

热射病

林晓静¹ 邹飞² 罗炳德²

¹南方医科大学研究生队 (广州, 510515)

²南方医科大学热卫系 (广州, 510515)

摘要 热射病为致命性中暑, 主要临床表现为高体核温度及中枢神经系统异常。热射病的死亡率随着全球气候变暖及热浪袭击频率和强度的逐年增加而上升。近年研究表明, 热射病与体温调节中枢功能紊乱、急性期反应加重、热休克蛋白表达异常有关。从细胞与分子水平认识热应激反应将会为研究免疫调节机制及预防干预措施提供新的思路, 从而减少热射病导致的多器官损伤。

关键词 热射病 体温调节 急性期反应 热休克蛋白

热射病为致命性中暑, 主要临床表现为高体核温度 (40℃~47℃)、皮肤干热及中枢神经系统异常, 如注意力不集中、记忆减退、谵妄、惊厥、昏迷等, 重症患者可出现多器官功能障碍综合征 (MODS)^[1]。流行病学资料显示, 夏季热浪 (气温>32.2℃, 持续时间≥3 d) 袭击期间, 美国城市居民热射病发病率为 17.6/10 万~26.5/10 万人, 而地处热带、亚热带的沙特阿拉伯, 居民热射病的发病率可高达 250/10 万人; 2003 年欧洲热应激相关的高病死率也反映出高温气候对公共健康的灾害性影响^[1-3]。随着全球气候变暖及热浪袭击频率和强度的逐年增加^[4], 积极预备应对突发热损伤事件具有重要意义。

1 体温调节与热损伤

机体在中枢神经系统和内分泌的调控下, 通过心血管系统、皮肤、汗腺和内脏等组织器官的协同作用, 维持着产热和散热体温调节的动态平衡。在热应激或运动等状态下, 体温小幅度升高 (<1℃) 即可刺激皮肤温热感受器或中枢温热感受器兴奋散热中枢, 机体可通过增强皮肤交感舒血管系统活性等机制使血液向外周分布、皮肤血流量增

加 (可达 6~8 L/min)^[1,5]、汗腺分泌增多, 以促进散热、保持正常体温。出汗蒸发为热环境下机体散热的主要途径, 汗液蒸发产生的温度梯度与机体散热效果密切相关。汗液蒸发作用受气温 (Ta)、气湿 (Tw)、气流 (V) 等因素影响, 其中相对湿度 (RH) 的高低尤为重要。蒸发 1.7 ml 汗液可以散热 4.19 kJ, 干燥环境中, 汗液蒸发充分, 散热均值可达 2 512.08 kJ/h^[1]。如果相对湿度过高, 露点温度升高, 汗液分泌量大于蒸发量, 机体失水多但起不到应有的蒸发散热作用 (无效性汗分泌), 可能造成热蓄积和体温调节紧张。

机体热负荷如果超过机体散热能力, 可以直接损伤体温调节中枢, 导致体温调节功能失调及休克。热射病的病死率约为 50%, 7%~14% 的幸存者罹患永久性中枢神经系统损伤, 与体温升高持续时间、程度、速率及局部循环改变直接相关^[1-3]。高温的细胞毒性作用可引起广泛的细胞变性、坏死和出血, 以脑组织损伤最为严重。对热射病大鼠行冰生理盐水液体复苏, 经股静脉输液组与经颈静脉逆行输液组疗效相比, 颈静脉逆行给药组动物热射病后存活时间显著长于对照组; 对离体兔颈动脉加热可诱导血管平滑肌

收缩,收缩程度与加热温度存在比例关系,说明热应激下脑组织温度过高、脑组织低灌注可能为热射病致病因素^[6]。体温调节下循环动力学的相应改变对维持正常体温具有重要意义。皮肤交感舒血管/交感缩血管系统功能失调(如绝经期妇女、II型糖尿病患者等),或皮肤血管的压力感受性反射调节功能失调,或体温升高而代偿性心输出量增加受限(如水电代谢紊乱、心血管疾病或药物等因素影响),均可能导致热应激或强体力活动个体(内源性产热过多)体温调节功能紊乱,机体耐热性降低,使热应激发展为热射病^[5]。体内热蓄积使心输出量与每分钟通气量增加、外周血管床扩张、内脏灌注减少,可能造成机体急性病理改变,如脱水、循环衰竭、低氧血症、肠内细菌易位等。脱水为劳力性热射病最常见的致病因素^[8,9],强体力活动状态下每脱水1%体质量即可使体核温度上升 $0.15\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 0.20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。顽固性低氧血症、突发循环衰竭往往是导致全身炎症反应综合征(SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、严重全身感染(合并器官功能障碍的全身感染^[10])迅速发展到多器官功能障碍综合征和死亡的关键^[11]。肠道等内脏组织器官处于缺血缺氧状态,刺激氧自由基等炎症介质释放,可诱发、参与、加重炎症反应与粘膜损伤^[12]。因此,体温升高、代谢亢进、大量排汗情况下应及时补液,并避免或减少暴露于高温高湿环境,以保持水、电解质平衡和机体充分排汗蒸发,维持正常的体温调节和血液循环等生理功能。

2 热习服

热刺激反复作用能够使机体对热应激的适应能力增强,即热习服,表现为心血管系统对高温的代偿能力增强,强体力活动对心率、血压、体核温度影响减少,心输出量增加;肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性增加,通过降低代谢产热、调节水电平

衡等机制提高机体热习服能力;血浆容量扩大,血液稀释迅速、显著,避免高温运动引发的低血钾等水、电解质紊乱;汗液分泌增多而含钠量减少、汗液表面张力减小、汗液分布均匀,有效蒸发率提高;促进循环血量调整,重建体液正常分布;肾小球滤过率增加,抗强体力活动导致的横纹肌溶解能力增强;皮温下降幅度显著低于体核温度下降幅度,热梯度增大,利于散热等。热习服时机体糖元合成增加、糖异生与糖酵解率降低,能量消耗减少、储蓄增加,产热降低。热习服还可以通过脂肪代谢及线粒体氧化磷酸化等途径使代谢产热降低,从而发挥保护机体作用。

3 细胞因子

细胞因子(CK)与热射病的发病机制密切相关^[1,13,14]。热应激下机体合成、分泌CK增多,在介导和调节热应激相关的炎症反应、组织损伤与修复等过程中发挥重要作用。其中抗炎性CK如白细胞介素(IL)-4、IL-10、肿瘤坏死因子可溶性受体等,能够缓解发热及白细胞计数增多症状,刺激下丘脑-垂体-肾上腺系统,活化白细胞与血管内皮细胞,从而防御组织损伤、促进修复。热应激下IL-6具有多向性生物效能,可通过控制促炎细胞因子水平等机制缓解局部及全身炎症反应,促进急性期反应蛋白的肝细胞合成,从而抑制蛋白水解酶对组织的过度损伤,增强机体抗感染、抗出血、抗损伤能力。热应激反应同时刺激机体巨噬细胞等炎症细胞释放促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 等,并进一步刺激和激活巨噬细胞、粒细胞、淋巴细胞和内皮细胞,释放大量炎性介质,大于内源性抗炎介质的抵消作用,形成炎症介质介导的级联放大反应,导致全身炎症反应综合征甚至多器官功能障碍综合征^[9]。对劳力性热射病(EXHS)患者CK及趋化性细胞因子的研

究显示, 前炎症细胞因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等)、辅助性 T 细胞 (TH) TH1 的 CK (INF- γ 、IL-2R 等)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP)-1、RANTES 在劳力性热射病急性期均显著增加。CK 或简化急性生理学评分 (SAPS) 的水平与高热程度无相关性, 但 IL-6、INF- γ 、IL-2R、MCP-1 等水平与 SAPS 正相关, 可作为评估急性期劳力性热射病疾病严重程度的参考指标^[13]。机体对强体力活动的急性期反应中, 肌细胞 (而不是单核细胞) 中 IL-6 基因表达水平上调, 可能暗示着炎症初始触发范围的局限性。热射病全身炎症反应的扩散和失控与全身感染反应的发生发展有很多相似之处^[10]。CK 还可以作用于体温调节系统, 使调定点上移, 改变血管紧张度, 引起急性高血压等反应。

4 内毒素 (LPS)

热应激下肠道血管通透性增加, 毒素和细菌易位入血, 肠道可能成为炎症、热射病及多器官功能障碍综合征发生发展的动力器官。对灵长类动物 (猴) 的研究显示, 高温高湿 (Ta: 41 $^{\circ}$ C, RH: 100%) 环境下体核温度被动性升高到 40 $^{\circ}$ C, 内毒素即可从肠道入血, 血浆内毒素浓度与体核温度呈正相关, 体核温度 43 $^{\circ}$ C 时内毒素浓度达到最高值, 而心率、血压急剧下降, 迅速出现循环衰竭。同类动物诱导内毒素血症, 热应激时抗内毒素抗体预处理组血浆内毒素浓度显著低于对照组, 而存活时间显著延长, 提示热应激下内毒素血症与突发循环衰竭密切相关^[15, 16]。而降低内毒素血症大鼠体核温度 (18 $^{\circ}$ C~27 $^{\circ}$ C) 能够抑制肺泡巨噬细胞释放炎症介质, 诱导抗炎性介质释放, 激活 NF- κ B, 避免炎症介质介导的级联放大反应^[17-20]。

5 内皮细胞损伤与凝血功能障碍

高温可以导致内皮细胞的损伤并发生

DIC^[21, 22]。血管内皮对保持正常血管弹性及通透性、调控白细胞运动、维持促凝与抗凝的平衡具有重要作用。热射病患者血液遗传性假性血友病因子抗原、一氧化氮代谢产物、可溶性 E-选择素等水平升高, 提示高温可导致血管内凝血, 增强血管通透性, 增加粘附分子在细胞表面的表达及其可溶形态的脱落^[23]。

热射病的发病过程与凝血系统的激活相一致: 内毒素、TNF- α 、IL-1 等使内皮细胞和单核细胞大量表达组织因子, 激活外源性凝血途径, 凝血酶合成增多; 内源性抗凝物质蛋白 C (PC)、蛋白 S、抗凝血酶 III (AT-III) 水平显著下降, 出现凝血酶-抗凝血酶复合物、可溶性纤维蛋白单体, 使血管内壁抗凝调控紊乱、机体处于促凝状态; 激活的凝血系统与炎症反应通过多环节相互作用, 促炎性细胞因子能够抑制内皮细胞蛋白 C 受体和凝血酶调节蛋白的表达, 抑制抗凝的蛋白 C 途径。热应激可导致纤溶亢进, 表现为 D-二聚体水平升高而纤溶酶原水平降低。将体核温度降至正常范围能够抑制纤溶, 但是不能抑制凝血系统的激活及进一步的促凝反应, 与全身感染的凝血-抗凝-纤溶异常模式相似^[24]。

6 热休克反应

细胞热应激反应能够合成或增加合成热休克蛋白 (或称应激蛋白)。热应激引起蛋白质结构损伤, 暴露出与热休克蛋白结合位点, 热休克蛋白与受损蛋白结合释放游离的热休克转录因子 (HSF), 启动热休克蛋白的转录合成, 增多的热休克蛋白可以帮助蛋白质正确折叠、移位、维持和降解, 促进受损蛋白质的修复和移除, 避免细胞遭受高温、缺血缺氧、内毒素、炎症细胞因子等的破坏。基因转录或特异性抗体水平会阻断热休克蛋白的合成, 使细胞的耐热性降低而敏感程度升高。内毒素可介导热应激处理组及

无热应激组 (对照组) 小鼠产生炎症反应, 但热应激处理组内毒素血症小鼠的痊愈时间显著快于对照组, 说明热休克蛋白可能提高小鼠对内毒素的耐受性及痊愈速度^[25]。热应激小鼠通过合成热休克蛋白 90 等机制缓解内毒素造成的血管通透性改变, 并能够抑制炎症介质 TNF- α 的释放^[26]。高龄、无热习服、遗传多形性等因素可能导致热休克蛋白表达异常或水平降低, 易使热应激发展为热射病^[1-5,8]。

参考文献

- 1 Bouchama A et al N Engl J Med, 2002, 346: 1978- 1988
- 2 Bouchama A Intensive Care Med, 2004, 30 (1): 1
- 3 McGeehin MA et al Environ Health Perspect, 2001, 109 (1 2s): 185- 189
- 4 Meehl GA et al Science, 2004, 305 (5686): 994- 997
- 5 Charkoudian N. Mayo Clin Proc, 2003, 78 (5): 603- 612
- 6 Mustafa S et al J Appl Physio, 2004, 96: 1875 - 1878
- 7 Wen YS et al Crit Care Med, 2003, 31: 2641 - 2645
- 8 Coris EE et al Sports Med, 2004, 34 (1): 9- 16
- 9 Rav-Acha M et al Am J Med Sci, 2004, 328 (2): 84- 87
- 10 Abraham E et al Crit Care Med, 2000, 28 (1): 232- 235

- 11 Beal AL et al JAMA, 1994, 271: 226- 233
- 12 Lambert GP et al J Appl Physio, 2002, 92: 1750- 1761
- 13 Lu KC et al Crit Care Med, 2004, 32: 399- 403
- 14 Sonna LA et al J Appl Physio, 2002, 92: 2208 - 2220
- 15 Gathiram P et al Circ Shock, 1988, 25: 223 - 230
- 16 Gathiram P et al Circ Shock, 1987, 23 (3): 157- 164
- 17 Lim CM et al Intensive Care Med, 2004; 30 (8): 1638- 1644
- 18 Lim CM et al Intensive Care Med, 2003, 29 (3): 453- 459
- 19 Sonna LA et al J Appl Physio, 2002, 92: 1725 - 1742
- 20 Scumpia PO et al Chest, 2004, 125: 1483- 1491
- 21 Chao TC et al Pathology, 1981, 13: 145 - 156
- 22 El-Kassimi FA et al Chest, 1986, 90: 571- 574
- 23 Bouchama A et al Crit Care Med, 1996, 24: 1173- 1178
- 24 Bouchama A et al Thromb Haemost, 1996, 76: 909- 915
- 25 Paidas CN et al Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002, 282: R1374- R1381
- 26 Kregel KC J Appl Physio, 2002, 92: 2177- 2186

(收稿: 2004-12-20)