

热射病致多器官功能障碍综合征的研究进展

杨萌萌 张宇 赵妍 康红军

100853 北京,解放军总医院重症医学科

通讯作者:康红军, Email: doctorkang301@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.020

【摘要】 热射病(HS)是以核心温度超过40℃伴有中枢神经系统功能障碍(包括谵妄、抽搐、昏迷)为特点的严重威胁生命的疾病。高热和继发激活的全身炎症反应综合征(SIRS)是组织损伤继而导致多器官功能障碍综合征(MODS)的病理生理机制,是导致HS患者死亡的主要原因。HS所致的各器官损害各具特点,了解HS发病机制、各器官损害特点及变化规律,对该病的临床救治、研究和降低病死率具有重要意义。

【关键词】 热射病; 多器官功能障碍综合征; 发病机制; 治疗方法

基金项目: 国家自然科学基金(81671966)

Research progress in the multiple organ dysfunction syndrome caused by heat stroke Yang Mengmeng, Zhang Yu, Zhao Yan, Kang Hongjun

Department of Critical Care Medicine, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Kang Hongjun, Email: doctorkang301@126.com

【Abstract】 Heat stroke (HS) is a life-threatening illness characterized by core body temperatures above 40 °C coupled with central nervous system (CNS) dysfunction, including delirium, convulsions, and/or coma. Its morbidity has increased dramatically in the past few decades. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is not only the most serious complication of HS, but also the leading cause of deaths. Understanding the pathogenesis, characteristic and advancement pattern of MODS caused by HS will have a profound effect on the clinical treatment, research and mortality decrease. The pathogenesis, injury characteristic of each system and organ, and treatment methods were summarized in this review so as to deepen the clinical recognition of this disease.

【Key words】 Heat stroke; Multiple organ dysfunction syndrome; Pathogenesis; Treatment methods

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671966)

热射病(HS)是以核心温度超过40℃伴有中枢神经系统(CNS)功能障碍(包括谵妄、抽搐、昏迷)为特点的严重威胁生命的疾病^[1]。HS分为经典型热射病(CHS)和劳力性热射病(EHS)两种类型,前者通常发生在暴露于高温环境中的儿童和老年人,后者发生在高温高湿环境中从事高强度体力劳动的健康年轻人群^[2]。随着全球气候变暖,在过去几十年里,HS的发病率急剧升高,而多器官功能障碍综合征(MODS)是HS最严重的并发症,也是HS患者死亡的主要原因^[3]。目前,人们对HS的认识程度尚不足,而了解HS致MODS的发病机制、特点及变化规律,对该病的临床救治、研究和降低病死率具有深远意义。现就HS致MODS的发病机制、各系统/器官损害特点和治疗方法进行综述。

1 HS致MODS的发病机制

目前HS致MODS的机制还不明确,而高热和继发激活的炎症反应是HS各器官损伤的主要原因。

1.1 高热: 高热对各器官组织具有直接的热细胞毒效应,可导致细胞直接死亡并加速细胞凋亡。当细胞处于49~50℃的极高热环境时,其结构和功能遭到破坏,仅在5 min内细胞即可发生坏死。而在中度高热情况下,热应激对组织的损伤以细胞凋亡为主,表现为促凋亡蛋白天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)表达增加,随着时间延长,组织损伤程度加重^[4]。李莉等^[5]分别在39、41、43℃条件下

对人脐静脉内皮细胞进行热打击,发现热打击温度越高,细胞内caspase-3和促凋亡基因Bax表达水平越高,抗凋亡基因Bcl-2被抑制的程度越重,与细胞凋亡趋势一致。说明细胞凋亡在组织热损伤中发挥了重要作用。新近研究发现,强烈的热应激效应使活性氧簇(ROS)产生增加,一方面,ROS通过促使泛素化-蛋白酶体降解导致Bcl-2表达下调,进而引起细胞凋亡;另一方面,ROS通过灭活丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)使Bcl-2去磷酸化和泛素化程度增加,磷酸化形式的Bcl-2减少,加速细胞凋亡^[6]。该研究证实了热应激条件下细胞凋亡的机制,为今后HS的预防和治疗研究奠定了基础。

1.2 炎症反应: 继发激活的全身炎症反应综合征(SIRS)作为HS并发MODS的一个普遍现象受到学者的广泛重视,被认为是MODS发生的主要原因。当HS发生后,血中促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和抗炎因子IL-6、IL-10水平明显升高,即使采取降温措施使体温恢复至正常,上述细胞因子仍不能降至正常水平,并且IL-6和TNF- α 受体升高程度与HS的严重程度相关。由于体内促炎/抗炎因子失衡,患者可出现因促炎反应导致的组织损伤和过度抗炎反应导致的免疫抑制^[7]。实验研究表明,当采用不同方法减轻HS大鼠炎症反应后,器官损伤程度减轻,生存率提高^[8-9]。因此,早期控制炎症反应程度

对改善 HS 预后至关重要^[1]。

2 HS 致各系统 / 器官损害的特点

2.1 CNS: CNS 对热应激最敏感, HS 患者均会出现不同程度的 CNS 损害, 表现为头痛、谵妄、抽搐甚至昏迷^[1]。多数学者认为, 下丘脑体温调节中枢受损是 HS 患者体温调节功能障碍的主要原因, Audet 等^[10]发现, HS 发病后 1 d 下丘脑炎性因子基因表达明显上调, 但 3、5、10 d 该区域炎性因子基因表达并不明显, 说明下丘脑损伤仅发生在 HS 早期。在 HS 急性期, 大部分患者影像学检查并无异常, 少数患者可表现为全脑水肿、颅内压增高, 但这种现象大多是可逆的, 当给予快速降温、补液等对症支持治疗后, 患者 CNS 损伤可大部分完全恢复。然而, 即使采取上述措施, 仍有 20%~30% 的 HS 患者遗留有长期 CNS 后遗症^[2, 11]。小脑和海马也是容易受到热损伤的部位。Bazille 等^[12]对 3 例 HS 患者进行尸检发现, 小脑存在弥漫性浦肯野细胞缺失并胶质细胞增生。影像学发现, 遗留严重小脑功能障碍的 HS 患者, 在 HS 发生后 9 d 小脑部位出现了高密度信号影^[13]。将大鼠暴露于高温环境中, 其学习能力明显下降, 且海马 CA3 区神经元出现形态学改变^[14]。部分 HS 患者清醒后可出现顺行性遗忘, 其海马部位也可出现高密度信号影^[15]。综上所述, HS 患者 CNS 后遗症大多出现在 HS 发生后的数天、数周甚至数月不等; 在整个 HS 病程中, CNS 损伤具有时相性。

2.2 凝血系统: Bouchama 等^[16]前瞻性对 22 例 HS 患者的血标本检测发现, 内皮素、血管性血友病因子(vWF)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平明显增高, 说明 HS 患者血管内皮细胞明显受损。当血管内皮细胞遭到破坏后, 内皮下胶原暴露, 凝血系统被激活。研究证实, HS 患者凝血功能异常呈血栓形成和纤维蛋白溶解并存的状态, 其中凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)及纤溶酶- α 2-抗纤溶酶复合物(PAP)同时升高; 更重要的是, 当给予患者降温治疗后, PAP 明显下降, 但 TAT 仍维持在较高水平, 说明降温后纤溶程度得到改善, 而血栓形成仍持续存在^[17]。研究发现, 在 HS 发病当天患者即可出现凝血功能障碍, 表现为血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)降低, D-二聚体升高, 凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)延长, 且 PLT 降低及 PT、APTT 延长越明显, 患者预后越差^[18]; 大部分患者在 2~3 d 凝血功能达到最差, 严重者发生弥散性血管内凝血(DIC), 可多部位出血, 其中颅内出血常具有致死性^[19-20]。有研究显示, 以 DIC 为首发症状的 HS 患者预后较差^[21]。一旦出现 DIC, 患者死亡风险将显著增加。约 30% 的 CHS 患者发生 DIC, 病死率为 50%^[22]。与 CHS 相比, EHS 的凝血功能障碍更加严重, DIC 发病率为 30%~63%, 病死率高达 70% 以上。赵佳佳等^[23]的多因素回归分析发现, DIC 为影响 EHS 患者预后的主要危险因素, 且并存 DIC 的患者病死率达 70.83%。因此, 凝血功能障碍是 HS 最严重的并发症。潘志国等^[24]对 HS 患者入院 24 h 内的血标本检测发现, 死亡组 PT、APTT 较存活组明显延长, PLT 明显降低; 受试者工作特征曲线(ROC)分析显示, PLT 对 HS 患者预后

具有预测作用。部分患者在 HS 早期并未达到 DIC 的诊断标准, 该阶段又被称为“代偿期 DIC”, 此时患者的凝血系统虽被激活, 血液呈现高凝状态, 但并无微血栓形成, 血小板、凝血因子也未见异常, 而及时采取抗凝等干预手段能够明显阻止非显性 DIC 向 DIC 进展, 患者病死率可显著降低^[25]。

2.3 心脏: 心功能障碍是导致热相关疾病患者死亡的主要原因^[26]。研究显示, 由于热应激对心脏损害程度不同, 临床表现各异。心率增快是 HS 患者最常见的表现, 其原因是多方面的^[11]。首先, 高热本身可导致心率增快, Jose 等^[27]对接受热应激的患者提前应用抗胆碱能药物和 β 受体阻滞剂以消除神经-内分泌因素对心率的影响时发现, 核心体温每升高 1 $^{\circ}\text{C}$, 心率增加(7.15 \pm 0.19)次/min。其次, 神经-内分泌因素是导致热应激后患者心率变化的另一个重要原因, 由于热应激可使交感神经兴奋并副交感神经抑制, 循环系统中去甲肾上腺素和儿茶酚胺分泌过多, 进而引起心率增快^[28]。另外, 为了加快散热, 外周循环血量增加, 此时 HS 患者由于大量出汗处于低血容量状态, 心率代偿性加快以保证外周供血^[29]。然而, HS 患者在给予快速降温、补液等对症支持治疗后上述症状可大部分改善, 但部分患者心功能损害较重, 表现为明显的心律失常、心力衰竭(心衰)甚至心搏骤停, 说明热打击后患者心脏发生器质性损害。实验研究证实, 在热应激条件下, 心肌细胞出现严重损伤, 表现为细胞空泡状改变和部分坏死^[26, 30]。临床研究发现, 热应激后心肌肌钙蛋白 I(cTnI)明显升高, 且其升高水平能较好地预测心肌损害和 HS 的严重程度^[31]。因此, 动态监测 HS 患者血流动力学变化及心肌损害标志物水平并采取及时有效的治疗措施, 保护心脏功能, 可能对降低 HS 病死率具有重要作用, 但仍需进一步证实。

2.4 肺: 急性肺损伤(ALI)是 HS 最常见的并发症, 根据损伤程度不同, 患者临床表现各异, 轻度损伤者仅出现短暂的低氧血症; 中度损伤者虽未达到急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的诊断标准, 但仍需要进行机械通气; 研究显示, 10%~30% 的 HS 患者肺损伤严重, 可发生 ARDS^[11, 32]。早在 1986 年, el-Kassimi 等^[33]首次应用 Swan-Ganz 导管对 HS 患者进行血流动力学检测, 通过客观指标证实热打击后有 23% 的患者可发生 ARDS。而本课题组前期应用脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测技术在 HS 发病早期进行血流动力学监测, 发现近 80% 的患者出现血管外肺水(EVLW)增高, 最终有 45% 发展为急性肺水肿, 进一步揭示了热打击后肺部的早期变化^[34]。实验研究证实, 热打击后大鼠肺组织出现明显的肺泡和间质充血、水肿, 严重者并发出血^[35], 并且在急性期, 肺组织血管内皮生长因子 A(VEGF-A)表达增加, 该物质作用于血管内皮, 使血管通透性增加, 促进肺水肿形成^[36]。

2.5 肝脏: 在 HS 致 MODS 中, 肝脏是热打击的前哨器官。动物实验和临床研究显示, 急性肝损害是 HS 常见的并发症之一, 严重者表现为爆发性肝衰竭。当 HS 发生后, 肝脏血流量减少, 同时由于并发 DIC, 肝脏内形成广泛微血栓, 上述

因素共同导致肝脏缺血缺氧^[4,37]。病理学检查发现,在HS发生后1周可出现大量肝细胞坏死^[38]。与CNS损害出现的时间不同,丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)一般在HS发生后第2天开始升高,3~4 d达到高峰。值得注意的是,HS肝损害以AST升高更明显,由于AST主要存在于细胞的线粒体中,故AST升高程度与肝细胞损害程度成正比^[39]。相对于AST、ALT,胆红素升高的时间大约延迟2 d且升高状态持续数天。研究发现,胆红素升高持续时间越久,HS患者肝损害的程度越重。组织学证实肝脏呈现中央小叶坏死合并胆汁淤积^[40]。肝脏是人体重要的代谢和解毒器官,能够合成各种代谢相关酶类物质。当HS患者发生肝损害时,约有5%的患者出现低磷血症,其主要原因是在热应激状态下,肝脏代谢水平升高,促进糖原分解和糖酵解,进而导致糖化磷酸盐生成增多并向细胞内转移,因此,细胞外磷浓度降低^[41]。丙酮酸羧基酶是肝脏糖异生途径中的关键酶,HS发生后肝脏中该酶功能障碍,故大部分患者会出现不同程度的血糖变化,CHS以高血糖为主,而EHS以低血糖常见^[32]。HS肝损害使凝血因子合成减少,加重凝血功能障碍^[17]。上述研究表明,HS肝损害不仅表现为肝脏自身损害,更会导致一系列并发症的出现。

2.6 肠道:肠黏膜屏障是人体抵御肠道内有害物质进入内环境的第一道防线。HS患者肠道损伤主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、水样便甚至消化道出血等^[42]。正常情况下,肠上皮细胞通过紧密连接、缝隙连接和黏附连接等构成完整的肠屏障系统,具有低通透性。在热打击条件下,由于内脏血流量减少,肠黏膜处于缺血缺氧状态,肠脂肪酸性结合蛋白和二胺氧化酶水平明显升高,且其升高水平间接反映了肠黏膜的损害程度^[43]。Tang等^[44]发现热打击可使肠上皮细胞较早出现凋亡并引起继发性坏死。Wang等^[45]研究证实,热打击后肠上皮细胞表面的水通道蛋白表达明显上调,提示热打击后肠道通透性增高。Eshel等^[46]发现,热打击后肠道损伤是一个持续加重的过程,当肠黏膜屏障功能被持续破坏后,肠道内大量细菌移位入血。在排除其他可能感染部位后,HS发生后短时间内患者血培养即呈阳性,并逐渐发展为脓毒症,提示肠道菌群移位为最可能的感染来源^[47]。因此,有必要早期进行抗感染治疗以防止脓毒症相关并发症的出现。

2.7 骨骼肌和肾脏:横纹肌溶解(RM)是HS常见的并发症,尤其EHS的横纹肌损伤程度比CHS更为严重,主要表现为EHS者肌酸激酶(CK)和肌红蛋白水平较CHS者明显升高^[32]。当大量肌红蛋白通过肾小球滤过膜随尿液排出体外时会造成肾小球堵塞,继而出现急性肾损伤(AKI)。研究证实,约25%~30%的EHS患者发生RM并AKI,而在CHS患者中该并发症的发生率仅为5%。实验研究发现,热打击后,由于缺血缺氧和炎症反应等因素,大鼠肾组织出现水肿并肾小管坏死;肾组织髓过氧化物酶(MPO)、TNF- α 和IL-6水平在HS发生后6 h明显升高,24 h达高峰,72 h降至正常,与组织学变化一致^[48]。说明上述炎症因子在HS肾损伤机

制中发挥了重要作用。在临床上,HS早期可表现为肌肉酸痛、茶色尿,后期逐渐发展为少尿甚至无尿^[45]。虽然上述器官会出现不同程度损害,但RM或AKI是否为影响HS患者预后的危险因素目前还不明确。早期有学者认为CK可以在HS发病48 h内判别预后^[49];而赵佳佳等^[24]研究表明,RM和AKI的发病率虽然在不同结局的EHS患者中存在明显差异,但最终结果显示RM并非是影响EHS预后的危险因素。McMahon等^[50]在建立RM评分模型的过程中发现,只有当CK>40 000 U/L时才会影响RM患者预后。提示在今后的研究中,或许可以将RM指标进行分层分析,来确定RM是否为影响HS患者预后的危险因素。

3 治疗方法

HS治疗最终要达到两个目标,即迅速降低核心体温;防治热损伤后继发的MODS。根据HS专家共识,目前HS治疗主要遵循“九早一禁”的治疗策略,即早降温、早扩容、早血液净化、早镇静、早插管、早纠正凝血功能紊乱、早抗感染、早肠内营养、早免疫调理,禁止手术。其中早期快速降温、血液净化和防治DIC是HS有效治疗的关键^[45]。

3.1 降温:高热对组织的损伤程度与其强度和持续时间有关。及时有效降温并选择合适的降温方法对改善HS患者预后具有重要作用。30 min内将核心体温降至40℃以下是HS快速降温的首要目标,被称作降温治疗的“黄金半小时”^[51];2 h内核心体温降至38.5℃以下,能够显著降低HS患者的病死率^[52]。目前常用的降温方法有:①传导降温:包括冰/冷水浴降温和冰袋/冰毯降温;②蒸发降温:将20~40℃温水喷洒于患者体表并联合风扇吹风加速蒸发散热;③有创降温:冰盐水腹膜灌洗和胃灌洗是最早的有创降温方法,随后出现的血管内降温法也取得了较好的效果;④药物降温:人工冬眠合剂(氯丙嗪50 mg+哌替啶100 mg+异丙嗪50 mg)可明显缩短高热持续时间,保护各器官功能;丹曲林虽曾用于HS的降温治疗,但其降温效果仍存在争议,目前较少应用^[32,53]。研究显示,冷水浴对EHS降温效果最好,但尚未发现针对CHS的最佳降温方法^[54]。国内报道,亚低温联合中药治疗对HS救治有效,可作为备选疗法^[55]。

3.2 血液净化:持续血液滤过(CRRT)在改善HS患者预后和MODS方面效果显著。其主要作用有:①快速降低核心体温:当常规降温方法不能有效降低体温时,应用CRRT将置换液温度冷却至28~32℃可在2.5~5.0 h内迅速将核心体温降至38℃以下,之后将置换液温度维持在35℃,患者体温不再上升并逐渐恢复至正常^[56-57]。Chen等^[60]研究发现,与未行CRRT治疗的HS患者相比,CRRT组降温速率明显增快。②清除血液中炎性介质和有毒物质:临床研究发现,早期CRRT治疗能够显著清除HS患者血中有害代谢产物并减轻炎症反应,主要表现在白细胞、AST、ALT、CK和肌红蛋白等水平明显降低^[58-59]。CRRT对胆红素的清除能力较差,对于部分肝损害严重的患者,即使长时间的CRRT治疗,胆红素水平仍持续升高。目前有学者采用血浆置换的方

法治疗该类患者效果显著^[60]。

3.3 防治 DIC: 由于血栓形成在 HS 过程中持续存在,因此在补足凝血底物的基础上抗凝对纠正凝血功能紊乱至关重要。目前最常用的抗凝方法为肝素抗凝。研究表明,持续小剂量肝素治疗可明显纠正凝血功能紊乱,改善 MODS 状况,减少重症加强治疗病房(ICU)住院时间,提高患者 28 d 生存率^[61]。在肝素类型选择上,低分子肝素(LMWHs)与普通肝素在纠正凝血功能紊乱方面效果一致,但 LMWHs 可明显降低出血风险^[25]。实验研究发现,血栓调节蛋白(TM)能够通过抑制 HS 炎症反应而纠正凝血,防止 DIC 发生^[62]。重组活化蛋白 C 虽不能阻断热打击后微血栓和纤维蛋白的形成,但其对血管内皮细胞具有保护作用,从而抑制凝血过度激活^[63]。上述疗法改善凝血功能效果明显,但还有待进一步临床验证。

4 总结与展望

综上所述,HS 是一种多器官受累的疾病,发病急、进展快且病死率高。高热和继发激活的 SIRS 是组织损伤继而导致 MODS 的病理生理机制。由于各器官对热的敏感程度不同,器官功能障碍出现的时间以及损害程度各不相同;CNS 是对热最敏感的器官,其功能障碍出现的时间最早;凝血功能障碍为影响 HS 患者预后的独立危险因素,是 HS 最严重的并发症。更重要的是,HS 导致的 MODS 既是一个全身状况,各器官损害各具特点,这就要求我们在采取综合治疗措施的同时也要选择针对性的治疗方法。目前快速降温和器官功能支持是 HS 治疗的两大原则,但尚无针对 HS 相关 CNS 后遗症的有效治疗方法。因此,在了解 HS 发病机制、各器官损害特点和现有治疗方法的基础上探索新的治疗途径,将会对改善 HS 患者预后发挥重要作用。

参考文献

- [1] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (25): 1978-1988. DOI: 10.1056/NEJMra011089.
- [2] Yeo TP. Heat stroke: a comprehensive review [J]. *AACN Clin Issues*, 2004, 15 (2): 280-293.
- [3] Varghese GM, John G, Thomas K, et al. Predictors of multi-organ dysfunction in heatstroke [J]. *Emerg Med J*, 2005, 22 (3): 185-187. DOI: 10.1136/emj.2003.009365.
- [4] Roberts GT, Ghebeh H, Chishti MA, et al. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the pathogenesis of heatstroke: a study in baboon model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (6): 1130-1136. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158709.
- [5] 李莉,古正涛,刘志锋,等.活性氧调控 Bcl-2、Bax 表达参与热打击后人脐静脉内皮细胞凋亡的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.003.
Li L, Gu ZT, Liu ZF, et al. The effect of reactive oxygen species regulation of expression of Bcl-2 and Bax in apoptosis of human umbilical vein endothelial cell induced by heat stress [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.003.
- [6] Li L, Tan H, Yang H, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28038454>. [published online ahead of print December 25, 2016]. DOI: 10.18632/oncotarget.14186.
- [7] Lim CL, Mackinnon LT. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: the dual pathway model of heat stroke [J]. *Sports Med*, 2006, 36 (1): 39-64.
- [8] Hsu CC, Niu CS, Lin MT. Decrease of heatstroke-induced

- multiorgan dysfunction by whole body cooling in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Chin J Physiol*, 2009, 52 (1): 47-55.
- [9] Tian YF, Lin CH, Hsu SF, et al. Melatonin improves outcomes of heatstroke in mice by reducing brain inflammation and oxidative damage and multiple organ dysfunction [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013 : 349280. DOI: 10.1155/2013/349280.
- [10] Audet GN, Dineen SM, Quinn CM, et al. Altered hypothalamic inflammatory gene expression correlates with heat stroke severity in a conscious rodent model [J]. *Brain Res*, 2016, 1637 : 81-90. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.01.048.
- [11] Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129 (3): 173-181.
- [12] Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, et al. Brain damage after heat stroke [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64 (11): 970-975.
- [13] Mahajan S, Schucany WG. Symmetric bilateral caudate, hippocampal, cerebellar, and subcortical white matter MRI abnormalities in an adult patient with heat stroke [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2008, 21 (4): 433-436.
- [14] Gruene TM, Lipps J, Rey CD, et al. Heat exposure in female rats elicits abnormal fear expression and cellular changes in prefrontal cortex and hippocampus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 115: 38-42. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.05.004.
- [15] Cha SY, Kang TH, Kim SJ, et al. Selective anterograde amnesia associated with hippocampal and splenial damage after heat stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115 (9): 1867-1870. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.03.003.
- [16] Bouchama A, Hammami MM, Haq A, et al. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24 (7): 1173-1178.
- [17] Bouchama A, Bridey F, Hammami MM, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76 (6): 909-915.
- [18] 胡蒙燕.热射病患者凝血功能指标实验室检测分析 [J]. *现代实用医学*, 2016, 28 (2): 218-219, 253. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2016.02.041.
Hu MY. Coagulation parameters analysis of heat stroke patients [J]. *Mod Pract Med*, 2016, 28 (2): 218-219, 253. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2016.02.041.
- [19] 陈洁坤,宋青,周飞虎.凝血功能对重症劳力性热射病预后的影响及治疗策略 [J]. *临床误诊误治*, 2014, 27 (4): 52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2014.04.024.
Chen JK, Song Q, Zhou FH. Effect of Coagulation Function on Prognosis of Severe Exertional Heat Stroke and Treatment Strategy [J]. *Clin Misdiagn Misther*, 2014, 27 (4): 52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2014.04.024.
- [20] Boersma LV, Leyten QH, Meijer JW, et al. Cerebral hemorrhage complicating exertional heat stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1998, 100 (2): 112-115.
- [21] 朱蔚,刘素芝.以弥散性血管内凝血为首发症状的热射病 1 例 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (1): 53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2005.01.021.
Zhu W, Liu SZ. Case report: disseminated intravascular coagulation as the first symptom of heat stroke [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2005, 12 (1): 53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2005.01.021.
- [22] Al-Mashhadani SA, Gader AM, Al Harthi S. The role of platelets in the coagulopathy of heatstroke—a study of platelet aggregation in heatstroke patients during the Makkah pilgrimage (Haj) to Makkah [J]. *Platelets*, 1997, 8 (1): 37-42. DOI: 10.1080/09537109777528.
- [23] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.002.
Zhao JJ, Zhou JJ, Hu J, et al. Analysis of risk factors affecting prognosis of exertional heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (9): 515-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.002.
- [24] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.007.
Pan ZG, Shao Y, Liu YN, et al. Relationship between early coagulability parameters at admission and outcome in patients with severe heatstroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (12): 725-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.007.
- [25] 李玉堂,郭春文,刘辉,等.低分子肝素钠与普通肝素钠治疗劳力性热射病非显性弥散性血管内凝血的比较研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (8): 649-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.006.
Li YT, Guo CW, Liu H, et al. Comparison of the effect of low molecular weight heparin sodium and that of heparin sodium on pre-disseminated intravascular coagulation stage in patients suffering from exertional heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015,

- 27 (8): 649–652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.006.
- [26] Wang X, Yuan B, Dong W, et al. Humid heat exposure induced oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes through the angiotensin II signaling pathway [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30 (3): 396–405. DOI: 10.1007/s00380-014-0523-6.
- [27] Jose AD, Stitt F, Collison D. The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man [J]. *Am Heart J*, 1970, 79 (4): 488–498.
- [28] Crandall CG, Wilson TE. Human cardiovascular responses to passive heat stress [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5 (1): 17–43. DOI: 10.1002/cphy.c140015.
- [29] Quinn CM, Audet GN, Charkoudian N, et al. Cardiovascular and thermoregulatory dysregulation over 24 h following acute heat stress in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309 (4): H557–564. DOI: 10.1152/ajpheart.00918.2014.
- [30] Quinn CM, Duran RM, Audet GN, et al. Cardiovascular and thermoregulatory biomarkers of heat stroke severity in a conscious rat model [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 117 (9): 971–978. DOI: 10.1152/jappphysiol.00365.2014.
- [31] Hausfater P, Doumenc B, Chopin S, et al. Elevation of cardiac troponin I during non-exertional heat-related illnesses in the context of a heatwave [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (3): R99. DOI: 10.1186/cc9034.
- [32] Leon LR, Bouchama A. Heat stroke [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5 (2): 611–647. DOI: 10.1002/cphy.c140017.
- [33] el-Kassimi FA, Al-Mashhadani S, Abdullah AK, et al. Adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation complicating heat stroke [J]. *Chest*, 1986, 90 (4): 571–574.
- [34] Hongjun K, Qing S, Yan Z, et al. Fluid resuscitation and standard drug treatment strategies in heatstroke Chinese patients [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65 (1): 18–23. DOI: 10.1055/s-0034-1370941.
- [35] Chang CH, Kao CH, Chio CC, et al. Attenuating heatstroke-induced acute lung inflammation, edema, and injury in rats by exercise preconditioning [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74 (4): 1052–1059. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a3618.
- [36] 杨文超, 高铁婴, 胡婕, 等. 热打击对大鼠肺组织血管内皮生长因子 A 的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36 (2): 151–154. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.02.016.
- Yang WC, Gao TY, Hu J, et al. Heat stress on vascular endothelial growth factor A in lungs of rats [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2015, 36 (2): 151–154. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.02.016.
- [37] Wagner M, Kaufmann P, Fickert P, et al. Successful conservative management of acute hepatic failure following exertional heatstroke [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15 (10): 1135–1139. DOI: 10.1097/01.meg.0000085465.12407.32.
- [38] Ramanathan M, Pedersen M, Ramsey R, et al. Diagnostic value of coagulation factor and intracranial pressure monitoring in acute liver failure from heat stroke: case report and review of the literature [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47 (3): 817–819. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.02.007.
- [39] 周京江, 赵佳佳, 宋青, 等. 劳力性热射病患者肝功能早期变化规律及其对预后判断的价值 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39 (10): 834–837. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.10.16.
- Zhou JJ, Zhao JJ, Song Q, et al. Early changes in liver function and their prognostic value in patients with exertional heat stroke [J]. *Med J Chin PLA*, 2014, 39 (10): 834–837. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.10.16.
- [40] Hassanein T, Razack A, Gavalier JS, et al. Heatstroke: its clinical and pathological presentation, with particular attention to the liver [J]. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87 (10): 1382–1389.
- [41] Salathé C, Pellaton C, Carron PN, et al. Acute liver failure complicating exertional heat stroke: possible role of hypophosphatemia [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2015, 14 (1): 49–50. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000113.
- [42] Expert consensus on standardized diagnosis and treatment for heat stroke [J]. *Mil Med Res*, 2016, 3 : 1. DOI: 10.1186/s40779-015-0056-z.
- [43] Zhang L, Fan X, Zhong Z, et al. Association of plasma diamine oxidase and intestinal fatty acid-binding protein with severity of disease in patient with heat stroke [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33 (7): 867–871. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.01.047.
- [44] 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. DOI: 10.1590/1414-431X20132785.
- [45] Wang YH, Liu TT, Kung WM, et al. Expression of aquaporins in intestine after heat stroke [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (8): 8742–8753.
- [46] 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.
- [47] 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. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.11.025.
- [48] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.002.
- Peng N, Geng Y, Zhang S, et al. Correlation of kidney injury and inflammatory response in rats with classic severe heatstroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (5): 327–331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.002.
- [49] 岳慧, 宋青, 纪筠, 等. 肌酸激酶浓度在劳力性热射病早期鉴别预后的研究 [J]. *军医进修学院学报*, 2008, 29 (6): 457–459.
- Yue H, Song Q, Ji J, et al. Clinical study of prognostic implication of CK in exertional heat stroke [J]. *Acad J PLA Postgrad Med Sch*, 2008, 29 (6): 457–459.
- [50] McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (19): 1821–1828. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9774.
- [51] Casa DJ, McDermott BP, Lee EC, et al. Cold water immersion: the gold standard for exertional heatstroke treatment [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2007, 35 (3): 141–149. DOI: 10.1097/jes.0b013e3180a02bec.
- [52] Pease S, Bouadma L, Kermarrec N, et al. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (8): 1454–1458. DOI: 10.1007/s00134-009-1500-x.
- [53] Hamaya H, Hifumi T, Kawakita K, et al. Successful management of heat stroke associated with multiple-organ dysfunction by active intravascular cooling [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33 (1): 124.e5–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.05.056.
- [54] Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (3): R54. DOI: 10.1186/cc5910.
- [55] 梅慧奇, 黄增峰, 黄学仄, 等. 亚低温联合生脉注射液成功救治重症热射病 1 例 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (5): 300. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2006.05.029.
- Mei HQ, Huang ZF, Huang XZ, et al. Mild hypothermia combined with sheng mai san rescue a case of heat stroke successfully [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2006, 13 (5): 300. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2006.05.029.
- [56] Yue H, Zhou F, Liu H, et al. Fatal exertional heat stroke successfully treated with cold hemofiltration: a case report [J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27 (6): 751.e1–2. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.09.040.
- [57] Fan H, Zhu JH, Ye JH. Cold Hemodiafiltration for Exertional Heat Stroke Resulting in Multiple Organ Failure [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (5): 522. DOI: 10.1111/1744-9987.12312.
- [58] Chen GM, Chen YH, Zhang W, et al. Therapy of severe heatshock in combination with multiple organ dysfunction with continuous renal replacement therapy: a clinical study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (31): e1212. DOI: 10.1097/MD.0000000000001212.
- [59] 周飞虎, 宋青, 潘亮, 等. 持续血液净化在热射病合并多器官功能障碍综合征治疗中应用 [J]. *生物医学工程与临床*, 2010, 14 (2): 114–117. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7090.2010.02.006.
- Zhou FH, Song Q, Pan L, et al. Application of continuous blood purification in heat stroke complicated with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Biomed Eng Clin Med*, 2010, 14 (2): 114–117. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7090.2010.02.006.
- [60] Raj VM, Alladin A, Pfeiffer B, et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of exertional heat stroke and multiorgan failure [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (6): 971–974. DOI: 10.1007/s00467-013-2409-8.
- [61] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.017.
- Liu YJ, Wang ZL, Quan C. The clinical trial of low dose heparin infusion for the treatment of thrombocytopenia in heat stroke patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (9): 554–555. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.017.
- [62] Kawasaki T, Okamoto K, Kawasaki C, et al. Thrombomodulin improved liver injury, coagulopathy, and mortality in an experimental heatstroke model in mice [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118 (5): 956–963. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000170.
- [63] Bouchama A, Kunzelmann C, Dehbi M, et al. Recombinant activated protein C attenuates endothelial injury and inhibits procoagulant microparticles release in baboon heatstroke [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (7): 1318–1325. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161737.

(收稿日期: 2016-11-07)