

连续性血液净化并强化目标控制温度管理 救治热射病患者的临床观察

杨胜 葛燕萍 张冬惠 王绍谦 马汤力

475002 河南开封, 开封市第二人民医院 EICU

通讯作者: 杨胜, Email: 15037863956@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.018

【摘要】 **目的** 探讨连续性血液净化(CBP)并强化目标控制温度(ITCT)管理救治热射病重症患者的临床疗效。**方法** 采用回顾性对照研究方法,选择2011年7月至2016年8月开封市第二人民医院急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的符合热射病诊断标准的重症患者65例,按治疗方法不同分为观察组(32例)和对照组(33例)。所有患者均给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上实施早期(在入院4h内)CBP及ITCT管理:ITCT是体温降至目标控制温度(TCT),保持肛温(35.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,并维持72h;CBP是指采用连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)和肾脏替代治疗(CRRT)。治疗前及治疗3d、7d检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体水平,比较两组治疗前及治疗7d、15d急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分和序贯器官衰竭评分(SOFA评分)以及28d病死率的差异。**结果** 随治疗时间延长,两组治疗后TNF- α 及对照组IL-1 β 、CRP、PCT、CK、LDH、D-二聚体均呈先升高后降低趋势,观察组治疗后IL-1 β 、CRP、PCT、CK、LDH、D-二聚体均逐渐降低,治疗后3d、7d观察组上述指标均明显低于对照组[3d:TNF- α ($\mu\text{g/L}$)为 20.8 ± 2.4 比 25.4 ± 3.1 ,IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)为 5.8 ± 1.3 比 9.6 ± 2.2 ,CPR(mg/L)为 96.9 ± 42.9 比 185.9 ± 56.4 ,PCT(ng/L)为 3.9 ± 1.1 比 8.8 ± 2.4 ,CK(kU/L)为 2.8 ± 0.9 比 5.6 ± 1.1 ,LDH(U/L)为 535.3 ± 421.8 比 1535.5 ± 528.6 ,D-二聚体($\mu\text{g/L}$)为 216.8 ± 129.8 比 469.9 ± 131.9 ;7d:TNF- α ($\mu\text{g/L}$)为 8.2 ± 1.8 比 16.6 ± 2.1 ,IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)为 4.7 ± 1.5 比 8.3 ± 2.4 ,PCT(ng/L)为 2.8 ± 0.9 比 5.1 ± 1.8 ,CRP(mg/L)为 35.8 ± 14.6 比 95.9 ± 39.3 ,CK(kU/L)为 1.0 ± 0.2 比 6.2 ± 0.8 ,LDH(U/L)为 215.9 ± 145.3 比 795.2 ± 212.9 ,D-二聚体($\mu\text{g/L}$)为 179.5 ± 65.3 比 321.8 ± 116.6 ,均 $P < 0.01$];观察组治疗7d、15d APACHE II评分和SOFA评分均明显低于对照组[APACHE II评分(分):治疗7d为 16.7 ± 5.9 比 20.6 ± 6.6 ,治疗15d为 9.9 ± 4.2 比 16.4 ± 6.3 ;SOFA评分(分):治疗7d为 7.9 ± 1.6 比 11.4 ± 1.9 ,治疗15d为 5.6 ± 1.4 比 10.7 ± 2.2 ,均 $P < 0.05$],病死率明显低于对照组[18.8%(6/32)比42.4%(14/33), $P < 0.01$]。**结论** 早期CBP治疗并ITCT管理能改善热射病重症患者和器官功能,有效防止多器官功能障碍综合征(MODS)的发生,降低病死率,显著改善预后。

【关键词】 热射病; 连续性血液净化; 强化目标温度控制; 多器官功能障碍综合征; 预后

基金项目: 河南省开封市科技发展计划项目(120371)

Clinical investigation of continuous blood purification and intensive target controlled temperature for treatment and salvage of patients with severe heat stroke Yang Sheng, Ge Yanping, Zhang Donghui, Wang Shaoqian, Ma Tangli

Department of Emergency Intensive Care Unit, the Second People's Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475002, Henan, China

Corresponding author: Yang Sheng, Email: 15037863956@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical efficacy of continuous blood purification (CBP) and intensive target controlled temperature (ITCT) in treatment and salvage of patients with severe heat stroke (HS). **Methods** A retrospective controlled study was adopted, including 65 patients who met the standard diagnostic criteria of HS and were admitted into the Emergency Intensive Care Unit (EICU) in the Second Peoples' Hospital of Kaifeng City from July 2011 to August 2016. According to the difference in clinical treatment, they were divided into an observation group (32 cases) and a control group (33 cases). All the patients in two groups were given routine therapy, in the observation group, on the basis of the conventional treatment, early CBP and ITCT management were applied timely (within 4 hours after admission); ITCT management: ITCT was that the target controlled temperature (TCT) was kept at the rectal temperature (35 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ and maintained for 72 hours; in the mean time, early CBP treatment was adopted, that was continuous vein-vein hemofiltration (CVVH) and continuous renal replacement therapy (CRRT). Before treatment and 3 days and 7 days after treatment, the levels of serum tumor necrosis- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and D-dimer were detected. Moreover, before treatment and 7 days and 15 days after treatment, the differences in acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure evaluation score (SOFA) and the 28-day mortality were compared between the two groups. **Results** With the prolongation of the therapeutic time, after treatment the levels of TNF- α in both groups, IL-1 β , CRP, PCT, CK, LDH, D-dimer in the control group were firstly increased and then decreased, the levels of IL-1 β , CRP, PCT, CK, LDH and D-dimer were all gradually reduced in observation group, and

3 days, 7 days after treatment, above indicators in the observation group were significant lower than those in the control group [3 days: TNF- α ($\mu\text{g/L}$) was 20.8 ± 2.4 vs. 25.4 ± 3.1 , IL-1 β ($\mu\text{g/L}$) was 5.8 ± 1.3 vs. 9.6 ± 2.2 , CPR (mg/L) was 96.9 ± 42.9 vs. 185.9 ± 56.4 , PCT (ng/L) was 3.9 ± 1.1 vs. 8.8 ± 2.4 , CK (kU/L) was 2.8 ± 0.9 vs. 5.6 ± 1.1 , LDH (U/L) was 535.3 ± 421.8 vs. 1535.5 ± 528.6 , D-dimer ($\mu\text{g/L}$) was 216.8 ± 129.8 vs. 469.9 ± 131.9 ; 7 days: TNF- α ($\mu\text{g/L}$) was 8.2 ± 1.8 vs. 16.6 ± 2.1 , IL-1 β ($\mu\text{g/L}$) was 4.7 ± 1.5 vs. 8.3 ± 2.4 , CRP (mg/L) was 35.8 ± 14.6 vs. 95.9 ± 39.3 , PCT (ng/L) was 2.8 ± 0.9 vs. 5.1 ± 1.8 , CK (kU/L) was 1.0 ± 0.2 vs. 6.2 ± 0.8 , LDH (U/L) was 215.9 ± 145.3 vs. 95.2 ± 212.9 , D-dimer ($\mu\text{g/L}$) was 179.5 ± 65.3 vs. 321.8 ± 116.6 , all $P < 0.01$], 7 days and 15 days after treatment, the APACHE II and SOFA scores in observation group were significantly lower than those in the control group (APACHE II score: 7 days was 16.7 ± 5.9 vs. 20.6 ± 6.6 , 15 days was 9.9 ± 4.2 vs. 16.4 ± 6.3 , the SOFA scores: 7 days was 6.9 ± 1.3 vs. 11.4 ± 2.5 , 15 days was 5.6 ± 2.1 vs. 10.7 ± 2.3 , all $P < 0.05$), and the 28-day mortality in the observation group was obviously lower than that in the control group [18.8% (6/32) vs. 42.4% (14/33), $P < 0.01$]. **Conclusions** Early application of CBP and management of ITCT for treatment of patients with severe heat stroke can improve their organ functions, effectively prevent the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), lower the mortality and obviously improve the prognosis.

【Key words】 Heat stroke; Continuous blood purification; Intensive target controlled temperature; Multiple organ dysfunction syndrome; Prognosis

Fund program: Development and Plan Projects of Science and Technology of Kaifeng City of Henan Province (120371)

热射病属重症中暑,是机体暴露于高温、高湿环境中导致核心温度迅速升高,超过 40℃,出现皮肤干热、中枢神经系统异常(谵妄、昏迷、惊厥),严重者出现多器官、多系统损伤的临床综合征^[1],其病理生理过程类似严重脓毒症^[2]。临床分为非劳力性热射病(CHS)和劳力性热射病(EHS);CHS是因环境温度过高而引发的疾病,多见于幼儿、老年人或有潜在疾病者;EHS是产热增加、散热能力受损所致的疾病,多发生于年轻健康人群在剧烈运动或高强度劳动后^[3]。热射病是一种发病率和病死率均较高的临床急症,如得不到及时有效的救治,常危及生命。本院急诊重症加强治疗病房(EICU)采用及时强化目标控制温度(ITCT)管理并早期行连续性血液净化(CBP)治疗热射病重症患者取得了良好疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料:采用回顾性对照研究方法,选择 2011 年 7 月至 2016 年 8 月开封市第二人民医院 EICU 收治的符合热射病诊断标准^[3-4]的患者 65 例,其中男性 40 例,女性 25 例;年龄 18~70 岁,平均(43.4±12.6)岁,发病至就诊时间为 30 min~5 h。CHS 26 例, EHS 39 例。

1.1.1 入选标准:患者早期即出现多器官、多系统功能损伤,实验室检查生化指标严重异常,或急性生

理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥ 10 分。

1.1.2 排除标准:① 年龄 < 18 岁或 > 70 岁;② 慢性心、肺、脑、肝、肾疾病终末期出现器官功能障碍或既往有肝脏疾病近期有活动性出血;③ 恶性肿瘤、严重原发性免疫功能低下或免疫抑制剂治疗,或有遗传性疾病、先天代谢性疾病;④ 入院治疗未超过 48 h 死亡或出院。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:根据临床治疗方法不同将患者分为观察组(32 例)和对照组(33 例)。两组性别、年龄、发病至救治时间、临床分型、治疗前 APACHE II、序贯器官衰竭评分(SOFA)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

1.3 治疗方法:两组患者均给予常规治疗,包括:① 维持生命体征;② 物理降温、药物降温、亚冬眠治疗;③ 防治脑水肿,改善脑代谢,抗氧自由基,抗感染,必要时给予输血;④ 加强器官功能支持包括使用呼吸机、循环支持、营养支持等。

1.3.1 观察组:所有患者在常规治疗基础上入院即行 ITCT 管理并早期行 CBP, 4 h 内降至目标控制温度(TCT),保持肛温(35.0 ± 0.5)℃并维持 72 h^[5-6]。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至救治时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	临床分型(例)		APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			EHS	CHS		
对照组	33	19	14	42.9±16.2	2.1±0.9	19	14	15.8±4.2	8.7±2.1
观察组	32	21	11	45.9±17.9	1.9±1.1	20	12	16.2±3.9	7.8±1.6
检验值		$\chi^2=0.440$		$t=0.709$	$t=0.803$	$\chi^2=0.160$		$t=0.397$	$t=1.939$
P 值		$P=0.507$		$P=0.481$	$P=0.425$	$P=0.689$		$P=0.692$	$P=0.057$

为确保 TCT,入院即予低温诱导降温:用体内低温液快速输注法〔4℃生理盐水或林格液 15~20 mL/kg, 250 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)加压静脉输注〕联合体表物理降温法(包括冰帽、冰毯机降温治疗);维持阶段持续应用冰帽、冰毯降温;将温度传感器放置在患者直肠内,持续观察降温时间、速度等,每小时记录 1 次肛温^[7]。在降温时严密观察患者生命体征,如有寒战、肌颤等不适,给予镇静、镇痛剂,必要时给予冬眠合剂、肌松剂;并观察敏感部位血运,防止冻伤;尽可能在入院 2 h 内给予连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)^[8],为更好调控 TCT, CBP 的置换液早期不加温,以后通过调整血液净化置换液温度使患者能维持 TCT。采用贝朗连续性肾脏替代治疗(CRRT)血滤机^[8-10],血滤器为 Fresenius 聚砜膜 AV600S,血流量约 180 mL/min,置换液量 35~45 mL·kg⁻¹·h⁻¹,每天一般 20 h,连续 3~5 d;依据患者凝血功能应用低分子肝素钙或枸橼酸钠抗凝。

1.3.2 对照组: 仅行常规治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 两组炎症因子和感染指标测定: 于治疗前及治疗后 3 d、7 d 取血用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)及感染指标 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平,试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司,操作严格按说明书要求进行。

1.4.2 两组生化指标测定: 于治疗前和治疗后 3 d、7 d 取血测定两组患者血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体水平。

1.4.3 两组临床预后指标及病死率观察: 于治疗前和治疗 7 d、15 d 观察两组患者 APACHE II 评分及 SOFA 评分,并比较两组 28 d 病死率的差异。

1.5 统计学处理: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验和方差分析,两两比较采用 q 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎症因子及感染指标比较

(表 2): 随治疗时间延长,两组治疗后炎症因子 TNF-α 及对照组 IL-1β、CRP、PCT、CK、LDH、D-二聚体均呈先升高后降低的趋势,观察组 IL-1β 和感染指标 CRP、PCT 呈持续降低趋势,均于治疗 7 d 达到最低,且观察组治疗后 3 d、7 d 上述指标均明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后炎症因子及感染指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	TNF-α(μg/L)	IL-1β(μg/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
对照组	治疗前	33	14.9±2.9	6.4±1.3	175.3±64.8	5.6±2.1
	治疗 3 d	33	25.4±3.1	9.6±2.2	185.9±56.4	8.8±2.4
	治疗 7 d	33	16.6±2.1	8.3±2.4	95.9±39.3	5.1±1.8
观察组	治疗前	32	15.8±1.6	6.1±1.1	169.6±75.1	5.7±1.9
	治疗 3 d	32	20.8±2.4 ^a	5.8±1.3 ^a	96.9±42.9 ^a	3.9±1.1 ^a
	治疗 7 d	32	8.2±1.8 ^b	4.7±1.5 ^b	35.8±14.6 ^b	2.8±0.9 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.2 两组治疗前后主要生化指标比较(表 3): 随治疗时间延长,观察组治疗后 CK、LDH、D-二聚体水平均逐渐降低,治疗 7 d 达最低值,且从治疗 3 d 起观察组上述指标均明显低于对照组,持续到治疗 7 d(均 $P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	CK(kU/L)	LDH(U/L)	D-二聚体(μg/L)
对照组	治疗前	33	5.0±1.2	989.8±516.9	415.6±121.2
	治疗 3 d	33	5.6±1.1	1535.5±528.6	469.9±131.9
	治疗 7 d	33	6.2±0.8	795.2±212.9	321.8±116.6
观察组	治疗前	32	5.2±1.2	985.9±481.7	436.9±128.4
	治疗 3 d	32	2.8±0.9 ^a	535.3±421.8 ^a	216.8±129.8 ^a
	治疗 7 d	32	1.0±0.2 ^a	215.9±145.3 ^a	179.5±65.3 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.3 两组患者治疗前后 APACHE II 评分、SOFA 评分及 28 d 病死率比较(表 4): 观察组治疗 7 d 和 15 d APACHE II 评分、SOFA 评分均明显低于对照组,观察组 28 d 病死率明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

热射病重症患者早期除出现中枢神经功能异常外,常伴有多器官、多系统损伤,如得不到及时有效的救治,常并发多器官功能障碍综合征(MODS),危

表 4 两组患者治疗前后 APACHE II 评分、SOFA 评分、28 d 病死率比较

组别	例数(例)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			28 d 病死率 [% (例)]
		治疗前	治疗 7 d	治疗 15 d	治疗前	治疗 7 d	治疗 15 d	
对照组	33	16.2±3.9	20.6±6.6	16.4±6.3	7.8±1.6	11.4±1.9	10.7±2.2	42.4 (14)
观察组	32	15.8±4.2	16.7±5.9 ^a	9.9±4.2 ^b	8.7±2.1	7.9±1.6 ^a	5.6±1.4 ^b	18.8 (6) ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

及患者生命,病死率可高达 50% 以上,存活者 30% 留有神经系统及其他系统后遗症^[11]。近期研究表明,热射病病理生理过程类似于严重脓毒症,其高病死率可能是因为“热打击”导致全身各组织细胞变性坏死,细胞毒性因子大量释放、凝血功能紊乱,继发全身炎症反应综合征(SRIS)所致^[12]。

高温是中暑乃至发生热射病的主要原因,临床观察发现,患者机体核心温度升高的程度及持续时间与病死率直接相关^[5]。一项经典的研究发现,大鼠暴露于 43~45℃ 可出现组织器官损伤;体温高于 43.0℃ 可导致大鼠组织细胞内蛋白变性,失去折叠功能,造成细胞骨架蛋白损伤,从而导致细胞坏死,也证实 43.0℃ 正是热射病发生的耐受极限温度^[13]。临床研究表明,人体肛温如超过 41.0℃ 且持续时间过长(青壮年>3 h),则预后极差^[6]。热打击反应能刺激机体合成或增加合成热休克蛋白(或称应激蛋白),热休克蛋白可避免细胞遭受高温、缺血缺氧、内毒素、炎症细胞因子等破坏。高龄、无热习服、遗传多形性等因素均可导致热休克蛋白表达异常或水平下降,出现热应激进而发展为热射病^[1]。因此,确切有效快速降温是救治热射病的关键之一,快速降温能减少并发症和后遗症的发生;早期亚低温治疗可直接阻止持续高温对机体细胞的损伤,对器官功能保护也具有重要作用,也是国际公认的行之有效的脑保护手段。研究表明,使用 4℃ 生理盐水快速静脉灌注诱导机体亚低温状态具有显著的脑、肾保护作用^[14]。因此,临床上在常规治疗基础上 ITCT 管理即对热射病患者进行迅速降温处理,4 h 内将温度降至 TCT,使肛温保持在(35.0±0.5)℃,并强化 72 h TCT 维持近亚低温状态,这种治疗方案还可减少持续低温状态引起的凝血功能异常,临床疗效良好。ITCT 管理的可能机制是直接阻止高温对机体细胞损伤,减少器官代谢,减轻酸中毒,并可在早期阻止细胞凋亡;另外还可减少自由基产生,从而阻断或减轻脂质过氧化和线粒体损伤,阻止白细胞三烯合成和一氧化氮(NO)产生,抑制过度免疫和炎症反应发生^[6,15]。

临床研究表明,快速降温和加强器官功能支持对重症热射病患者疗效良好,即使这样仍有许多患者会留有永久的神经系统损伤甚至死亡,病死率高达 30% 以上^[16]。近年来有研究对热射病提出了新的认识,认为高强度运动及高热应激可致内脏血管收缩,缺血/再灌注(I/R)损伤及炎症细胞的募集,增加胃肠道黏膜上皮的通透性^[5]。人体有数百种细

菌生活在肠道中,以革兰阴性杆菌为主,其细胞壁裂解产物为脂多糖(LPS),又称类毒素,通常情况下,胃肠道可以阻止这些类毒素、细菌进入血循环,但热射病患者胃肠道黏膜上皮通透性增高,致使细菌移位,大量类毒素进入血循环,形成类毒素血症,LPS 首先被肝脏细胞摄取,激活的补体成份 C5a 随后刺激肝脏库普弗细胞快速释放前列腺素 E₂(PGE₂),作用于下丘脑前部,最终激活发热的生成途径,这一假说可以解释在大量细胞因子未产生之前,LPS 导致的早期相的发热^[17]。动物实验也证实,热射病动物血浆 LPS 较对照组平均升高 4.8 倍^[12]。Leon 等^[12]也提出热射病类毒素血症的假说,认为大量 LPS 进入门脉循环,超过了肝脏及免疫系统的清除处理能力,进而进入了体循环,LPS 可直接诱导中性粒细胞、单核细胞产生多种细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 等,这些细胞因子可促进炎症反应产生发热,被称为促炎细胞因子;TNF- α 、IL-1 本身不仅对组织细胞有损伤作用,同时还可反过来刺激单核-巨噬细胞进一步增加 TNF- α 、IL-1 的产生。TNF- α 释放主要促进 IL-1 的产生,引起广泛的细胞坏死及血管扩张,血管内皮通透性增加,产生酸中毒,血浆大量丢失引起低血容量性休克;IL-1 是第一个被发现的由剧烈运动诱发而释放系统性炎症介质,IL-1 通过诱导产生低血压,破坏了心血管系统的稳定性;TNF- α 、IL-1 为直接心肌抑制剂,目前已被认为是导致心功能障碍的主要炎症介质^[5]。在小鼠和兔的热射病模型研究中也显示,热射病可诱导全身和中枢神经系统产生 TNF- α 和干扰素,这些炎症因子的增高可降低脑血流量导致严重的神经元损害,也与颅内压增高有关^[18]。上述研究结论均支持炎症因子就是热射病的致病因子这一结论。近年来,IL、PCT、CRP 被广泛认为是严重感染、SIRS 及脓毒症诊断的重要生物学标志物^[19-20],由于其具有较高的敏感度和特异度而被应用于脓毒症患者的病情评估、疗效评价和预后测评。

类毒素、细胞因子致血管内皮损伤和弥散性血管内凝血(DIC)可能是热射病的另一个重要病理机制^[21]。血管内皮细胞在热打击后出现结构破坏和周期的改变,继发血管内皮损伤和通透性增高,出现 DIC 和毛细血管渗漏综合征,加速 MODS 的发展。热打击后激活机体的“瀑布样”炎症反应,凝血和纤溶系统被高度活化,临床表现为凝血酶-抗凝血酶 III 复合体和可溶性纤维蛋白单体显著升高,蛋白 C、蛋白 P 和抗凝血酶 III 低于正常水平;后期因弥散

性微血管血栓、凝血因子消耗、纤溶系统亢进出现 DIC^[5,11]。D-二聚体是纤溶系统激活致纤溶酶水解交联纤维蛋白后降解形成的特异性降解产物,为降解产物中的最小片段,是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物。近年来研究显示,D-二聚体水平升高与脓毒症患者凝血功能紊乱、失控的炎症反应有关,在脓毒症发生发展和病情严重程度的评估中具有重要的意义^[22]。

热射病出现急性肾损伤的患者常常会在 24 h 内肾功能有急剧下降^[8,23],EHS 患者横纹肌溶解会产生大量肌红蛋白,往往会因为出现红褐色尿而被发现,其对肾单位的毒性作用可能加重了肾功能损伤。热射病易损伤肝脏^[5],肝脏作为清除细菌毒素的重要器官,其功能障碍使体内内毒素清除减少,热暴露 48 h 后肝脏损伤最严重;LDH 存在于心、肺、肝、肾、胰腺、骨骼及骨骼肌等各种组织细胞内,是细胞能量代谢必不可少的一系列酶,血清中 LDH 异常升高提示组织细胞坏死严重。CK 主要分布于骨骼肌和心肌细胞内,其次为胃肠道平滑肌和脑组织中,血清 CK 增高提示肌纤维膜通透性异常、肌纤维损害或正在发生损害^[24]。因此,本研究选用 LDH 和 CK 作为反映机体组织器官损害程度的指标。

近年来研究表明,高热和剧烈运动可导致胃肠道黏膜广泛受损,上皮细胞损伤和凋亡,通透性增加,继发大量细菌、类毒素移位,激活了急性全身性炎症反应才是促使患者疾病发展的根本原因;疾病一旦发生,单纯控制体温并不能阻止炎症反应、凝血异常发展致 MODS 的进程^[25-26]。因此本研究在 ITCT 管理的同时,更加强调 CBP 治疗来调控促炎细胞因子水平,缓解局部及全身炎症反应,抑制机体过度免疫损伤。有研究报道,7 所部队医院 31 例军训致 EHS 患者,通过血浆置换和免疫吸附方法治疗,降低了 MODS 的发生率^[10]。也有学者报道,5 例重症中暑并发 MODS 患者 3 例采用血液净化联合传统方法治疗获得成功,2 例采用传统方法治疗,在 13 d 内全部死亡,进一步表明中暑患者增加血液净化治疗优于单用传统方法治疗^[1]。以上研究结果显示,采用 CBP 治疗热射病重症患者是可行的。本研究对热射病重症患者入院即给予 ITCT 管理,同时早期行 CVVH 治疗,结果显示:观察组治疗 3 d、7 d,血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和感染指标 CRP、PCT 均明显低于对照组。采用 CBP 救治热射病重症患者的可能机制为^[27-28]:CBP 可高效清除炎症因子及各种内源性毒性物质,阻断大量炎症

介质的产生,有效抑制全身炎症反应,提高外周组织及重要器官的氧摄取,从而阻止热射病重症患者病情的进一步恶化;同时 CBP 可更好地调控体温,使患者体温达到理想的 TCT,并能持续调控水、电解质和酸碱平衡,维持机体内环境的稳定。本研究显示,治疗后观察组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、28 d 病死率均明显低于对照组,说明治疗后患者全身状况、器官功能明显改善,有效防止了 MODS 的发生;也显著低于相关文献道的热射病患者病死率 30%~50%^[4]。因此,我们认为重症热射病是由热和运动所触发、由类毒素所驱动的、能引起机体过度免疫反应的疾病,促炎和抗炎因子之间失衡是导致热射病重症患者治疗困难的原因,其病理生理过程类似严重脓毒症。研究表明,CBP 能有效清除热射病患者机体病理状态下产生的大量炎症介质、免疫毒性物质,增加其在血液/组织/细胞内的交换,并能及时、有效地调节机体促炎与抗炎反应的平衡,阻断炎症通路的级联“瀑布样”反应和器官、组织、细胞的损伤,改善器官功能状态^[9,26-27]。

综上所述,通过快速、有效降温,并强化维持 TCT 来救治热射病重症患者,减少了机体高温导致的全身组织器官损伤;同时通过早期 CBP 治疗,有效清除了各种炎症介质、免疫毒性溶质,阻断了全身性炎症反应,从而改善了患者的器官功能状态,降低了 MODS 的发生和病死率,改善了患者预后。但由于样本量的限制,CBP 治疗热射病重症患者时的选择、干预时间及如何更好地调控免疫功能尚待进一步研究加以探讨。

参考文献

- [1] 荣鹏,孟建中,陈宇.热射病的发病机制及防治策略的研究新进展[J].生物医学工程研究,2010,29(4):287-292. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6278.2010.04.016.
Rong P, Meng JZ, Chen Y. Advance in pathogenesis and strategies of protective and therapeutic in heat stroke [J]. J Biomed Eng Res, 2010, 29(4): 287-292. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6278.2010.04.016.
- [2] Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia [J]. Br J Anaesth, 2002, 88(5): 700-707.
- [3] 李春盛.急诊医学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2010:404-407.
Li CS. Emergency medicine advanced course [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 404-407.
- [4] 全军重症医学专业委员会.热射病规范化诊断与治疗专家共识(草案)[J].解放军医学杂志,2015,40(1):1-7. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.01.01.
Military Critical Care Medicine Specialized Committee. Consensus of experts on standardized diagnosis and treatment of heat stroke (Draft) [J]. Med J Chin PLA, 2015, 40(1): 1-7. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.01.01.
- [5] 梁晋,祝捷,李建国,等.亚低温对重型颅脑损伤患者凝血功能及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(1):18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.005.
Liang J, Zhu J, Li JG, et al. The effects of mild-hypothermia therapy

- on coagulation and prognosis in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (1): 18–21. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.005.
- [6] 刘辉, 宋青, 周飞虎, 等. 亚低温在劳力性热射病治疗中的应用 [J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35 (9): 1148–1150. Liu H, Song Q, Zhou FH, et al. Application of mild hypothermia in the treatment of exertion heat stroke [J]. *Med J Chin PLA*, 2010, 35 (9): 1148–1150.
- [7] 康春华. 冰毯机用于重度中暑患者降温效果观察 [J]. *实用临床医学*, 2011, 12 (9): 117–118. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2011.09.056. Kang CH. Effect of ice blanket machine on cooling effect of severe heatstroke patients [J]. *Pract Clin Med*, 2011, 12 (9): 117–118. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2011.09.056.
- [8] 龚德华, 季大玺. 高容量血液滤过的临床应用及新理论 [J]. *中国血液净化*, 2011, 10 (4): 175–177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2011.04.001. Gong DH, Ji DX. The clinical application and the novel principles of high volume hemofiltration [J]. *Chin J Blood Purif*, 2011, 10 (4): 175–177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2011.04.001.
- [9] 郑夏珍, 郑强. 连续性血液净化治疗横纹肌溶解综合征致急性肾功能衰竭 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (5): 310–310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.021. Zheng XZ, Zheng Q. Continuous blood purification in treatment of acute renal failure caused by rhabdomyolysis syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (5): 310–310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.021.
- [10] 孟建中. 血液净化在灾难医学救助中的应用与发展 [J]. *中国血液净化*, 2010, 9 (6): 330–332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.06.011. Meng JZ. Application and development of the disaster medical aid in blood purification [J]. *Chin J Blood Purif*, 2010, 9 (6): 330–332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.06.011.
- [11] Kravchenko J, Abernethy AP, Fawzy M, et al. Minimization of heatwave morbidity and mortality [J]. *Am J Prev Med*, 2013, 44 (3): 274–282. DOI: 10.1016/j.amepre.2012.11.015.
- [12] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2010, 109 (6): 1980–1988. DOI: 10.1152/jappphysiol.00301.2010.
- [13] 吴士文, 陈阿楠, 卜甜甜, 等. 热射病发病机制的研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16 (3): 236–238. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2010.03.012. Wu SW, Chen AN, Bu TT, et al. Advance in pathogenesis of heat stroke (review) [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2010, 16 (3): 236–238. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2010.03.012.
- [14] 韩奕, 李春盛. 4℃生理盐水诱导低温对猪心搏骤停复苏后肾脏的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (2): 76–79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.006. Han Y, Li CS. Influence on kidney after resuscitation of heart arrest due to hypothermia induced by 4℃ normal saline in pig [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (2): 76–79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.006.
- [15] Andrews PJ, Sinclair LH, Harris B, et al. Study of therapeutic hypothermia (32 to 35℃) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial): outcome of the pilot phase of the trial [J]. *Trials*, 2013, 14: 277. DOI: 10.1186/1745-6215-14-277.
- [16] Argaud L, Ferry T, Le QH, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (20): 2177–2183. DOI: 10.1001/archinte.167.20.1017417.
- [17] Blatteis CM. Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111 (1): 194–223. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.013.
- [18] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (25): 1978–1988. DOI: 10.1056/NEJMra011089.
- [19] 王胜云, 陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 97–101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.004. Wang SY, Chen DC. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (2): 97–101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.004.
- [20] 庞伟, 张晓伟. 降钙素原、内毒素检测和 G 试验在 ICU 感染性发热患者监测中的临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (3): 133–137. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.002. Pang W, Zhang XW. Clinical significance of detection of procalcitonin and endotoxin as well as G test in infectious fever patients in ICU monitoring [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (3): 133–137. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.002.
- [21] 潘志国, 邵玉, 耿焱, 等. 热打击对体外培养人血管内皮细胞骨架及细胞周期的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (8): 639–642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.004. Pan ZG, Shao Y, Geng Y, et al. The effect of heat stress on the cytoskeleton and cell cycle of human umbilical vein endothelial cell in vitro [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (8): 639–642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.004.
- [22] 叶君, 莫伟明, 陈燕, 等. 热射病患者各器官功能指标实验室检测结果分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (8): 658–661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.008. Ye J, Mo WM, Yan C, et al. An analysis of laboratory results of parameters of organ function in patients with heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (8): 658–661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.008.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 曹才文, 何旋, 李莉, 等. 重症中暑早期肠黏膜屏障功能损害与全身炎症反应的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (4): 303–307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.003. Cao CW, He X, Li L, et al. The correlation analysis of intestinal mucosal barrier function damage with systemic inflammation reaction during severe heatstroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (4): 303–307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.003.
- [26] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.022. Xiao GZ, Su L. Changes of intestinal mucosal mechanical barrier function during heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (9): 568–570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.022.
- [27] 杨胜, 张冬惠, 王绍谦, 等. 连续性血液净化技术救治重症药物疹患者临床研究 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12 (1): 33–36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2013.01.009. Yang S, Zhang DH, Wang SQ, et al. Clinical study on continuous blood purification in the treatment of severe drug eruption [J]. *Chin J Blood Purif*, 2013, 12 (1): 33–36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2013.01.009.
- [28] 茅尧生, 李智鑫, 吕铁. 高容量血液滤过对严重脓毒症患者微小 RNA-146a 及炎症介质的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (4): 277–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.017. Mao YS, Li ZX, Lyu T. Effect of high volume hemofiltration on RNA-146a and inflammatory mediators in patients with severe sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (4): 277–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.017.

(收稿日期: 2016-10-14)