

热射病患者胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后的关系

苗利辉 宋青 刘辉 周飞虎 康红军 潘亮 胡婕 陈洁坤
张婷 吴振华 赵佳佳 周京江

【摘要】 目的 探讨热射病(HS)患者胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后的关系。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2013年1月至2014年9月解放军总医院重症医学科参与救治的39例HS患者的临床资料,根据患者是否发生胃肠功能障碍分为胃肠功能障碍组和非胃肠功能障碍组。比较两组患者入院24 h内急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分及28 d病死率。统计胃肠功能障碍患者胃肠道功能障碍评分、胃肠道功能障碍持续时间、重症加强治疗病房(ICU)住院时间及呼吸机使用时间,并对胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后指标进行Pearson相关性分析。**结果** 39例HS患者中有32例发生胃肠道功能障碍,发生率为82.05%。共统计到27例胃肠道功能障碍患者的胃肠道功能障碍评分,为 (2.3 ± 0.8) 分;39例HS胃肠功能障碍患者胃肠道功能障碍持续时间为 (17.3 ± 15.2) d, ICU住院时间为 (37.8 ± 25.0) d,呼吸机使用时间为 (27.8 ± 14.0) d。胃肠功能障碍组APACHE Ⅱ评分显著高于非胃肠功能障碍组(分: 26.30 ± 6.00 比 17.40 ± 6.00 , $t=3.555$, $P=0.001$),而28 d病死率虽高于非胃肠功能障碍组,但差异无统计学意义[43.75% (14/32) 比 14.29% (1/7), $P=0.216$]。Pearson相关分析显示,HS胃肠功能障碍患者胃肠道功能障碍评分与APACHE Ⅱ评分呈显著正相关($r=0.727$, $P=0.000$);胃肠道功能障碍持续时间与ICU住院时间($r=0.797$, $P=0.000$)及呼吸机使用时间($r=0.634$, $P=0.000$)均呈显著正相关。**结论** 胃肠道功能可反映HS患者病情严重程度及预后。

【关键词】 热射病; 胃肠道功能; 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分; 病死率; 预后

Correlation between gastrointestinal dysfunction and both severity and prognosis in patients suffering from heatstroke Miao Lihui, Song Qing, Liu Hui, Zhou Feihu, Kang Hongjun, Pan Liang, Hu Jie, Chen Jiekun, Zhang Ting, Wu Zhenhua, Zhao Jiajia, Zhou Jingjiang. Department of Critical Care Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Song Qing, Email: songqing3010301@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between gastrointestinal dysfunction and both severity and prognosis in patients with heatstroke (HS). **Methods** A retrospective analysis was conducted. Clinical data from 39 patients with HS seeking for treatment in Department of Critical Care Medicine of Chinese PLA General Hospital from January 2013 to September 2014 were enrolled. The patients were divided into two groups: gastrointestinal dysfunction group and non-gastrointestinal dysfunction group. The acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score within 24 hours of admission and 28-day mortality were compared between two groups. In gastrointestinal dysfunction group, the gastrointestinal dysfunction score, the duration days of gastrointestinal dysfunction, the length of intensive care unit (ICU) stay, and the duration of mechanical ventilation were collected. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between gastrointestinal function and the severity of the ailment as well as the prognosis. **Results** Among 39 patients with HS, 32 of them showed gastrointestinal dysfunction with an incidence of 82.05%. In gastrointestinal dysfunction group, the gastrointestinal dysfunction score was 2.3 ± 0.8 , the duration of gastrointestinal dysfunction was (17.3 ± 15.2) days, the length of ICU stay was (37.8 ± 25.0) days, and the duration of mechanical ventilation was (27.8 ± 14.0) days. APACHE Ⅱ score in gastrointestinal dysfunction group was significantly higher than that of the non-gastrointestinal dysfunction group (26.30 ± 6.00 vs. 17.40 ± 6.00 , $t = 3.555$, $P = 0.001$). The 28-day mortality in gastrointestinal dysfunction group was slightly higher than that of the non-gastrointestinal dysfunction group without statistically significant difference [43.75% (14/32) vs. 14.29% (1/7),

$P = 0.216$]. It was shown by Pearson analysis that gastrointestinal dysfunction score was positively correlated with APACHE II score ($r = 0.727$, $P = 0.000$), and the duration of gastrointestinal dysfunction was positively correlated with the length of ICU stay ($r = 0.797$, $P = 0.000$) and the duration of mechanical ventilation ($r = 0.634$, $P = 0.000$).

Conclusion The results suggest that gastrointestinal function in patients with HS reflects the severity and prognosis of the ailment.

【Key words】 Heat stroke; Gastrointestinal function; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Mortality; Prognosis

热射病(HS)为重症中暑,即核心体温 $>40.6^{\circ}\text{C}$,伴有皮肤干燥灼热,以中枢神经系统功能障碍为主的多器官功能障碍综合征(MODS)。有资料显示,HS病死率高达50%^[1]。在军事训练中,HS发生率较高,若迅速抢救能显著减少患者的伤残率。本科在临床诊治过程中发现,HS患者往往发生肠道功能明显紊乱,甚至胃肠道功能衰竭,引起肠源性二次感染,严重影响患者的转归及预后。通过分析39例HS患者胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后之间的关系,初步探讨胃肠道功能能否反映HS患者的病情严重程度及预后。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用回顾性研究方法,选择2013年1月至2014年9月解放军总医院重症医学科参与救治的HS患者。

1.1.1 纳入标准:符合我国《职业性中暑诊断标准》中HS的诊断标准^[2]。胃肠道功能障碍的诊断标准参照我国1995年MODS病情分期诊断及严重程度评分标准^[3]:腹部胀气,肠鸣音减弱为1分;腹部高度胀气,肠鸣音接近消失为2分;麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血(具有1项即可确诊)为3分。

1.1.2 排除标准:根据《职业性中暑诊断标准》,排除轻症中暑及其他误诊为HS的病例;婴幼儿;资料不全者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 分组与治疗:根据患者是否发生胃肠道功能障碍,将其分为胃肠道功能障碍组和非胃肠道功能障碍组。所有患者均给予呼吸机辅助呼吸、血液滤过或血液透析等综合抢救治疗。

1.3 临床观察指标:记录患者临床数据,计算入院24 h内急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分,同时统计胃肠道功能障碍患者胃肠道功能障碍评分、胃肠道功能障碍持续时间、重症加强治疗病房(ICU)住院时间及呼吸机使用

时间,并记录患者28 d病死率,分析胃肠道功能与病情严重程度及转归的关系。

1.4 统计学处理:采用SPSS 10.0软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和率表示,组间比较采用Fisher确切概率法;各指标的相关性用Pearson相关分析法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HS患者的基本情况:最终共入选39例HS患者,男性36例,女性3例;年龄(27 ± 11)岁;其中1例患者既往有帕金森综合征,其余患者既往体健。经典型热射病(CHS)3例,劳力性热射病(EHS)36例。32例患者发生胃肠道功能障碍,发生率为82.05%。

2.2 HS患者胃肠道功能障碍情况及治疗结果:本研究仅统计到27例胃肠道功能障碍患者的胃肠道功能障碍评分,平均为(2.3 ± 0.8)分;39例HS患者胃肠道功能障碍持续时间为(17.3 ± 15.2)d,ICU住院时间为(37.8 ± 25.0)d,呼吸机使用时间为(27.8 ± 14.0)d。

2.3 是否发生胃肠功能障碍两组患者病情严重程度和预后的比较(表1):胃肠道功能障碍组患者APACHE II评分明显高于非胃肠道功能障碍组($P<0.01$),而28 d病死率虽高于非胃肠道功能障碍组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。提示胃肠道功能障碍组患者病情较重,预后不良。

表1 不同胃肠道功能两组热射病患者APACHE II评分及28 d病死率的比较

组别	例数 (例)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	28 d 病死率 [%(例)]
胃肠道功能障碍组	32	26.30 ± 6.00	43.75 (14)
非胃肠道功能障碍组	7	17.40 ± 6.00	14.29 (1)
检验值		$t = 3.555$	确切概率法
P 值		0.001	0.216

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

2.4 相关性分析

2.4.1 HS 患者胃肠道功能障碍评分与 APACHE II 评分的相关性 (图 1): 相关分析显示, 27 例患者的胃肠道功能障碍评分与入院 24 h 内 APACHE II 评分呈显著正相关 ($r=0.727$, $P=0.000$)。说明胃肠道功能障碍评分越高, APACHE II 评分则越高, 患者病情越严重。

2.4.2 HS 患者胃肠道功能障碍持续时间与 ICU 住院时间和呼吸机使用时间的关系 (图 2): 39 例 HS 患者的胃肠道功能障碍持续时间与 ICU 住院时间呈显著正相关 ($r=0.797$, $P=0.000$), 与呼吸机使用时间呈显著正相关 ($r=0.634$, $P=0.000$)。

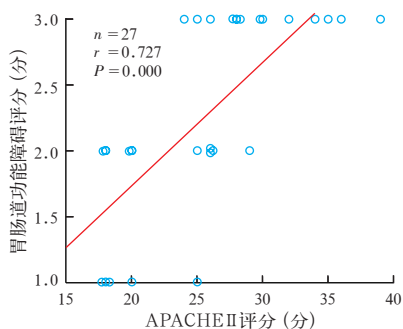
3 讨论

HS 实际上为“热脓毒症” (heat sepsis), 是多种因素导致的全身炎症反应综合征 (SIRS), 最终可发展成 MODS 甚至多器官功能衰竭 (MOF) [4-6]。胃肠道是 HS 发病过程中首要受累器官之一, 在发病早期即可出现胃肠道功能紊乱, 甚至导致胃肠道功能障碍, 主要表现为腹胀、腹泻, 严重者可出现消化道出血、腹腔内出血及肠穿孔, 伴有肠道菌群紊乱, 加重了患者的病情。另外有研究表明, APACHE II 评分可用于预测 HS 患者的病情严重程度和预后 [7]。本研究结果显示, HS 患者胃肠道功能障碍发生率为 82.05%, 且胃肠道功能障碍者 APACHE II 评分明显高于非胃肠道功能障碍者, 28 d 病死率也有所升高; 此外, HS 患者胃肠道功能障碍持续时间越长, 其 ICU 住院时间和应用呼吸机辅助呼吸的时间也越长, 说明 HS 患者胃肠道功能状况越差, 病情越严重, 预后越差。

1986 年 Carrico 等 [8] 首次提出了 MODS 发病的“肠源性学说”, 认为胃肠道是启动肠源性二次

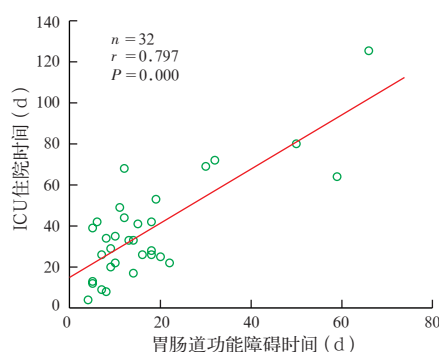
打击的发源地。自 1987 年 Border 等进一步提出了肠源性脓毒症 (GOS) 的概念以后, 越来越多的研究证实, GOS 在 HS 的发病机制中具有重要作用 [9-11]。一方面, 高热可直接打开细胞间紧密连接、损伤细胞膜, 增加肠黏膜通透性; 另一方面, 热应激可减少内脏血流, 导致肠道缺血、缺氧, ATP 耗竭, 进一步致使局部酸中毒, 改变离子泵活性, 同时产生大量活性氧、活性氮类物质, 共同导致肠紧密连接开放、破坏细胞组织结构和功能, 使得肠黏膜通透性增加, 内毒素入血 [12]。在 HS 发病早期, 肠道经历了类似于创伤性休克的缺血 / 再灌注损伤的病理生理改变, 多种因素使肠黏膜屏障遭到破坏, 肠道通透性增加、肠道菌群移位和内毒素入血, 启动 SIRS 或 MODS [11-13]。此外, 局部、全身的炎性因子可影响肠黏膜免疫功能, 并通过激活 T 淋巴细胞、巨噬细胞等促炎因子的释放, 进一步加重肠黏膜损害, 形成恶性循环, 爆发“细胞因子 / 炎性介质风暴” [14-15]。如 Lambert 等 [16] 研究发现, HS 大鼠核心体温高达 42.5 °C 后, 胃肠道通透性增加, 电镜下可见肠上皮细胞破坏, 紧密连接开放, 线粒体肿胀。Hall 等 [10] 观察到, 麻醉后的大鼠核心体温达 41.5 °C 时可见到门静脉血中内毒素浓度升高。

目前, 肠源性感染及肠道内细菌和毒素移位已受到临床高度重视。研究表明, 胃肠道损伤的加重与危重症患者的不良预后显著相关 [17], 伴有应激性消化道出血的危重症患者病死率可高达 40%, 明显高于其他各器官功能衰竭导致的病死率 [18]。Eshel 等 [19] 对灵长类动物进行热打击后复苏, 病理学观察发现大面积胃肠道出血, 胃肠道的病理学改变与发热、降温和死亡的时间密切相关, 同时与复苏后期病情甚至死亡有重要联系, 这与内毒素休克、MODS、



注: APACHE II 为急性生理学与健康状况评分系统 II

图 1 热射病患者胃肠道功能障碍评分与 APACHE II 评分的相关性



注: ICU 为重症加强治疗病房

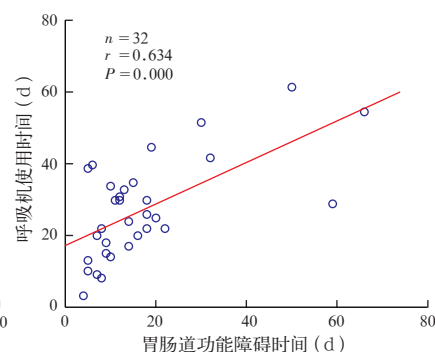


图 2 热射病患者胃肠道功能障碍持续时间与 ICU 住院时间 (左) 和呼吸机使用时间 (右) 的相关性

肠道再灌注损伤十分相似^[20]。另外,本课题组前期动物实验发现,HS 发病初期肠壁有增厚、水肿、炎性细胞浸润等病理损伤表现^[21]。Bouchama 等^[22]通过高热与内源性内毒素血症途径形成二次应激,造成炎症反应失控,引发脓毒症、MODS 等并发症,致使动物死亡率显著升高。本研究结果与此观点相类似。反之,控制胃肠道功能障碍的发生有利于阻止疾病的进一步加重,改善患者预后。

研究表明,中药大黄具有保护胃肠黏膜屏障、减轻炎症反应的作用,能缩短胃肠道功能障碍持续时间,降低 MODS 的发生率和病死率^[23]。谷氨酰胺联合维生素 C 可减轻高热应激对肠黏膜的损伤,保护肠黏膜屏障功能,有效减少肠源性内毒素血症的发生^[24]。研究发现,热应激及脂多糖均可导致肠上皮细胞凋亡,丙泊酚在抗炎和器官保护方面起重要作用,可减轻脂多糖诱导的肠上皮细胞凋亡^[11]。

综上所述,本研究初步证实,HS 患者胃肠道功能障碍可反映病情严重程度,正确观察和认识胃肠道功能障碍的发生发展,并及时进行干预处理,对于改善 HS 患者病情严重程度及预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (25): 1978-1988.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 职业性中暑诊断标准[J]. 职业卫生与应急救援, 2009, 27 (4): 174.
- [3] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中华危重病急救医学, 1995, 7 (6): 346-347.
- [4] Adams T, Stacey E, Stacey S, et al. Exertional heat stroke [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73 (2): 72-78.
- [5] 赵佳佳, 周京江, 胡婕, 等. 影响劳力性热射病预后的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (9): 515-518.
- [6] Liu Z, Liu JH, Liu Y, et al. Proteomic analysis and identification of intestinal FBP as a predictor of gut dysfunction during heatstroke in mice [J]. J Surg Res, 2012, 173 (2): 332-340.
- [7] 周京江, 赵佳佳, 周飞虎, 等. APACHE II 评分对劳力性热射病患者预后判断的价值[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34 (11): 1141-1143.
- [8] Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome [J]. Arch Surg, 1986, 121 (2): 196-208.
- [9] Lambert GP. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke [J]. Exerc Sport Sci Rev, 2004, 32 (4): 185-190.
- [10] Hall DM, Buettner GR, Oberley LW, et al. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280 (2): H509-521.
- [11] Tang J, Jiang Y, Tang Y, et al. Effects of propofol on damage of rat intestinal epithelial cells induced by heat stress and lipopolysaccharides [J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46 (6): 507-512.
- [12] 肖桂珍, 苏磊. 中暑时肠黏膜机械屏障功能的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (9): 568-570.
- [13] Lambert GP. Intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, and gastrointestinal symptoms: the 'canary in the coal mine' during exercise-heat stress? [J]. Med Sport Sci, 2008, 53: 61-73.
- [14] Leon LR. Heat stroke and cytokines [J]. Prog Brain Res, 2007, 162: 481-524.
- [15] 殷宗宝, 计超, 向群, 等. 血必净注射液对中暑大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (5): 360-363.
- [16] Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ, et al. Selected contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92 (4): 1750-1761.
- [17] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2008, 12 (4): R90.
- [18] 柴文昭, 王小亭, 陈秀凯, 等. 重症患者应激性消化道出血及其对预后的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12 (5): 449-451.
- [19] Eshel GM, Safar P, Stezoski W. The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2001, 22 (1): 100-104.
- [20] 刘志锋, 唐丽群, 曾平, 等. 乌司他丁对热打击诱导人肠上皮细胞释放白细胞介素-8 与 p38 信号通路的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (2): 83-86.
- [21] 张婷, 宋青, 周飞虎, 等. 经典型与劳力性热射病动物模型之比较[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34 (12): 1209-1212.
- [22] Bouchama A, Roberts G, Al Mohanna F, et al. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke [J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 98 (2): 697-705.
- [23] 宋秀琴, 时兢, 谢卫星, 等. 大黄对危重病患者胃肠功能障碍的治疗作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10 (5): 289.
- [24] 牟东, 薛世祥, 代剑华, 等. 谷氨酰胺联合维生素 C 对军事训练中中暑及内毒素血症的预防作用及机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32 (23): 2503-2506.

(收稿日期: 2015-06-18) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

地塞米松可改善大鼠中暑引起的多器官功能障碍和损伤

严重中暑可引起全身炎症反应, 导致器官功能障碍和损伤。地塞米松是一种用于控制炎症反应的免疫抑制药物。有学者利用中暑大鼠模型进行了一项实验研究, 旨在了解地塞米松是否可减轻中暑大鼠的高凝状态和促炎细胞因子释放, 提高动脉低血压, 减轻脑缺血损伤和重要器官功能衰竭。结果显示, 所有中暑大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 均明显升高, 并伴随着凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体显著的升高以及蛋白 C 水平的降低。中暑诱导期间, 血浆尿素氮 (BUN)、肌酐、天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平持续增加; 纹状体中的甘油、谷氨酸和乳酸/丙酮酸水平也明显升高; 而平均动脉压、血浆 IL-10 及纹状体局部脑血流量均降低。重要的是, 中暑诱导期间静脉注射地塞米松可明显改善大鼠循环功能障碍、全身炎症反应、血液高凝状态及脑缺血损伤。该研究结果表明, 地塞米松可以减轻凝血活化、炎症和重要器官缺血/损伤, 从而改善中暑预后。

喻文, 罗红敏, 编译自《Int J Mol Sci》, 2015, 15 (11): 21299-21313