

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20230140

• 综述 •

寒冷对心血管疾病的影响：现状与机制

王 温, 孙嘉岑, 谭 兴, 王杨凯, 王伟忠*

海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心海洋生物医药与极地医学研究室, 上海 200433

[摘要] 心血管疾病给我国医疗卫生系统带来巨大负担, 而寒冷是心血管疾病的重要危险因素。寒冷能导致机体自主神经系统、内分泌系统等发生复杂改变, 从而影响心脏和血管的功能与结构, 最终导致心血管疾病风险增加。交感神经兴奋介导的神经-体液通路是冷暴露下机体参与的重要生理过程, 免疫失衡、氧化损伤和代谢异常等特异性机制也参与了心血管疾病的发生与发展。采取合适的防治措施有利于降低寒冷导致的心血管疾病风险, 保暖防寒、适当的冷适应、合理的膳食疗法及中医药治疗有利于降低心血管疾病的发生率。冷损伤发生后, 合理的院内外救治是挽救患者的关键。明确寒冷诱发心血管疾病的流行病学现状与病理生理机制并提出防治策略, 对于缓解我国的医疗卫生压力、保护寒区人群健康及推进极地开发战略具有重大意义。

[关键词] 寒冷; 心血管疾病; 流行病学; 病理生理学

[中图分类号] R 339.55; R 54

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2023)06-0741-08

Effects of cold exposure on cardiovascular diseases: status and mechanism

WANG Wen, SUN Jia-cen, TAN Xing, WANG Yang-kai, WANG Wei-zhong*

Laboratory of Marine Biomedicine and Polar Medicine, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Cardiovascular diseases bring a huge burden to health care, and cold is an important risk factor for cardiovascular diseases. Cold can lead to complex changes in autonomic nervous system, endocrine system and so on, thus affecting the function and structure of the heart and blood vessels, ultimately leading to an increased risk of cardiovascular diseases. Sympathetic excitation-mediated neurohumoral pathways are important physiological processes involved in cold exposure, while other specific mechanisms including immune imbalance, oxidative damage, and metabolic abnormalities are also involved in the development and progression of cardiovascular diseases. Appropriate preventive and control measures can reduce the risk of cold-induced cardiovascular diseases. Keeping warm, appropriate cold adaptation, rational dietary therapy, and Chinese herbal medicine treatment can reduce the incidence of cardiovascular diseases. After cold injury, reasonable treatment inside and outside the hospital is the key to save lives. In conclusion, clarifying the epidemiological status and pathophysiological mechanisms between cold and cardiovascular diseases and proposing prevention and treatment strategies are of great significance to alleviate the health care pressure in China, protect people's health in cold regions, and promote polar development strategies.

[Key words] cold; cardiovascular diseases; epidemiology; pathophysiology

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(6): 741-748]

寒冷(cold)是指环境温度低于人体表温度, 使人感觉到凉的一种生理感受。在产热与散热机制的动态平衡下, 人体对外周环境的剧变具有一定的抵抗能力, 如果长时间受环境温度的影响, 人体的核心温度会发生变化, 从而对机体代谢和器官功能产生巨大影响^[1]。寒冷能导致心脏大血管及外周血管的功能及结构异常, 是心血管疾病的重要危险

因素^[2]。我国寒冷地域广阔, 这决定寒冷诱发的心血管事件是我国卫生事业的重要部分^[3]。随着人口老龄化进程的加快和居民生活方式的改变, 我国心血管疾病的患病率持续升高^[4], 而原有心血管基础疾病的患者在寒冷环境中往往具有更高的心血管事件发生率。同时, 我国极地开发战略的推进也使极地工作人员面临着寒冷的挑战^[5]。因此, 制定应

[收稿日期] 2023-03-27 **[接受日期]** 2023-05-30

[基金项目] 海军重点学科专业建设项目(21JX017), 军队后勤科研项目(22AH0801)。Supported by Naval Key Disciplines and Specialties Construction Project (21JX017) and Scientific Research Program of Military Logistics (22AH0801).

[作者简介] 王 温, 博士生. E-mail: wangwen_0120@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81870982, E-mail: weizhongwang@smmu.edu.cn

对寒冷诱发心血管疾病的有效策略有助于降低寒冷导致的心血管事件发生风险,提升作业人员的健康状况及作业能力。了解寒冷诱发心血管疾病的临床特点和潜在机制对于制定防治策略具有重要意义。本文通过总结国内外相关研究成果,阐述了多种常见心血管疾病与寒冷之间的联系,以期在寒冷环境下心血管疾病防治策略的制定提供理论支持。

1 寒冷增加心脏和大血管疾病风险

1.1 寒冷加重高血压的发生与发展 寒冷可以诱发高血压,或加重高血压患者的病情。我国广东省的一项横断面研究以高血压患者与正常血压人群为研究对象,分析了温度变化与高血压患病率和血压控制率之间的相关性,结果显示低温可使研究对象的血压升高,特别是已患高血压人群;此外,低温能增加高血压患病率,并降低高血压患者的血压良好控制率^[6]。国外数据同样验证了这一论点,Aubinière-Robb等^[7]将16 010例高血压患者的血压数据映射到当地天气数据中,结果显示温度下降导致收缩压和舒张压分别上升2.1%和1.6%。血压的季节性变化还会影响降压药物的治疗效果,研究表明厄贝沙坦氢氯噻嗪的降压效果在寒冷季节比温暖季节更加显著^[8]。

1.2 寒冷诱发心力衰竭 寒冷是心力衰竭的重要危险因素,早在2010年就有研究表明心力衰竭患者的入院率存在显著的季节性变化,入院高峰期在冬季,且住院率与月平均气温呈负相关^[9]。一项大型国际临床研究回顾了1979年至2019年五大洲27个国家567个城市特定心血管疾病死亡原因与环境之间的关系,结果表明心力衰竭患者死亡率的增加与寒冷高度相关^[10]。另一项多中心前瞻性队列研究通过分析西班牙16个城市心力衰竭患者的住院率发现,当环境温度低于5.4℃时,住院率显著增加,住院患者均有心力衰竭失代偿表现^[11]。

1.3 寒冷通过影响粥样硬化斑块增加心肌梗死风险 脂代谢异常和炎症反应亢进被认为是动脉粥样硬化发展的2个核心因素^[12-13],已有大量研究证明寒冷能影响机体脂代谢、引起免疫反应亢进^[14-15],提示寒冷与动脉粥样硬化发展高度相关。事实上已有动物研究证明冷暴露可影响动脉粥样硬化^[16],然而并没有充足的流行病学证据证明寒冷与动脉粥样硬化的相关性,这可能是由于动脉粥样硬化是一

种慢性病变,无法在短期内观察到临床结局。

寒冷能显著增加心肌梗死的风险,一项队列研究证明寒冷(0℃)可使男性ST段抬高心肌梗死的发生率从温暖天气(20℃)的1.4人/d上升至1.8人/d^[17]。寒冷导致急性心肌梗死发生率增加的原因尚不清楚,有学者认为急性心肌梗死的发病与斑块破裂有关,通过调查202例急性心肌梗死发作患者的环境温度发现,低温下斑块破裂的发生率为66%,而常温时斑块破裂的发生率为45%;从病理角度来看,低温组斑块内有更多的胆固醇晶体,提示斑块不稳定性增加^[18]。澳大利亚的一项临床研究显示,寒冷对心肌梗死的影响具有性别差异性,表现为对女性有较明显延迟和短暂的影响,但对男性有直接而持久的影响^[19]。有趣的是,该项研究结果提示与长期严寒的地区相比,温暖地区的冷暴露会导致更高的心肌梗死风险^[19]。这表明急性冷暴露可能是心肌梗死发生的重要危险因素。

2 寒冷介导外周血管疾病的发生

2.1 寒冷导致肺血管内皮细胞损伤 肺是寒冷环境直接作用的器官之一,吸入冷空气能直接刺激肺内血管,导致肺功能异常。在寒冷环境中,由于交感神经兴奋,机体出现呼吸频率增加、过度换气等生理变化,随着外界环境温度降低,肺水肿、急性呼吸窘迫综合征等肺部疾病的发病率与病死率明显增加^[20]。Mäkinen等^[21]研究发现,冷空气能促进上呼吸道血管收缩,使呼吸道的免疫屏障受损,增加上呼吸道感染的发生率;冷空气还可刺激呼吸道的肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺、前列腺素等炎症介质,使血管通透性增加。Joo等^[22]研究结果显示,冷暴露的小鼠支气管肺泡灌洗液和肺组织中的炎症细胞增加了约2倍,伴有IL、TNF等炎症因子浓度明显升高,提示冷应激能够引起肺部炎症,加重急性肺损伤。

2.2 寒冷诱导皮肤冻疮 冻疮是皮肤暴露于寒冷、潮湿环境时因局部炎症反应而产生的损害,皮肤末梢小血管痉挛在其发病过程中发挥重要作用。分析冻疮患者的无创动脉血管研究结果发现,冻疮患者普遍存在末梢血管痉挛表现^[23],这为冻疮患者使用血管痉挛药物治疗提供了理论依据。事实上,钙通道阻滞剂(尤其是硝苯地平)在治疗冻疮上得到广泛认可。值得注意的是,冻疮发生后,末

稍小血管长期痉挛缺血会导致局部皮肤微循环发生器质性损伤。有临床研究发现,冻疮患者的甲襞毛细血管与根尖毛细血管直径分别为 (56 ± 15) 和 $(24 \pm 7) \mu\text{m}$,明显大于健康对照组的 (37 ± 8) 和 $(15 \pm 4) \mu\text{m}$ ^[24],这可能是冻疮形成后局部水肿的重要原因。预防冻疮最有效的方法为局部保暖,适当的温水浸泡能缓解患者毛细血管痉挛,但是暴露部位应逐步复温,因为暴露于寒冷后急速复温反而会加重血管痉挛,使病情恶化^[25]。

2.3 雷诺综合征 雷诺综合征是由于寒冷或情绪激动引起发作性手指(足趾)苍白、发紫然后变为潮红的一组综合征,其病理特点为四肢末梢小血管的过度收缩变窄导致末梢供血不足。与冻疮不同的是,雷诺综合征患者在短时间处于寒冷环境中即可出现明显的临床表现,典型表现为手指发凉、苍白、发紫,继而潮红,伴有疼痛。随病情进展,受累皮肤汗腺损伤,指甲粗糙、变形,出现硬皮病指,形成溃疡,并可引起感染。雷诺综合征发病的确切机制尚不清楚,但是与其他局部循环不同,手足末端的皮肤血管仅由交感缩血管纤维支配,因此理论上雷诺综合征的发生机制可能更多地与交感神经功能亢进有关,目前认为其潜在机制包括局部血管高反应性^[26]、冷暴露增强血管肾上腺素受体反应^[27]、交感神经系统活性增加^[28]等。寒冷环境中保暖是预防雷诺综合征的核心。一旦发生雷诺综合征,应尽早用温水恢复体温,并可使用长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂、 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂等药物辅助治疗^[29]。

3 寒冷诱发心血管系统疾病的机制

3.1 神经-体液机制 从病理生理机制上分析,寒冷主要通过神经-体液通路影响心血管系统,如交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)^[30]。冷暴露能兴奋交感神经系统,释放大量儿茶酚胺类物质,使外周血管收缩,导致血压升高、心率加快,加重心脏负荷;当温度进一步下降或冷暴露时间过长时,心血管系统会出现失代偿表现,心肌收缩力、心率等均下降,导致血压降低,组织脏器供血不足^[31]。核心体温明显降低会导致心脏传导功能失常,诱发心律失常,如心律不齐、房室传导阻滞、心房颤动甚至心室颤动等^[32]。寒冷能激活

RAAS,使血管紧张素II分泌增加,导致高血压及心脏、血管重构,增加心血管事件发生风险^[33-34]。已有研究证实,长期寒冷暴露小鼠的心脏体积明显增大,伴有心肌肥厚与心肌细胞凋亡坏死,最终导致心力衰竭^[35]。

3.2 寒冷诱导免疫反应亢进而加重动脉粥样硬化 在动脉粥样硬化中,斑块内炎症反应是疾病进展的重要促进因素,冷暴露可加重粥样硬化斑块内的炎症反应。Straat等^[36]分析了冷暴露前后血液炎症因子相关基因的转录水平,结果显示冷暴露能急剧上调颗粒溶素、穿孔素1、C-C基序趋化因子配体4、C-C基序趋化因子配体5等炎症因子表达。在动物模型中同样发现冷暴露能增加组织和血液中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6蛋白水平^[37]。有趣的是,有研究表明寒冷可促进骨髓中单核细胞入血,同时血管斑块内的巨噬细胞数目增加,导致粥样硬化加重^[38]。

3.3 寒冷诱导高血压的特异性机制 对于寒冷诱导的高血压患者,相较于肾上腺髓质分泌的肾上腺素,交感神经系统分泌的去甲肾上腺素增加可能是血压增高的主要因素^[39-40]。首先,急性冷暴露能导致血浆去甲肾上腺素而不是肾上腺素增加,同时药物实验表明通过阻断 β 受体来抑制肾上腺素作用并不能减弱冷暴露导致的血压升高,而血管紧张素转换酶抑制剂和盐皮质激素受体拮抗剂可以有效控制冷诱导的血压升高^[41-42]。其次,有研究表明肾上腺切除与肾上腺完好的动物在冷暴露后表现出相同的血压变化^[43]。除了通过神经-体液途径直接影响心血管功能外,冷暴露还可通过破坏肠道菌群平衡促进高血压发展。与常温组 $[(20 \pm 2) ^\circ\text{C}]$ 相比,长期冷暴露组 $[(4 \pm 1) ^\circ\text{C}]$ 大鼠的血压明显升高并伴肠道微生物群紊乱,奎因氏菌(*Quinella*)、罗斯氏菌(*Rothia*)和塞内加尔厌氧菌(*Senegalimassilia*)等致病菌的丰度增加,而益生菌的丰度下降;外源性补充益生菌可以显著改善寒冷诱导的高血压,丁酸盐可能在其中发挥关键作用^[44]。

3.4 寒冷损伤心肌细胞线粒体功能 冷暴露能诱发心脏的氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡,引起急性心力衰竭。瞬时受体电位香草素1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是一种非选择性阳离子通道,冷暴露能上调TRPV1,促进腺

苷酸活化蛋白激酶磷酸化,使心肌细胞产生大量活性氧并伴随线粒体损伤,而应用 TRPV1 拮抗剂能缓解冷应激带来的心脏损伤,维持心功能^[45]。棕色脂肪组织是一种特殊的产热器官,能在寒冷环境中维持体温恒定。Yoshida 等^[46]发现心力衰竭小鼠棕色脂肪组织的产热功能下降,导致冷暴露时无法保持体温恒定,同时小鼠心功能表现出明显下降;代谢组学研究表明,棕色脂肪组织产热功能下降能导致血浆中三甲胺 N-氧化物水平升高,抑制心肌细胞线粒体功能,导致心肌收缩力下降。这几项研究都指出心肌细胞线粒体功能异常是寒冷诱发心力衰竭急性发作的重要机制。值得注意的是,心力衰竭导致的器官供氧与耗氧失衡也会加重线粒体功能异常^[47],而线粒体功能失常能促进心力衰竭发展^[48]。这提示寒冷可能只是心力衰竭发作的一个“扳机点”,寒冷通过复杂机制诱发心肌细胞线粒体功能障碍,导致心肌收缩力下降,组织血液灌注下降,打破心脏供氧与耗氧平衡,进一步加重线粒体功能异常,最终诱导心力衰竭急性发作。

3.5 冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP) 下调降低心脏对冷暴露的抵抗能力 CIRP 是细胞冷暴露后产生的一种应激反应蛋白^[49]。在动物实验中, CIRP 基因敲除可以导致窦房结节律异常、增加心房颤动的易感性,引发心律失常^[50-51]。CIRP 在心肌细胞中起着抗凋亡作用,在体外实验中, CIRP 可以上调辅酶 Q10 的表达,促进 ATP 的产生与活性氧的清除,保护心肌细胞免受氧化应激的影响^[52]。但是在心力衰竭和心肌梗死小鼠中, CIRP 明显下调,心肌细胞对过氧化物的抵抗能力显著下降,心肌细胞凋亡增加,加重心力衰竭与心肌梗死^[53]。心肌细胞慢性缺氧可能是 CIRP 下调的重要原因。无论是心力衰竭还是心肌梗死,都伴有心肌细胞的氧供给不足。已有研究表明,慢性缺氧可通过心肌细胞中 CIRP 启动子区域的高甲基化诱导 CIRP 的表观遗传修饰,导致 CIRP 表达降低,降低心肌细胞对冷暴露的抵抗能力^[54]。此外,长期冷暴露导致肺血管收缩,肺功能下降,可能也是 CIRP 降低的间接原因。

4 寒冷的防治措施

4.1 适当冷适应提高耐寒能力 冷适应是指经过间歇性暴露于寒冷环境以提高机体耐寒抗冻能力的

现象,一般在冷暴露 4~6 周后机体可发生一系列适应性改变。已有研究证明适当的冷适应可以改善心肌梗死发生及缺血再灌注损伤,8℃冷适应 1 个月的大鼠与对照组相比心肌梗死发生率明显下降 (56% vs 23%),同时应用美托洛尔等药物能进一步保护心肌^[55]。冷适应的常用方式是连续性或间断性的低温环境体能训练与冷暴露训练。定期在寒冷环境中进行一定时间及一定强度训练活动可提高心功能,增加血流量,同时增加脏器对寒冷环境的耐受性。值得注意的是,原有心血管疾病患者在冷适应时需要密切关注病情变化,以防因过度冷暴露而导致心血管事件的发生。

4.2 通过要素饮食改善心血管代谢功能 高脂膳食、补充维生素及微量元素的摄入可有效提高机体抗寒能力。已有动物研究证明,寒冷环境中的高脂饮食可增强心肌线粒体功能,激活细胞色素 c 氧化酶,减少过氧化物的产生,降低心肌损伤;急性冷暴露后,高脂饲料喂养的大鼠直肠温度下降幅度小于普通饲料喂养的大鼠,这表明适当的高脂摄入有利于建立冷适应、增强抗寒能力^[56]。提高细胞外液锌离子水平可以通过 PINK1-Parkin 通路诱导线粒体自噬,减少线粒体中活性氧的产生,从而发挥心肌保护作用^[57]。一些特殊氨基酸(如酪氨酸、色氨酸)的摄入同样有利于增强抗寒能力。酪氨酸可特异性改善冷暴露导致的交感中枢去甲肾上腺素分泌异常,对于急性冷暴露具有保护作用^[58];色氨酸可在神经中枢转化为 5-羟色胺,促进下丘脑促甲状腺激素和促肾上腺皮质激素的分泌^[59],使甲状腺素和糖皮质激素的分泌增加,有利于机体增加产热,维持核心体温稳定。

4.3 应用传统中药提高机体抗寒能力 一些传统中药可以改善机体细胞代谢,提高心血管系统对寒冷的适应能力。服用人参多糖可降低血液黏度,改善循环功能,增加组织灌注与氧供^[60]。红景天可维持冷暴露下免疫系统活性^[61],同时延长血管舒张时间,减少因血管收缩导致的组织供血障碍^[62],是寒冷环境下提高机体冷适应的理想选择。另有研究表明红景天可促进机体清除心血管组织内的过氧化产物^[63],减少寒冷导致的氧化应激对心血管系统的损伤。动物实验表明,一些复方中药制剂可以增加细胞过氧化氢酶、超氧化物歧化酶水平,从而提高机体的抗氧化应激能力,预防寒冷诱导的机体

损伤^[64]。

4.4 冷损伤的院前救治 全身性冷损伤病情重而急,合理、有效的院前救治能预防损伤加重,提高患者生存率^[65]。对全身性冷损伤患者,应协助立即脱离寒冷环境并予衣物或保温毯等进行保温。核心体温过低能引起全身性外周血管收缩、减少有效循环血量和抑制抗利尿激素分泌,导致低血容量休克。在进行液体复苏时,可以将输注的液体加热(一般温度为40~42℃),在补充有效循环血量的同时达到复温的目的。值得注意的是,对于非冻结性局部冷损伤,临床上并不建议进行快速主动复温,因为在核心体温正常的情况下,快速复温后血管舒张会增加局部组织缺血再灌注损伤,引起不良后果^[66]。而对于冻结性局部冷损伤患者,应根据局部组织坏死程度选择是否解冻组织。若组织尚未明显坏死,应尽快在37~42℃温水中进行组织复温解冻,同时予以保护措施^[67]。此外,冻伤处常伴有皮肤感觉功能障碍,送医时须避免二次损伤,可给予布洛芬镇痛消炎、干敷料疏松包扎等处理,必要时预防性使用抗生素等对症治疗^[68]。

4.5 冷损伤的院内高级治疗 全身性冷损伤的院内救治核心仍为复温,目前复温手段主要包括体外复温、微创复温和有创复温3种。体外复温适用于核心体温下降较轻者,包括运动、提高环境温度、吸入湿热气体等方法。微创复温主要为温热液体输注。有创复温适用于失温严重、伴生命体征紊乱的患者,包括血液滤过、体外膜肺氧合及体外循环等血管内复温方法^[65]。对于长时间低温海水浸泡导致的全身性冷损伤,有学者推荐使用血液透析复温。由于海水的高渗透性,在造成核心温度下降同时,易引起电解质紊乱。血液透析在给予血管内复温同时,可以纠正电解质紊乱和酸中毒,并调节凝血功能^[69],对于海战和极地开发战略中人员冻伤的救治可能有重要价值。对于非冻结性局部损伤,复温后采取非甾体止痛药物、破伤风制剂及必要时使用抗生素治疗具有较好的效果^[70]。对于冻结性损伤,需要预防局部血管内皮损伤导致的血栓形成风险,解冻后给予溶栓药物能显著降低由于血栓栓塞导致的截肢风险^[71]。

寒冷导致的心血管损伤目前尚无针对性治疗方法,其主要策略为预防和对症支持治疗。通过冷适应、膳食补充、传统中药的使用可以在一定程

度上提高机体对寒冷的耐受力、改善代谢功能,维持心血管正常生理功能,从而减少心血管疾病的发生。当冷暴露时间过长导致组织冻伤或机体失温时,及时复温并采取合理的救治措施对于降低寒冷导致的心血管疾病发生风险至关重要。

5 小结

本文归纳总结了寒冷对常见心血管疾病的影响及相关防治措施,为寒冷环境下心血管疾病临床防治策略的制定提供了方向。然而,目前围绕寒冷与心血管疾病的临床研究多为回顾性分析,缺少前瞻性研究分析,这使得防治策略缺少强有力的循证医学证据支持。此外,发病机制相关的研究也不够丰富,这也阻碍了防治策略的开发。造成这种现象的原因一方面是因为心血管疾病多为慢性病,处于不同疾病阶段的患者对冷刺激的反应存在差异;另一方面,环境对于心血管的影响非常复杂,包括多种因素,这使寒冷与心血管疾病之间关系的研究更加困难。总而言之,寒冷一定程度上增加了心血管疾病发病及预后不良的风险,其确切作用及机制仍需进一步探索。

[参考文献]

- [1] GIESBRECHT G G. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review[J]. Aviat Space Environ Med, 2000, 71: 733-752.
- [2] LIU C Q, YAVAR Z, SUN Q H. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309: H1793-H1812.
- [3] 王俊新,李伟. 寒区军队医院建设发展挑战[J]. 解放军医院管理杂志, 2019, 26: 979-980.
- [4] 马丽媛,王增武,樊静,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25: 3331-3346.
- [5] 王温,王杨凯,谭兴,冯逸飞,王伟忠. 极地环境下人体功能变化及机制的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2020, 41: 680-685.
WANG W, WANG Y K, TAN X, FENG Y F, WANG W Z. Changes and mechanisms of body function in polar environment: research progress[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41: 680-685.
- [6] HU J, HE G H, LUO J L, XU Y J, XU X J, SONG X L, et al. Temperature-adjusted hypertension prevalence and control rate: a series of cross-sectional studies in Guangdong Province, China[J]. J Hypertens, 2020, 39: 911-918.

- [7] AUBINIÈRE-ROBB L, JEEMON P, HASTIE C E, PATEL R K, MCCALLUM L, MORRISON D, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations and effect on mortality[J]. *Hypertension*, 2013, 62: 190-196.
- [8] YE X F, HUANG Q F, LI Y, WANG J G. Seasonal variation in the effect of antihypertensive treatment with the irbesartan/hydrochlorothiazide combination[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46: 507-515.
- [9] GOTSMAN I, ZWAS D, ADMON D, LOTAN C, KEREN A. Seasonal variation in hospital admission in patients with heart failure and its effect on prognosis[J]. *Cardiology*, 2010, 117: 268-274.
- [10] ALAHMAD B, KHRAISHAH H, ROYÉ D, VICEDO-CABRERA A M, GUO Y, PAPTODOROU S I, et al. Associations between extreme temperatures and cardiovascular cause-specific mortality: results from 27 countries[J]. *Circulation*, 2023, 147: 35-46.
- [11] MIRÓ Ò, BENITO-LOZANO M, LOPEZ-AYALA P, RODRÍGUEZ S, LLORENS P, YUFERA-SANCHEZ A, et al. Influence of meteorological temperature and pressure on the severity of heart failure decompensations[J]. *J Gen Intern Med*, 2023, 38: 600-609.
- [12] MIAO G G, ZHUO D P, HAN X, YAO W T, LIU C, LIU H Y, et al. From degenerative disease to malignant tumors: insight to the function of ApoE[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114127. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114127.
- [13] PERRONE M A, AIMO A, BERNARDINI S, CLERICO A. Inflammation and cardiovascular system: focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 844. DOI: 10.3390/ijms24010844.
- [14] PAWŁOWSKA M, MILA-KIERZENKOWSKA C, BORACZYŃSKI T, BORACZYŃSKI M, SZEWCZYK-GOLEC K, SUTKOWY P, et al. The influence of ambient temperature changes on the indicators of inflammation and oxidative damage in blood after submaximal exercise[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 2445. DOI: 10.3390/antiox11122445.
- [15] BORUP A, DONKIN I, BOON M R, FRYDLAND M, MARTINEZ-TELLEZ B, LOFT A, et al. Association of apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate with brown adipose tissue after cold exposure in humans[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12: 18753. DOI: 10.1038/s41598-022-21938-2.
- [16] ZHANG X Z, ZHANG Y M, WANG P C, ZHANG S Y, DONG Y Q, ZENG G Y, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 30: 937-951.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.09.016.
- [17] KIENBACHER C L, KALTENBERGER R, SCHREIBER W, TSCHERNY K, FUHRMANN V, ROTH D, et al. Extreme weather conditions as a gender-specific risk factor for acute myocardial infarction[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 43: 50-53.
- [18] KATAYAMA Y, TANAKA A, TARUYA A, KASHIWAGI M, NISHIGUCHI T, OZAKI Y, et al. Increased plaque rupture forms peak incidence of acute myocardial infarction in winter[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 320: 18-22.
- [19] CHENG J, BAMBRICK H, TONG S L, SU H, XU Z W, HU W B. Winter temperature and myocardial infarction in Brisbane, Australia: spatial and temporal analyses[J/OL]. *Sci Total Environ*, 2020, 715: 136860. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.136860.
- [20] JAAKKOLA K, SAUKKORIPII A, JOKELAINEN J, JUVONEN R, KAUPPILA J, VAINIO O, et al. Decline in temperature and humidity increases the occurrence of influenza in cold climate[J/OL]. *Environ Health*, 2014, 13: 22. DOI: 10.1186/1476-069x-13-22.
- [21] MÄKINEN T M, JUVONEN R, JOKELAINEN J, HARJU T H, PEITSO A, BLOIGU A, et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections[J]. *Respir Med*, 2009, 103: 456-462.
- [22] JOO S Y, PARK M J, KIM K H, CHOI H J, CHUNG T W, KIM Y J, et al. Cold stress aggravates inflammatory responses in an LPS-induced mouse model of acute lung injury[J]. *Int J Biometeorol*, 2016, 60: 1217-1225.
- [23] SHAHI V, WETTER D A, CAPPEL J A, DAVIS M D P, SPITTELL P C. Vasospasm is a consistent finding in pernio (chilblains) and a possible clue to pathogenesis[J]. *Dermatology*, 2015, 231: 274-279.
- [24] OZMEN M, KURTOGLU V, CAN G, TARHAN E F, SOYSAL D, ASLAN S L. The capillaroscopic findings in idiopathic pernio: is it a microvascular disease?[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23: 897-903.
- [25] PRAMANIK T, JHA A K, GHIMIRE A. A retrospective study of cases presenting with chilblains (perniosis) in Out Patient Department Of Dermatology, Nepal Medical College and Teaching Hospital (NMCTH)[J]. *Nepal Med Coll J*, 2011, 13: 190-192.
- [26] FREEDMAN R R, MAYES M D, SABHARWAL S C. Induction of vasospastic attacks despite digital nerve block in Raynaud's disease and phenomenon[J]. *Circulation*, 1989, 80: 859-862.
- [27] VANHOUTTE P M, COOKE J P, LINDBLAD L E, SHEPHERD J T, FLAVAHAN N A. Modulation of postjunctional α -adrenergic responsiveness by local changes in temperature[J]. *Clin Sci (Lond)*, 1985, 68(Suppl 10): 121s-123s.

- [28] COFFMAN J D, CLEMENT D L, CREAGER M A, DORMANDY J A, JANSSENS M M L, MCKENDRY R J R, et al. International study of ketanserin in Raynaud's phenomenon[J]. *Am J Med*, 1989, 87: 264-268.
- [29] CHOI E, HENKIN S. Raynaud's phenomenon and related vasospastic disorders[J]. *Vasc Med*, 2021, 26: 56-70.
- [30] GOEL H, SHAH K, KUMAR A, HIPPEN J T, NADAR S K. 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: 1035-1047.
- [31] SERAVALLE G, GRASSI G. Sympathetic nervous system and hypertension: new evidences[J/OL]. *Auton Neurosci*, 2022, 238: 102954. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102954.
- [32] 陈丽娜, 兔剑波, 史成和, 韩志海. 海水浸泡性体温过低症的病理生理学研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2016, 5: 381-384.
- [33] ZHANG X K, ZHANG S Y, WANG C L, WANG B J, GUO P W. 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: 2472-2487.
- [34] SOMANNA N K, YARISWAMY M, GARAGLIANO J M, SIEBENLIST U, MUMMIDI S, VALENTE A J, et al. Aldosterone-induced cardiomyocyte growth, and fibroblast migration and proliferation are mediated by TRAF3IP2[J]. *Cell Signal*, 2015, 27: 1928-1938.
- [35] 屈婷婷, 李瑞玲, 王颖, 周莉, 邓锦波, 邓洁心. 慢性寒冷暴露与小鼠心肌及脑血管的改变[J]. *解剖学报*, 2016, 47: 80-86.
- [36] STRAAT M E, MARTINEZ-TELLEZ B, JANSSEN L G M, VAN VEEN S, VAN EENIGE R, KHARAGJITSING A V, et al. The effect of cold exposure on circulating transcript levels of immune genes in Dutch South Asian and Dutch European men[J/OL]. *J Therm Biol*, 2022, 107: 103259. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2022.103259.
- [37] SÁNCHEZ-GLORIA J L, CARBÓ R, BUELNA-CHONTAL M, OSORIO-ALONSO H, HENÁNDEZ-DÍAZCOUDER A, DE LA FUENTE-LEÓN R L, et al. Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 287: 120091. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120091.
- [38] WILLIAMS J W, ELVINGTON A, IVANOV S, KESSLER S, LUEHMANN H, BABA O, et al. Thermoneutrality but not UCPI deficiency suppresses monocyte mobilization into blood[J]. *Circ Res*, 2017, 121: 662-676.
- [39] JANSKÝ L, ŠRÁMEK P, ŠAVLÍKOVÁ J, ULIČNÝ B, JANÁKOVÁ H, HORKÝ K. Change in sympathetic activity, cardiovascular functions and plasma hormone concentrations due to cold water immersion in men[J]. *Europ J Appl Physiol*, 1996, 74: 148-152.
- [40] MARINO F, SOCKLER J M, FRY J M. Thermoregulatory, metabolic and sympathoadrenal responses to repeated brief exposure to cold[J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 1998, 58: 537-546.
- [41] KOMULAINEN S, TÄHTINEN T, RINTAMÄKI H, VIROKANNAS H, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S. Blood pressure responses to whole-body cold exposure: effect of carvedilol[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 637-642.
- [42] TANG L L, YANG X, YU S Q, QIN Q, XUE R, SUN Y, et al. Aldosterone-stimulated endothelial epithelial sodium channel (EnNaC) plays a role in cold exposure-induced hypertension in rats[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 970812. DOI: 10.3389/fphar.2022.970812.
- [43] LENDERS J W M, PETERS J H M, PIETERS G F F, WILLEMSSEN J J, THIEN T. Hemodynamic reactivity to sympathoadrenal stimulation in adrenalectomized women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67: 139-143.
- [44] MAO J, LI Y, BIAN Q Q, XUAN Y S, LI J M, WANG Z K, et al. The *Bufei Jianpi* formula improves mucosal immune function by remodeling gut microbiota through the SCFAs/GPR43/NLRP3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2022, 17: 1285-1298.
- [45] LU S H, XU D Z. Cold stress accentuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: role of TRPV1/AMPK-mediated autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 442(1/2): 8-15.
- [46] YOSHIDA Y, SHIMIZU I, SHIMADA A, NAKAHARA K, YANAGISAWA S, KUBO M, et al. Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12: 14883. DOI: 10.1038/s41598-022-19245-x.
- [47] ZHOU H, HE L, XU G S, CHEN L X. Mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Clin Chimica Acta*, 2020, 507: 210-218.
- [48] WU W, ZIEMANN M, HUYNH K, SHE G, PANG Z D, ZHANG Y, et al. Activation of Hippo signaling pathway mediates mitochondria dysfunction and dilated cardiomyopathy in mice[J]. *Theranostics*, 2021, 11: 8993-9008.
- [49] ZHONG P, HUANG H. Recent progress in the research of cold-inducible RNA-binding protein[J/OL]. *Future Sci OA*, 2017, 3: FSO246. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0077.
- [50] XIE D, GENG L, XIONG K, ZHAO T, WANG S, XUE J, et al. Cold-inducible RNA-binding protein prevents

- an excessive heart rate response to stress by targeting phosphodiesterase[J]. *Circ Res*, 2020, 126: 1706-1720.
- [51] XIE D Y, GENG L, WANG S, XIONG K, ZHAO T T, WANG G H, et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates atrial fibrillation onset by targeting multiple ion channels[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17: 998-1008.
- [52] PAN H Z, ZHANG L J, LIU Y W, LI Y N, SU Z H, MENG J, et al. Cold-inducible RNA binding protein agonist enhances the cardioprotective effect of UW solution during extended heart preservation[J/OL]. *Artif Organs*, 2020, 44: E406-E418. DOI: 10.1111/aor.13695.
- [53] CHEN M X, FU H, ZHANG J J, HUANG H, ZHONG P. CIRP downregulation renders cardiac cells prone to apoptosis in heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517: 545-550.
- [54] LIU Y W, XING J Y, LI Y N, LUO Q P, SU Z H, ZHANG X L, et al. Chronic hypoxia-induced *Cirbp* hypermethylation attenuates hypothermic cardioprotection via down-regulation of ubiquinone biosynthesis[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaat8406. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat8406.
- [55] TIBENSKA V, BENESOVA A, VEBR P, LIPTAKOVA A, HEJNOVÁ L, ELSNICOVÁ B, et al. Gradual cold acclimation induces cardioprotection without affecting β -adrenergic receptor-mediated adenylyl cyclase signaling[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128: 1023-1032.
- [56] 赵振高,董兆申,陈耀明,骆文静,王枫.高脂饲料对冷暴露大鼠细胞色素C氧化酶及脂蛋白脂酶活性和耐寒力的影响[J].*解放军预防医学杂志*,1996,14:174-177.
- [57] ZHANG H L, YANG N Z, HE H Y, CHAI J W, CHENG X X, ZHAO H H, et al. The zinc transporter ZIP7 (Slc39a7) controls myocardial reperfusion injury by regulating mitophagy[J/OL].*Basic Res Cardiol*, 2021, 116: 54. DOI: 10.1007/s00395-021-00894-4.
- [58] YEGHIAYAN S K, LUO S Q, SHUKITT-HALE B, LIEBERMAN H R. Tyrosine improves behavioral and neurochemical deficits caused by cold exposure[J]. *Physiol Behav*, 2001, 72: 311-316.
- [59] 宋亮,刘阳,张继猛,刘芳,陈幽婷.杏仁核去5-HT支配小鼠抑郁样行为学变化与血清ACTH和TSH浓度的关系[J].*徐州医学院学报*,2012,32:234-238.
- [60] TIAN M, LI L N, ZHENG R R, YANG L, WANG Z T. Advances on hormone-like activity of *Panax ginseng* and ginsenosides[J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18: 526-535.
- [61] 陈伟,马小琴,范文玺,周凡.红景天主要成分对小鼠免疫细胞的促增殖转化作用[J].*中国现代应用药学*,2016,33:38-42.
- [62] 王洪瑾,冯艳萍,张科伟,武圳,李毅.红景天苷对高原冻伤大鼠血管内皮细胞释放舒缩因子的影响研究[J].*中国美容医学*,2021,30:99-102.
- [63] 张普.大株红景天注射液对冠心病心肌梗死患者血清胱抑素C、髓过氧化物酶活性的影响及其疗效[J].*中国老年学杂志*,2013,33:6258-6259.
- [64] 吕辉,张文斌,孟姗姗,李丹,张建彬,骆文静,等.复方中药制剂在寒冷诱导机体损伤中作用及其机制[J].*现代生物医学进展*,2012,12:856-860,855.
- [65] BROWN D J A, BRUGGER H, BOYD J, PAAL P. Accidental hypothermia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1930-1938.
- [66] GLENNIE J S, MILNER R. Non-freezing cold injury[J]. *J R Nav Med Serv*, 2014, 100: 268-271.
- [67] HEIL K, THOMAS R, ROBERTSON G, PORTER A, MILNER R, WOOD A. Freezing and non-freezing cold weather injuries: a systematic review[J]. *Br Med Bull*, 2016, 117: 79-93.
- [68] MCINTOSH S E, FREER L, GRISSOM C K, AUERBACH P S, RODWAY G W, COCHRAN A, et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update[J]. *Wilderness Environ Med*, 2019, 30(4S): S19-S32.
- [69] 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*,2021,30:924-928.
- [70] 韩军涛,王洪涛,王耘川.冻伤早期的临床诊疗全国专家共识[J/CD].*中华损伤与修复杂志(电子版)*,2022,17:1-6.
- [71] BRUEN K J, BALLARD J R, MORRIS S E, COCHRAN A, EDELMAN L S, SAFFLE J R. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy[J]. *Arch Surg*, 2007, 142: 546-553.

[本文编辑] 孙岩