

热射病致器官损伤的研究进展及治疗现状

李林煜

资阳市人民医院 四川 资阳 641300

【摘要】：热射病是一种致命性的疾病，它属于重度中暑的范畴，重度中暑可以分为热射病、热衰竭，还有热痉挛三种类型。作为一种较为严重的热应激形式，热射病是指身体的体温调节功能不平衡，体内温度超过40度的疾病，导致谵妄，癫痫发作，昏迷和其他中枢神经系统疾病以及不同程度的多器官损伤，这种疾病的死亡率很高。本文主要阐述了热射病的发病机制以及致器官损伤的研究进展与治疗现状，旨在为热射病的早期诊断和治疗、多器官损伤保护和临床治疗提供一定的参考。

【关键词】：热射病；器官损伤；治疗进展

DOI:10.12417/2705-098X.23.12.002

Research progress and treatment status of organ damage caused by heat stroke

Linyu Li

Ziyang People's Hospital Sichuan Ziyang 641300

Abstract: Heat stroke is a fatal disease, which belongs to the category of severe heat stroke. Severe heat stroke can be divided into three types: heat stroke, heat exhaustion and heat cramp. As a more severe form of heat stress, heat stroke refers to an imbalance in the body's thermoregulation function and an internal temperature of more than 40 degrees, resulting in delirium, seizures, coma, and other central nervous system diseases as well as varying degrees of multi-organ damage. This disease has a high mortality rate. This article mainly describes the pathogenesis of heat stroke and the research progress and treatment status of organ damage caused by heat stroke, aiming to provide some reference for the early diagnosis and treatment, multi-organ damage protection and clinical treatment of heat stroke.

Keywords: heat stroke; Organ damage; Advances in treatment

近年来，随着全球环境的不断变化，夏季热浪和热浪的发生率逐年上升。工作引起的热射病是一种影响露天工人的严重疾病，主要表现为意识障碍，横纹肌溶解，弥漫性血管内凝血和高强度体力活动引起的多器官急性功能障碍。目前已知，在压力条件下的直接热损伤和炎症因子、氧化应激反应、细胞死亡和其他方式都有助于热射病的致病性^[1]。了解热射病的发病机制，掌握热射病时多系统和有机功能引起的损伤的变化特征和规则，将有助于预防和治疗疾病。本文回顾了由热射病引起的各种系统损伤的研究进展和临床治疗状况，虽然参考资料中的数据主要基于动物模型，但这与临床转化有很大的潜在关系。回顾热射病的发病机制、特点和相关机制，以便为热射病的早期诊断和治疗、多器官损伤保护和临床治疗提供参考。

1 热射病

1.1 中暑

中暑是指由热损伤引起的疾病，其主要表现是中枢神经系统和心血管功能障碍，这是由于水和电解质的过度损失以及高温环境中热量不散失引起的。

1.2 热射病

热射病对身体有广泛的损害，涉及许多器官系统，导致功能和形态变化。如果没有适当和及时的治疗，死亡率很高。热射病通常伴有多个器官功能障碍，包括大脑、心脏、肝脏、肾

脏、肌肉等。热射病是最严重的一种重度中暑，它主要是由于在高温的环境当中引起，人体的体温调节中枢出现了障碍，汗腺功能衰竭，引起体内热量大量蓄积，引起体温急剧升高，引起人体的神经系统，还有其它的一些系统器官受损所致。劳力性热射病多见于体质相对比较好，年轻人比较多见，它的机理主要是在高温的环境当中，内源性的产热过多所致。热射病为机体在高温和长时间热辐射作用下，发生体温调节功能丧失，继而出现的多脏器功能损害、水电质紊乱的临床综合征总称，其典型表现如下：

(1) 先兆临床表现：可出现头晕、恶心、呕吐、口渴、乏力、注意力不集中，若此时未及时治疗，将出现热射病；

(2) 初期临床表现：比如热衰竭、热痉挛等，热痉挛则会出现四肢、腹背部肌肉痉挛，以及肠道痉挛等，此时可出现肢体抽搐、肌肉疼痛，特别以小腿的腓肠肌疼痛为主，而肠痉挛则会出现腹痛、恶心、呕吐，甚至腹泻表现；

(3) 严重阶段临床表现：会出现高热、无汗，体温 $>40^{\circ}\text{C}$ ，同时出现昏迷等意识障碍。

2 损伤机制

2.1 直接热损伤

机体主要通过皮肤散发热量，当外界温度过高时，会直接损伤皮肤，体内温度升高。体温的急剧升高在短时间内增加了

细胞化学反应的速度,导致代谢紊乱,能量代谢紊乱和代谢物积累也会导致细胞损伤。在分子水平上,当细胞核体温达到43~45度时,热激蛋白(HSP)失去其保护功能,不能阻止变性蛋白不可逆的聚集,从而改变蛋白质的内部稳态。在细胞水平上,蛋白质的退化导致细胞结构的变化,对细胞膜,细胞器官和细胞核的损害,以及对大面积细胞和器官的损害最终导致器官衰竭。热应激导致活性氧物种的产生和线粒体细胞的凋亡[2]。

2.2 炎症反应和氧化应激反应及凋亡因子

热损伤不仅直接对组织和细胞造成损害,而且还会引起内部环境的变化,从而加剧由于炎症反应,氧化应激反应和激活细胞和器官的损害,从而导致器官衰竭和不可逆转的损害。研究表明,白细胞介素(IL)-1毫克、肿瘤坏死因子(TNF-β)和丙二醛的水平在热射病大鼠中增加。此外,尿素氮、肌酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶的血浆水平因细胞缺血损伤和器官功能障碍而增加,进一步加剧了组织和器官损伤的程度。热射病可以激活高流动性组蛋白-1依赖性炎症细胞,从而激活串行半胱氨酸细胞因子,并且激活的炎症因子如IL-1微克将继续加剧细胞损伤。在光学显微镜下,海马水肿、细胞死亡率、丙二醛、一氧化氮合成酶和活性氧物种增加,而超氧化物歧化酶减少,全身炎症反应增加。在热射病大鼠血清中的水平进行了TNF-α、IL-1β和白细胞介素-6通过酶的免疫吸收试验评估,并通过三磷酸脱氧核糖转移酶的终端赤字检测到主动脉内皮细胞细胞的数量,发现了细胞水平的显著上升[3]。

3 热射病致各系统损伤的研究

3.1 心血管系统

心血管系统被认为是第一个受到热射病影响的系统。由于大量出汗和水供应不足,心脏负荷减少,心脏流量减少,输送到皮肤和血管的血流量减少,这会影响身体的热量消散。高烧可导致心肌细胞的退化和坏死,导致心肌收缩能力减弱和心肌激发增加。替普瑞酮是热激蛋白70(HSP70)的安全诱导剂,通常用于临床溃烂的治疗。在小鼠用茶氨酸预处理后,热激蛋白70(HSP70)在热阻尼应激条件下过度表达,这抑制了热射病诱导的心肌细胞细胞的细亡。有人建议,茶氨酸有潜力应用于预防和治疗由热射病应激引起的心血管疾病,基于对其机制的深入研究。血管紧张素iii受体抗体华沙坦显著增加超氧化物歧化酶(SOD)的表达,并抑制心肌细胞的细胞死亡。为了增加α-b晶体的表达,这是一种针对心肌缺血和心肌损伤的心肌保护蛋白,使用全身冷疗法。同时,全身冷疗恢复相应的生理水平的蛋白质27(HSP27),蛋白质20(HSP20),腺素磷酸化纤维素转移酶(aprtase)和细胞色素c氧化酶1(MTCO1)[4]。

3.2 神经系统

研究发现,动物被预处理与神经源性氮氧化物合成酶(nno)7-硝基苯甲酰(7-Ni)热射病之前,已经发现高烧、颅内高血压,一氧化氮神经发生合酶依赖于n。HS模型动物中热应激诱导的谷氨酸、甘油、过量血清肿瘤坏死因子和下丘脑神经元损伤评分显著降低,低血压、脑灌注和低氧减轻,动物生存时间明显延长。

3.3 呼吸系统

急性呼吸衰竭综合征(ARDS)通常由高烧,不受控制的全身炎症反应和弥漫性血管内凝血(CID)引起的肺内皮血管损伤引起。急性肺炎和热射病引起的肺损伤是冷疗脑灌注的治疗目标之一。另有研究报告表明,患有热射病的狗在发病后12天出现自发性肺气肿并发症。胸部CT发现双侧肺动脉多发性肺巩固,特别是在肺外围,病理检查证实它是绿脓杆菌感染的坏死性肺炎。然而,这一发现的研究样本量较小,这需要通过大规模研究进一步证实。

3.4 血液系统

临床和实验观察证实,由热射病引起的多器官功能障碍综合征(MDS)与全身炎症反应综合征(SIRS)和DIC密切相关。蛋白C系统与蛋白C抑制剂和血栓调节蛋白一起,可以灭活凝血因子VIIIa,纤溶酶原激活剂抑制劑和其他物质,并阻止正常血管内皮中凝血反应的发生。延长活化部分血小板(APTT)时间和血清中凝血酶原(PT)时间减少,D-二聚体含量的增加减少,血小板数量减少和C蛋白含量增加,血清中ALT,AST,肌动蛋白(Cr)和血尿素氮(BUN)的增加在用活性C蛋白或高压氧治疗后显著下降。研究认为,治疗活性蛋白C或高压氧可以缩短血液的超凝期,并在同等程度上减少对肝脏、肾脏等器官的损害,两者的结合效果明显优于单次使用。微循环损伤,血栓形成,炎症反应和细胞死亡在热射病造成的损害中起重要作用。

3.5 消化系统

3.5.1 肝脏

肝损伤是热射病的常见并发症,也是此类疾病患者死亡的主要原因之一。热射病引起的肝损伤的主要分子生物学机制是炎症激活白细胞介素-1群集依赖性刺激和肝细胞焦亡。一些研究人员在热射病前用血栓调节蛋白预处理小鼠,发现在预处理后,肿瘤坏死因子-白蛋白(TNF-肌动蛋白)、白细胞介素-6(IL-6)和高流动性组蛋白(HMGB1)含量下降,血清ALT和AST含量明显下降,中性粒细胞在肝脏中的浸润明显减少,肝功能改善。该研究还发现了HMGB1和ALT。HMGB1在热射病小鼠的血浆和肝细胞质中的表达增加。用HMGB1抗体预处理后,血清ALT和AST水平降低,肝组织病理损伤减少,全身炎症反应改善。

3.5.2 肠

肠道屏障功能障碍发生在高热射病期间,肠道通透性的变化导致水通道蛋白的表达,这会破坏体内的水分平衡。大鼠的热射病模型有空腹损伤和细胞死亡。在不同时间对水通道素的上游或下游调节表明,在高烧的情况下,水或丙三醇的运输非常重要。肠道内毒素和致病细菌被认为是热射病发生和死亡的重要因素。HS 小鼠的肠道小肠上皮细胞减少、坏死和去角质。6-二磷酸(FBP)的肠道果糖表达减少,并且与小肠的病理变化密切相关。

4 临床治疗的现状

目前,热射病的治疗基于两个主要原则:早期诊断后的快速降温治疗和各类器官的功能支持。

4.1 降温治疗

热射病的急救措施主要包括降温、液体复苏、血液净化、药物治疗等。热射病本身是由于在高温、高湿的环境下引起的体温调节中枢功能障碍,造成患者体内的热量散发障碍,所以需要降温处理。患有热射病的患者的预后取决于内部体温的峰值和高烧的持续时间。立即全身降温可以大大提高患者的存活率。根据散热原理,降温主要包括以下几种方法。

(1) 体外降温。浸泡降温方法:该方法包括将患者浸泡在冷水或冰水中,并根据具体情况谨慎用于老年和虚弱的患者。冰袋降温方法:将冰袋放置在患者的腋窝、腹股沟和颈部大血管处,通过降低该部位的血液温度,从而降低体温;快速蒸发降温方法:用医用乙醇或自来水清洁患者的皮肤,加速气流,可以加快降温速度。

(2) 侵入性降温方式:用生理冰溶液进行胃肠灌溉,用冷盐溶液进行腹腔、灌胃、膀胱冲洗,水泡灌溉等。

(3) 药物降温:氯丙霉素用于促进物理降温,治疗期间应仔细观察血压的变化。当血压下降时,应根据下降速度减慢或暂停药物使用。在降温同时需积极补液治疗,若患者意识清楚,可口服大量含盐分饮料。若意识已经出现障碍,发生昏迷,需经静脉进行液体补充。

4.2 器官功能支持治疗

除补液和降温外,还需给予支持治疗,维持水电解质平衡,纠正酸碱失衡,同时给予降低颅内压、脱水,防止脑水肿。

(1) 早期快速扩容,抗休克,纠正电解质紊乱和酸碱失

衡,液体置换速度不应太快,适当剂量,避免增加心脏负荷和诱发心力衰竭;输液补液以保证患者有足够的血容量和血压,因为患者在高温环境持续时间过长,会出现大量的脱水和电解质紊乱。

(2) 凝血功能障碍,补充凝血基底的基础上,早期给药低剂量肝素或低分子量肝素;

(3) 使用冰帽和脱水治疗,降低颅内压,保护脑组织;

(4) 不要堵塞患者的呼吸道,给予氧气治疗。如果呼吸功能不足,及时提供呼吸机,以方便患者呼吸;

(5) 使用保护肝脏的药物来保护肝功能,必要时可以借助于血浆交换或吸附治疗高胆红素血症;

(6) 对肾功能衰竭患者进行早期血液净化和持续血液滤过治疗;

(7) 用抗炎药治疗全身性炎症反应;

(8) 早期营养支持治疗;

(9) 康复后治疗。促进伴生循环和修复患病血管,改善脑代谢,恢复脑功能。

4.3 透析治疗

血液透析的主要作用就是清除储存在体内各种毒物 and 有害的成分。热射病导致的心功能衰竭,短期内体内的水分较多,此时进行单纯的超滤,短期内把体内的水分清除出去,能够达到缓解心功能的作用,能够使心功能迅速得到恢复。同时,早期血液净化具有多模式、多靶点作用,能够进行有效的物理降温,清除大量炎性介质,减轻 SIRS 反应程度,进而缩短病程;血液透析能够有效清除肌红蛋白以及有害物质等,调节机体电解质与酸碱平衡,使得机体很快达到新的内环境平衡。

5 结语

热射病分为典型的热射病和劳累型的热射病两种,根据情况可以看出,热带来的损伤引起整个机体致命性的疾病,高强度的运动中热射病的发病率和致死率要高于心血管意外。正是因为热射病现在引起医学界越来越重视,所以现在对热射病也有了进一步的认识。在高温户外工作、人口老龄化、全球变暖等因素的影响下,热射病的发病率不断上升,死亡率达到10%-50%。减少热射病对心血管系统的损害和改善心功能是提高热射病治疗速度和预后的重要措施,对具有良好治疗效果的药物的研究和探索将成为热点和难点。

参考文献:

- [1] 岳栋,倪军,张静.热射病肝脏组织损伤的发生机制及研究进展[J].中华灾害救援医学,2022,10(06):330-333.
- [2] 胡玲玲.热射病猪血管损伤的病理变化特点及细胞间黏附分子-1 表达的研究[D].新乡医学院,2022.
- [3] 王玲,金红旭,郭俊峰,葛凤,孙香蕾,吴广昊,王蓓蓓,高燕.热射病临床研究进展[J].创伤与急危重病医学,2022,10(02):81-82.
- [4] 易昱昊,陈峰,赵贵锋.热射病相关肺损伤机制及治疗研究进展[J].中华灾害救援医学,2022,10(02):102-106.