

热射病心肌损害的研究进展

娄云鹏¹ 林慧艳¹ 王洪萍² 陈玮¹ 武玉田¹ 李海玲¹

¹解放军海军第九七一医院重症医学科, 青岛 266071; ²青岛大学附属医院重症医学科 266000

通信作者: 李海玲, Email: lihailing608@163.com

【摘要】 热射病是热损伤疾病中最严重的类型,由此导致的多器官功能障碍综合征(MODS)是热射病患者的重要死因。心血管系统是热损害的重要靶点之一,有研究表明,热应激可以导致心肌抑制、心脏传导异常及血流再分布,改变机体血流动力学状态,使热射病患者心电图、心脏超声、心肌损伤生物学标志物及血流动力学指标明显异常。本文就热射病心肌损害的病理生理学改变、心肌结构改变及临床表现进行综述,以期为进一步认识热射病心肌损害及开展后续研究提供参考。

【关键词】 热射病; 心肌损害; 病理生理学; 组织学; 临床表现

基金项目: 济南军区后勤部科研计划重点项目(CJN15J011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.025

Research progress in the heatstroke-induced myocardial injury

Lou Yunpeng¹, Lin Huiyan¹, Wang Hongping², Chen Wei¹, Wu Yutian¹, Li Hailing¹

¹Department of Intensive Care Unit, No.971 Hospital of Chinese People's Liberation Army Navy, Qingdao 266071, Shandong, China; ²Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China

Corresponding author: Li Hailing, Email: lihailing608@163.com

【Abstract】 Heat stroke is the most serious type of heat-related diseases, and the induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is an important cause of death for heat stroke patients. The cardiovascular system is one of the important targets of heat injury. Studies have reported that heat stress can lead to myocardial inhibition, abnormal heart conduction and blood flow redistribution, thus changing the hemodynamic state, leading to obvious abnormalities in electrocardiogram, echocardiography, myocardial injury biological markers and hemodynamic indicators of patients with heat stroke. In this article, the pathophysiological and histological changes and clinical manifestations of heatstroke-induced myocardial injury are reviewed, aiming to provide references for further understanding and research of myocardial damage caused by hyperthermia.

【Key words】 Heatstroke; Myocardial injury; Pathophysiology; Histology; Clinical feature

Fund program: Key Project of Logistic Research Program of Jinan Military Area Command (CJN15J011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.025

热射病以核心体温升高、中枢神经系统功能异常为特征,是热损伤疾病中最严重的类型^[1-2]。热射病导致的多器官功能障碍综合征(MODS)是其重要的致死原因^[3]。心血管系统是热损害的重要靶点之一,热射病心肌损害在重症中暑患者热致死亡过程中扮演了重要角色。了解热射病心肌损害对改善热射病患者循环功能、降低病死率有重要意义。现就热射病心肌损害的病理生理学改变、心肌结构改变及临床表现进行综述,以期为进一步认识热射病心肌损害及开展后续研究提供参考。

1 热射病心肌损害病理生理学改变

Moseley 和 Gisolfi^[4]在1993年首次提出热射病内毒素模型的概念。后续研究证实,内毒素模型是热射病过程中独立于热直接损伤之外导致器官损害的又一重要机制^[5]。Lim^[6]在总结现有研究的基础上提出,热射病过程中存在热脓毒症和热毒作用两种相互独立的触发机制,并进一步阐明,当核心体温在40~42℃时以热脓毒症损害为主,核心体温高于42℃时以热毒作用损害为主。因此,热射病心肌损害既有脓毒症相关心肌损害的特征,也有热直接损害对心

管系统的影响。

1.1 热脓毒症作用对心血管系统的影响:热脓毒症作用对心血管系统的影响与脓毒症相关心肌损害一致,心肌抑制因子在其中发挥重要作用。大量动物实验及体外细胞实验研究表明,病原体相关分子模式(PAMP)和内源性损伤相关分子模式(DAMP)共同作用于Toll样受体(TLR),介导白细胞介素(IL-1、IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种促炎因子的表达,抑制心肌功能^[7]。心脏传导系统是脓毒症相关损害的另一重要靶点。Hoover等^[8]在动物实验中发现,与健康小鼠相比,脓毒症小鼠心率明显降低,进一步心电图监测发现,脓毒症小鼠PR间期、QT间期及QRS波时限均明显延长,心脏传导显著减慢。此外,脓毒症还会使左、右心室前、后负荷均显著改变,从而导致心排量异常,对血流动力学产生显著影响^[9-10]。

1.2 热毒作用对心血管系统的影响:热毒作用对心血管系统的影响主要表现为传导异常、血流重新分布及血流动力学改变。Chen和DeHaan^[11]在早期细胞研究中发现,高温能够增加心脏传导系统电导,加速起搏信号在房室结、希氏

束、束支及浦肯野纤维的传导。相关临床研究也得出相似结论:热应激使窦房结动作电位(AP)4期斜率增大、时程缩短,T型和L型钙通道启动除极所需时间减少,AP总时程缩短,并且其他自律细胞也有类似的正性变时效应^[12]。热应激会导致全身血流再分布及血流动力学显著改变。在热应激条件下,心排血量较静息时成倍增加,以维持动脉压相对稳定^[12-13]。同时,血流再分布使皮肤血流量增加7~8 L/min,肾脏及其他内脏血流量相应减少,机体散热效率提高^[13-15]。

2 热损伤心肌结构改变

热致死亡患者的尸检资料较少,且缺少大样本量动物实验数据,目前仅有少量个案报道涉及热损伤心肌结构改变。热应激动物模型相关研究表明,热损伤心肌宏观改变以散在的局灶性出血为主,可发生在外膜或心内膜下等不同部位^[16-17]。对热射病患者尸体解剖也有类似发现^[18]。心肌组织经苏木素-伊红(HE)染色后镜下观察发现,热射病致死动物心肌组织存在不同程度的水肿、出血、肌纤维减少、白细胞浸润、空泡变性及局灶性坏死^[16, 19-20]。提示热损伤可能导致心肌溶解、坏死及广泛炎症反应。

3 热射病心肌损害临床表现

有关热射病心肌损害临床表现的资料仍以个案报道为主,焦点主要集中在心电图、心脏超声、心肌损伤生物学标志物及血流动力学监测等方面。

热射病患者心电图改变表现多样。临床观察发现,热射病患者多存在不同程度的窦性心动过速、室上性心动过速、心房颤动等快速型心律失常,也可出现束支传导阻滞、室内传导阻滞等传导异常表现^[21-24]。非特异性ST段改变在热射病患者中较常见,可表现为ST段压低或类似心肌缺血时的ST段抬高^[25-26]。Tada等^[27]的个案报道显示,当热射病患者心电图出现ST段抬高表现时,冠状动脉造影并未见明显血管狭窄及供血不足,且随着病情好转心电图逐步改善,呈现出明显的可逆性。由此可见,热射病患者的心电图改变与传统的心肌缺血有明显不同,更符合应激性心肌病的临床表现。

心脏超声是评估危重症患者心功能的重要手段,在热射病患者的救治中应用广泛。热射病患者心脏超声主要表现为弥漫性室壁运动异常^[21],亦可见心尖部膨大、基底部过度收缩等局部运动不协调表现^[27]。此外,临床上也有部分患者出现室壁明显增厚、室间隔高度水肿表现。

热应激会使心肌损伤生物学标志物水平明显异常。Audet等^[28]在动物实验中发现,热应激可使大鼠血清肌钙蛋白水平明显升高,且在热应激后24 h内均维持在较高水平。进一步分析表明,血清肌钙蛋白水平与热射病严重程度呈显著正相关,提示肌钙蛋白水平对热射病病情评估有重要价值。

热应激亦会显著改变机体血流动力学状态。Rowell等^[29]在早期的临床研究中即发现,与健康受试者相比,热应激者心率加快、每搏量减少,但心排血量增加以及中心静脉压、平均动脉压、总循环阻力降低。后续临床研究应用超声心动图斑点示踪法进一步证实了热应激状态对左心室收缩、

舒张功能的显著影响^[30]。

4 结语

随着全球气候变暖进程不断加快,热射病的发生率逐年上升,病死率居高不下^[31-32]。热应激可导致严重的心肌损害,改变心脏起搏节律、信号传导、收缩舒张功能状态,同时使血流再分布,从而对血流动力学产生极大影响。热射病心肌损害也是影响患者短期、长期预后的重要因素^[33]。针对热射病心肌损害发生机制的进一步探讨,以及基于其发病机制的合理化救治策略可能成为未来研究的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王洪萍,陈玮,李淑萍,等. 劳力性热射病的快速识别与降温治疗进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(10): 1006-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.021.
- [2] Wang HP, Chen W, Li SP, et al. Advances in pre-hospital recognition and cooling treatment of exertional heat stroke [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(10): 1006-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.021.
- [3] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. N Engl J Med, 2019, 380(25): 2449-2459. DOI: 10.1056/NEJMra1810762.
- [4] 杨萌萌,张宇,赵妍,等. 热射病致多器官功能障碍综合征的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.020.
- [5] Yang MM, Zhang Y, Zhao Y, et al. Research progress in the multiple organ dysfunction syndrome caused by heat stroke [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.020.
- [6] Moseley PL, Gisolfi CV. New frontiers in thermoregulation and exercise [J]. Sports Med, 1993, 16(3): 163-167. DOI: 10.2165/00007256-199316030-00001.
- [7] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 346(25): 1978-1988. DOI: 10.1056/NEJMra011089.
- [8] Lim CL. Heat sepsis precedes heat toxicity in the pathophysiology of heat stroke: a new paradigm on an ancient disease [J]. Antioxidants (Basel), 2018, 7(11): E149. DOI: 10.3390/antiox7110149.
- [9] 娄云鹏,林兆奋. 脓毒症相关心肌功能障碍的发病机制[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(4): 374-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.018.
- [10] Lou YP, Lin ZF. Pathogenesis of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(4): 374-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.018.
- [11] Hoover DB, Ozment TR, Wondergem R, et al. Impaired heart rate regulation and depression of cardiac chronotropic and dromotropic function in polymicrobial sepsis [J]. Shock, 2015, 43(2): 185-191. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000272.
- [12] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. Ann Intern Med, 1984, 100(4): 483-490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.
- [13] Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(3): 526-535. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.11.026.
- [14] Chen YH, DeHaan RL. Temperature dependence of embryonic cardiac gap junction conductance and channel kinetics [J]. J Membr Biol, 1993, 136(2): 125-134. DOI: 10.1007/bf02505757.
- [15] Crandall CG, Wilson TE. Human cardiovascular responses to passive heat stress [J]. Compr Physiol, 2015, 5(1): 17-43. DOI: 10.1002/cphy.c140015.
- [16] Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress [J]. Physiol Rev, 1974, 54(1): 75-159. DOI: 10.1152/physrev.1974.54.1.75.
- [17] Detry JM, Brengelmann GL, Rowell LB, et al. Skin and muscle components of forearm blood flow in directly heated resting man [J]. J Appl Physiol, 1972, 32(4): 506-511. DOI: 10.1152/jappl.1972.32.4.506.
- [18] Rowell LB, Detry JR, Profant GR, et al. Splanchnic vasoconstriction in hyperthermic man: role of falling blood pressure [J]. J Appl Physiol, 1971, 31(6): 864-869. DOI: 10.1152/jappl.1971.31.6.864.

- [16] Stern A. Canine environmental hyperthermia: a case series [J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81 (2): 190–192. DOI: 10.1292/jvms.18–0586.
- [17] Bruchim Y, Loeb E, Saragusty J, et al. Pathological findings in dogs with fatal heatstroke [J]. *J Comp Pathol*, 2009, 140 (2–3): 97–104. DOI: 10.1016/j.jcpa.2008.07.011.
- [18] Gómez Ramos MJ, Miguel González Valverde F, Sánchez Álvarez C, et al. Fatal heat stroke in a schizophrenic patient [J]. *Case Rep Crit Care*, 2012, 2012: 924328. DOI: 10.1155/2012/924328.
- [19] Lin X, Lin CH, Zhao T, et al. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: antioxidative and antiinflammatory mechanisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 265: 47–54. DOI: 10.1016/j.cb.2017.01.006.
- [20] 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.
- [21] Watanabe C, Nishina N, Kawai C. Stress-induced cardiomyopathy accompanied by heat stroke [J]. *J Cardiol Cases*, 2015, 12 (1): 16–19. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.03.010.
- [22] Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2002, 88 (5): 700–707. DOI: 10.1093/bja/88.5.700.
- [23] al-Harthi SS, Nouh MS, al-Arfaj H, et al. Non-invasive evaluation of cardiac abnormalities in heat stroke pilgrims [J]. *Int J Cardiol*, 1992, 37 (2): 151–154. DOI: 10.1016/0167-5273(92)90202-e.
- [24] 全军热射病防治专家组, 全军重症医学专业委员会. 中国热射病诊断与治疗专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44 (3): 181–196. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.03.01. Expert Group on the Prevention and Treatment of Heat Stroke of PLA, Society of Critical Care Medicine of PLA. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of heat stroke [J]. *Med J Chin PLA*, 2019, 44 (3): 181–196. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.03.01.
- [25] Doshi HH, Giudici MC. The EKG in hypothermia and hyperthermia [J]. *J Electrocardiol*, 2015, 48 (2): 203–209. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.001.
- [26] Mimish L. Electrocardiographic findings in heat stroke and exhaustion: a study on Makkah pilgrims [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2012, 24 (1): 35–39. DOI: 10.1016/j.jsha.2011.08.003.
- [27] Tada Y, Fukushima H, Watanabe T, et al. Severe heatstroke complicated with Takotsubo cardiomyopathy [J]. *Acute Med Surg*, 2015, 3 (2): 174–177. DOI: 10.1002/ams2.151.
- [28] Audet GN, Quinn CM, Leon LR. Point-of-care cardiac troponin test accurately predicts heat stroke severity in rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309 (10): R1264–1272. DOI: 10.1152/ajpregu.00286.2015.
- [29] Rowell LB, Murray JA, Brengelmann GL, et al. Human cardiovascular adjustments to rapid changes in skin temperature during exercise [J]. *Circ Res*, 1969, 24 (5): 711–724. DOI: 10.1161/01.res.24.5.711.
- [30] Nelson MD, Altamirano-Diaz LA, Petersen SR, et al. Left ventricular systolic and diastolic function during tilt-table positioning and passive heat stress in humans [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (2): H599–608. DOI: 10.1152/ajpheart.00127.2011.
- [31] 王洪萍, 莎宁, 秦秀菊, 等. 热射病的发病学特点及流行病学进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (8): 702–704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.018. Wang HP, Sha N, Qin XJ, et al. Pathogenesis and advance in epidemiology of heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (8): 702–704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.018.
- [32] 娄云鹏, 王洪萍, 李海玲, 等. 劳力性热射病救治时机对预后的影响: 附2例对比报告 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 744–746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.017. Lou YP, Wang HP, Li HL, et al. Impact of exertional heat stroke treatment time on prognosis: a report of 2 cases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (8): 744–746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.017.
- [33] Tseng MF, Chou CL, Chung CH, et al. Association between heat stroke and ischemic heart disease: a national longitudinal cohort study in Taiwan [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 59: 97–103. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.09.019.

(收稿日期: 2019-07-11)

• 科研新闻速递 •

美国纽约州政府强制的脓毒症方案化诊疗可降低成人脓毒症患者病死率

美国纽约州于2013年发布规定,强制要求医院实施针对脓毒症的循证诊疗方案,同时需要向州政府报告方案的依从性及临床预后。这些规定与脓毒症患者预后的相关性尚不清楚,为此,有学者进行了一项回顾性研究,旨在评价纽约州强制的脓毒症方案化诊疗法规与脓毒症住院患者预后的相关性。研究人员通过收集出院患者数据(2011年1月1日至2015年9月30日)及采用间断时间序列比较分析方法(脓毒症方案化诊疗法规实施前为2011年1月至2013年3月31日,脓毒症方案化诊疗法规实施后为2013年4月1日至2015年9月30日)对纽约州和4个对照州(佛罗里达州、马里兰州、马萨诸塞州、新泽西州)的成人脓毒症患者进行回顾性研究分析。主要评价指标为患者30d住院病死率。其他评价指标包括ICU入住比例、中心静脉导管使用情况、难辨梭状芽孢杆菌感染率及住院天数。结果显示:最终有509家医院收治的101241例脓毒症住院患者纳入了本次分析,年龄(69.5±16.4)岁,女性占47.9%。在纽约州和对照各州,分别有139019例和289225例患者在脓毒症方案化诊疗法规实施前入院,186767例和397399例患者在法规实施后入院。在法规实施前,纽约州患者的未校正30d住院病死率为26.3%,对照各州为22.0%;法规实施后,纽约州为22.0%,对照各州为19.1%。根据患者和医院特征以及法规实施前时间趋势及季节等因素进行校正后发现,法规实施后,纽约州患者病死率较对照各州显著降低($P=0.02$)。例如,在法规实施后的第10个季度,与对照各州相比,纽约州患者校正后的绝对病死率较预期降低了3.2% [95%可信区间(95%CI)为1.0%~5.4%, $P=0.004$]。实施规定与收住ICU的比例无关($P=0.09$;第10个季度校正后差异为2.8%,95%CI为-1.7%~7.2%, $P=0.22$),患者住院天数显著减少($P=0.04$;第10个季度校正后差异为0.50d,95%CI为-0.47~1.47, $P=0.31$),难辨梭状芽孢杆菌感染率显著降低($P<0.001$;第10个季度校正后差异为-1.8%,95%CI为-2.6%~-1.0%, $P<0.001$),中心静脉导管使用率显著增加($P=0.02$;第10个季度校正后差异为4.8%,95%CI为2.3%~7.4%, $P<0.001$)。研究人员据此得出结论:与未实施脓毒症方案化诊疗法规的各州相比,纽约州实施强制性的脓毒症方案化诊疗法规后脓毒症患者的病死率明显降低。纽约州和对照各州的基线病死率差异较大,尚不明确这一发现能否推广到其他各州。

罗红敏, 编译自《JAMA》, 2019, 322(3): 240–250