且源自 HS 的 NETs 促进了 DIC 的发展: DNase I 通过清除中性粒细胞聚集形成的 NETs, 可以改善凝血功能障碍, 并提高小鼠的存活率^[30]。小鼠 HS 引起的肝损伤模型中, 打击结束后 3、6 和 9 h, HS 小鼠血浆游离 DNA 和 MPO-DNA 浓度以及肝组织 CitH3 和 MPO 水平均随时间呈进行性升高, 且显著高于对照组, 提示 NETs 在 HS 肝损伤的发病中起重要作用, 其机制可能是通过激活 Nlrp3 炎性小体/IL-1β 信号通路介导热应激肝损伤。此外, 利用氯胺降解 NETs 可以减

表 1 中性粒细胞炎性死亡在热射病中的作用研究证据

证据类别	研究对象/模型	关键发现与机制	参考文献
临床研究 直接证据	HS 患者血清外泌体(n=10)	蛋白质组学显示外泌体中组蛋白 H3、S100A8 等 NETs 成分显著上调,KEGG 分析提示 NETs 形成通路被激活。	Li et al., 2023 [24]
	EHS 患者外周血(n=18)	发病时中性粒细胞增多,治疗后 7 天内 MPO 和 NE 水平持续升高,提示中性粒细胞长期功能失调及 NETs 持续形成。	Wang et al., 2025 [25]
	人中性粒细胞 + 热应激(39.5℃)	催化作用:热应激本身不直接引起 NETosis,但可显著加快 PMA 或细菌刺激下的 NETosis 进程,与 ROS 升高有关。	Keitelman et al., 2019 [26]
体外实验 间接证据	人外周血多形核细胞 + 热应激(35 ~ 42℃)	温度依赖性调控:40℃时 NETs 形成增加,但 35℃和 42℃时受抑制;高温下 NETs 降解增强(血浆 DNase 活性升高)。	Janko et al., 2023 [27]
	小鼠骨髓中性粒细胞 + 热应激(42℃)	热应激诱导 ROS 产生和 CitH3 表达上调,敲降转录因子 Cebpe 可抑制该反应。	Wang et al., 2025 [28]
	犬 HS 模型	血清组蛋白水平与 HS 严重程度正相关,重症 HS 犬组蛋白进一步升高。	Bruchim et al., 2017 [29]
体内实验 直接证据	小鼠 HS 模型(高温+LPS)	血清 CitH3 升高,NETs 促进 DIC 发生;DNase I 清除 NETs 可改善凝血功能并提高存活率。	Zhang et al., 2022 [30]
	小鼠 HS 肝损伤模型	血浆游离 DNA、MPO-DNA 及肝组织 CitH3、MPO 水平随时间升高;机制涉及 Nlrp3/IL-1β 通路;氯胺降解 NETs 可减轻肝损伤。	耿焱等,2022 [31]
	小鼠 HS 模型(单细胞测序)	CD177 ⁺ 中性粒细胞是肝肺损伤主要亚群;肝肺组织 NETs(MPO ⁺ CitH3)升高;DNase I 或 PAD4 抑制剂可减轻器官损伤,降低死亡率。	Wang et al., 2025 [28]

轻 HS 引起的肝损伤^[31]。

单细胞测序为 NETosis 参与 HS 发病机制提供了更加直接的证据。Wang 等^[28]建立 HS 小鼠模型,分离肺和肝组织的免疫细胞进行单细胞组学测序,发现 CD177⁺中性粒细胞是肝、肺损伤的主要参与亚群。免疫荧光显示肝、肺组织中 NETs (MPO⁺CitH3)显著升高,利用 DNase I 和 PAD4 抑制剂可以改善小鼠肝、肺损伤并降低病死率。此外,Cebpe 是 Cd177⁺中性粒细胞分化的关键转录因子。热应激(42℃, 2 h)诱导中性粒细胞 Cebpe、Cd177、ROS、CitH3 表达升高; siRNA 敲降 Cebpe 可抑制 Cd177 表达、ROS 产生和 CitH3 表达。这一研究为 NETosis 参与 HS 介导的 MODS 提供了有力证据。提示中性粒细胞是 HS 多器官损伤的核心免疫细胞且异质性显著。同时,不同器官(肝、肺)在 HS 中呈现相似的免疫变化,提示存在共同的干预机制,可能是 HS 介导 MODS 治疗的线索。

5 NETosis 介导 HS 的借鉴性证据——基于其他细胞/疾病研究的理论推测

5.1 热应激可升高内皮细胞内 ROS 水平

在极限高热的情况下,将人脐静脉内皮细胞和肺微血管内皮细胞在体外行热应激(43℃, 2 h)实验,血管内皮细胞内的 ROS 水平升高,而 NOX2 的激活是 ROS 积累的关键上游事件^[32]。这提示高热可能直接或间接诱导中性粒细胞内 NOX2 衍生的 ROS 爆发性产生,从而启动 NETosis 程序。

5.2 NETosis 是连接炎症反应和血栓形成的核心机制

NETosis 是连接包括脓毒症在内的其他多种疾病中炎症、凝血^[33]和器官损伤^[14-15]的重要桥梁。NETs 的主要成分包括 CitH3、cfDNA、MPO 和 NE 等,这些成分除了可以发挥清除病原体作用以外,也可以进一步激活单核吞噬系统,引起级联炎症瀑布反应,并进一步促进凝血与内皮损伤^[34]。更重要的是,NETs 还包含促凝因子(如组织因子、vWF 因子和纤维蛋白原等),可促进凝血酶形成,同时干扰生理性抗凝途径(抗凝血酶、蛋白 C 系统)。凝血酶激活血小板后又可进一步促进 NETs 形成。因此,NETosis 可以造成严重的全身炎症反应和凝血功能紊乱,在脓毒症引起的 DIC^[35]、肝素诱导的血小板减少症^[33]、血栓性微血管病^[13]等多种炎症-凝血过度激活的相关疾病中发挥了核心作用。

全身炎症反应和凝血功能紊乱之间的交互作用是 HS 器官功能损伤的核心机制^[5-6]。在 HS 发病过程中,极端高热可引起线粒体功能障碍,直接导致组织细胞损伤和坏死,释放出大量的 DAMPs。这些内源性危险信号在激活先天免疫反应,特别是 NETosis 中起着至关重要的作用^[36]。释放的 DAMPs

包括高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)、ATP 和热休克蛋白等。其中, 线粒体 DAMPs(mtDAMPs) 包括 mtDNA、ATP、心磷脂、细胞色素 C、琥珀酸、血红素、甲酰化肽等, 具有类细菌分子特征, 可被通常用于识别病原体的 PRRs 识别, 是 NETosis 的强效诱导剂^[36-38]。DAMPs 与受体结合后, 可激活下游如 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等关键信号通路。这些通路的激活促进促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α)的表达和释放。HS 患者血清中炎症因子如 IL-6 水平显著升高^[39]。这些炎症因子本身又能进一步激活和招募中性粒细胞, 并与 ROS 信号协同, 形成正反馈环路, 强烈诱导 NETosis。因此, 理论上, NETosis 在 HS 发病机制中扮演了核心角色。

补体系统的广泛激活是 HS 另一个关键的病理事件^[39]。C3a、C5a 生成, 增强中性粒细胞 NETs 释放, 促进血小板聚集, 形成正反馈循环。补体激活、凝血功能障碍和内皮损伤共同构成了热射病中的“免疫血栓形成”(immunothrombosis)的病理基础^[40]。虽然直接探讨 HS 中补体激活与 NETosis 关系的研究有限, 但在其他炎症模型中, 补体系统与凝血功能紊乱和 NETosis 的关联已被证实^[41]。

6 靶向 NETosis 治疗的研究展望

热应激可以介导线粒体损伤并影响中性粒细胞功能^[36]。mtDAMPs 通过类细菌分子特征激活中性粒细胞, 在无菌性炎症中介导 NETosis, 是创伤、自身免疫病、缺血再灌注损伤等疾病的重要病理机制, 也可能在 HS 诱导的 NETosis 中发挥重要作用。针对 mtDAMPs-NETs 轴的治疗策略可从线粒体保护、受体阻断、信号通路抑制、NETs 清除四个层面展开。值得注意的是, 由于不同疾病引起的 NETosis 介导的器官损伤具有异质性, 这些策略均基于其他疾病研究, 迄今尚无针对 HS 的治疗研究, 因而仅可作为 HS 治疗研究的线索。上游策略聚焦于线粒体保护, 旨在从源头减少 mtDAMPs 的释放, 代表药物包括线粒体靶向抗氧化剂(如 MitoQ、SkQ1)和线粒体通透性转换孔抑制剂(如环孢素 A), 但多数仍处于临床前或早期临床阶段。中上游策略针对受体-配体相互作用, 通过阻断 mtDAMPs 与模式识别受体的结合来抑制 NETosis 启动, 如 TLR9 拮抗剂(羟氯喹)、cGAS-STING 抑制剂(RU.521)、FPR1 拮抗剂(HCH6-1)等,

但通路冗余性限制了单一受体阻断的疗效。中游策略干预信号转导通路, 包括 PAD4 抑制剂(GSK484、Cl-amidine)通过抑制组蛋白瓜氨酸化阻断染色质解凝, 以及针对 NOX、MAPK 等通路的抑制剂, 但需警惕长期抑制对宿主防御功能的影响^[34]。下游策略侧重于 NETs 清除, 主要利用重组 DNase I 降解 NETs 骨架 DNA, 减少其在微血管中的沉积与毒性, 然而临床试验中疗效受限, 提示需优化给药途径与联合方案。鉴于 NETosis 通路的复杂性与中性粒细胞的异质性, 且上述靶点机制均尚未在 HS 中获得证实, 未来治疗可以考虑转向多靶点联合(如 TLR9 阻断联合 PAD4 抑制)、时序性干预(早期线粒体保护、中期信号阻断、后期 NETs 清除)以及生物标志物指导的个体化策略, 以期在抑制病理性 NETosis 的同时保留抗菌免疫功能^[38]。

一些临床研究开始探索直接调控 NETosis 关键分子在众多 NETosis 相关疾病(如缺血性卒中^[42]、糖尿病肾病^[43]和风湿性关节炎^[44])中的治疗作用(包括临床前研究和临床研究)。NE 抑制剂是临床应用和研究最为深入的药物。第一代 NE 抑制剂 Sivelestat 已在急性呼吸窘迫综合征^[45]、慢性阻塞性肺疾病^[46]和造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征^[47]等系统疾病中已经开展临床研究, 且已在我国上市用于治疗急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征。有研究发现, 抑制 NE 可重塑含铝佐剂的注射疫苗所引发的先天免疫应答: 这种重编程能够增强血液中保护性抗体的诱导水平, 并激活先天免疫信号, 进而促进黏膜组织中抗体应答的产生^[48]。提示 NE 抑制剂可能不像 PAD4 和 NOX 抑制剂那样具有抑制中性粒细胞免疫功能的副作用^[34]。由于 EHS 患者治疗数天后中性粒细胞存在长期功能紊乱, 表现为 MPO 和 NE 水平持续显著升高^[25], 因此 NE 抑制剂在 EHS 中的治疗作用值得进一步探索。

7 结语和展望

高热对细胞的直接损伤、炎症反应和凝血功能紊乱是 HS 致 MODS 的核心病理生理机制。NETosis 在炎症反应和凝血功能紊乱中的关键作用已经在包括脓毒症在内的炎症相关性疾病中被反复验证, 但在 HS 研究中相关证据仍非常匮乏。本综述总结了现有临床研究及基础研究中的证据, 为 NETosis 介导 HS 致 MODS 提供了研究框架, 但

仍有大量亟待解决的科学问题: (1)热应激是否可以直接介导NETosis, 其关键分子是什么? (2)关于CHS和EHS在诱导NETosis机制上的差异, 目前尚无专门研究进行直接比较, 但EHS往往合并严重横纹肌溶解, 肌细胞大量坏死释放出大量肌红蛋白、钾离子及更多DAMPs, 二者之间NETosis的激活机制是否存在差异? 线粒体损伤及其释放的mtDAMPs在其中如何发挥作用? (3)不同年龄、性别、合并基础疾病的患者发生HS时, 其NETosis的作用和机制是否存在差异? (4)现有的临床药物, 如NE抑制剂等, 是否可以用于HS危重患者的治疗? (5)针对mtDAMPs-NETs轴的治疗策略是否可以减轻HS? 上述问题的解决, 将有助于从分子机制上阐明NETosis在HS中的作用, 并为基于发病机制的HS治疗研究提供潜在干预方向。

作者贡献 胡捷, 戴智: 论文撰写; 王黎: 文献收集, 论文修订; 康红军, 周飞虎: 论文修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- Perez RI, Londono MJ, Everitt B, et al. Exertional and classic heat stroke: A narrative review [J]. *Am J Emerg Med*, 2026, 102: 49-54.
- Wang XY, Ding F, Qi XQ, et al. Epidemiological characteristics of heatstroke in China, 2010 - 2023: a longitudinal study based on a national heatstroke surveillance system [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2025, 64: 101722.
- Ferrer R, Iba T. Molecular mechanisms of heatstroke: pathophysiology and cell death pathways [J]. *Juntendo Med J*, 2025, 71 (5): 308-312.
- Schlader ZJ, Davis MS, Bouchama A. Biomarkers of heatstroke-induced organ injury and repair [J]. *Exp Physiol*, 2022, 107 (10): 1159-1171.
- Iba T, Connors JM, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management [J]. *eClinicalMedicine*, 2022, 44: 101276.
- Iba T, Helms J, Levi M, et al. Thromboinflammation in acute injury: infections, heatstroke, and trauma [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22 (1): 7-22.
- 宋景春, 宋青, 张伟, 等. 中国热射病诊断与治疗指南 (2025版) [J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50 (4): 367-386.
- Li C, Su HB, Li H, et al. Severe acute liver injury in patients with exertional heat stroke associated with poor short-term prognosis [J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13 (2): 124.
- Qin XJ, Luo CS, Li QQ, et al. Cell death mechanisms in heat stroke and sepsis: ZBP1 and caspase-11 as molecular sensors driving the MLKL/GSDMD death execution axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2026, 14: 1778368.
- Iba T, Helms J, Nagaoka I, et al. Sepsis and heatstroke: overlapping and distinct mechanisms of systemic inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2025, 74 (1): 173.
- Mitre AO, Neag MA, Baldea I, et al. Non-apoptotic regulated cell death mechanisms in sepsis and their therapeutic potential [J]. *Inflammation*, 2026, 49 (1): 73.
- Delabranche X, Stiel L, Severac F, et al. Evidence of netosis in septic shock-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Shock*, 2017, 47 (3): 313-317.
- Feitz WJC, Suntharalingham S, Khan M, et al. Shiga toxin 2a induces NETosis via NOX-dependent pathway [J]. *Biomedicine*, 2021, 9 (12): 1807.
- Murao A, Jha A, Kato T, et al. Gut-primed neutrophils activate Kupffer cells to promote hepatic injury in mouse sepsis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 9657.
- Sun R, Huang JM, Jin HF, et al. NETosis-dependent generation of immunodeficient low-density neutrophils exacerbates sepsis-induced acute lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27 (4): 2042.
- Huang WL, Wang YC, Cheng TL, et al. Histone lactylation-Mediated PAD4 Up-regulation promotes septic acute kidney injury via Activating NETosis [J]. *Nephrology*, 2025, 30 (10): e70137.
- Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology [J]. *Biochem Mosc*, 2020, 85 (10): 1178-1190.
- Yousefi S, Mihalache C, Kozłowski E, et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16 (11): 1438-1444.
- Schoen J, Euler M, Schauer C, et al. Neutrophils' extracellular trap mechanisms: from physiology to pathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (21): 12855.
- Khan MA, Palaniyar N. Transcriptional firing helps to drive NETosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41749.
- Sollberger G, Choidas A, Burn GL, et al. Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3 (26): eaar6689.
- Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps [J]. *Science*, 2017, 358 (6367): 1202-1206.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (3): 486-541.
- Li Y, Li H, Ma WJ, et al. Proteomic profiling of serum exosomes reveals acute phase response and promotion of inflammatory and platelet activation pathways in patients with heat stroke [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16590.
- Wang Y, Xu S, Tang Z, et al. Persistent neutrophil activation despite count normalization suggests immune dysregulation in exertional heat stroke [J]. *Front Immunol*, 2026, 16: 1718617.
- Keitelman IA, Sabbione F, Shiromizu CM, et al. Short-term fever-range hyperthermia accelerates NETosis and reduces pro-inflammatory cytokine secretion by human neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2374.
- Janko J, Bečka E, Kmetová K, et al. Neutrophil extracellular traps formation and clearance is enhanced in fever and attenuated in hypothermia [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1257422.
- Wang FQ, Zhang Y, Sun MM, et al. Single-cell sequencing reveals the same heterogeneity of neutrophils in heatstroke-induced lung and liver injury [J]. *Mucosal Immunol*, 2025, 18 (3): 742-756.
- Bruchim Y, Ginsburg I, Segev G, et al. Serum histones as biomarkers of the severity of heatstroke in dogs [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22 (6): 903-910.