

·综述·

重症中暑中枢神经系统病变机制的研究进展

李莉 刘志锋 古正涛 苏磊

中暑是一种高发病率和病死率的疾病,是指在高温和热辐射的长时间作用下,机体体温调节障碍,水、电解质代谢紊乱及神经系统功能损害的症状的总称。重症中暑是中暑中最严重的类型,以高热和中枢神经系统损伤为特征,表现为谵妄、惊厥及昏迷,同时存在全身性炎症反应,继而导致包括以脑功能障碍在内的多器官功能障碍综合征(MODS),严重时危及生命。即便是存活者也有近 30% 的患者遭受长期的神经系统后遗症^[1-2]。为了更全面地了解中暑后中枢神经系统的变化,进一步加深对中暑后中枢神经系统变化的研究,为今后在临床工作中更好地应对中暑后中枢神经系统变化引起的症状,本文就重症中暑后中枢神经系统病变及病变相关机制进行综述。

1 重症中暑中枢神经系统的组织病理学变化

1962 年, Harris 等^[3]将犬的大脑半球暴露在 42~43℃ 高温下 30 min,发现大脑出现一些组织病理学变化,包括存在脑细胞的水肿、局灶性的出血或梗死灶等。Britt 等^[4]及 Lyons 等^[5]将猫及犬的大脑皮质进行超声热疗,在 43℃ 50 min 时可以观察到大脑灰质神经元及白质鞘磷脂有明显的损伤。2000 年 Lee 等^[6]将大鼠的大脑分别暴露在 41、42、43℃ 下 30 min 和 4 h,观察到脑细胞收缩、空泡化及细胞核固缩等变化。2003 年 Sharma 等^[7]将大鼠暴露在 38℃ 中 4 h,发现大鼠的血脑屏障受损,还可引起大鼠脑组织的缺血及缺氧。本课题组前期将小鼠暴露在 39、40、41、42℃ 下进行热打击,并在直肠温度达 41℃ 后降温处理,发现随热打击程度加重,除脑水肿加重外,还渐进性出现神经元细胞变性、坏死^[8]。有人采用恒温恒湿动物箱建立不同温度(24、34、37、38.5、40、42℃,打击 60 min)的热应激模型,发现温度越高,小鼠的脑电图变化频率越快,脑组织损伤越严重^[9]。

基于这些动物实验的研究发现我们可以得知,高温可引起广泛的脑细胞水肿、变性、坏死及出血。而这些病理变化所致的大脑神经系统损伤与体温升高的持续时间、程度、速率及局部循环改变直接相关^[1,10-11]。当体温低于 41℃ 时,急性脑功能紊乱是可逆的,此时进行降温病变可有所减轻;而当体温超过 42℃ 时脑组织结构改变明显,即使予以降温,病变也

会进一步加重^[8-9]。

关于中暑时人体中枢神经系统的改变主要是借助 CT 和 MRI 检查。重症中暑除了会引起严重的神经功能障碍外,部分重症中暑患者早期 CT 就可检测到存在弥漫性脑水肿,3 个月后 CT 仍可发现存在一些小的软化灶^[12]。文献报道中暑时除了小脑的 MRI 会显示出明显异常外,海马、皮质下白质、尾状核、外囊等的 MRI 都会显示不同程度的异常信号^[12-13],这可能与小脑神经元是中暑后易损区有关^[14],并突出表现为小脑的功能障碍^[14-16]。然而,对于大脑易受损的部位一直以来尚未有明确的定位。也有病例报告指出,部分中暑患者在最初 CT 或 MRI 未发现异常组织形态改变,而在几个月后的 CT 或 MRI 检查中可发现存在进展性小脑萎缩^[16],这提示对中暑患者需要随访相当长的一段时间,而随访时间的长短目前还没有明确定论。

2 单胺类递质和细胞因子在重症中暑中枢神经病变中的作用

2.1 多巴胺:为了探究中暑时多巴胺对纹状体缺血及神经元的损伤,有研究观察了中暑时大鼠纹状体血流量,纹状体细胞外多巴胺的释放,以及纹状体神经元损伤的时间变化图形。结果发现中暑大鼠大脑中多巴胺没有被消耗,而平均动脉压(MAP)降低、颅内压增高、脑灌注压下降,纹状体血流量减少,纹状体中多巴胺的释放也增加,纹状体神经元损伤增多;但是,当纹状体多巴胺系统被 6-羟基多巴胺阻断时,中暑诱导的大鼠低血压、颅内压增高、纹状体缺血和纹状体多巴胺的释放与之前相比都有减少^[17-18]。由此推断,在中暑时多巴胺能显著降低血流量,使神经元的损伤加重,从而使动物的存活时间缩短,而其消耗则对纹状体神经元缺血和细胞死亡有保护作用。

2.2 5-羟色胺(5-HT):有学者研究了中暑时 5-HT 在大脑缺血及神经损伤中的可能作用,观察了中暑大鼠大脑血清素的水平、生存时间、脑血流动力学的变化,5,7-双羟色胺是否引起大脑血清素的消耗而导致的神经细胞损伤。结果发现中暑大鼠大脑中血清素没有明显消耗,而 MAP 降低,颅内压增高,脑灌注压下降,脑血流量减少,脑血清素释放增加,大脑神经元损伤增加。但当大脑 5-HT 系统被 5,7-双羟色胺阻断时,中暑所引起的低血压、颅内压增高、大脑缺血性改变以及大脑血清素释放都有减少。同样,中暑时大脑血清素消耗也可使大鼠的存活时间延长^[19]。并且有数据表明大脑 5-HT 的消耗可以减少中暑引起的脑缺血和细胞死亡^[20]。由此推断,脑 5-HT 的积聚参与了中暑时的大脑缺血、缺氧和神经元死亡过程。

3 细胞因子在重症中暑中枢神经病变中的作用

细胞因子是由多种细胞产生的,具有广泛调节细胞功能

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.022

基金项目:国家自然科学基金(81071529, 81101467);广东省自然科学基金(10151001002000001);广东省科技计划项目(2012B031800416);全军医学科研计划课题(BWS12J018)

作者单位:510010 广东,广州军区广州总医院重症医学科,全军热区创伤救治与组织修复重点实验室(李莉、刘志锋、古正涛、苏磊);南方医科大学在读硕士(李莉)

通信作者:苏磊,Email: slei_ICU@163.com

作用的多肽分子。细胞因子主要包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子、生长因子及血小板活化因子等。普遍认为,细胞因子在脑缺血后发生的炎症反应中起着广泛作用,它可直接或间接参与炎症细胞的活化和浸润,并在脑水肿中起重要作用。研究发现,细胞因子与中暑的发病机制也有着密切的关系^[1,21-23]。

对中暑患者的研究证实,热应激反应期间存在促炎细胞因子的释放,IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 等浓度均增高,并与疾病的严重程度呈正相关^[24]。IL-1是第一个被证实由剧烈运动诱发的系统性炎症介质,并且IL-1水平的增加与脑损伤有着密切关系,在大脑处于急性缺血、缺氧的情况下其表达明显上调^[25-26]。Lin等^[27-28]研究发现,中暑时IL-1在中枢神经系统及外周血液系统的表达增高可引起大脑缺血及神经损伤。Liu等^[29]也认为中暑后IL-1的增加会使纹状体的局部血流量减少,而使用了糖皮质激素的小鼠中暑时血浆IL-1浓度相比对照组处于低水平,且其脑缺血及大脑神经的损伤也较轻微。TNF- α 是一种由细胞分泌的前炎症细胞因子,参与机体的免疫应答和炎症反应。TNF- α 的释放可以促进IL-1的产生和炎症反应,引起广泛的细胞坏死及血管扩张。Lin^[30]发现,中暑时脑缺血、缺氧和神经损伤过程中TNF含量升高。Hammami等^[30]研究也发现,在持续高热过程中,TNF受体(sTNFR60,sTNFR80)显著升高,即使迅速降温也不能改变TNF受体浓度,提示单纯降温不能控制这些细胞因子导致的炎症反应。由此可见,IL-1、TNF- α 可能参与了中暑时脑缺血、缺氧和神经损伤过程。

IL-6是一种具有多种生物功能的细胞因子,在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用,其在中枢神经系统中的功能也非常复杂。Suzuki等^[31]研究发现,IL-6可作为神经保护和营养因子,对缺血后的脑损伤具有保护作用。也有研究发现,中暑时脑缺血、缺氧和神经损伤过程中,IL-6含量明显升高^[30,30]。在热应激过程中,IL-6可能通过控制其他炎症因子水平来调整局部和系统的炎症反应,如IL-6是由IL-1、TNF- α 诱导产生,但同时又可以抑制IL-1、TNF- α 的表达。尽管在中暑时,IL-1、IL-6、TNF- α 这些细胞因子与中暑有着密切的关系,但是仍需要动态跟踪观察它们之间的关系,尤其是与中暑后中枢神经系统的动态变化关系。

4 热休克蛋白(HSPs)在重症中暑中枢神经病变中的作用

HSPs是在从细菌到哺乳动物中广泛存在的一类热应激蛋白,当有机体暴露于高温时,就会由热激发合成此种蛋白,HSPs可减轻应激损害而维持机体自身稳定状态。HSPs对中枢神经系统的保护作用很大程度上取决于其生物学特性,HSPs作为分子伴侣,可帮助蛋白质正确折叠、移位和降解,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^[32],以提高神经细胞对热应激的耐受性。在HSPs的大家族里,HSP70也称HSP72,是最主要的成员之一,其在脑缺血、缺氧的早期特异性表达,不仅可作为敏感的标志物,也可能有利于神经细胞损伤后的修复。有研究证实,通过热休克预处理诱导HSP70合成增多,

可降低IL-1 β 及TNF- α 在脑组织中的含量,从而减轻脑水肿^[33]。Kelty等^[34]将哺乳动物的中枢神经系统暴露在非致命性的热刺激(热预处理)时,HSP70表达水平增高,并可增强神经元的生存能力。Yang和Lin^[35]发现,神经元中的HSP72可通过降低动脉血压而延长中暑大鼠的生存时间,同时HSP72在提高局灶性脑缺血神经元的存活方面也可能发挥作用。Lee等^[36]利用HSP72转基因小鼠研究发现,HSP72基因敲除小鼠在发生中暑时,核心体温及大脑温度、纹状体缺血及损伤标志物的浓度均高于体内过表达HSP72的转基因小鼠,而其纹状体内的血流量及氧分压均较低。郇姗姗等^[37]通过观察重组腺病毒介导的外源性HSP70表达对脑缺血缺氧大鼠的效应,进一步证明了HSP70对损伤后神经元的抗损伤及修复能力有重要作用。这表明HSPs,尤其是HSP72在中暑时起着重要的作用,它可以降低中暑高热,减轻大脑的水肿、缺血缺氧及损伤,从而提高神经元细胞的存活能力,并且神经细胞的存活能力与细胞内HSP72表达强度呈正相关。

综上所述,重症中暑是一种严重威胁生命的急性热致疾病,以核心体温超过40℃、高热和中枢神经系统损伤为特征,突出表现为谵妄、惊厥及昏迷。重症中暑时中枢神经系统易受损,并且是易遗留长期后遗症的主要受累器官。但目前对重症中暑中枢神经系统病变领域的研究较少,且缺乏系统、完整的总结。本文就重症中暑中枢神经系统病变及其可能参与的分子,包括单胺类递质、细胞因子和HSPs进行综述,以期深入研究提供参考。当然也可能有其他分子参与其中,并且对下丘脑体温调节中枢病变的影响均是深入研究的重点方向。只有更加深刻地了解中暑后中枢神经系统的改变,才能有效地预防和治疗中暑所引起的一系列临床症状。

参考文献

- [1] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1978-1988.
- [2] Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med*, 1998, 129: 173-181.
- [3] Harris AB, Erickson L, Kendig JH, et al. Observations on selective brain heating in dogs. *J Neurosurg*, 1962, 19: 514-521.
- [4] Britt RH, Lyons BE, Pounds DW, et al. Feasibility of ultrasound hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors. *Med Instrum*, 1983, 17: 172-177.
- [5] Lyons BE, Britt RH, Strohbehn JW. Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna array. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1984, 31: 53-62.
- [6] Lee SY, Lee SH, Akuta K, et al. Acute histological effects of interstitial hyperthermia on normal rat brain. *Int J Hyperthermia*, 2000, 16: 73-83.
- [7] Sharma HS, Drieu K, Westman J. Antioxidant compounds EGB-761 and BN-52021 attenuate brain edema formation and hemeoxygenase expression following hyperthermic brain injury in the rat. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 313-319.
- [8] 刘志锋,唐柚青,徐秋林,等.热打击后小鼠肺和脑组织病理学的改变. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20: 623-626.
- [9] 杨芬,万琪,吴松笛.热应激小鼠脑电图表现及脑组织的电镜观察分析. *解放军医学杂志*, 2006, 31: 165-166.
- [10] Bouchama A. The 2003 European heat wave. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1-3.

- [11] McGeehin MA, Mirabelli M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States. *Environ Health Perspect*, 2001, 109 Suppl 2:185-189.
- [12] Mahajan S, Schucany WG. Symmetric bilateral caudate, hippocampal, cerebellar, and subcortical white matter MRI abnormalities in an adult patient with heat stroke. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2008, 21:433-436.
- [13] Sudhakar PJ, Al-Hashimi H. Bilateral hippocampal hyperintensities: a new finding in MR imaging of heat stroke. *Pediatr Radiol*, 2007, 37:1289-1291.
- [14] Ookura R, Shiro Y, Takai T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of a severe heat stroke patient complicated with severe cerebellar ataxia. *Intern Med*, 2009, 48:1105-1108.
- [15] Van Stavern GP, Biousse V, Newman NJ, et al. Downbeat nystagmus from heat stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69:403-404.
- [16] McLaughlin CT, Kane AG, Auber AE. MR imaging of heat stroke: external capsule and thalamic T1 shortening and cerebellar injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24:1372-1375.
- [17] Lin MT, Kao TY, Chio CC, et al. Dopamine depletion protects striatal neurons from heatstroke-induced ischemia and cell death in rats. *Am J Physiol*, 1995, 269:H487-490.
- [18] Lin MT, Yang JJ. Stimulation of the nigrostriatal dopamine system produces hypertension and tachycardia in rats. *Am J Physiol*, 1994, 266:H2489-2496.
- [19] Kao TY, Lin MT. Brain serotonin depletion attenuates heatstroke-induced cerebral ischemia and cell death in rats. *J Appl Physiol*, 1996, 80:680-684.
- [20] Lin MT. Heatstroke-induced cerebral ischemia and neuronal damage. Involvement of cytokines and monoamines. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 813:572-580.
- [21] Sonna LA, Gaffin SL, Pratt RE, et al. Effect of acute heat shock on gene expression by human peripheral blood mononuclear cells. *J Appl Physiol*, 2002, 92:2208-2220.
- [22] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol*, 2010, 109:1980-1988.
- [23] 刘志锋, 唐丽群, 曾平, 等. 乌司他丁对热打击诱导人肠上皮细胞释放白细胞介素-8 与 p38 信号通路的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17:83-86.
- [24] 肖桂珍, 苏磊. 中暑时肠黏膜机械屏障功能的变化. *中国危重病急救医学*, 2012, 24:568-570.
- [25] Helwig BG, Leon LR. Tissue and circulating expression of IL-1 family members following heat stroke. *Physiol Genomics*, 2011, 43:1096-1104.
- [26] 唐琼琳, 高宏生, 刘丽华, 等. 急性高原缺氧大鼠脑皮质相关细胞因子变化及藏麻的保护作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19:137-140.
- [27] Lin MT, Kao TY, Su CF, et al. Interleukin-1 beta production during the onset of heat stroke in rabbits. *Neurosci Lett*, 1994, 174:17-20.
- [28] Lin MT, Kao TY, Jin YT, et al. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates the heat stroke-induced neuronal damage by reducing the cerebral ischemia in rats. *Brain Res Bull*, 1995, 37:595-598.
- [29] Liu CC, Chien CH, Lin MT. Glucocorticoids reduce interleukin-1 concentration and result in neuroprotective effects in rat heatstroke. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 2:333-343.
- [30] Hammami MM, Bouchama A, Al-Sedairy S, et al. Concentrations of soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 receptors in heatstroke and heatstress. *Crit Care Med*, 1997, 25:1314-1319.
- [31] Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29:464-479.
- [32] 苏磊, 徐秋林. 中暑发病机制及其与基因的关系. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:574-576.
- [33] 毛定安, 虞佩兰, 杨于嘉. 热休克蛋白 70 对感染性脑水肿大鼠白介素和肿瘤坏死因子的影响及意义. *中国危重病急救医学*, 2003, 15:593-595.
- [34] Kely JD, Noseworthy PA, Feder ME, et al. Thermal preconditioning and heat-shock protein 72 preserve synaptic transmission during thermal stress. *J Neurosci*, 2002, 22:RC193.
- [35] Yang YL, Lin MT. Heat shock protein expression protects against cerebral ischemia and monoamine overload in rat heatstroke. *Am J Physiol*, 1999, 276:H1961-1967.
- [36] Lee WC, Wen HC, Chang CP, et al. Heat shock protein 72 overexpression protects against hyperthermia, circulatory shock, and cerebral ischemia during heatstroke. *J Appl Physiol*, 2006, 100:2073-2082.
- [37] 邹姗姗, 宋晓聪, 胡丹, 等. 腺病毒介导的热休克蛋白 70 对脑缺血缺氧大鼠保护作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:365-367.

(收稿日期:2013-04-09)

(本文编辑:李银平)

·科研新闻速递·

“上海热”:一种铜绿假单胞菌肠道疾病

“上海热”是一种由铜绿假单胞菌引起的与脓毒症相关的社区获得性肠道疾病,它在 1918 年被首次描述,但至今人们对其了解还不完全。为此,中国台湾和美国的研究人员进行了相关研究,以了解“上海热”的临床特征,同时明确与“上海热”相关的致病因素。他们调查了 2003 年 7 月至 2012 年 6 月期间连续记录的 27 例感染铜绿假单胞菌肠炎患儿的临床资料。通过检测血清免疫球蛋白水平和淋巴细胞亚群的方法进行免疫学调查。细菌菌属的同源细胞关系采用多位点序列分析(MLST),毒性分析采用细胞和动物模型检测。经调查分析发现,27 例患儿既往健康,年龄的中位数是 7 个月,其中 24 例(89%)年龄<1 岁。发病后最常见的临床表现是发热(100%)、腹泻(96%)、休克(81%)。化验检查发现患儿白细胞和血小板减少,C-反应蛋白水平升高,发生了凝血病和低蛋白血症。伴有或不伴有穿孔的坏死性肠炎、坏疽性深脓疱病和癫痫是主要的并发症,病死率为 15%;未发现初次免疫缺陷。MLTS 基因型检测表明,来自“上海热”的细菌菌属是非同源细胞,但其都具有相似的特性,如细胞毒性、侵袭性、黏附性等。同时与呼吸系统和对照菌株相比,它们在肠道中的定植时间更长,致死性更强。总之,“上海热”是一种散发的、发生在健康婴幼儿身上的与铜绿假单胞菌引起的脓毒症相关的社区获得性肠道疾病,宿主和微生物因素在发病机制中发挥着重要作用。

赵增凯, 胡森, 编译自《Gut》, 2013-08-13(电子版)