· 研究报告 ·

# 重症中暑合并横纹肌溶解综合征患者 3 种炎症介质的初步分析

苏磊 孟繁胜 刘志锋 唐柚青 潘志国

【关键词】 中暑,重症; 横纹肌溶解综合征; 炎症介质; 肿瘤坏死因子-α; 白细胞介素

以往认为中暑是剧烈活动或暴露于高热环境下时机体的热调节适应、急性期反应和热休克反应。最近有人提出中暑是继发于热损伤后全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症(sepsis)引发的多器官功能障碍综合征(MODS)[1]。本课题组前期进行的中暑流行病学调查中发现,重症中暑患者可合并横纹肌溶解综合征(RML)。本研究中通过检测重症中暑患者发病初期血清中炎症介质水平,分析重症中暑与脓毒症的关系。

## 1 资料与方法

**1.1** 病例:选择 2006 年 8 月—2008 年 8 月本院收治诊断为重症中暑合并 RML 患者 8 例;以同期急诊科收治的 23 例轻症中暑患者及 30 例住重症加强治疗病房(ICU)、无器官功能衰竭的脓毒症患者作为对照。中暑诊断采用叶任高主编的《内科学》教材中的标准[2];RML 诊断采用血浆肌酸激酶(CK)作为参考标准[3];脓毒症诊断标准为 SIRS+感染证据(感染灶或细菌学检查);SIRS 诊断采用 1992 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)标准[4],并以全身性感染标志物前降钙素(PCT)>2 μg/L 为确诊条件之一。

**1.2** 检测指标及方法

**1.2.1** 酶学检测:血清 CK、肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量检测:按常规方法。

**1.2.2** 血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-1β 含量检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA)。患者入组当日和 7 d(或者死亡时)分别采外周血 5 ml,1 000×$g$ 离心 15 min,分离血清,-20 ℃冰箱保存。ELISA 试剂盒购自广州威佳生物公司。

**1.3** 统计学方法:用 SPSS 15.0 软件,检测指标以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,$t$ 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(05000139)

作者单位:510010 广东广州,广州军区广州总医院 ICU

作者简介:苏磊(1960-),男(汉族),吉林省人,医学博士,硕士生导师,主任医师,Email:slei_icu@163.com。

表 1 各组患者一般资料比较

| 组别 | 例数 | 性别(例) | | 年龄 | ICU 住院天数 | 28 d 病死率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 男 | 女 | ($\bar{x}\pm s$,岁) | ($\bar{x}\pm s$,d) | [%(例)] |
| 轻症中暑组 | 23 | 23 | 0 | 35.6±10.4 | 10± 5 | 0 (0) |
| 脓毒症组 | 30 | 19 | 11 | 45.8±17.5 | 24±14 | 13.3(4) |
| 重症中暑合并 RML 组 | 8 | 8 | 0 | 25.4± 6.7 | 20±11 | 25.0(2) |

表 2 各组患者血清 CK、CK-MB 含量及其比值比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | CK(U/L) | CK-MB(U/L) | CK/CK-MB 比值 |
|---|---|---|---|---|
| 轻症中暑组 | 23 | 98± 27 | 9± 5 | 10.1± 0.8 |
| 脓毒症组 | 30 | 104± 34 | 8± 4 | 9.4± 1.4 |
| 重症中暑合并 RML 组 | 8 | 13 157±204$^{ab}$ | 169±40$^{ab}$ | 77.8±19.7$^{ab}$ |

注:与轻症中暑组比较,$^aP<0.05$;与脓毒症组比较,$^bP<0.05$

表 3 各组患者血清 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 含量比较($\bar{x}\pm s$) ng/L

| 组别 | 例数 | TNF-α | | IL-6 | | IL-1β | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 d | 7 d | 1 d | 7 d | 1 d | 7 d |
| 轻症中暑组 | 23 | 32±13 | 36±13 | 47±17 | 14± 5$^c$ | 86±11 | 54± 9$^c$ |
| 脓毒症组 | 30 | 33±14 | 28±12 | 261±34$^a$ | 217±49$^{ac}$ | 254±36$^a$ | 201±41$^{ac}$ |
| 重症中暑合并 RML 组 | 8 | 39±16 | 34±25 | 354±43$^{ab}$ | 287±31$^{abc}$ | 514±67$^{ab}$ | 514±67$^{abc}$ |

注:与轻症中暑组比较,$^aP<0.05$;与脓毒症组比较,$^bP<0.05$;与本组 1 d 比较,$^cP<0.05$

## 2 结 果

**2.1** 一般资料(表 1):3 组患者性别、年龄、ICU 住院天数及病死率比较差异无统计学意义($P$ 均>0.05),有可比性。

**2.2** 3 组血清 CK、CK-MB 含量比较(表 2):重症中暑合并 RML 组 CK、CK-MB 及两者比值均高于轻症中暑组及脓毒症组,差异均有统计学意义($P$ 均<0.05),轻症中暑组与脓毒症组间比较差异均无统计学意义($P$ 均>0.05)。

**2.3** 3 组血清 TNF-α 含量比较(表 3):患者入组 1 d 时重症中暑合并 RML 组 TNF-α 含量较轻症中暑组及脓毒症组稍有升高,但差异无统计学意义($P$ 均>0.05);轻症中暑组和脓毒症组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。7 d 时 3 组血清 TNF-α 含量比较差异仍无统计学意义($P$ 均>0.05)。

**2.4** 3 组血清 IL-6 含量比较(表 3):患者入组 1 d 和 7 d 脓毒症组和重症中暑合并 RML 组血清 IL-6 含量较轻症中暑组明显增加,重症中暑合并 RML 组较脓毒症组也明显增加,且 3 组 7 d IL-6 含量均较 1 d 显著降低($P$ 均<0.05)。

**2.5** 3 组血清 IL-1β 含量比较(表 3):脓毒症组和重症中暑合并 RML 组血清 IL-1β 含量较轻症中暑组明显升高,且重症中暑合并 RML 组较脓毒症组增加明显,且 3 组入组 7 d 较 1 d 时显著降低($P$ 均<0.05)。

## 3 讨 论

RML 是指各种因素影响横纹肌细胞膜、膜通道及其能量供应的多种遗传性或获得性疾病导致的横纹肌损伤。发生 RML 时细胞膜完整性改变,细胞内容物漏出,包括肌红蛋白(Mb)、肌酸磷酸激酶(CPK)、离子和小分子毒性物质等。自从 1881 年 Fleche 首先报道了由于压迫肌肉所致的创伤性 RML 以来,20 世纪 70 年代以后文献又相继报道了由卒中、中毒及感染等非创伤病因所致的横纹肌溶解。

万方数据

中暑可以导致 RML[5]，我们以前所进行的流行病学调查结果提示，中暑合并 RML 的发生率为 8.5%[6]，由于早期对 RML 诊断的重要性认识不足，临床上实际发生率可能更高。中暑合并 RML 的发生机制仍不十分清楚，可能与高热直接导致细胞膜和(或)细胞膜内结构的破坏、钠-钾泵的失调以及钙超载等有关。机体一旦发生横纹肌溶解就会释放出大量粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)，同时活化细胞内磷脂酶 $A_2$，致使内皮细胞损伤，表达大量黏附分子，释放炎症介质和趋化因子，多种途径逐级放大炎症反应，导致机体出现类似脓毒症的病理生理机制[7]。有研究发现，中暑患者血清中的 TNF-α、IL-1 和内毒素浓度均比正常组明显增加，三者含量变化与温度无明显相关性，降温后仍高于正常组[8]。

我们检测重症中暑合并 RML 患者血清中的炎症介质水平，并以脓毒症及轻症中暑患者作对照，发现重症中暑合并 RML 患者入 ICU 当日 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 均明显升高，尤以 IL-6、IL-1β 更为明显，且明显高于脓毒症组，并且这两种炎症介质在 7 d 时仍升高明显，该组部分患者在给予降温等关键治疗后仍出现 MODS，且 28 d 病死率达 25.0%，提示横纹肌溶解后炎症介质改变可能在重症中暑导致 MODS 的过程中起作用。Lu 等[9]研究也发现，中暑患者血清中 IL-1β、IL-6 显著增加。由于细胞因子受体可调节血清中细胞因子活性，进一步研究可溶性肿瘤坏死因子受体 60 和受体 80(sTNFR60，sTNFR80)和 IL-6 受体(sIL-6R)在中暑中的变化发现，sTNFR60含量在热应激时明显增加；sTNFR80含量反而减少、而在中暑中是增加的；sIL-6R 含量在热应激和中暑中的变化与 sTNFR80 恰好相反。

值得注意的是，本组 8 例非创伤性 RML 患者中仅有 1 例血清 CK 含量超过 20 000 U/L，提示横纹肌细胞损伤的程度多数较轻，可能是该类患者的特征之一。由于病例数偏少，尚不能确定 CK 水平是否能区别两类不同原因造成的 RML，需要进一步扩大样本量分析两者之间的差别。

**参考文献**


[1] Leon LR, Blaha MD, DuBose DA. Time course of cytokine, corticosterone, and tissue injury responses in mice during heat strain recovery[J]. J Appl Physiol, 2006, 100(4): 1400-1409.

[2] 叶任高. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：944-947.

[3] 苏磊，孟繁甦. 横纹肌溶解的病理生理及诊治[J]. 中华急诊医学杂志，2007，16(11)：1231-1232.

[4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.

[5] Glazer JL. Management of heat stroke and heat exhaustion [J]. Am Fam Physician, 2005, 71(11): 2133-2140.

[6] 苏磊，郭振辉，钱洪津. 重症中暑住院病人流行病学调查与分析[J]. 解放军医学杂志，2006，31(9)：909-911.

[7] Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis[J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(2): 90-100.

[8] Bouchama A, Parhar RS, el-Yazigi A, et al. Endotoxemia and release of tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha in acute heatstroke[J]. J Appl Physiol, 1991, 70(6): 2640.

[9] Lu KC, Wang JY, Lin SH, et al. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke [J]. Crit Care Med, 2004, 32(2): 399-403.


(收稿日期：2008-09-23)
(本文编辑：李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 纤溶酶原激活物抑制实验性腹膜炎引起的脓肿形成

腹腔脓肿是引起腹腔脓毒症发生的源头，也是腹膜炎外科治疗期间和治疗后防治脓毒症的关键。荷兰科研人员研究了在抗生素治疗无效时，溶纤维蛋白疗法对继发性腹膜炎脓肿形成的影响。向雄性 Wistar 大鼠腹膜内注射粪便和细菌混合物制成腹膜炎模型，1 h 后进行外科清创术。未经外科处理的大鼠给予抗生素(头孢曲松和甲硝唑)、重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)，或两者兼有。在 24、72 和 120 h 抽取大鼠腹内液体，检测白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子和白细胞数量。5 d后检查腹腔脓肿情况。结果显示，抗生素类不能显著影响脓肿形成。rt-PA 能显著减少伴或不伴抗生素治疗的大鼠腹腔脓肿数量和重量，但局部炎症反应无显著差异。研究者认为，rt-PA 能连续抑制继发性腹膜炎外科治疗后脓肿的形成，对外科术后常规治疗具有运用价值。

张立俭，编译自《Br J Surg》，2008，95(10)：1287-1293；胡森，审校

### 高迁移率族蛋白 B1 通过结合丝氨酸磷脂抑制中性粒细胞的吞噬作用

凋亡细胞的吞噬作用是免疫应答的一个基本特征，对消除炎症尤为关键。吞噬功能受损往往引起过度炎症性疾病，如急性肺损伤和肺纤维化。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是免疫细胞在脂多糖(LPS)和细胞因子刺激下分泌的一种 DNA 结合蛋白。在急、慢性炎性疾病中(如脓毒症、类风湿关节炎、急性肺损伤、烧伤和出血)，血浆和组织 HMGB1 可持续保持在较高水平。英国研究人员发现，HMGB1 在体内和体外均能通过巨噬细胞抑制中性粒细胞的吞噬作用，丝氨酸磷脂(PS)与 HMGB1 的抑制吞噬作用密切相关。通过共聚焦荧光转换技术研究显示，中性粒细胞表面的 HMGB1 能与 PS 相互作用，HMGB1 抑制中性粒细胞吞噬活动的作用需依赖 PS 存在。HMGB1 对中性粒细胞吞噬作用的调节作用为 HMGB1 提高炎症反应的机制提供了新的解释。

张立俭，编译自《J Immunol》，2008，181(6)：4240-4246；胡森，审校

万方数据

# 重症中暑合并横纹肌溶解综合征患者3种炎症介质的初步分析

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 苏磊， 孟繁甦， 刘志锋， 唐柚青， 潘志国
作者单位： 广州军区广州总医院ICU,广东广州,510010
刊名： 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名： CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年，卷(期)： 2008，20(11)
被引用次数： 0次

## 参考文献(9条)

1. Bone RC;Balk RA;Cerra FB Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis 1992(06)

2. 苏磊;孟繁甦 横纹肌溶解的病理生理及诊治[期刊论文]-中华急诊医学杂志 2007(11)

3. 叶任高 内科学 2005

4. Leon LR;Blaha MD;DuBose DA Time course of eytokine,corticosterone,and tissue injury responses in mice during heat strain reeovery 2006(04)

5. Lu KC;Wang JY;Lin SH Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke 2004(02)

6. Bouchama A;Parhar RS;el-Yazigi A Endotoxemia and release of tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha in acute heatstroke 1991(06)

7. Giannoglou GD;Chatzizisis YS;Misirli G The syndrome of rhabdomyolysis:pathophysiology and diagnosis 2007(02)

8. 苏磊;郭振辉;钱洪津 重症中暑住院病人流行病学调查与分析[期刊论文]-解放军医学杂志 2006(09)

9. Glazer JL Management of heat stroke and heat exhaustion 2005(11)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjjyx200811020.aspx
授权使用：qkzgz16(qkzgz16)，授权号：6484d450-cd14-4a10-b8d6-9ee501185dad
下载时间：2011年5月16日