

中暑脑损伤机制及高压氧治疗作用的研究进展

倪啸晓 刘志锋 谢秋幼 童华生 苏磊 虞容豪

510010 广东广州,广州军区广州总医院神经康复一科(倪啸晓、谢秋幼、虞容豪),重症医学科(刘志锋、童华生、苏磊)

通讯作者:苏磊,Email:slei_icu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.020

【摘要】 随着全球气候变暖,中暑发病率较前明显增高,其中重症中暑具有病死率高、致残率高及合并中枢神经系统损害的特点。重症中暑脑损伤的主要特征表现为认知障碍、谵妄、惊厥甚至昏迷,其机制与热打击导致脑组织缺血缺氧、血管功能障碍、继发性炎症反应等有关。目前低温疗法、脱水降颅压、纳洛酮等脑保护及营养神经类药物治疗等是中暑脑损伤的主要治疗措施。高压氧治疗作为一种无创治疗措施已广泛运用于临床上多种缺血缺氧性疾病的治疗,对脑损伤疗效独特,具有改善组织缺血缺氧、改善循环障碍、减轻脑水肿及抗炎、抗氧化损伤、抗凋亡等分子生物学作用,对中暑脑损伤也起到促醒及神经修复等作用。中暑脑损伤的治疗一直是中暑研究的难点和弱点,从重症中暑脑损伤的流行病学、病变特征、发病机制及高压氧对中暑脑损伤的治疗作用及机制等方面进行综述,以明确高压氧治疗重症中暑脑损伤的优势,为中暑脑损伤治疗找到解决思路,并为开展进一步研究提供实验依据。

【关键词】 中暑,重症; 高压氧; 脑损伤; 血管功能; 凋亡; 炎症

基金项目: 广东省自然科学基金(s2013030013217); 广东省医学科学技术研究基金(A2016081)

Cerebral injury induced by heat stroke and the therapeutic effect of hyperbaric oxygen therapy Ni Xiaoxiao,

Liu Zhifeng, Xie Qiuyou, Tong Huasheng, Su Lei, Yu Ronghao

Department of Neurological Rehabilitation, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region, Guangzhou 510010, Guangdong, China (Ni XX, Xie QY, Yu RH); Department of Critical Care Medicine, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region, Guangzhou 510010, Guangdong, China (Liu ZF, Tong HS, Su L)

Corresponding author: Su Lei, Email: slei_icu@163.com

【Abstract】 With the global warming, the incidence of heat stroke was significantly higher than before. Severe heat stroke has a high mortality, high morbidity and consolidated central nervous system injury characteristics. The main features of severe heat stroke cerebral injury include cognitive impairment, delirium, convulsions and coma. Its mechanism is related with heat shock induced cerebral tissue ischemia and hypoxia, vascular dysfunction, secondary cascade inflammation and so on. Currently, the main treatment of heat stroke cerebral injury is the hypothermia therapy, dehydration for the reduction of intracranial pressure, naloxone and other cerebral protection and nutrition treatments. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is effective in treating brain injury. HBOT can alleviate tissue ischemia and hypoxia, improve circulation, reduce cerebral edema, and anti-inflammatory, anti-oxidative damage, anti-apoptosis and other molecular biological effects. HBOT also play a wake up-promoting effect of nerve repair in the cerebral injury. The treatment of cerebral injury has been the difficulty and weakness of heat stroke research. Therefore, this article reviewed the epidemiology, pathogenesis, the therapeutic effect and mechanism of hyperbaric oxygen on cerebral injury in severe heat stroke to clarify the advantages of HBOT and to provide experimental basis for further research.

【Key words】 Severe heat stroke; Hyperbaric oxygen; Brain injury; Vascular function; Apoptosis; Inflammation

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province (s2013030013217); Medical Science and Technology Research Fund of Guangdong Province (A2016081)

中暑是指因高温引起的机体体温调节功能失调,水、电解质平衡紊乱,心血管和中枢神经系统功能障碍的一组症状。重症中暑定义为机体暴露于高热环境或强体力劳动条件下,出现核心体温升高超过 40℃及中枢神经系统功能障碍,导致谵妄、惊厥甚至昏迷等症状的一种重症疾病。重症中暑病死率、致残率高,中枢神经系统损伤症状出现早且重,其损伤程度决定着患者的病情及预后^[1]。近年来夏季气温持续飙升,各地区中暑的发病率及病死率不断增加,针对中暑治疗方法的研究也越来越多。肾脏替代治疗、低温疗

法、积极抗感染、乌司他丁、纳洛酮等在多器官功能保护方面取得了良好疗效,但针对中暑脑损伤治疗及神经功能恢复的报道却相对较少。高压氧(HBO)作为一种无创治疗措施,常被用于急性缺血缺氧性脑病的急救及神经功能康复治疗,对中暑脑损伤也有保护作用,可改善中暑昏迷患者的意识状态并提高中暑模型动物的存活率。为明确 HBO 治疗重症中暑脑损伤的优势及探索相关机制,现就中暑脑损伤的流行病学调查、临床特征、发病机制以及 HBO 对中暑脑损伤的治疗效果和机制进行综述。

1 中暑脑损伤的流行病学调查

2015年夏季,巴基斯坦的一次热浪就导致了4万人中暑,印度的一次热浪在1个月内夺走了1400余条生命,在中东等缺水地区则更为严重^[2]。由此可见,重症中暑已成为威胁人类健康的首要因素,随着全球气候变暖,重症中暑的发病率和病死率还将逐年增高。2016年6月至8月本院急诊共收治15例中暑患者,其中12例于发病当时出现昏迷、抽搐或谵妄等神经系统症状,7例被诊断为重症中暑,3例遗留有神经系统后遗症。2013年上海市青浦区监测数据显示,110例中暑患者中重症中暑52例(占47.2%)^[3]。我国广东省地处亚热带,据统计,该省中暑发病率高达6.8%^[4],病死率为10%~15%,一旦发展为重症中暑病死率可达40%以上,20%~30%的幸存者会遗留永久性中枢神经系统损害^[1]。

2 中暑脑损伤的临床表现与病理机制

脑损伤是重症中暑早期的临床特征,前驱症状有头晕、头痛、恶心、呕吐、严重口渴等,若无干预可立即出现停止出汗、体温急剧升高、注意力不集中、躁动、记忆减退、意识模糊、谵妄、惊厥、四肢抽搐甚至昏迷等神经系统症状;主要体征有瞳孔缩小、对光反射及膝跳反射减弱或消失、意识障碍、脉搏微弱不规则甚至出现不规则的呼吸。磁共振成像(MRI)检查提示重症中暑患者脑部病变主要分为弥漫性病变(包括弥漫性脑肿胀和广泛脑梗死)、颅内出血、局灶性点/片状变性。重症中暑脑损伤的靶部位多位于脑干、齿状核、小脑、海马及丘脑^[5],其原因可能与浦肯野细胞对高温敏感有关,易因高温导致细胞数减少、肿胀、固缩、崩解^[6]。MRI中,点状异常信号多位于侧室前角旁白质和放射冠,片状异常信号多位于海马回、海马旁回和岛叶,基底节、大脑半球、尾状核、中脑、丘脑、海马、胼胝体压部、颞枕叶等可见病灶,这些都是对缺血缺氧敏感的部位^[7]。刘云松^[8]对2004年至2013年广州军区总医院重症医学科收治的126例劳力性重症中暑致脑损伤患者分析发现,47.4%表现为弥漫性脑部病变,均为死亡病例;局灶性病变多位于海马、岛叶、侧室旁、放射冠等对缺氧敏感的区域。中暑脑损伤的类型有微出血、细胞毒性水肿、脑炎、出血性梗死、血管性脑水肿等,其中脑梗死合并微出血更为多见^[9]。病理检查表明,高温可引起广泛的脑细胞水肿、变性、坏死和出血,随着热打击程度加重,可渐进性出现神经元凋亡^[10]。热打击还可引起迟发型脑损伤,发病时间为热打击后1~3年不等,主要病理表现为脑萎缩,尤其是小脑萎缩^[11]。

3 中暑脑损伤的病理生理机制

目前对重症中暑脑损伤病理生理机制的研究极少,Jain等^[6]发现高热可导致脑缺血缺氧、颅内高压、脑血管调节功能障碍而引起急性脑梗死。在中暑过程中,人体平均动脉压(MAP)、脑血流及颅内氧分压明显下降,血液内毒性氧自由基含量明显增多,引起脑、肝、肾、心脏等器官功能障碍^[12],严重热应激甚至可即刻引起纹状体、下丘脑、皮质、丘脑的缺血缺氧性损伤^[13]。中暑脑损伤的相关病理生理机制可能

有:①热打击致脑组织缺血缺氧,脑细胞水肿,继发颅内高压形成缺氧—脑水肿的恶性循环^[10];②肠黏膜屏障缺血受损引起肠道细菌、内毒素移位,激发全身级联炎症反应,导致下丘脑等部位炎症因子、活性氧自由基大量释放^[14],其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-8)增高被认为与中暑严重程度相关^[15],颅内炎症反应加重神经系统功能障碍;③热打击继发的炎症反应、细胞凋亡损伤血管内皮细胞,造成血管通透性增加、微循环障碍,导致低血压,而低血压是中暑脑缺氧的主要原因^[16]。

下丘脑是机体体温调节中枢,对维持内环境、内分泌稳定等作用重大,也是运动、感觉系统联络的主要通路。目前研究表明热打击可导致下丘脑出现以下损伤:①细胞坏死:高温可直接导致下丘脑、海马神经元出现肿胀、细胞核消失,直至坏死^[17];②神经元凋亡:热打击可导致下丘脑齿状核、腹外侧核的神经元DNA出现裂解、浦肯野细胞退化,引起神经元凋亡^[5];③细胞自噬:实验研究显示,热打击可引起大鼠下丘脑神经元发生自噬^[18]。下丘脑损伤是神经系统功能障碍及机体体温骤升的重要因素,因此,保护并改善下丘脑功能有利于增强机体对高温的耐受性和调节作用,防止因高温导致的进一步全身损伤及功能障碍。

4 中暑脑损伤的分子机制

目前对中暑脑损伤的分子机制研究较少,可能与热打击致脑组织内炎症因子增高、诱导凋亡等有关。动物实验显示,42℃热打击通过激活Janus蛋白酪氨酸激酶2/信号转导子和转录激活子3(JAK2/STAT3)通路引起海马内超氧化物歧化酶(SOD)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、脂质过氧化终产物丙二醛(MAD)等氧化损伤指标及TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1 β 等炎症因子明显增高,导致氧化损伤及炎症反应,从而加重脑水肿^[17]。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是激活核转录因子- κ B(NF- κ B)通路的重要信号分子,也是通过炎症反应继发多器官功能障碍的重要介质。热打击早期即可使血液内HMGB1迅速增高并持续达6d,促使炎症因子大量表达,导致组织损伤^[19]。血红素氧合酶-1(HO-1)对脑卒中有重要的神经保护作用,热打击可激发大脑皮质表达HO-1,并在热打击后1h达到高峰,因此,热打击后脑损伤延迟出现可能与脑组织内源性HO-1的保护作用有关^[20]。此外,有研究显示,重症中暑患者血清热休克蛋白70(HSP70)含量减少而HSP70抗体含量增高^[21]。HSP70具有抗氧化、抗凋亡、抗炎等多种生物学作用,并可通过抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路抗脑血管内皮细胞凋亡,维持内皮结构完整性,改善内皮功能障碍^[22],重症中暑患者体内HSP70含量减少可能加重脑对热损伤的易感性。

5 中暑脑损伤的治疗措施及HBO的治疗效果

迄今为止,针对重症中暑脑损伤仍未有针对性的治疗规范,中暑致神经系统后遗症、致昏迷死亡的病例仍屡见不鲜。目前涉及脑保护的治疗主要有逆向颈静脉穿刺低温灌注(HRJV)、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、亚低温、乌司

他丁、替普瑞酮及清除氧自由基、营养神经等药物治疗^[23]。HRJVF可降低中暑模型动物的脑温、延长存活时间、增加脑血流,但HRJVF是一种可能导致高颅压的有创治疗,且对意识没有改善作用^[24]。CRRT可明显改善中暑患者的肝、肾功能,降低核心体温,减轻炎症反应,但未提及其中枢神经系统的改善作用^[25]。乌司他丁具有抑制炎症、改善凝血障碍等作用^[26];可延长大鼠发生劳力型热射病的潜伏期并减轻脑水肿;而给予肝素预处理能够减轻经典型热射病大鼠的脑水肿及神经损伤,但对劳力型热射病脑损伤疗效不显著^[27],并且二者改善神经功能和促醒的疗效还不明确。替普瑞酮是一种有效的、低毒的HSP70诱导剂,其可延长大鼠中暑后在室温环境中的存活时间,但对中暑死亡率及神经功能无影响^[28]。

HBO治疗不仅可明显改善神经功能,对全身器官也有改善作用。相比以上治疗方式,HBO是一种无创治疗方法,对中暑脑损伤患者给予早期、规范HBO治疗可迅速纠正脑缺氧缺血,对意识改善效果独特。实验表明,热打击4h后小鼠会出现低体温现象,这是下丘脑调节功能严重障碍的表现,此时给予HRJVF治疗或亚低温疗法可能会加重低体温,而HBO治疗则不会出现核心体温过低的情况^[29]。研究显示,HBO可提高重症中暑患者清醒率,缩短体温下降时间及清醒时间^[30];提高昏迷患者格拉斯哥昏迷评分(GCS)并降低美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,减少中暑神经系统后遗症的发生^[31];有效缓解热打击所致颅内高压,减轻脑水肿,打断缺氧—脑水肿的恶性循环;有效改善血小板聚集指数、血浆比黏度、纤维蛋白原,改善微循环及出血障碍^[32];减轻颅内炎症反应和氧化损伤,并缓解热打击所致的循环系统失衡和多器官功能衰竭^[29]。实验研究也显示,HBO可通过减轻脑血管功能障碍(表现为颅高压、脑低灌注、脑缺血缺氧)及血液高凝状态来延长重症中暑大鼠的存活时间^[33]。研究表明,HBO具有缓解中暑大鼠下丘脑缺血缺氧及氧化损伤的作用^[29],这可能也是HBO治疗中暑脑损伤的基础和优势所在。

以上基础实验及临床研究所采用的HBO治疗压力均集中在0.20~0.25 MPa,加压方案基本采用升压20 min,稳压后面罩吸纯氧60 min、吸氧30 min×2次、中间休息5 min,减压20 min,每日1次,直至症状改善。动物实验基本是在热打击后立即给予HBO治疗,临床观察也强调HBO治疗越早越好,由于脑损伤后48~72 h为脑水肿高峰期,HBO在脑损伤后24、48、72 h减轻脑水肿的作用更为显著^[34],因此研究者建议尽可能早期给予HBO治疗。HBO治疗有较好的安全性,中枢及肺氧中毒等副作用非常罕见;常见中耳气压伤的发生率为10.0%~20.3%,但经过合理的预防宣教和逐级加压,其发生率可明显降低。

6 HBO治疗中暑脑损伤的病理生理机制

6.1 改善脑组织缺血缺氧: HBO治疗可直接增强氧在脑组织内的弥散,增加颅内缺血灶氧供。如在0.3 MPa的HBO环境下,物理溶解氧比常压空气增加17~20倍,脑组织和脑

脊液氧张力分别增加13倍及15~20倍,可有效缓解组织缺氧;HBO治疗可收缩脑血管,减少灌注量,缓解颅内高压;同时可增加椎—基底动脉血流量,提高脑干及网状上行激动系统氧分压,增强皮质脑电活动,促进昏迷患者苏醒及脑干功能恢复^[33];HBO治疗还可明显改善高热所致的下丘脑血流减少及氧分压降低,促进下丘脑功能恢复^[35]。

6.2 改善血脑屏障功能: HBO可增加大脑皮质水通道蛋白4(AQP4)表达,AQP4是胶质细胞与脑脊液、血管之间水调节和运输的重要结构基础,增强AQP4表达有助于维持血脑屏障的完整性,减轻脑水肿^[36];HBO可减少血管内皮细胞坏死、凋亡,减轻血管扩张及液体渗出,还可降低血液黏稠度,促进血管内皮细胞、成纤维细胞增殖和毛细血管增生,改善侧支循环^[37];另外,HBO可抑制脑组织基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达,从而缓解因MMP-9破坏血管周围胶原、层粘连蛋白和纤维结合素导致的血管通透性增高^[38]。

6.3 缓解氧化损伤: HBO可有效减轻脑、脊髓等缺血缺氧性损伤所致的氧化损伤^[39]。在大鼠中暑模型中,HBO可抑制热打击所致额叶皮质氧自由基、脂质过氧化等引起的氧化损伤,在不同压力的HBO治疗效果中,0.25 MPa的疗效最佳,可明显提高组织氧合并有效减轻氧化毒性损伤^[40]。

6.4 抑制炎症反应: HBO可通过抑制中暑模型大鼠下丘脑、大脑皮质等部位TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10等炎症因子产生而减轻炎症反应,提高存活率^[40],对HMGB1、TLR4及NF- κ B等炎症诱导因子也有显著的抑制作用^[41]。

6.5 抗神经元凋亡: 实验研究显示,单次0.2 MPa的HBO治疗可明显减少脑损伤大鼠的神经元凋亡数量,减轻损伤程度^[42];HBO抗凋亡作用可通过减少大脑Bcl-2、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)表达,下调凋亡相关因子TG相互作用因子(TGIF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)等起作用^[38]。

近年来对HBO治疗的分子生物学机制研究越来越多,其中与治疗脑损伤相关的分子生物学机制主要有:①增强抗氧化基因表达:研究表明HBO可诱导核因子E2相关因子2(Nrf2)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及硫氧还蛋白(TRX)等抗氧化基因表达^[43]。②下调炎症因子:HBO可通过减少HMGB1表达抑制脑组织及血清IL-1 β 、IL-18的释放,从而减轻炎症反应^[44]。③诱导抗凋亡基因表达:HBO可通过Sirt-1基因激活,进而激活NF- κ B通路诱导抗凋亡基因Bcl-2、Bcl-x表达^[45]。④促进神经修复:HBO可促进皮质、纹状体、海马等部位表达碱性成纤维生长因子(b-FGF)、骨形态发生蛋白4(BMP-4)及巢蛋白(nestin),这些蛋白由星形胶质细胞合成与分泌,对神经元分化、成熟、发育、存活、修复起营养支持作用,并可促进血管新生^[46]。⑤诱导HSP表达:HBO还可以促进HSP70表达^[47],其中HSP70与热耐受关系密切,增加HSP70表达可明显提高中暑模型动物的存活率;HSP70高表达可提高机体热耐受能力,减缓机体恶性高热,降低压力受体反射敏感性,从而缓解脑损伤^[13]。

7 存在的问题与未来重点研究方向

综上所述, HBO 对重症中暑脑损伤具有治疗和保护作用, 其机制与重症中暑脑损伤的病理生理过程和 HBO 对机体的生理作用息息相关, 但仍存在亟需解决的问题: ① 下丘脑是体温调节的关键, 保护并改善下丘脑功能是否可预防中暑的全身反应? ② HBO 治疗中暑脑损伤的最佳治疗方案? ③ 结合 HBO 对下丘脑的保护作用, HBO 是否可用于预防重症中暑脑损伤? ④ HBO 具有抗炎、抗氧化损伤、抗凋亡、改善血管功能等多种生物学效应, 这些效应与 HBO 治疗中暑脑损伤之间的具体分子机制又是怎样的? 这些问题都有待进一步探究。

参考文献

- [1] 苏磊. 重症中暑防治回顾与启示 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36 (9): 883-885.
Su L. Review on prevention and treatment of severe heat stroke [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2011, 36 (9): 883-885.
- [2] Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, et al. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: the case for heat stress nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11 (8): 1472-1483. DOI: 10.2215/CJN.13841215.
- [3] 高红梅, 陈云, 杨洋, 等. 上海市某区 2013 年 6-8 月中暑病例流行病学分析 [J]. 上海预防医学, 2016, 28 (5): 310-312.
Gao HM, Chen Y, Yang Y, et al. Epidemiological analysis of heatstroke cases in a district of Shanghai from June to August in the year of 2013 [J]. Shanghai J Prevent Med, 2016, 28 (5): 310-312.
- [4] 胡梦珏, 严青华, 马文军, 等. 广东省居民发生中暑的影响因素分析 [J]. 华南预防医学, 2013, 39 (2): 1-5.
Hu MJ, Yan QH, Ma WJ, et al. Analysis of influencing factors of heatstroke on residents in Guangdong Province [J]. South China J Prevent Med, 2013, 39 (2): 1-5.
- [5] Fushimi Y, Taki H, Kawai H, et al. Abnormal hyperintensity in cerebellar efferent pathways on diffusion-weighted imaging in a patient with heat stroke [J]. Clin Radiol, 2012, 67 (4): 389-392. DOI: 10.1016/j.crad.2011.09.009.
- [6] Jain RS, Kumar S, Agarwal R, et al. Acute vertebrobasilar territory infarcts due to heat stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24 (6): e135-138. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.001.
- [7] Li J, Zhang XY, Wang B, et al. Multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy in heat stroke [J]. Clin Radiol, 2015, 70 (1): 37-41. DOI: 10.1016/j.crad.2014.09.004.
- [8] 刘云松. 劳力性热射病致脑损害的临床分析及相关机制的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014: 3-4.
Liu YS. Clinical analysis and experimental study of related mechanism of brain injury caused by severe heat stroke [D]. Guangzhou: Nanfang Medical University, 2014: 3-4.
- [9] 李军, 王滨, 邹志孟, 等. 热射病患者的脑部 MRI 表现 [J]. 磁共振成像, 2014, 5 (5): 339-342. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2014.05.005.
Li J, Wang B, Zou ZM, et al. MR findings of brain after heat stroke [J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2014, 5 (5): 339-342. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2014.05.005.
- [10] 李莉, 刘志锋, 古正涛, 等. 重症中暑中枢神经系统病变机制的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (9): 570-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.022.
Li L, Liu ZF, Gu ZT, et al. Advances in research on mechanism of central nervous system lesions in severe heatstroke [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (9): 570-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.022.
- [11] Lin JJ, Chang MK, Sheu YD, et al. Permanent neurologic deficits in heat stroke [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1991, 47 (2): 133-138.
- [12] Inoue Y, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Des-acyl ghrelin prevents heatstroke-like symptoms in rats exposed to high temperature and high humidity [J]. Neurosci Lett, 2016, 615: 28-32. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.003.
- [13] Wang JL, Ke DS, Lin MT. Heat shock pretreatment may protect against heatstroke-induced circulatory shock and cerebral ischemia by reducing oxidative stress and energy depletion [J]. Shock, 2005, 23 (2): 161-167. DOI: 10.1097/01.shk.0000150779.47107.
- [14] Liu WS, Chen CT, Foo NH, et al. Human umbilical cord blood cells protect against hypothalamic apoptosis and systemic inflammation response during heatstroke in rats [J]. Pediatr Neonatol, 2009, 50 (5): 208-216. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60065-6.
- [15] 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.
- [16] 李莉, 古正涛, 刘志锋, 等. 活性氧调控 Bcl-2、Bax 表达参与热打击后人脐静脉内皮细胞凋亡的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.003.
Li L, Gu ZT, Liu ZF, et al. The effect of reactive oxygen species regulation of expression of Bcl-2 and Bax in apoptosis of human umbilical vein endothelial cell induced by heat stress [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (7): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.003.
- [17] Tao Z, Cheng M, Wang SC, et al. JAK2/STAT3 pathway mediating inflammatory responses in heatstroke-induced rats [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (6): 6732-6739.
- [18] Chen SH, Lin MT, Chang CP. Ischemic and oxidative damage to the hypothalamus may be responsible for heat stroke [J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11 (2): 129-140. DOI: 10.2174/1570159X11311020001.
- [19] Tong HS, Tang YQ, Chen Y, et al. Early elevated HMGB1 level predicting the outcome in exertional heatstroke [J]. J Trauma, 2011, 71 (4): 808-814. DOI: 10.1097/TA.0b013e318220b957.
- [20] Wen YT, Liu TT, Lin YF, et al. Heatstroke effect on brain heme oxygenase-1 in rats [J]. Int J Med Sci, 2015, 12 (9): 737-741. DOI: 10.7150/ijms.12517.
- [21] Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, et al. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke [J]. Am J Med, 2001, 111 (8): 654-657. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00974-3.
- [22] Liu Y, Jiang S, Yang PY, et al. EF1A1/HSC70 cooperatively suppress brain endothelial cell apoptosis via regulating JNK activity [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22 (10): 836-844. DOI: 10.1111/cns.12581.
- [23] Hsi-Hsing Y, Ching-Ping C, Juei-Tang C, et al. Inhibition of acute lung inflammation and injury is a target of brain cooling after heatstroke injury [J]. J Trauma, 2010, 69 (4): 805-812. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181cb43fd.
- [24] 门中华. 颈静脉逆向低温灌注法治疗热射病的基础研究 [D]. 河北: 河北医科大学, 2012.
Men ZH. Basic study on the treatment of heat-induced disease by reverse hypothermia of jugular vein [D]. Hebei: Hebei Medical University, 2012.
- [25] 王震, 李建军, 董化江, 等. 连续性肾脏替代治疗对热射病合并多器官功能障碍综合征的价值 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 216-219. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.010.
Wang Z, Li JJ, Dong HJ, et al. An evaluation of therapeutic effect of continuous renal replacement therapy for treatment of patients with heat stroke complicated by multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 216-219. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.010.
- [26] 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 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (2): 83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.006.
Liu ZF, Tang LQ, Zeng P, et al. A study of effects of ulinastatin on interleukin-8 secretion and p38 signal pathway in human intestinal epithelial cells with heat stress [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (2): 83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.006.
- [27] 吴振华. 乌司他丁及肝素对热射病大鼠神经系统损伤保护作用的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.
Wu ZH. Protective effects of ulinastatin and heparin on neurological damage in rats with heat stroke [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical College, 2014.
- [28] 鄢友娥, 赵永岐, 魏明芬, 等. 替普瑞酮对不同热损伤状态下大鼠的干预作用研究 [J]. 热带医学杂志, 2008, 8 (8): 779-781, 815. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2008.08.008.
Yan YE, Zhao YQ, Wei MF, et al. Effects of tegaserod on hyperthermia-treated rats [J]. J Trop Med, 2008, 8 (8): 779-781,

815. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2008.08.008.
- [29] Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Reduction of ischemic and oxidative damage to the hypothalamus by hyperbaric oxygen in heatstroke mice [J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 609526. DOI: 10.1155/2010/609526.
- [30] 薛枫, 吴伟翔, 路敬叶, 等. 醒脑静注射液联合高压氧在中暑昏迷患者脑神经康复中的应用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (15): 1776-1778. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.15.030.
- Xue F, Wu WX, Lu JY, et al. Application of Xingnaojing injection combined with hyperbaric oxygen in rehabilitation of patients with heat stroke [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2015, 13 (15): 1776-1778. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.15.030.
- [31] 田家林, 张禹, 杨晨, 等. 早期高压氧综合治疗对中暑昏迷患者的作用 [J]. 中国康复, 2010, 25 (2): 110-111. DOI: 10.3870/zgkf.2010.02.011.
- Tian JL, Zhang Y, Yang C, et al. Curative effects of early hyperbaric oxygen integrated therapy on coma patients due to heatstroke [J]. Chin J Rehabil, 2010, 25 (2): 110-111. DOI: 10.3870/zgkf.2010.02.011.
- [32] 丁雪芹, 姚洁梅. 醒脑静联合高压氧在中暑昏迷患者脑神经康复中的应用 [J]. 陕西中医, 2014, 35 (2): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2014.02.013.
- Ding XQ, Yao JM. Application of Xingnaojing combined with hyperbaric oxygen in the rehabilitation of brain in patients with coma [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2014, 35 (2): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2014.02.013.
- [33] Niu KC, Lin MT, Chang CP. Hyperbaric oxygen improves survival in heatstroke rats by reducing multiorgan dysfunction and brain oxidative stress [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 569 (1-2): 94-102. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.04.037.
- [34] Jadhav V, Ostrowski RP, Tong W, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces postoperative brain edema and improves neurological outcomes after surgical brain injury [J]. Acta Neurochir Suppl, 2010, 106: 217-220. DOI: 10.1007/978-3-211-98811-4_40.
- [35] Lee KL, Niu KC, Lin MT, et al. Attenuating brain inflammation, ischemia, and oxidative damage by hyperbaric oxygen in diabetic rats after heat stroke [J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112 (8): 454-462. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.02.017.
- [36] Cevik NG, Orhan N, Yilmaz CU, et al. The effects of hyperbaric air and hyperbaric oxygen on blood-brain barrier integrity in rats [J]. Brain Res, 2013, 1531: 113-121. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.052.
- [37] Xiao YD, Liu YQ, Li JL, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning inhibits skin flap apoptosis in a rat ischemia-reperfusion model [J]. J Surg Res, 2015, 199 (2): 732-739. DOI: 10.1016/j.jss.2015.06.038.
- [38] Chen X, Duan XS, Xu LJ, et al. Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice [J]. Neuroscience, 2014, 266: 235-243. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.036.
- [39] Guo ZN, Xu L, Hu Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hemorrhagic transformation through reactive oxygen species/thioredoxin-interacting protein/nod-like receptor protein 3 pathway in hyperglycemic middle cerebral artery occlusion rats [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (6): e403-411. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001468.
- [40] Tsai HM, Gao CJ, Li WX, et al. Resuscitation from experimental heatstroke by hyperbaric oxygen therapy [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (4): 813-818. DOI: 10.1097/01.CCM.0000159193.42628.
- [41] Kang N, Hai Y, Yang J, et al. Hyperbaric oxygen intervention reduces secondary spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (2): 1141-1153.
- [42] Wee HY, Lim SW, Chio CC, et al. Hyperbaric oxygen effects on neuronal apoptosis associations in a traumatic brain injury rat model [J]. J Surg Res, 2015, 197 (2): 382-389. DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.052.
- [43] Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells [J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15 (4): 431-442. DOI: 10.1007/s12192-009-0159-0.
- [44] Geng F, Ma Y, Xing T, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on inflammasome signaling after traumatic brain injury [J]. Neuroimmunomodulation, 2016, 23 (2): 122-129. DOI: 10.1159/000445689.
- [45] Xue F, Huang JW, Ding PY, et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning [J]. Behav Brain Res, 2016, 309: 1-8. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.04.045.
- [46] Yin X, Meng F, Wang Y, et al. Effect of hyperbaric oxygen on neurological recovery of neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage and its underlying mechanism [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6 (1): 66-75.
- [47] Camporesi EM, Bosco G. Hyperbaric oxygen pretreatment and preconditioning [J]. Undersea Hyperb Med, 2014, 41 (3): 259-263. (收稿日期: 2017-01-20)

• 学术活动预告 •

2017年欧洲重症监护医学协会年会

2017年欧洲重症监护医学协会年会将于2017年9月23日在欧洲奥地利维也纳举行。

- 大会源流:** 欧洲重症监护医学协会在1982年3月于瑞士日内瓦成立。该协会是一个非盈利的国际协会,支持和促进重症监护医学知识的发展,特别是最高标准的多学科治疗危重患者和家属通过教育的推广,研究和专业发展。大会将包含专题会议、口头报告、海报会议、圆桌讨论、教学课程等。
- 主办单位:** 欧洲重症监护医学协会 (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)
- 组织单位:** 联合国际医院协作中心
- 活动地点:** 奥地利维也纳
- 出团时间:** 2017年9月22日至29日
- 报名程序:** ① 大会注册费: 2017年7月13日前540欧元; 2017年9月14日前620欧元; 2017年9月14日后660欧元 (包含会议入场券、会议期间的茶歇、大会资料,并作为参加学术考察的代表的手续办理)。② 参会代表,即日起可接受报名,由联合国际医院协作中心联系大会主办单位发出书面邀请,安排申请签证。

会议日期: 2017年9月23日至27日

会议地点: 奥地利维也纳

会展场馆: Harbour Grand Kowloon

主办单位: 欧洲重症监护医学协会

学会网址: <http://www.esicm.org/>

联合国际医院协作中心联系方式

联系人: 高老师

电话: 010-56126719

邮箱: hongshengtianxia@sina.cn

联合国际医院协作中心网址: <http://www.aihcc.com/>