◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 990-1000

冷暴露诱导机体病理生理变化及相关疾病的研究进展

左顺舫[1]，徐华丽[1]，李琳玉[1]，李天朗[1]，付雯雯[1]，薛　岩[2]

[1]吉林大学药学院药理教研室，长春 130021，吉林；
[2]吉林大学白求恩第一医院烧伤外科，长春 130021，吉林

摘要　寒冷环境中，机体通过激活下丘脑体温调节中枢启动神经-内分泌-代谢级联反应，以维持核心体温稳态，诱导适应性代偿与病理性损伤。冷暴露触发的主要病理生理进程包括：产热代谢重构、血管功能障碍、免疫稳态失衡、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）过度活化及机体多系统损伤与功能障碍。上述改变与冻伤、心脑血管疾病（高血压、房颤、心肌梗死、心力衰竭、脑卒中）及呼吸系统疾病（支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病）等疾病的发生发展密切相关。本文系统综述冷暴露诱导的生理代偿机制及其介导相关疾病的研究进展，为寒冷相关疾病的靶向防治提供理论依据。

关键词　冷暴露；能量代谢重编程；血管功能障碍；免疫稳态失衡；肾素-血管紧张素-醛固酮系统；病理生理机制

中图分类号：R645；R339.6
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0990-11
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.015

在全球气候波动加剧背景下，极端低温事件的频率和强度显著上升。最新流行病学证据表明，环境低温暴露与全因及特定疾病死亡率间存在明确的剂量-反应关系。冷暴露所致的健康风险具有显著的滞后和累积效应，其引发的超额死亡率甚至高于高温暴露[1]。除直接导致体温调节失衡外，极端低温还可通过加剧呼吸和心血管系统疾病等间接途径对公众健康构成严重威胁。此类疾病的本质，是机体应对过度环境应激时，生理代偿机制衰竭或功能失衡的结果[2]。全球疾病负担研究显示，作为受寒潮影响最显著的国家之一，我国约有 32.0% 的死亡归因于低温，相当于每 10 万人每年 43 例死亡[3]。冷暴露通常指机体长期处于低温环境，当核心体温降至 35℃ 以下时，则进展为全身性冷损伤[4]。鉴于冷暴露造成的重大公共负担，本文旨在系统阐述冷暴露诱导的生理代偿机制及其介导相关疾病的研究进展，以期为寒冷相关疾病的精准防治提供新的理论依据和策略。

1　机体对冷暴露的生理效应

1.1　冷暴露诱导的产热代谢调控机制　机体能量代谢系统在应对寒冷刺激时呈现动态适应性改变。在热中性温度区间（28℃ ~ 32℃）内，65% ~ 70% 的能量消耗用于维持基础代谢，以支持离子转运、蛋白质合成等核心生命活动[5]。一旦环境温度低于热中性下限，机体通过交感神经-下丘脑体温调节中枢的协同作用，迅速启动双相产热防御反应[6]。该反应主要包括两种互补的产热方式：由骨骼肌介导的颤抖性产热（shivering thermogenesis，ST）和以脂肪组织为主的非颤抖性产热（non-shivering thermogenesis，NST），后者亦称适应性产热。

1.1.1　ST 的急性应答机制　在冷暴露初期（0 ~ 24 h），机体主要通过 ST 来快速应对。γ 运动神经元驱动骨骼肌以高频（9 ~ 11 次/min，0.15 ~ 0.20 Hz）进行节律性收缩，可在短期内显著提升基础代谢率[7]。^{15}O-PET 成像技术显示，此阶段特定骨骼肌区域的耗氧量可达 0.36 mL·100 g·min^{-1}，使全身能量消耗急剧增加约 40%[8]。ST 的代谢底

2025-08-16 收稿　2025-12-25 修回
吉林省自然科学基金（YDZJ202201ZYTS246）；吉林大学实验技术项目（SYXM2025a012）
左顺舫，女，硕士，研究方向：心血管药理学。
E-mail: zuosf23@mails.jlu.edu.cn
付雯雯，通信作者，女，博士，高级工程师，研究方向：心血管药理学。
E-mail: fww@jlu.edu.cn
薛岩，共同通信作者，男，博士，副主任医师，研究方向：烧伤与冻伤。
E-mail: xueyan0905@jlu.edu.cn

物利用呈现动态演变特征。初期，机体主要依赖肌糖原分解供能，其贡献占碳水化合物（carbohydrate, CHO）氧化的 75% ~ 80%。随着暴露时间延长，能量来源逐渐转向血浆游离脂肪酸。这种代谢转变与冷应激下交感神经的高度兴奋密切相关，后者能促进全身脂肪分解[9]。此外，ST 的调节存在显著的性别差异。研究表明，女性可通过雌激素受体 α（Erα）/过氧化物酶体增殖物激活受体 δ（PPARδ）通路，增强脂肪酸 β 氧化能力，其效率显著高于男性[10]。

1.1.2　NST 的慢性适应机制　在长期冷暴露（>72 h）过程中，机体的产热模式逐渐从急性颤抖转向脂肪组织主导的 NST，其中骨骼肌本身也具备高效的 NST 能力，在此过程中同样发挥着关键作用[11]。骨骼肌 NST 的核心机制在于肌质网钙 ATP 酶（sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase, SERCA）介导的钙循环泄漏。在此过程中，调节蛋白肉脂素（sarcolipin, SLN）与 SERCA 结合，在不影响其泵活性的前提下阻碍 Ca^{2+} 的跨膜转运。这一过程导致 ATP 水解产生的化学能无法有效用于离子转运，而是直接以热能形式释放[12]。

NST 的主要效应器是脂肪组织，其功能由三类不同的脂肪组织协同实现。白色脂肪组织（white adipose tissue, WAT）是主要的能量储存库，分布于皮下及内脏，其功能包括以甘油三酯形式储存能量，以及通过分泌瘦素、脂联素等因子调节全身代谢[13]。棕色脂肪组织（brown adipose tissue, BAT）则富含线粒体，其特征是高表达解偶联蛋白 1（uncoupling protein, UCP1）。在寒冷应激下，UCP1 被激活，介导线粒内膜的质子泄漏，使氧化磷酸化解偶联，能量以热能形式释放，从而加速葡萄糖和脂质的消耗以维持体温[14]。因此，BAT（尤其在新生儿体内）是经典的 NST 效应器。此外，米色脂肪组织（beige adipose tissue, Beige）是 WAT 在冷暴露诱导下发生“褐变”的产物，其功能与 BAT 相似，同样通过 UCP1 介导产热[15]。活化的 BAT 和 Beige 细胞共同构成了机体慢性冷适应过程中的核心产热系统，通过 UCP1 介导的线粒体呼吸解偶联，高效地将化学能转化为热能[16]。

1.2　呼吸系统对冷暴露的应激反应　为维持核心体温，机体在冷暴露下通过战栗和非战栗产热显著提升能量代谢与氧气需求，这使呼吸系统承受巨大生理压力，并触发一系列复杂的适应性改变。血氧饱和度和呼吸频率是评估呼吸功能的核心指标。多项研究表明，呼吸系统对短期冷暴露具有强大的代偿能力。当受试者从常温环境（约 20℃）进入–15℃ ~ –20℃ 的极端低温环境持续暴露 15 ~ 30 min[17]，其血氧饱和度和呼吸频率均能保持稳定，未见显著波动。提示短时程冷暴露对健康机体呼吸系统的基础功能影响有限。然而，这种代偿能力在长期或极端冷暴露下会逐渐耗竭，显著增加呼吸系统疾病的发病风险[18]。早在 1993 年，Bandopadhyay 等[19]研究发现，长期暴露于极低温环境（–8.5℃ ~ –37℃）的印度男性，其肺功能出现明显下降，表现为肺活量、用力肺活量及呼气峰值流量的降低。在极端情况下，如严重意外性低体温，呼吸频率和潮气量的降低甚至可诱发肺气肿样改变[20]。极端低温对呼吸系统的损害机制是多层面的，且后果严重。在神经中枢层面，低温可直接抑制延髓呼吸中枢的兴奋性，导致持续性低通气和二氧化碳蓄积，最终引发缺氧和呼吸性酸中毒。在呼吸道局部，低温会削弱气管与支气管纤毛的摆动能力，并抑制黏液纤毛清除功能和咳嗽反射，使得呼吸道分泌物易于滞留，从而大大增加了吸入性肺炎和下呼吸道感染的风险[21]。

1.3　心血管系统对冷暴露的应激反应　机体在感知外周和核心温度下降后，会迅速启动以血管收缩和战栗产热为核心的体温调节反应。冷暴露初期，外周皮肤血管剧烈收缩，显著减少皮肤血流量，以降低体表散热，有效维持核心温度稳定。当皮肤温度降至 31℃ 的临界阈值时，此时收缩反应达到峰值。

外周血管收缩主要受到三重机制的精密调控：（1）反射性调节：局部冷刺激（如面部）可通过多级神经通路（脊髓背角→外侧臂旁核→下丘脑视前区）引发远端代偿性血管收缩[22]。此外，外侧臂旁核作为关键中继站，其生长抑素神经元还可通过与下丘脑背内侧核连接，组成外侧臂旁核→下丘脑视前区/下丘脑背内侧核通路的并行回路，协同调控寒冷防御反应[23]。（2）局部温度调控：早期通过 NE 和 α_2-肾上腺素能受体（alpha-2 adrenergic receptor, α_2-AR）介导；持续冷暴露则通过增加线粒体活性氧（reactive oxygen species, ROS），激活 Rho 激酶通路，增强血管平滑肌收缩，此机制在老年人群中尤为显著[24]。（3）核心体温调控：深部体温下降直接激活中枢温度感受器，触发全身性血管收缩。上述代偿机制虽能有效维持体温，却对心血管系统构成巨大负荷，引发一系列显著

的生理重构。首先，外周阻力剧增导致平均动脉压升高。为满足代谢性产热需求，心输出量与每搏输出量代偿性增加，而心率可能反常性降低[25]。其次，急性冷暴露还可引起血浆容量减少和血液浓缩，这与寒冷诱导的利尿作用密切相关[26]。进一步研究表明，冷应激通过激活交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）显著影响血管活性物质的平衡：（1）促进血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）释放，与 NE 协同增强血管收缩；（2）上调强效缩血管因子内皮素-1 的表达；（3）改变多巴胺代谢。这些变化共同激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS），最终导致系统性血压升高，形成冷暴露特征性的心血管应激模式[27]。此外，冷暴露还会显著改变血液的流变学特性与凝血功能。近期研究表明，寒冷可引起男性血常规指标的特征性改变，如淋巴细胞比例升高、中性粒细胞比例降低等[28]。更重要的是，寒冷通过增强凝血因子活性与促进血小板聚集，导致机体处于高凝状态，从而显著增加血栓性疾病的风险[29]。

1.4　神经系统对冷暴露的应激反应　长期或极端的冷暴露对神经系统构成严峻挑战，可导致从认知功能下降到精神障碍等一系列不良后果。临床观察证实，暴露于极寒环境会损害认知表现，并增加创伤后应激障碍、抑郁及焦虑等精神障碍的发病风险，在老年人群中甚至可能诱发阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）[30]。动物实验为阐明这些损害的深层机制提供了关键证据。冷暴露的神经毒性作用核心在于对神经细胞稳态的破坏。长期冷暴露可诱发海马等关键脑区产生显著的氧化应激与神经炎症反应，进而激活细胞凋亡和自噬通路，导致海马体应激性损伤[31]。同时，冷暴露还会抑制神经发生，并损害树突棘及突触的结构与可塑性。这种“神经凋亡促进”与“神经增殖抑制”的双重打击，共同导致了中枢神经系统的功能性抑制[32]。慢性冷暴露已被证实能诱导脑内 tau 蛋白的异常过度磷酸化，这是 AD 等多种 tau 蛋白相关神经退行性疾病的核心病理特征，提示冷暴露可能是推动此类疾病进展的重要环境风险因素[33]。

胶质细胞的异常活化是冷暴露诱发神经炎症的核心环节[34]。在冷应激状态下，作为中枢神经系统主要免疫细胞的小胶质细胞和星形胶质细胞被持续激活，释放大量促炎因子，加剧神经炎症反应和继发性神经元损伤。这种由冷暴露驱动的神经炎症在合并其他脑部病理时表现得尤为突出。Sharma 等[35]研究表明，寒冷环境会显著加重创伤性脑损伤模型大鼠的氧化应激水平和血脑屏障损伤程度，最终导致更严重的神经元功能障碍和神经炎症反应，揭示了冷暴露作为一种“二次打击”因素在加重既有脑损伤中的关键作用。

因此，长期寒冷暴露通过诱发脑内特定蛋白异常聚集、导致神经元功能障碍及触发持续性神经炎症，共同参与了抑郁症、阿尔茨海默病、创伤后应激障碍、帕金森病和肌萎缩侧索硬化等多种神经精神及神经退行性疾病的发生与发展。

1.5　冷暴露对免疫系统的双向调控机制　冷暴露通过复杂的神经-内分泌-免疫网络，对机体免疫功能产生显著的双向动态调控作用。在急性冷暴露（<72 h）阶段，为优先保障抗寒产热的能量需求，机体主动启动免疫抑制程序。这种抑制体现在多个层面：（1）物理屏障功能削弱：低温可增加上呼吸道黏液黏度并降低纤毛摆动频率，从而削弱了呼吸道的机械清除能力。（2）适应性免疫功能抑制：核心体温降低可显著减少脾脏的抗原结合力及抗原提呈细胞数量[36]。同时，交感-肾上腺髓质系统激活导致皮质醇水平升高，进而抑制白细胞介素 2（IL-2）/干扰素-γ（IFN-γ）通路，造成 T 淋巴细胞增殖能力下降和自然杀伤（natural killer, NK）细胞毒性减弱[37]。（3）抗病毒防御受损：冷应激通过抑制树突状细胞的抗原提呈功能，可导致非侵入性脑炎病毒（西尼罗河病毒 WN-25、辛德毕斯病毒）载量增加，提示其免疫抑制效应具有病原体特异性[38-39]。

当冷暴露持续（>2 周），机体则触发代偿性的免疫重塑。研究发现，大鼠在 5℃ 环境中暴露 7 周后，其肾脏组织中促炎因子 IL-6 和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha, TNF-α）的表达显著上调，并伴随巨噬细胞浸润增加，表明长期冷暴露可诱导系统性慢性低度炎症状态[40]。另有研究发现，单次 4℃ 暴露 30 min 虽能短暂激活人体 NK 细胞活性，但同时抑制中性粒细胞功能及淋巴细胞增殖；而为期 6 周的重复性冷水浸泡（4℃）则可诱导血浆中 TNF-α、IL-6 等促炎因子及急性期蛋白水平升高[41]。这些变化共同提示，在长期适应过程中，机体可能通过诱导一种低度炎症反应，来部分代偿急性期的免疫抑制效应，从而重塑其免疫稳态。

1.6　内分泌系统对冷暴露的适应机制　冷暴露显著激活机体内分泌系统，其中甲状腺激素和瘦素在能量代谢与产热调节中发挥核心作用，同时多种激素协同参与，共同构成复杂的冷适应网络。

1.6.1　*甲状腺激素在产热调节中的核心作用*　甲状腺激素（thyroid hormone, TH）是冷诱导产热的关键调控因子，与 SNS 协同作用，共同刺激基础产热和适应性产热。其核心机制在于：寒冷刺激通过 SNS 激活 BAT，并显著上调Ⅱ型碘甲状腺氨酸脱碘酶（type 2 iodothyronine deiodinase, D2）的活性。D2 催化四碘甲状腺原氨酸（thyroxine, T4）转化为高活性的三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine, T3），从而提高 BAT 局部 T3 浓度，有效增强产热能力。此外，交感神经末梢释放的 NE 作用于 BAT 的 β-肾上腺素能受体（β-adrenergic receptor, β-AR），与 T3 协同促进 UCP1 的表达。在长期冷暴露中，下丘脑-垂体-甲状腺轴（hypothalamic-pituitary- thyroid axis, HPT）的持续激活导致循环 TH 水平升高，进一步协同增强基础代谢率和适应性产热效率，促进机体对寒冷的长期适应[42]。

1.6.2　*瘦素在能量代谢调控中的作用*　瘦素（leptin）是由脂肪组织分泌的关键激素，在维持机体能量稳态中扮演着重要角色。研究发现，瘦素可显著上调 UCP1 mRNA 水平，外源性补充瘦素可有效改善 ob/ob 基因缺陷小鼠的体温过低症状[43]。在冷暴露环境下，瘦素作为一种关键的脂肪因子，可通过激活下丘脑-交感神经-BAT 轴，促进 BAT 中 UCP1 的表达，增强 NST 能力，进而驱动能量代谢的重编程[44]。提示瘦素是冷暴露下能量代谢适应性调节的核心调控分子之一。

1.6.3　*冷暴露对其他激素的影响*　除上述核心激素外，冷暴露还广泛影响多种其他多种激素的分泌与功能。冷暴露持续激活 SNS，导致 NE 释放增加，而 NE 可能通过作用于脊髓背角 α_2-AR 介导冷暴露相关的镇痛效应[45]。同时，HPT 轴也被激活，引起促肾上腺皮质激素、皮质醇及 β-内啡肽等激素水平的变化[42]。这些激素网络的变化共同构成了机体应对冷暴露的复杂内分泌适应机制。

1.7　其他系统对冷暴露的应激反应　除心血管、免疫、神经及内分泌系统外，冷暴露对生殖与泌尿系统同样具有不容忽视的负面影响。在生殖系统方面，冷暴露通过复杂的神经内分泌网络，对雄性和雌性大鼠生殖功能均构成严重威胁。对于雄性，冷应激（如冷水浸泡）可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴，导致皮质酮水平升高，同时抑制下丘脑-垂体-性腺轴，引起睾酮合成减少，最终损害睾丸生精功能[46]。对于雌性，其损害机制更为复杂。短期或长期冷暴露可通过交感神经系统过度激活，引起一系列生殖功能障碍，包括发情周期不规律、激素和激素受体（如 LHR、PR、ER）表达异常、卵巢微循环障碍及形态学改变。进一步研究表明，长期冷暴露甚至能诱导多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome, PCOS）样表型，提示冷暴露可能是诱发 PCOS 的环境风险因素之一[47]。

在泌尿系统方面，肾脏作为高度依赖血流灌注的器官，对冷暴露引发的全身循环变化极为敏感。机体为保存核心体温而进行的血液重新分配，会导致肾脏血流量和肾小球滤过率显著下降，初期常表现为尿量增多。在严重情况下，这种持续的肾脏低灌注可进展为急性肾功能衰竭[48]。当冷暴露与创伤等“二次打击”因素并存时，风险会急剧升高。创伤加剧的全身循环紊乱与交感神经过度兴奋，会进一步削减肾血流量，导致肾充血和滤过功能严重受损，从而显著增加急性肾损伤的发生率及向肾衰恶化的风险[49]。

综上所述，冷暴露作为一种重要的环境应激源，能够显著影响心血管、神经及呼吸系统等一系列病理生理活动。而机体的稳态维持，有赖于上述系统间复杂的交互作用。因此，深入探讨冷暴露相关常见疾病的研究进展具有重要意义（Fig.1）。

2　冷暴露相关常见疾病

2.1　冻伤　冻伤是机体暴露于低温环境后发生的严重缺血性损伤，其核心病理生理过程涉及血管痉挛性收缩、动脉血栓形成及受累区域的缺血性灌注损伤，最终可导致外周组织不可逆坏死[50]。根据损伤范围，冻伤可分为两类：全身性冻伤，即低体温症，多因长时间冷暴露导致体温调节失代偿，核心温度持续低于 35℃，引发中枢神经系统抑制和循环衰竭[51]；局部性冻伤则主要局限于外周组织的微循环障碍。

冻伤后的炎症反应具有双重作用。早期，适度的炎性免疫反应有助于清除坏死组织。然而，随着局部微循环障碍与坏死灶的形成，炎症调节平衡被打破，导致 ROS、促炎细胞因子及蛋白水解酶等炎性介质异常释放，并促使巨噬细胞和中性粒细胞大量浸润[52]。这种持续性炎症状态通过

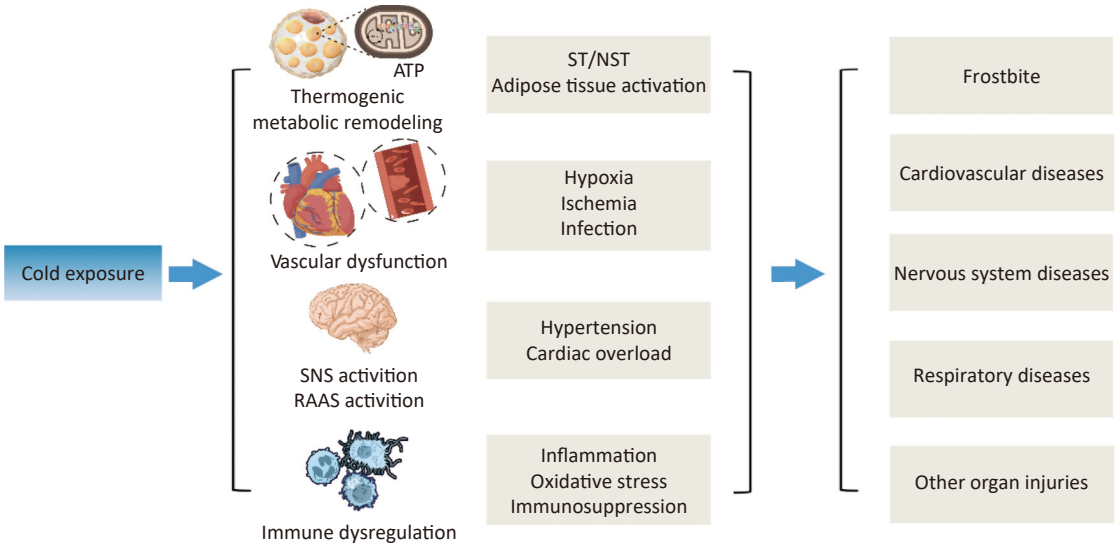


Fig.1 Summary of pathophysiological changes linking cold exposure to related diseases

Cold exposure triggers two primary thermogenic responses: shivering thermogenesis (ST) and non-shivering thermogenesis (NST). The activation of adipose tissue facilitates these processes, but an inadequate energy supply can precipitate systemic hypothermia. Concurrently, cold stress activates the sympathetic nervous system (SNS) and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The interplay of these systems promotes the development of hypertension and cardiac overload. Furthermore, cold-induced vascular dysfunction contributes to tissue hypoxia, ischemia, and an increased susceptibility to infection. Collectively, these pathways drive the progression of cardiovascular and cerebrovascular diseases, including myocardial infarction and stroke. Simultaneously, immune dysregulation— characterized by inflammation, oxidative stress, and immunosuppression— exacerbates tissue damage and promotes the onset of respiratory diseases and multi-organ injury.

降解细胞外基质和破坏生长因子稳态，显著延缓了组织修复进程[53]。复温过程中的缺血-再灌注损伤（ischemia reperfusion injury, IRI）是导致冻伤组织进行性坏死甚至需要截肢的关键病理机制。IRI 的核心机制包括：再灌注瞬间 ROS 的爆发性产生、损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMPs）的释放及中性粒细胞-单核细胞系统的异常活化[54]。新近研究证实，DAMPs 诱导的促炎因子级联反应与冻伤组织损伤的扩散密切相关。其中，TNF-α 和 IL-1β 通过激活核转录因子-κB（nuclear factor kappa B, NF-κB）信号通路，不仅直接参与 IRI 病理进程[55]，还可进一步启动 NOD 样受体蛋白-3（nod-like receptor-3, NLRP3）炎症小体介导的焦亡机制[56]，从而加剧组织损伤。

2.2 心脑血管疾病 冷暴露可诱导心脏及血管系统的结构与功能异常，显著增加高血压、房颤、心肌梗死、心力衰竭和脑卒中等心脑血管疾病的发病风险[57]。

2.2.1 *高血压* 流行病学调查表明，高血压作为全球过早死亡的主要危险因素，其发病呈现显著的季节性特征，即冬季人群血压水平普遍升高，提示冷暴露是其重要的环境诱因[58]。寒冷相关性高血压（cold-induced hypertension, CIH）特指长期冷暴露引发的持续性血压升高。一项研究显示，室内和室外温度每下降 1℃，收缩压可分别升高约 0.38 mmHg 和 0.26 mmHg[59]。我国广东省的研究进一步揭示，低温环境不仅能显著提升人群高血压患病率，更导致已确诊高血压患者的血压控制率明显下降[60]。CIH 的发病涉及多重因素，其中 SNS 与 RAAS 的过度活化是介导 CIH 的核心通路。寒冷刺激通过激活 HPT 轴引发系统性应激反应，产生的 Ang Ⅱ不仅能直接收缩血管，还可促进醛固酮分泌导致水钠潴留，形成“神经-体液-容量”多重升压效应[61]。肾去神经支配可有效减轻寒冷诱导的血压升高[62]。新近研究发现，CIH 患者肠道菌群中丁酸产生菌丰度显著降低，而补充益生菌或丁酸盐可通过调节微生物-宿主代谢轴，对 CIH 发挥潜在的预防和治疗作用[63]。

2.2.2 *房颤* 冷暴露可通过诱导内皮功能障碍、炎症反应及免疫细胞异常活化，在心肌疾病的发生发展中扮演关键角色。研究证实，长期冷暴露能显著增加血液黏度，损害血管内皮功能，并加剧全身炎症反应，从而加速动脉粥样硬化的病理进程[64]。流行病学研究也揭示，环境温度与房颤发病率呈显著负相关，温度每降低 1℃，房颤的发生风险即增加约 3%[65]。近年来，其机制研究已深入

至“肠-心轴”层面，揭示了肠道菌群在其中的关键介导作用。冷暴露可显著改变肠道微生物群的组成与代谢活性。其中，菌群代谢产物氧化三甲胺（TMAO）被认为是连接肠道与心脏的核心分子。一方面，TMAO 可直接增强心房组织的电生理不稳定性，通过促进自主神经重构和诱发急性电重构，为房颤的发生提供电生理基础[66]。另一方面，TMAO 具有强大的促炎效应，可诱导巨噬细胞向促炎的 M1 表型极化，从而放大心脏局部的炎症反应[67]。新近研究表明，冷暴露会导致具有保护作用的嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*）丰度下降，进而促进 TMAO 合成。高水平 TMAO 不仅增加了大鼠心房组织中 M1 型巨噬细胞的浸润，还可通过激活细胞焦亡途径，直接导致心房结构重构，最终显著升高房颤的发生风险[68]。

2.2.3　*动脉粥样硬化及心肌梗死*　大量研究证实，冷暴露可通过影响脂质代谢和诱发过度免疫反应[69]，促进动脉粥样硬化的发生与发展。冷暴露引起的血液浓缩可促进动脉血栓形成；同时，冷暴露诱发的高血压和冠状动脉痉挛，易导致不稳定的粥样斑块破裂，最终引发急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）[70]。流行病学研究显示，环境温度与 AMI 风险呈显著负相关。当环境温度降至 0℃ 时，男性 ST 段抬高型心肌梗死的发生风险较 20℃ 时增加约 28.6%[71]。一项针对 202 例 AMI 患者的临床研究揭示了低温对斑块稳定性的直接影响：低温发病组（≤10℃）的斑块破裂发生率（66% *vs.* 45%）及斑块内胆固醇结晶沉积量（71% *vs.* 54%）均显著高于常温发病组（≥20℃）[72]。以上结果表明，低温可能通过改变斑块成分，增加其易损性，从而导致破裂和 AMI。该研究进一步发现，冷暴露诱发的心血管风险存在显著的性别异质性。具体而言，低温环境下男性发生 ST 段抬高型心肌梗死的风险是女性的两倍。此外，与长期适应寒冷的寒带地区人群相比，温暖地区人群在遭遇急性冷暴露时，其 AMI 风险的相对增幅反而高[73]。以上研究表明，急性冷暴露是诱发心肌梗死的重要危险因素。

2.2.4　*心力衰竭*　心力衰竭是一种因心脏结构或功能异常导致心室充盈和/或射血功能受损，心输出量无法满足机体代谢需求的临床综合征。流行病学研究表明，寒冷季节因心力衰竭入院治疗的患者数量显著增加[74]，证实冷暴露是心力衰竭急性加重的重要环境诱因。冷暴露通过多重机制加剧心力衰竭的病理进程。首先，在血流动力学层面，冷暴露通过激活 SNS 和 RAAS，导致心输出量代偿性增加，同时引起外周血管阻力持续升高和心脏后负荷进行性加重，最终促进心室重构及心力衰竭的恶化[75]。其次，在细胞能量代谢层面，心力衰竭本身即可导致心肌供氧/耗氧失衡，加重线粒体损伤。冷暴露还可直接诱发心肌细胞线粒体功能障碍，损害 ATP 生成效率，导致心肌收缩力下降和组织灌注不足。这进一步加剧了心脏的供氧/耗氧平衡，形成恶性循环，最终可诱导急性心力衰竭[76]。长期慢性缺氧状态不仅损害线粒体，还可下调冷诱导 RNA 结合蛋白等保护性蛋白的表达，削弱心肌细胞对寒冷应激的代偿能力[77]，从而加速心力衰竭进展并增加不良心血管事件风险。此外，冷暴露通过增加呼吸道感染的风险，间接加剧心力衰竭。呼吸道感染是心力衰竭最常见的急性诱因之一[74]。冷暴露一方面通过诱导炎症因子释放和削弱呼吸道物理防御，造成局部免疫抑制；另一方面，其引发的肺血管收缩和肺功能下降，进一步加剧心肌缺氧。

2.2.5　*脑卒中*　冷暴露可通过多重病理生理机制增加脑卒中的发病风险，包括诱导血小板活化、增加血液黏滞度、加速心率及升高 C 反应蛋白水平等[78]。脑卒中主要分为缺血性脑卒中（ischemic stroke, IS）和出血性脑卒中（hemorrhagic stroke, HS），二者在冷暴露后的发病时序上存在显著差异。一项基于北京地区大规模入院数据（2013—2014 年，*n*=120 万）流行病学研究显示，环境温度降低与 IS 和 HS 的住院率均呈显著正相关，但二者的发病时间窗具有特征性差异：HS 风险在冷暴露当日即达到峰值，而 IS 风险则在暴露后 2 ~ 5 天呈现最高值[79]。这种时序差异与两类脑卒中的核心病理机制密切相关。HS 的即时发病主要源于冷暴露引发的急性血管收缩和血压骤升，这些因素可直接导致脆弱的脑血管破裂[80]。相比之下，IS 的发生涉及更为复杂的病理级联反应，包括房颤诱发心源性栓塞、动脉粥样斑块破裂、凝血系统激活及血小板功能亢进等。这些涉及血栓形成和栓塞发展的病理进程需要时间累积，从而决定了其发病的滞后性[81]。

2.3　呼吸系统疾病　呼吸系统对冷空气的应激反应迅速且直接，主要表现为咳嗽、气道收缩及黏膜分泌增多。支气管哮喘（bronchial asthma,

BA)是一种以慢性气道炎症和高反应性为特征的异质性疾病[82],冷空气是其关键诱发因素。对于哮喘患者,寒冷环境易引发或加重咳嗽、喘息、气短等症状,其核心机制在于诱发支气管高反应性及增加气道阻力[83]。一项针对 1 623 名青年的研究证实,低温暴露期间,哮喘合并过敏性鼻炎患者的喘息和咳嗽症状发生率分别显著增加 23.1% 和 25.7%,远高于健康对照组[84]。冷暴露介导儿童哮喘发生发展的机制尤为复杂,主要包括:(1)肺功能损害:降低肺活量等关键指标;(2)免疫系统功能抑制:抑制淋巴细胞增殖,降低 NK 细胞活性;(3)感染与炎症加剧:促进呼吸道病毒传播,诱发并加剧气道炎症;(4)离子通道与黏液高分泌:激活瞬时受体电位 M8(TRPM8)通道,导致细胞内钙离子超载并上调黏蛋白 MUC5AC 表达,从而恶化哮喘[85]。儿童期冷暴露可能通过表观遗传编程影响成年期哮喘易感性。研究表明,幼年小鼠的冷暴露可通过促进炎症因子释放、诱导 ROS 生成、破坏 Th2/Th1 平衡及抑制 Th17 细胞向调节性 T 细胞(Treg)分化等机制,导致气道重塑持续化,最终加重其成年后的哮喘严重程度[86]。此外,长期冷暴露不仅显著增加慢性支气管炎的患病风险[87],还可诱发和加剧慢性阻塞性肺疾病患者的咳嗽、咳痰等症状[88]。

2.4 其他脏器损伤及疾病 冷暴露作为一种全身性环境应激源,其病理影响远超局部冻伤或特定系统疾病,可广泛累及多个重要脏器。肾脏是冷暴露损伤的重要靶器官之一。2023 年一项基于韩国全国数据的时间序列研究首次明确,环境低温与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的住院及死亡风险呈显著正相关,且对 65 岁以上老年人影响尤为突出[49]。冷暴露诱发 AKI 的机制涉及多个层面:首先,在体液和循环层面,冷应激通过增加排尿与呼吸道水分流失、减少液体摄入,引起机体脱水[89],进而减少肾血流量,甚至诱发肾静脉血栓,造成缺血性肾损伤[90]。其次,在组织和细胞层面,严重的外周血管收缩或冻伤可引发横纹肌溶解,其释放的大量肌红蛋白是导致 AKI 的常见原因[91]。上述病理过程若未得到及时控制,可进一步恶化为急性肾功能衰竭。

肝脏作为机体代谢与解毒中枢,同样对低温高度敏感。冷暴露所致肝损伤是一个由多种程序性细胞死亡方式共同参与的复杂病理网络[92]。Liu 等[93]研究发现,冷应激可通过激活 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的细胞焦亡通路,促进炎症反应。Guo 等[94]则揭示了冷暴露会通过 SIRT2/FoxO1 信号通路诱导内质网应激与自噬失衡。此外,Teng 等[95]的研究进一步指出,慢性冷暴露可通过抑制 GLP-1R 表达,增加肝脏铁死亡风险。细胞焦亡、内质网应激、自噬失衡与铁死亡等机制的共同作用,最终加剧了肝功能和结构的损伤。

3 总结

本文系统回顾了冷暴露对人体生理稳态的影响及其诱发多系统疾病的分子机制研究进展,为阐明冷暴露相关疾病的病理生理学基础提供了理论依据。然而,现有研究仍存在明显局限:其一,寒冷环境致病效应的多维复杂性,其温度阈值、暴露模式、个体热调节能力差异及行为适应性等因素的交互作用,仍是亟待突破的难点;其二,冷暴露相关疾病常存在迟发效应和累积暴露特征,其亚临床期的生物学标志物变化易被忽略,且不同病程阶段患者的异质性反应,进一步增加了研究的实施难度。目前,整合多组学技术(如表观基因组学、代谢组学等)是发掘冷暴露早期生物标志物的关键手段,探索并验证防治的先导分子或药物则是该领域的前沿方向。综上所述,冷暴露作为重要的环境应激源,显著增加多种疾病的发病风险与不良预后,其病理机制及个体化防护策略仍有待更深入地探索。

参考文献

[1] Alahmad B, Khraishah H, Royé D, et al. Associations between extreme temperatures and cardiovascular cause-specific mortality: results from 27 countries [J]. Circulation, 2023, 147(1): 35-46.

[2] Kysely J, Pokorna L, Kyncl J, et al. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic [J]. BMC Public Health, 2009, 9: 19.

[3] Burkart KG, Brauer M, Aravkin AY, et al. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2021, 398(10301): 685-697.

[4] 戴晶, 金红旭. 冷损伤的预防与诊治—《2020 年中国寒冷损伤预防与诊疗专家共识》解读 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(8): 924-928.

[5] Taga H, Chilliard Y, Meunier B, et al. Cellular and molecular large-scale features of fetal adipose tissue: is bovine perirenal adipose tissue brown ? [J]. J Cell Phys-

iol, 2012, 227(4): 1688-1700.
[6] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. Physiol Rev, 2004, 84(1): 277-359.
[7] Dubois-Ferrière R, Chinet AE. Contribution of skeletal muscle to the regulatory non-shivering thermogenesis in small mammals [J]. Pflugers Arch, 1981, 390(3): 224-229.
[8] Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 76(2): 378-383.
[9] Blondin DP, Haman F. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 156: 153-173.
[10] Blondin DP, Maneshi A, Imbeault MA, et al. Effects of the menstrual cycle on muscle recruitment and oxidative fuel selection during cold exposure [J]. J Appl Physiol (1985), 2011, 111(4): 1014-1020.
[11] Li H, Wang C, Li L, et al. Skeletal muscle non-shivering thermogenesis as an attractive strategy to combat obesity [J]. Life Sci, 2021, 269: 119024.
[12] Bal NC, Sahoo SK, Maurya SK, et al. The role of sarcolipin in muscle non-shivering thermogenesis [J]. Front Physiol, 2018, 9: 1217.
[13] 李晴晴, 杨芝春. 脂肪组织生物学研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(5): 579-585.
[14] 姚旋, 张颖, 单仕芳, 等. 褐色脂肪组织研究的最新进展和科学意义 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(3): 227-236.
[15] Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue [J]. N Engl J Med, 2009, 360(19): 2021-2023.
[16] Blondin DP, Frisch F, Phoenix S, et al. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans [J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 438-447.
[17] Wu J, Hu Z, Han Z, et al. Human physiological responses of exposure to extremely cold environments [J]. J Therm Biol, 2021, 98: 102933.
[18] Feng F, Ma Y, Zhang Y, et al. Effects of extreme temperature on respiratory diseases in Lanzhou, a temperate climate city of China [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(35): 49278-49288.
[19] Bandopadhyay P, Selvamurthy W. Respiratory changes due to extreme cold in the Arctic environment [J]. Int J Biometeorol, 1993, 37(1): 32-35.
[20] Schweitzer W, Thali M, Giugni G, et al. Postmortem pulmonary CT in hypothermia [J]. Forensic Sci Med Pathol, 2014, 10(4): 557-569.
[21] Giesbrecht GG. The respiratory system in a cold environment [J]. Aviat Space Environ Med, 1995, 66(9): 890-902.
[22] Brown CM, Sanya EO, Hilz MJ. Effect of cold face stimulation on cerebral blood flow in humans [J]. Brain Res Bull, 2003, 61(1): 81-86.
[23] Yang WZ, Xie H, Du X, et al. A parabrachial-hypothalamic parallel circuit governs cold defense in mice [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4924.
[24] Thompson-Torgerson CS, Holowatz LA, Kenney WL. Altered mechanisms of thermoregulatory vasoconstriction in aged human skin [J]. Exerc Sport Sci Rev, 2008, 36(3): 122-127.
[25] Muza SR, Young AJ, Sawka MN, et al. Respiratory and cardiovascular responses to cold stress following repeated cold water immersion [J]. Undersea Biomed Res, 1988, 15(3): 165-178.
[26] Stocks JM, Taylor NA, Tipton MJ, et al. Human physiological responses to cold exposure [J]. Aviat Space Environ Med, 2004, 75(5): 444-457.
[27] Zhang X, Zhang S, Wang C, et al. Effects of moderate strength cold air exposure on blood pressure and biochemical indicators among cardiovascular and cerebrovascular patients [J]. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11(3): 2472-2487.
[28] 徐嘉欣, 那堃, 徐澜婷, 等. 高寒地区冷损伤男性人群血常规指标变化及其临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2025, 53(8): 805-810+766.
[29] 张艳双, 刘丹, 刘子齐, 等. 寒冷地区作业冻伤人群凝血功能变化分析 [J]. 临床军医杂志, 2025, 53(5): 476-479.
[30] Yang L, Wu J, Hu Z, et al. Effects of workload on human cognitive performance of exposure to extremely cold environment [J]. Physiol Behav, 2021, 230: 113296.
[31] Qu TT, Deng JX, Li RL, et al. Stress injuries and autophagy in mouse hippocampus after chronic cold exposure [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(3): 440-446.
[32] Cui ZJ, Deng JX, Zhao KB, et al. Effects of chronic cold exposure on murine central nervous system [J]. J Neurosci Res, 2014, 92(4): 496-505.
[33] Hu W, Zhang X, Tung YC, et al. Hyperphosphorylation determines both the spread and the morphology of tau pathology [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(10): 1066-1077.
[34] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 42.

[35] Sharma A, Muresanu DF, Lafuente JV, et al. Cold environment exacerbates brain pathology and oxidative stress following traumatic brain injuries: potential therapeutic effects of nanowired antioxidant compound H-290/51 [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 276-285.

[36] Eliseeva LS, Chramova GM, Gonsales EB, et al. Alpha1- and beta-adrenoblockers effects on immunogenesis in rats under thermoneutral conditions and after cooling of various extent [J]. Bull Exp Biol Med, 2009, 147(2): 208-212.

[37] Aarstad HJ, Gaudernack G, Seljelid R. Stress causes reduced natural killer activity in mice [J]. Scand J Immunol, 1983, 18(5): 461-464.

[38] Ben-Nathan D, Lustig S, Kobiler D. Cold stress-induced neuroinvasiveness of attenuated arboviruses is not solely mediated by corticosterone [J]. Arch Virol, 1996, 141(7): 1221-1229.

[39] Ben-Nathan D, Lustig S, Danenberg HD. Stress-induced neuroinvasiveness of a neurovirulent noninvasive Sindbis virus in cold or isolation subjected mice [J]. Life Sci, 1991, 48(15): 1493-1500.

[40] Crosswhite P, Sun Z. Ribonucleic acid interference knockdown of interleukin 6 attenuates cold-induced hypertension [J]. Hypertension, 2010, 55(6): 1484-1491.

[41] Janský L, Pospísilová D, Honzová S, et al. Immune system of cold-exposed and cold-adapted humans [J]. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1996, 72(5/6): 445-450.

[42] Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation [J]. Physiol Rev, 2006, 86(2): 435-464.

[43] 张艳梅. 蒙古羊对寒冷环境的生理适应性机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2023.

[44] Nikanorova AA, Barashkov NA, Nakhodkin SS, et al. The role of leptin levels in adaptation to cold climates [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6): 1-17.

[45] Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P, et al. Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, beta-endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(2): 145-153.

[46] García-Díaz EC, Gómez-Quiroz LE, Arenas-Ríos E, et al. Oxidative status in testis and epididymal sperm parameters after acute and chronic stress by cold-water immersion in the adult rat [J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(3): 150-160.

[47] Wang D, Cheng X, Fang H, et al. Effect of cold stress on ovarian & uterine microcirculation in rats and the role of endothelin system [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 29.

[48] Bjertnæs LJ, Næsheim TO, Reierth E, et al. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 824395.

[49] Kim KN, Shin MK, Lim YH, et al. Associations of cold exposure with hospital admission and mortality due to acute kidney injury: a nationwide time-series study in Korea [J]. Sci Total Environ, 2023, 863: 160960.

[50] Gonzaga T, Jenabzadeh K, Anderson CP, et al. Use of intra-arterial thrombolytic therapy for acute treatment of frostbite in 62 patients with review of thrombolytic therapy in frostbite [J]. J Burn Care Res, 2016, 37(4): e323-e334.

[51] Imray C, Grieve A, Dhillon S. Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries [J]. Postgrad Med J, 2009, 85(1007): 481-488.

[52] 舒文韬, 郭长松, 王轶楠. 慢性皮肤创面免疫微环境的特点及调控 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(3): 367-375.

[53] 岑丽君, 左远娟, 唐乾利. NRF2 信号通路对慢性难愈合创面修复影响的研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(5): 749-753.

[54] Kaltenmeier C, Wang R, Popp B, et al. Role of immunoinflammatory signals in liver ischemia-reperfusion injury [J]. Cells, 2022, 11(14): 2222.

[55] Chen D, Chen C, Xiao X, et al. TNF-α induces neutrophil apoptosis delay and promotes intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury through activating JNK/FoxO3a pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8302831.

[56] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Poornajaf Y, et al. NLRP3: Role in ischemia/ reperfusion injuries [J]. Front Immunol, 2022, 13: 926895.

[57] Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(11): H1793-H1812.

[58] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(4): 223-237.

[59] Wang Q, Li C, Guo Y, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. Sci Total Environ, 2017, 575: 276-286.

[60] Hu J, He G, Luo J, et al. Temperature-adjusted hypertension prevalence and control rate: a series of cross-sectional studies in Guangdong Province, China [J]. J Hypertens, 2021, 39(5): 911-918.

[61] Goel H, Shah K, Kumar A, et al. Temperature, cardiovascular mortality, and the role of hypertension and

renin-angiotensin-aldosterone axis in seasonal adversity: a narrative review [J]. J Hum Hypertens, 2022, 36(12): 1035-1047.

[62] Sun Z, Fregly MJ, Cade JR. Effect of renal denervation on elevation of blood pressure in cold-exposed rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1995, 73(1): 72-78.

[63] Wang B, Liu J, Lei R, et al. Cold exposure, gut microbiota, and hypertension: A mechanistic study [J]. Sci Total Environ, 2022, 833: 155199.

[64] Guan WX, Lan Z, Wang QC, et al. Effects of prolonged cold stress on vascular function in guinea pigs with atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2025, 85(1): 63-74.

[65] Nguyen JL, Link MS, Luttmann-Gibson H, et al. Drier air, lower temperatures, and triggering of paroxysmal atrial fibrillation [J]. Epidemiology, 2015, 26(3): 374-380.

[66] Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2018, 255: 92-98.

[67] Wu K, Yuan Y, Yu H, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates GVHD by inducing M1 macrophage polarization in mice [J]. Blood, 2020, 136(4): 501-515.

[68] Luo Y, Zhang Y, Han X, et al. Akkermansia muciniphila prevents cold-related atrial fibrillation in rats by modulation of TMAO induced cardiac pyroptosis [J]. EBioMedicine, 2022, 82: 104087.

[69] Borup A, Donkin I, Boon MR, et al. Association of apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate with brown adipose tissue after cold exposure in humans [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 18753.

[70] Farb A, Tang AL, Burke AP, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction [J]. Circulation, 1995, 92(7): 1701-1709.

[71] Kienbacher CL, Kaltenberger R, Schreiber W, et al. Extreme weather conditions as a gender-specific risk factor for acute myocardial infarction [J]. Am J Emerg Med, 2021, 43: 50-53.

[72] Katayama Y, Tanaka A, Taruya A, et al. Increased plaque rupture forms peak incidence of acute myocardial infarction in winter [J]. Int J Cardiol, 2020, 320: 18-22.

[73] Cheng J, Bambrick H, Tong S, et al. Winter temperature and myocardial infarction in Brisbane, Australia: Spatial and temporal analyses [J]. Sci Total Environ, 2020, 715: 136860.

[74] Aronson D. Environmental factors, winter respiratory infections and the seasonal variation in heart failure admissions [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11292.

[75] Takeda R, Hissen SL, Akins JD, et al. Sympathetic neural control at rest and during the cold pressor test in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Hypertension, 2024, 81(4): 917-926.

[76] Wu W, Ziemann M, Huynh K, et al. Activation of hippo signaling pathway mediates mitochondria dysfunction and dilated cardiomyopathy in mice [J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8993-9008.

[77] Liu Y, Xing J, Li Y, et al. Chronic hypoxia-induced Cirbp hypermethylation attenuates hypothermic cardioprotection via down-regulation of ubiquinone biosynthesis [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(489): eaat8406.

[78] Wolf K, Schneider A, Breitner S, et al. Air temperature and the occurrence of myocardial infarction in Augsburg, Germany [J]. Circulation, 2009, 120(9): 735-742.

[79] Luo Y, Li H, Huang F, et al. The cold effect of ambient temperature on ischemic and hemorrhagic stroke hospital admissions: A large database study in Beijing, China between years 2013 and 2014-Utilizing a distributed lag non-linear analysis [J]. Environ Pollut, 2018, 232: 90-96.

[80] Qi X, Wang Z, Xia X, et al. The effects of heatwaves and cold spells on patients admitted with acute ischemic stroke [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 309.

[81] Chen Z, Liu P, Xia X, et al. The underlying mechanisms of cold exposure-induced ischemic stroke [J]. Sci Total Environ, 2022, 834: 155514.

[82] 王长征. 改善支气管哮喘控制现状, 需要重视患者的长期管理 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2013, 6(4): 296-298.

[83] 崔海洋, 马壮, 孙文武. 冷空气诱发支气管哮喘的研究进展 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2016, 9(5): 558-561.

[84] Hyrkäs H, Jaakkola MS, Ikäheimo TM, et al. Asthma and allergic rhinitis increase respiratory symptoms in cold weather among young adults [J]. Respir Med, 2014, 108(1): 63-70.

[85] Xu Z, Crooks JL, Davies JM, et al. The association between ambient temperature and childhood asthma: a systematic review [J]. Int J Biometeorol, 2018, 62(3): 471-481.

[86] Zhou J, Xu J, Geng F, et al. Childhood co-exposure of cold stress and PM(2.5) aggravates the susceptibility and severity of asthma in adulthood of mice [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(2): 177-184.

[87] Suadicani P, Hein HO, Meyer HW, et al. Exposure to

cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years: the Copenhagen Male Study [J]. Occup Environ Med, 2001, 58(3): 160-164.

[88] Scheerens C, Nurhussien L, Aglan A, et al. The impact of personal and outdoor temperature exposure during cold and warm seasons on lung function and respiratory symptoms in COPD [J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1): 1-13.

[89] Lim YH, Park MS, Kim Y, et al. Effects of cold and hot temperature on dehydration: a mechanism of cardiovascular burden [J]. Int J Biometeorol, 2015, 59(8): 1035-1043.

[90] Kim E, Kim H, Kim YC, et al. Association between extreme temperature and kidney disease in South Korea, 2003-2013: Stratified by sex and age groups [J]. Sci Total Environ, 2018, 642: 800-808.

[91] Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(6): 859-864.

[92] Chang J, Pan Y, Liu W, et al. Acute temperature adaptation mechanisms in the native reptile species Eremias argus [J]. Sci Total Environ, 2022, 818: 151773.

[93] Liu Y, Xue N, Zhang B, et al. Cold stress induced liver injury of mice through activated NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis signaling pathway [J]. Biomolecules, 2022, 12(7): 927.

[94] Guo J, Nie J, Chen Z, et al. Cold exposure-induced endoplasmic reticulum stress regulates autophagy through the SIRT2/FoxO1 signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(10): 3960-3970.

[95] Teng T, Zheng Y, Zhang M, et al. Chronic cold stress promotes inflammation and ER stress via inhibiting GLP-1R signaling, and exacerbates the risk of ferroptosis in the liver and pancreas [J]. Environ Pollut, 2024, 360: 124647.

Cold exposure-induced pathophysiological changes and related diseases: recent advances

ZUO Shunfang[1], XU Huali[1], LI Linyu[1], LI Tianlang[1], FU Wenwen[1], XUE Yan[2]

[1] Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China; [2] Department of Burns Surgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

ABSTRACT Under cold conditions, organism activate the hypothalamic thermoregulatory center, initiating a neuroendocrine-metabolic cascade to maintain core body temperature homeostasis. This process simultaneously induces both adaptive and pathophysiological alterations. Cold exposure triggers key pathophysiological including enhanced thermogenesis, energy metabolism reprogramming, vasomotor dysfunction, immune regulation imbalance, overactivation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and multi-system damage and dysfunction. These alterations are closely associated with the development and progression of frostbite, cardiovascular and cerebrovascular diseases (such as hypertension, atrial fibrillation, myocardial infarction, heart failure, and stroke), and respiratory diseases (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease). This article systematically reviews the physiological compensatory mechanisms induced by cold exposure and recent research advances concerning their mediation of common cold-related diseases, thereby providing a theoretical basis for the precision prevention and treatment of cold-associated disorders.

KEYWORDS cold exposure; energy metabolism reprogramming; vascular dysfunction; immune dysregulation; renin-angiotensin-aldosterone system; pathophysiological mechanisms