

中暑致多器官功能障碍综合征 9 例临床分析并文献复习

刘军 邹桂娟 吴允孚 薛继萍 李维勤

中暑是指在高温热辐射或高强度体力活动情况下,机体体温调节功能障碍,导致核心体温升高,引起潜在致命性机体紊乱^[1]。依据致病因素,中暑可分为经典型中暑(高温环境所致)和劳力性中暑(高强度体力活动所致)。按照临床表现,中暑可分为热射病、热痉挛和热衰竭。重症中暑以核心体温升高($>40\text{ }^{\circ}\text{C}$)伴脑功能障碍为临床特征,表现为意识不清、谵妄、惊厥等^[2]。随着温室效应等导致全球气候变暖,加之居民生产、生活条件改善,人类耐热能力逐步减退,中暑发生率呈上升趋势^[3]。重症中暑可导致脑、循环、血液及肝、肾等器官功能不全或衰竭,而多器官功能障碍综合征(MODS)是重症中暑患者的主要死因,其病死率高达58%~71%^[3]。苏州地区自2013年7月7日至8月18日连续43 d最高气温均在 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上,其中8月8日至10日的日最高气温均在 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上。在此期间,本院重症加强治疗病房(ICU)共收治9例中暑致MODS患者。反思重症中暑患者诊治中存在的问题,总结成功救治经验,并进行文献复习,具有重要的临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的纳入及排除标准:回顾性分析2013年7月至8月入住本院ICU的重症中暑(热射病)合并MODS患者的病例资料。入选标准:年龄 >15 岁;符合重症中暑^[4]及MODS^[5]诊断标准。排除标准:妊娠或哺乳期妇女;30 d内参加过其他临床试验;已知肾功能损害(血肌酐 $>176\text{ }\mu\text{mol/L}$)、肝功能损害、血小板减少、高钾血症(血钾 $>5.5\text{ mmol/L}$);拒绝接受常规治疗者。

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

1.2 重症中暑致MODS的主要治疗原则:①积极控制体温:患者住院后立即予以物理降温,包括室内空调降温,以及冰毯、冰帽、输注冷盐水等。②加强器官功能支持治疗:维持脑灌注、改善脑循环、促醒等;建立深静脉通路,补液,必要时应用血管活性药物;保持气道通畅、氧疗、加强气道管理;维

持肾灌注,必要时进行肾脏替代治疗(RRT);保肝治疗;纠正凝血功能和内环境紊乱。③防治感染,避免应用损害肝、肾功能的药物。

1.3 研究方法:采用自制的中暑患者相关因素登记表收集病例资料,由具备重症医学专科医师资质和准入资质的医师逐份填写表格,确保资料的准确性。

详细记录入选患者的临床资料:①入院时的一般临床资料和生命体征,包括年龄、性别、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、体温、心率、呼吸频率、血压、意识等;②中暑发病时间、环境、诱因及中暑类型;③既往基础疾病,如高血压、冠心病、糖尿病、卒中等病史;④实验室检查数据,包括入院后即刻的血常规、血糖、心肌损伤标志物、肝功能、肾功能、凝血功能、电解质、血气分析、炎症因子;⑤住院期间器官功能障碍类型;⑥住院期间的药物治疗和器官功能支持方式等治疗情况、合并症、住院时间、转归;⑦记录研究终点事件,即住院期间的全因死亡情况。

1.4 统计学处理:采用SPSS 17.0软件对数据进行描述分析。符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示;计数资料采用率和构成比表示。

2 结果

2.1 入选患者一般临床资料(表1):共入选9例重症中暑合并MODS患者,其中男性5例,女性4例;年龄41~95岁,平均 (74 ± 15) 岁, ≥ 65 岁8例;APACHE II评分 (16 ± 9) 分;体温 $(40.5\pm 1.4)\text{ }^{\circ}\text{C}$,高于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5例。所有患者均以发热伴意识不清或头晕就诊,发病至就诊时间2~30 h,平均20(5,25)h;患者入院时均存在不同程度的意识障碍;2例患者发生抽搐;5例患者存在慢性基础疾病;7例患者出现电解质紊乱;4例进行血气分析患者中3例存在酸碱失衡。患者入院时随机血糖高于 10 mmol/L 者3例。

2.2 中暑相关资料分析:患者发病时均处于高温潮湿环境。经典型中暑7例,劳力性中暑2例。临床均表现为热射病。

2.3 炎症指标检测:①SIRS标准:入院时符合SIRS诊断标准^[6]者8例,其中4项SIRS标准均符合者5例。②白细胞:白细胞升高7例,降低1例,正常1例;9例患者中性粒细胞(PMN)比例均升高,平均为 0.875 ± 0.087 。③C-反应蛋白(CRP):9例患者CRP均升高,为 $(74\pm 32)\text{ mg/L}$ 。④炎症因子:入院时用化学发光法检测了4例患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-8)水平, TNF- α 、IL-6水平均显著升高,分别为 $(21\pm 10)\text{ ng/L}$ 、 $(36\pm 19)\text{ ng/L}$; IL-8均在正常范围,平均 $16.5(7.7, 40.0)\text{ ng/L}$ 。

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.08.016

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(2013M542578);江苏省博士后科研资助项目(1301005A);江苏省自然科学基金(BK20141175);江苏省医药卫生科技项目(Z201414);江苏省高校科研创新基金项目(CX09B-066Z);江苏省苏州市科技计划项目(SYS201251)

作者单位:215001 江苏苏州,南京医科大学附属苏州医院ICU(刘军、邹桂娟、吴允孚、薛继萍);210002 江苏南京,南京军区总医院SICU,南京大学医学院临床学院,解放军普通外科研究所(李维勤)

通讯作者:吴允孚, Email: icuwu@163.com

表1 9例重症中暑致MODS患者一般资料

指标	数值	指标	数值
性别(例)	男性 5	基础疾病(例)	
	女性 4	高血压	3
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	74 ± 15	糖尿病	3
APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	16 ± 9	冠心病	2
体温(℃, $\bar{x} \pm s$)	40.5 ± 1.4	心房颤动	2
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	110 ± 13	慢性支气管炎	1
呼吸频率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	25 ± 6	脑梗死	1
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	107 ± 31	胆囊结石	1
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	59 ± 12	抑郁症	1
发病至就诊时间(h, $\bar{x} \pm s$)	20(5, 25)	电解质紊乱(例)	7
12h内就诊(例)	4	低钠血症	4
12~24h就诊(例)	3	高钠血症	1
24h以上就诊(例)	2	低钾血症	6
意识障碍(例)	9	高钾血症	1
嗜睡	1	代偿性代酸(例)	1
昏睡	4	失代偿性代酸(例)	1
昏迷	4	代碱合并呼碱(例)	1
抽搐(例)	2	随机血糖高于10mmol/L(例)	3

注: MODS为多器官功能障碍综合征, APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分系统II, 代酸为代谢性酸中毒, 代碱为代谢性碱中毒, 呼碱为呼吸性碱中毒; 1mmHg = 0.133kPa

2.4 器官功能障碍类型(表2): 9例患者病程中共累及器官34个, 其中肾、循环及肝脏功能障碍占所有器官功能不全的58.8%。另外, 6例患者肌酸激酶(CK)升高, 横纹肌溶解症(RM)3例, 其中CK最高达17710U/L。

表2 9例重症中暑致MODS患者器官功能障碍类型

器官功能障碍	例数(例)	器官功能障碍	例数(例)
急性肾损伤	8	代谢功能障碍	4
循环功能障碍	6	神经系统功能障碍	2
肝功能障碍	6	急性肺损伤	2
血液系统功能障碍	4	胃肠道功能障碍	2
DIC	1		

注: MODS为多器官功能障碍综合征, DIC为弥散性血管内凝血

2.5 住院期间病情转归及并发症。

2.5.1 体温恢复情况: 所有患者体温降至38.5℃所需时间为0.5~7.0h, 平均(3.6±2.2)h。

2.5.2 意识恢复情况: 8例患者意识逐渐转清, 意识恢复时间1~28h, 平均12.0(8.5, 19.5)h, 但其中1例患者意识恢复后再次昏迷; 另1例患者持续昏迷。

2.5.3 器官功能恢复情况: 8例急性肾损伤(AKI)患者中只有1例进行RRT治疗, 最终6例肾功能恢复正常, 2例肾功能进行性恶化而死亡。6例循环功能障碍患者中3例应用血管活性药物治疗; 4例循环恢复正常。6例肝功能障碍患者治疗后4例肝功能逐渐转为正常, 2例进行性升高而死亡。4例凝血功能异常患者中3例行抗凝治疗, 2例输注血浆, 1例输注血小板; 最终3例恢复正常。

2.5.4 感染情况: 合并肺部感染4例、胆道感染1例, 均应用抗菌药物治疗。痰培养出微生物4例, 分别为鲍曼不动杆菌、

甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、铜绿假单胞菌、正常菌群各1例。

2.5.5 住院时间及转归随访: 9例患者住院时间3~20d, 平均(9.5±5.5)d。治愈6例, 好转1例, 最终死亡2例(分别为95岁女性和70岁男性, 家属放弃抢救治疗, 最终患者于入院后5d和3d均死于多器官功能衰竭, 衰竭器官数分别为5个和8个)。其余患者随访1个月, 经血液净化治疗的1例患者20d后肾功能基本恢复, 未再行RRT; 其余患者意识均恢复正常, 器官功能恢复至基础水平。

3 讨论

本组中暑致MODS病例具有以下特点: ①发病人数较往年明显增多; ②发病人群以老年人为主; ③MODS常在中暑后较短时间内发生; ④中暑致发生功能障碍的器官由多到少依次为肾、循环、肝、血液、代谢、脑、肺、胃肠道等; ⑤治疗策略以早期积极加强器官功能支持为主; ⑥早期加强治疗后存活患者的器官功能通常恢复较快。

3.1 中暑致MODS的发病特征: 高温是最常见的与中暑密切相关的气象因素, 此外还包括相对湿度、风速等。2013年本院ICU收治中暑致MODS患者较往年明显增多, 严重程度加重, 可能与该年度气温高及高温持续时间长有关。另外, 本组重症中暑致MODS患者以老年人居多, 平均发病年龄(74±15)岁, 提示高龄合并基础疾病的重症中暑患者容易发生MODS。丁国娟^[7]观察到重症中暑致MODS患者平均发病年龄(59±18)岁, 与本组病例有一定差异, 这可能与苏州市老年人较多且老年人耐热能力差、基础疾病多、器官功能储备差等因素有关。提示高温酷暑时老年人应作为重点目标人群, 采取积极有效的降温措施。

3.2 中暑致MODS的发病机制: 中暑导致MODS的发病机制尚不完全清楚, 可能与热损伤、过度炎症反应、内毒素血症、内皮细胞损伤及凝血功能障碍等有关, 但其导致MODS的具体始动或触发机制尚有待阐明^[2]。本组9例中暑致MODS患者中有8例符合SIRS诊断标准, 表现为白细胞、CRP和PMN比例明显升高, 患者入院时血TNF-α和IL-6水平均显著高于正常, 进一步证实中暑致MODS患者存在明显的全身性炎症反应。有研究报道, 中暑合并RM患者IL-6、IL-1β至7d时明显升高, 并出现了MODS^[8]。提示中暑时某个或某些因素触发了系统性炎症反应, 即SIRS是中暑—MODS的必经阶段。推测中暑致MODS与其他疾病如全身性感染致MODS发病机制和病理生理机制可能有类似之处, 失控的炎症反应可能是中暑或感染、创伤诱发MODS的共同发病机制^[9]。但血TNF-α和IL-6是否可以作为重症中暑的生物标志物尚有待进一步研究。

感染所致全身性炎症反应有相对明确的发病机制, 如革兰阴性菌细胞壁脂多糖(LPS)与细胞膜表面受体如Toll样受体4(TLR4)结合, 进而通过胞内信号转导途径诱导核转录因子-κB(NF-κB)等活化, 促进炎症因子等表达增加^[10]。最近认识到, 非感染因素如热损伤等诱导组织细胞损伤后, 合成、释放某些内源性损伤相关分子模式(DAMP),

包括内源性变性的蛋白、热休克蛋白(HSP)、DNA、RNA或其他一些物质等,可作为配体与固有免疫细胞或实质细胞如上皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞膜表面相应的模式识别受体(PRR)结合,启动促炎介质表达。有研究观察到,HSP、细胞外基质降解产物如透明质酸等可以作为TLR4的非典型内源性配体,通过TLR4刺激免疫细胞分泌促炎细胞因子,介导炎症损伤^[10-11]。大量研究证实,中暑患者HSP升高,并与患者预后相关^[1,12]。因此我们提出假设,中暑等热损伤可能通过诱导机体细胞合成释放HSP或其他某些细胞成分等DAMP,进而作用于细胞膜PRR(如TLR),通过诱导SIRS介导MODS,这可能是中暑介导SIRS-MODS的关键机制之一。另有研究发现,由于中暑高温引起胃肠道血液减少,肠黏膜损害、肠上皮紧密连接的完整性丧失,可造成肠道大分子入血、细菌和内毒素移位,表现为内毒素血症,故推测胃肠道细菌或毒素移位可能,也参与了中暑诱发的SIRS-MODS^[13]。对这些机制的深入探讨有可能揭示中暑诱发SIRS-MODS的本质。

3.3 中暑致MODS的临床特征:中暑的临床表现为高热、皮肤干燥和意识障碍^[2]。本组病例临床表现以热射病为主要类型,中暑原因以经典型为主,劳力性相对少见,可能与研究人群不同、劳动环境改善及老年人耐热能力下降、器官功能储备差有关。鉴于是否合并MODS对于中暑患者预后至关重要,故有必要将是否发生器官功能损伤或MODS作为区分中暑患者病情危重程度的主要标准^[14]。

3.3.1 体温:中暑患者核心体温一般 $>40^{\circ}\text{C}$,但严格意义上体温升高不能称为发热。发热本质上是由于下丘脑体温调节中枢的体温调定点升高,体温调节功能正常,引起产热增加、散热减少,致调节性体温升高^[15-16]。而中暑患者通常体温调定点正常,但体温调节功能障碍,如环境温度升高、散热减少,导致患者核心体温超过体温调定点的水平而引起被动性体温升高。由于解热药通过作用于体温调节中枢可引起调定点下移,故对发热可能有效,但对中暑患者通常无效^[2]。值得注意的是,老年人中暑体温不一定在 40°C 以上,原因是老年人通常基础代谢较低、合并热衰竭、在意识不清及肌肉松弛情况下测量腋温,可能存在误差。也就是说,“同样”的体温对于年轻人和老年人的临床意义可能不一样,不同测量部位的“同样”体温临床意义更不一样。临床实践中我们认为,监测直肠温度能较准确地反映老年患者的核心温度。

3.3.2 基础疾病:本组病例多为老年患者,可能合并各种慢性基础疾病及慢性器官功能损害。为明确患者器官功能障碍为本次中暑所致,而非既往基础疾病所致,我们通过仔细询问病史、查询体检结果及既往住院病历来排除慢性器官功能不全的病例。如果患者住院过程中经积极抗中暑治疗后器官功能障碍呈可逆性并显著改善,我们则推断为本次中暑所致的急性器官功能不全,以此来尽可能排除患者既往基础疾病引起的慢性器官功能不全。

3.3.3 器官功能障碍:通常感染、创伤所致MODS中呼吸、循环和肾功能障碍发生率较高,肝脏、胃肠和血液系统也常累

及^[17];而本组病例器官功能障碍发生由多至少依次为肾、循环、肝、血液、代谢、脑、肺、胃肠道等,与感染、创伤等所致器官功能障碍多发顺序明显不同,这可能体现了中暑热损伤致MODS的靶器官相对特异性,或各器官对热损伤的耐受性或脆性不同。研究显示,重症中暑大鼠肾组织早期即出现炎性细胞浸润、组织水肿及肾小管坏死,伴肾组织TNF- α 、IL-6和髓过氧化物酶(MPO)显著升高以及血肌酐、尿素氮升高,提示中暑所致肾损伤与炎症反应密切相关^[18]。多数中暑致MODS常累及循环、血液、神经系统、肝肾及呼吸系统^[2,7,19]。本组病例器官功能障碍也主要累及循环、血液及神经系统,但肝、肾功能障碍相对多见,呼吸系统受累少见,这可能与MODS诊断标准、发病人群、干预策略不同有关。

3.3.3.1 意识障碍:本组患者均出现不同程度的意识障碍,缺乏定位体征,头颅检查均未发现明显的结构性改变,提示脑代谢和功能异常可能是意识障碍的主要原因。但本组病例符合1997年修正的Fry-MODS诊断标准,且格拉斯哥昏迷评分(GCS) <7 分者仅2例,可能与该诊断标准对于脑功能障碍的定义过于严格有关。中暑患者意识障碍的原因可能与下列因素有关:①脑为高代谢器官,脑细胞代谢活跃,高热时代谢更为旺盛,在休克、弥散性血管内凝血(DIC)时容易受到脑灌注不足及氧代谢失衡的影响^[20];②脑细胞对热损伤的耐受能力可能较其他组织细胞更敏感,热损伤直接导致细胞功能蛋白质等变性,影响脑细胞功能^[2];③脑神经细胞为可兴奋细胞,其动作电位容易受到细胞内外pH值、电解质及渗透压等内环境变化的影响;④脑组织炎性细胞、炎性介质和氧化应激等促进脑神经细胞损伤、坏死和血管通透性升高^[21-22];⑤神经递质异常,如多巴胺、5-羟色胺改变^[19];⑥长时间中暑通过某些机制可能造成神经细胞器质性改变,如脑水肿、出血以及神经细胞变性、凋亡、坏死和脑萎缩^[23-24];⑦中暑时HSP通过对神经递质、内质网应激、蛋白激酶活性及细胞死亡信号影响介导脑功能复杂效应^[25];⑧老年人由于血管硬化及神经元退变等因素,在潜在缺血及其他损伤时容易影响脑代谢及功能^[19]。此外,不排除个别患者同时发生器质性脑血管疾病或感染等情况^[26]。可见,中暑时中枢神经系统功能损伤机制极为复杂,尚待系统深入地研究。

3.3.3.2 肾功能障碍:本组8例患者出现AKI,表现为血尿素氮、肌酐升高和(或)尿量改变,其中2例因为尿素氮和肌酐进行性升高,肝、肾功能衰竭而死亡。肾损伤原因可能与多方面因素有关:①低容量及DIC微血栓形成状态下肾灌注不足^[2,19];②高温通过细胞蛋白变性等直接损伤肾小球及肾小管细胞^[2,19];③长时间热损伤通过某种机制诱发肾脏细胞凋亡,甚至出血、坏死^[19,27];④广泛骨骼肌细胞损伤等导致肌球蛋白血症,加重肾损伤^[28];⑤蛋白管型等阻塞肾小管^[28];⑥高龄患者肾储备功能差。因此,重症中暑可通过肾前性、肾性和肾后性因素介导肾损伤。在积极改善组织灌注等治疗后,大多数患者肾功能损伤呈可逆性。需要注意的是,本组老年患者居多,老年人肌肉量减少,基础肌酐

值往往偏低,而同样的肌酐值对于不同年龄患者肌酐清除率不同,临床意义也不一样,也就是说,同样的肌酐值对于老年患者而言,其肌酐清除率明显降低。

3.3.3.3 循环功能障碍:本组病例循环功能障碍较为常见,可能原因有:① 体液丢失及补充不足导致低血容量状态^[2];② SIRS 导致的血管舒缩功能失调、分布性休克及心功能抑制^[19,21];③ 热损伤的直接心肌细胞毒性效应,导致心肌细胞损伤、出血、坏死等^[19];④ 神经系统功能障碍导致植物神经张力失调,影响血管舒缩功能^[29];⑤ 老年患者潜在的心肌供血不足及心功能储备下降。需要注意的是,中暑时机体交感神经兴奋及合并高血压等可能掩盖血容量不足。

3.3.3.4 肝功能障碍:本组病例肝功能障碍发生率较高,主要表现为血总胆红素、直接胆红素和转氨酶升高,其原因可能与以下因素有关:① 肝脏为机体代谢中心,机体各器官中肝脏温度最高,容易受到热损伤的直接细胞毒作用^[19,29];② 中暑时机体处于高分解代谢状态,肝脏代谢负荷高^[29];③ 中暑时肠屏障功能障碍,细菌和毒素移位,通过门静脉血流直接到肝脏,肝脏库普弗细胞丰富,可激发强烈的炎症反应和氧化应激等损伤肝细胞^[13,30];④ 血容量不足时内脏血流重新分配致血供减少,肝脏血流减少^[19];⑤ 老年人肝功能储备不足;⑥ 住院期间药物可能需要肝脏代谢,进一步加重肝脏负荷。可见,肝脏亦属中暑主要的受损靶器官之一。

3.3.3.5 血液系统功能障碍:本组 4 例患者出现血液系统功能不全,但仅 1 例患者确诊为 DIC,与文献报道中暑常常诱发 DIC 的结论不相符,本组患者合并凝血功能异常较多见,如普遍存在 D-二聚体升高(9 例),4 例患者血纤维蛋白降解产物升高。DIC 发生率不高是否与临床 DIC 诊断标准过于严格、诊断相对滞后有关尚不清楚。DIC 发生机制可能有:① 高温对血管内皮细胞的直接细胞毒效应,使血管内皮损伤、脱落及功能向促凝状态转变^[31];② 容量丢失致高凝状态及急性时相反反应导致纤维蛋白原等合成增加,进一步加重高凝状态^[19,31];③ 炎症因子及黏附分子表达增加,促进凝血进程^[19];④ 重症中暑时肝脏等器官功能下降,可能导致网状内皮系统灭活激活的凝血因子能力下降^[19]。中暑患者出现凝血功能异常是预测预后的独立危险因素,病死率显著升高^[32-33]。事实上,患者一旦发生 DIC 往往预示病情进一步恶化,适当抗凝治疗有望改善重症中暑预后^[34]。中药血必净对凝血功能异常有一定保护效应^[35-36],可考虑适当应用。

3.3.3.6 电解质和血气分析:本组病例存在各种类型电解质紊乱较多,原因是多方面的:液体显性和不显性丢失;存在内源性神经-内分泌激活如儿茶酚胺、糖皮质激素及抗利尿激素等影响水、电解质;未按照机体所需恰当及时地补充水分及电解质;合并肾功能不全、胃肠道功能障碍、横纹肌溶解等,引起高钠血症、低钠血症、高钾血症及低钾血症等内环境紊乱,应注意及时监测电解质及血气分析。

3.4 合并感染:本组病例易合并感染的原因尚不清楚,可能与患者意识不清易发生反流误吸、机体免疫力较差、存在基础支气管-肺疾病及胃肠道细菌、毒素移位等有关。Carter

等^[37]发现,因高强度训练而中暑住院的 994 例美国士兵(年龄 19~26 岁)中,有 37 例住院期间并发感染,以肺炎多见。本研究也显示,重症中暑感染合并症以肺部多见,但肺部感染发生率明显高于 Carter 等的报告,可能与研究人群不同有关。本组病例以老年人为主,提示老年人重症中暑时应注意感染的发生,尤其是支气管-肺部感染,避免误诊、漏诊。另外,中暑所致失控的炎症反应是否如通常的脓毒症继发免疫麻痹状态,进而诱发感染,仍有待深入研究。

中暑与感染可能存在复杂的相互关系。感染患者体温调定点上移,患者产热增加、散热减少,可能与中暑有协同升温效应^[15]。同时,中暑和感染均可导致炎症反应,两者同时存在是否有助于向失控的炎症反应发展,进而诱发或加重 MODS 尚不清楚。Ramírez 等^[30]发现,中暑患者血流感染后体温进一步升高,意识恶化,且并发 MOF。提示感染可能使患者对高温环境更为敏感,对中暑的易感性增加^[37]。另外,中暑时体温升高可能掩盖感染的临床表现,且重症中暑持续昏迷患者气道保护能力减弱,容易反复误吸,且往往因自主咳嗽能力差使咳嗽不明显,导致肺部感染常不易被发现及难以控制,因此需警惕,注意可能被掩盖的感染表现。鉴别诊断时也需要考虑其他原因引起的发热。

本组患者培养出 4 株 ICU 常见病原菌,药敏试验提示对多数抗菌药物敏感,及时合理应用抗菌药物治疗后感染较易控制,无呼吸衰竭发生,亦未应用机械通气治疗。考虑到重症中暑可能诱发多器官损害,在抗菌药物选择上应注意其排泄途径和对肝、肾功能的影响,避免应用肝、肾功能损害药物。除对合并感染者需考虑应用抗菌药物外,值得注意的是,如果考虑胃肠道细菌移位参与重症中暑的发生,可能需要评估重症中暑患者应用抗菌药物的必要性和风险^[30]。

3.5 中暑致 MODS 的治疗及预后:本组病例经采取积极降温措施后,多数在较短时间内即可降温至 38.5℃,患者体温恢复正常后,脑功能通常也较快恢复,意识较快转清。

本组多数患者在入院时异常的实验室指标往往为最高。我们还观察到,中暑致 MODS 患者经积极控制体温、补液等循环支持、氧疗及加强气道管理等呼吸支持、尽早肠内营养等加强治疗后,临床指标多能快速改善,器官功能常较快恢复。临床研究证实,对 MODS 患者早期积极干预治疗可遏制和阻止重症患者病情进一步恶化,降低病死率,缩短 ICU 住院时间,节省费用^[38]。实验研究显示,血液滤过能够改善中暑休克犬的预后,延长其存活时间,降低死亡率^[39]。本组病例中,5 例 4 个以上器官功能障碍患者中死亡 2 例,成功救治 3 例,提示重症中暑可以从 ICU 及早加强治疗中明显获益。值得注意的是,有时干预措施不一定需要非常剧烈,及早有限的器官功能支持即有可能明显促进器官功能的恢复。如存活的 6 例 AKI 患者中,在及时补充血容量后有 5 例肾损伤自行改善,恢复较快,仅 1 例需要行 RRT。近年,中医药防治 MODS 取得了一系列进展,在防治 MODS 发生发展中具有一定特色和优势。需要针对 MODS 的病证特点,治法主要有清热解毒、通腑泻下、活血化瘀、扶正固本等^[40-41]。

开发出静脉用制剂,并进行随机、双盲、多中心、大规模的临床试验研究是中医药治疗 MODS 今后应努力的方向^[42]。

本组 2 例患者死亡,1 例为 70 岁独居老人,中暑后被发现较晚(30 h),意识呈持续昏迷状态,合并 8 个器官功能衰竭,于住院 3 d 死亡;另 1 例 95 岁患者存在 5 个器官功能衰竭,意识一度好转后又陷入昏迷,于入院 5 d 死亡。2 例患者监护人均放弃积极器官功能支持抢救治疗,仅予一般性药物治疗,最终病情恶化而死亡。进一步证实,对于中暑致 MODS 患者,积极加强器官功能支持治疗、在“时间窗”内及早干预具有重要的临床意义^[43]。

总之,我们观察到重症中暑致 MODS 患者血中炎症反应指标常常显著升高,其器官功能障碍谱与通常感染、创伤等所致 MODS 有所不同,主要累及肾、循环、肝、血液、代谢等。在 ICU 积极降温和加强器官功能支持治疗下,多数患者器官功能常在较短时间内恢复。

参考文献

- [1] Kourtis N, Nikolettou V, Tavernarakis N. Small heat-shock proteins protect from heat-stroke-associated neurodegeneration [J]. *Nature*, 2012, 490 (7419): 213-218.
- [2] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (25): 1978-1988.
- [3] O'Malley PG. Heat waves and heat-related illness: preparing for the increasing influence of climate on health in temperate areas [J]. *JAMA*, 2007, 298 (8): 917-919.
- [4] 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.
- [5] 邱海波, 杜斌, 刘大为, 等. 全身炎症反应综合征与多器官功能障碍综合征的临床研究 [J]. 中华外科杂志, 1997, 35 (7): 402-405.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165-228.
- [7] 丁国娟. 重症中暑致多脏器功能障碍临床研究 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2012, 7 (8): 713-715.
- [8] 苏磊, 孟繁魁, 刘志锋, 等. 重症中暑合并横纹肌溶解综合征患者 3 种炎症介质的初步分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (11): 699-700.
- [9] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2010, 109 (6): 1980-1988.
- [10] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140 (6): 805-820.
- [11] Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Science*, 2010, 327 (5963): 291-295.
- [12] Chen GM, Xu HN, Gao LF, et al. Effects of continuous haemofiltration on serum enzyme concentrations, endotoxemia, homeostasis and survival in dogs with severe heat stroke [J]. *Resuscitation*, 2012, 83 (5): 657-662.
- [13] 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.
- [14] 苏磊. 重症中暑防治回顾与启示 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36 (9): 883-885.
- [15] Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, et al. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management [J]. *J Intensive Care Med*, 2012, 27 (5): 290-297.
- [16] Launey Y, Nesseler N, Mallédant Y, et al. Clinical review: fever in septic ICU patients—friend or foe? [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (3): 222.
- [17] 郭昌星, 林兆奋, 杨兴易. 多器官功能障碍综合征的救治现状 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (8): 821-823.
- [18] 彭娜, 耿焱, 张爽, 等. 重症中暑大鼠肾损伤与炎症反应的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (5): 327-331.
- [19] Hemmelgarn C, Gannon K. Heatstroke: thermoregulation, pathophysiology, and predisposing factors [J]. *Compend Contin Educ Vet*, 2013, 35 (7): E4.
- [20] Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18 (5): 518-526.
- [21] Leon LR. Heat stroke and cytokines [J]. *Prog Brain Res*, 2007, 162: 481-524.
- [22] Chang CK, Chang CP, Liu SY, et al. Oxidative stress and ischemic injuries in heat stroke [J]. *Prog Brain Res*, 2007, 162: 525-546.
- [23] Niizato K, Tsuchiya K, Oshima K, et al. An autopsied case of schizophrenic patient who died from heat stroke [J]. *No To Shinkei*, 2006, 58 (5): 418-424.
- [24] Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, et al. Brain damage after heat stroke [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64 (11): 970-975.
- [25] Stetler RA, Gan Y, Zhang W, et al. Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the central nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92 (2): 184-211.
- [26] 张东, 赵淑杰, 霍霏霏, 等. 合并脑梗死及横纹肌溶解的中暑一例 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (10): 1113.
- [27] Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy: a comprehensive review [J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 101 (3): 227-257.
- [28] 刘志锋, 唐柚青, 孟繁魁, 等. 中暑小鼠多器官横纹肌病理形态学改变的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (12): 755-757.
- [29] Epstein Y, Roberts WO. The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2011, 21 (6): 742-748.
- [30] Ramírez P, Martí V, De la Plata AM, et al. Bacterial translocation in heat stroke [J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27 (9): 1168.e1-2.
- [31] Jilma B, Derhaschnig U. Disseminated intravascular coagulation in heat stroke: a hot topic [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (4): 1370-1372.
- [32] 潘志国, 邵玉, 刘亚楠, 等. 重症中暑患者入院早期凝血功能指标与预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (12): 725-728.
- [33] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 118-123.
- [34] 刘亚军, 王智兰, 全超. 持续小剂量肝素治疗中暑合并血小板减少的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (9): 554-555.
- [35] 孙茜, 李银平. 血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 476-480.
- [36] 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.
- [37] Carter R 3rd, Chevront SN, Sawka MN. A case report of idiosyncratic hyperthermia and review of U.S. Army heat stroke hospitalizations [J]. *J Sport Rehabil*, 2007, 16 (3): 238-243.
- [38] 饶惠清, 黄道永, 黄樱菲, 等. 早期干预对遏制继发性多器官功能障碍综合征的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 270-273.
- [39] 陈光明, 许慧娜, 高丽芳, 等. 血液滤过对中暑休克犬血清酶和内毒素的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (8): 830-835.
- [40] 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (1): 7-9.
- [41] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒共治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17 (11): 641-643.
- [42] 苏磊. 病例 6-2 重症中暑合并多脏器功能衰竭死亡 1 例 (讨论意见与专家点评) [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33 (4): 480-482.
- [43] 孙加源, 施梦, 李银平, 等. 中国多器官功能障碍综合征研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19 (3): 189-192.

(收稿日期: 2014-12-19) (本文编辑: 李银平)