

热射病急性肝衰竭的发生机制和诊疗研究进展

常林遇 张玉想 王佳兴

解放军总医院第八医学中心重症医学科, 北京 100091

通信作者: 张玉想, Email: 15810550308@163.com

【摘要】 热射病是一种危及生命的急症, 以机体核心温度急剧升高 (通常超过 40℃) 和中枢神经系统功能障碍 (如谵妄、抽搐或昏迷) 为主要特征, 常伴随全身性炎症反应、凝血功能障碍及多器官功能衰竭, 有极高的病死率。在热射病引发的多器官损伤中, 肝脏作为机体代谢和解毒的核心器官, 是易受高温打击的靶点之一。若未能及时有效干预, 急性肝损伤 (ALI) 可迅速发展为急性肝衰竭 (ALF), 显著增加临床治疗的难度和患者死亡风险。近年来, 随着全球热浪事件频发, 热射病及其相关肝损伤的病理机制与防治策略受到日益广泛的关注。尽管基础与临床研究已取得一定进展, 揭示了肝细胞坏死、过度的炎症反应和凝血异常等关键病理变化, 但在热射病合并肝衰竭的临床评估、诊断和系统化治疗方面, 仍缺乏统一且规范的共识性指南。因此, 本文旨在对当前热射病肝衰竭的发病机制、临床特征、评估方法和治疗策略进行系统梳理与总结, 以为临床工作者提供清晰的诊疗思路和实践参考, 进而为改善热射病肝衰竭危重患者的预后提供理论依据和临床指导。

【关键词】 热射病; 肝损伤; 肝衰竭; 发生机制; 临床评估与诊断; 治疗

基金项目: 军队卫生防疫防护专项任务 (2023-365)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.023

Research progress on the mechanism and diagnosis and treatment of acute liver failure in heat stroke

Chang Linyu, Zhang Yuxiang, Wang Jiaxing

Department of Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: Zhang Yuxiang, Email: 15810550308@163.com

【Abstract】 Heat stroke is a life-threatening emergency characterized by a rapid elevation in core body temperature (typically > 40℃) and central nervous system dysfunction (e.g., delirium, seizures or coma), often accompanied by systemic inflammatory response, coagulation disorders, and multiple organ failure, with an extremely high mortality rate. Among the multiple organ injuries caused by heat stroke, the liver, as the core organ for metabolism and detoxification in the body, is one of the targets that are vulnerable to high temperatures. If not intervened promptly and effectively, acute liver injury (ALI) can rapidly evolve into acute liver failure (ALF), significantly increasing the complexity of clinical treatment and the risk of patient death. In recent years, with the frequent occurrence of heat wave events worldwide, the pathological mechanisms and prevention strategies of heat stroke and its related liver injuries have received increasingly widespread attention. Although basic and clinical studies have made certain progress, revealing key pathological changes such as hepatocyte necrosis, excessive inflammatory response and coagulopathy, there is still a lack of unified and standardized consensus guidelines for the clinical evaluation, diagnosis and systematic treatment of heat stroke combined with liver failure. Therefore, this article aims to systematically review and summarize the pathogenesis, clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment strategies of current liver failure related to heat stroke, in order to provide clear diagnostic and treatment ideas and practical references for clinical workers, and thereby provide theoretical basis and clinical guidance for improving the prognosis of critically ill patients with heat stroke liver failure.

【Key words】 Heat stroke; Liver injury; Liver failure; Occurrence mechanism; Clinical evaluation and diagnosis; Treatment

Fund program: Special Task of Military Health and Epidemic Prevention (2023-365)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.023

随着全球气候变暖, 热浪和高温的发生频率增加, 热相关性疾病发生率在全球范围内急剧增加^[1]。热射病是一种以核心体温急剧升高并超过 40℃ 为特征, 常伴有中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 功能障碍和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的重症中暑疾病^[2]。在热射病导致的 MODS 中, 肝脏被认为是最先受损的器官之一, 对患者有致命威胁^[3]。热射病早期可引起急性肝损伤 (acute liver injury, ALI), 病情恶化时则会出现严重的 ALI (severe ALI, SALI) 和急性肝衰竭 (acute liver

failure, ALF)。其中, ALF 的发病率在 5% 左右, 是热射病患者死亡的直接原因之一^[4]。了解肝损伤的机制是治疗热射病的关键所在, 但因其复杂的发病机制, 相关治疗措施尚未完善。本文对当前已经证实的热射病肝损伤相关研究与治疗方法进行综述, 以为热射病肝损伤的救治提供参考。

1 热射病肝损伤的发生机制

肝脏是人体最大的内脏器官, 有强大的合成、分泌和代谢等功能^[5]。同时, 肝脏还是机体遭受热打击时的前哨器官^[3]。国内外学者对热射病导致肝损伤的具体机制进行了

很多研究,目前已经证实的发病机制主要有:① 过度的炎症反应;② 肝细胞直接热损伤;③ 凝血功能障碍;④ 缺血/再灌注损伤;⑤ 氧化-抗氧化失衡;⑥ 细胞死亡:细胞凋亡、死亡和铁死亡等;⑦ 分子机制:热休克蛋白表达异常、库普弗细胞(Kupffer cell, KC)功能障碍等^[6-7]。在分子机制方面,最新的研究通过单细胞测序技术发现血红素加氧酶-1(heme oxygenase, HMOX-1)介导 KC(尤其是 KC2)中的铁死亡来诱导热射病肝损伤^[8]。此外,作为器官交互作用之一的“肠-肝轴”,被学者关注与研究。它代表了肠道与肝脏之间的广泛而又紧密的双向联系,当机体在遭受打击后,一方面肠屏障功能受损,肠道内细菌通过门静脉系统进入肝脏,对肝脏造成损伤;另一方面肝脏内的 KC 被激活,释放出一系列炎症因子,对肠道造成破坏^[9]。二者相互影响、相互作用,共同加重对机体的损伤。因此,肠-肝轴也可能是热射病肝损伤发病机制之一。

2 热射病肝衰竭的临床评估与诊断

热射病肝脏组织遭受严重的热打击后,造成更为严重的肝脏功能丧失,引起肝衰竭。而 ALF 的临床过程多是从 SALI 开始的, SALI 被认为是 ALF 的前期状态,影响肝损伤患者的预后。Li 等^[10]通过对 52 例劳力型热射病(exertional heat stroke, EHS)患者分析发现,76.5% 的患者发生肝损伤,13.5% 的患者发生 SALI,仅 3.8% 的患者发生 ALF。此外, SALI 的平均发生时间为发病后 4 d。与无 SALI 患者相比, SALI 更易发生 MODS,预后更差。在 EHS 死亡病例中, SALI 患者的死亡数量占比超过 50%。因此,在评估 EHS 患者时, SALI 可能比 ALF 发挥更关键的作用。

天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总胆红素(total bilirubin, TBil)作为反映肝脏功能的指标,在热射病发病后均会迅速升高^[4]。相对于 AST 和 ALT, TBil 升高的时间会延迟 2 d 左右,并且升高状态可持续数天^[11]。研究显示, TBil 值越高,升高状态持续时间越久,患者生存率越低^[8]。根据 AST、ALT、TBil 等的动态变化,肝损伤可分为 5 期:① 0 期:无损伤;② 1 期:肝酶上升;③ 2 期:酶胆上升;④ 3 期:酶胆分离;⑤ 4 期:肝脏修复。相关研究表明,当热射病患者没有肝损伤(0 期)或肝损伤可进展到修复期(4 期)时,其病死率为 21.43%,远低于不能进展到肝脏修复期患者的病死率 100%,这表明肝损伤与肝衰竭是热射病患者死亡的重要原因之一^[12]。热射病肝衰竭患者的凝血功能会恶化,一项研究通过对热射病回顾性分析提出一种新的评分系统,即热射病诱导的凝血功能障碍(heatstroke-induced coagulopathy, HIC)评分系统,通过核心温度、血小板和 D-二聚体 3 个指标检测热射病患者的凝血功能,并评估其严重程度^[13]。此外,甲胎蛋白在肝衰竭时也会呈高水平表达状态,但仅依靠甲胎蛋白评价疾病预后仍有一定局限性,甲胎蛋白联合其他标志物(如细胞死亡、肝脏再生和炎症程度)的表达水平则能更合理地判断肝衰竭患者的病情严重程度和预后情况^[14]。

根据最新的《肝衰竭诊治指南(2024 版)》^[15],热射病肝衰竭是指肝脏在严重热打击下功能受到损害,导致肝脏的合成、解毒、代谢和生物转化等功能的严重障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、腹水、黄疸等为主要表现的一组临床症候群。其中,热射病 ALF 的具体诊断标准为:起病急,在 2 周内出现 II 度及以上 HE,且出现以下情况:① 黄疸:黄疸进行性加重, TBil $\geq$ 正常参考值上限的 10 倍,或者每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;② 凝血功能:凝血功能恶化,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 ;③ 肝脏:肝脏进行性变小;④ 其它:极度乏力,有高度腹胀、恶心、呕吐等消化道症状。基于患者的病史、起病特点及病情进展速度,肝衰竭可分为 4 类:ALF、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。在热射病肝衰竭中,以 ALF 和 SALF 两类为主。

3 治疗

3.1 全身系统化治疗

3.1.1 治疗原则:采用热射病集束化治疗——“十早一禁”原则,即早降温、早扩容、早血液净化、早镇静、早插管、早纠正凝血功能紊乱、早抗感染、早肠内营养、早免疫调理,早脱水,在凝血功能紊乱期禁止手术^[16]。

3.1.2 保肝药物治疗:保肝药是指对通过增强肝脏解毒功能和促进肝细胞再生等作用达到保护肝脏目的的药物。临床常用的保肝药物种类较多,按药理作用将其主要分为 6 类:① 解毒保肝类:还原型谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC);② 促肝细胞再生类:多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素;③ 降酶保肝类:双环醇、联苯双酯;④ 基础代谢类:水溶性维生素、肌苷;⑤ 利胆类:S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸;⑥ 中草药及其提取物:甘草酸制剂、梓醇、姜黄素等。NAC 为氨基酸类药,有较强的抗氧化作用,不仅可保护肝细胞不受自由基损害,还可促进肝细胞再生,提高肝脏的解毒能力。研究表明,对于热射病肝衰竭患者,在热射病综合治疗基础上加用 NAC,能有效降低胆红素水平并提高 PTA,进而有利于肝衰竭早期治疗^[17]。姜黄素是一种从姜科植物姜黄等的根茎中提取的黄色色素,有抗炎、抗氧化作用。Yang^[18]等研究表明,姜黄素通过下调核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1),以剂量依赖的方式减轻热射病诱导的肝损伤。另有研究表明,硒补充剂对热射病肝损伤也有保护和治疗作用^[19]。

3.1.3 非生物型人工肝支持治疗:人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)是目前治疗肝衰竭的有效方法之一,它借助体外机械和生物装置,清除体内的有害物质,同时补充机体所必需的物质,维持内环境稳定,进而暂

时替代衰竭肝脏的部分功能。ALSS 分 3 种类型:非生物型、生物型和混合型。临床上应用较为广泛的是非生物型人工肝(non-biological artificial liver, NBAL),并被证实有确定的疗效^[20-21]。NBAL 的治疗方法主要包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆灌流(plasma perfusion, PP)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液透析(hemodialysis, HD)等经典方法。组合式人工肝常用模式包括血浆透析滤过(plasmadialfiltration, PDF)、血浆置换联合血液滤过(plasma exchange with hemofiltration, PERT)、双重血浆分子吸附系统(double plasma molecules adsorption system, DPMAS)等。目前,关于人工肝治疗肝衰竭的方案多推荐联合使用,并进行个体化选择治疗。临床上应用较多的治疗方法有 3 种: DPMAS+PE、DPMAS、PE。在热射病肝衰竭人工肝应用方面,一项回顾性研究显示,热射病肝衰竭的患者采取 PE 联合连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)较单独采用 PE 治疗能显著改善热射病患者的生命体征和各项生化指标,治疗成功率更高^[22]。此外,一项关于 PE 介入时机与肝损伤分期对 EHS 患者预后影响的研究显示,在肝损伤第 3 期之前积极进行 PE 治疗,可以阻断 EHS 的发展进程,从而改善 EHS 患者的预后和降低病死率^[13]。

3.2 肝移植:肝移植是目前唯一公认的有效治疗终末期肝病和急性暴发性肝衰竭的手段,它适用于经积极的内科综合治疗或人工肝治疗后效果仍不佳,或无好转的终末期肝衰竭的患者^[23]。目前已有病例报告,当热射病引起 ALF 时,进行肝移植治疗,可使患者的病情好转,并能恢复至正常状态^[24-25]。一名年轻运动员在发生 EHS 的第 8 天进行肝移植治疗,病情明显改善,并于第 33 天好转出院,术后 3 年,该患者的肝移植肝功能依旧正常^[26]。这些病例报告显示,肝移植技术能挽救患者的生命,在热射病肝衰竭中有一定的治疗前景。但这种治疗方法仅限于一些个案报道,在临床工作中,关于判断热射病肝衰竭患者是否能进行肝移植,以及何时进行肝移植,在国际上尚未形成广泛的共识。这些都需要重症医学科、移植科等相关科室的专家进行综合全面、严密谨慎的评估,并考虑患者自身的病情,做出最终决定。移植的决定是复杂的,应考虑到患者的发展动态、恢复的可能性和移植后的问题,如终身免疫抑制的影响等^[12]。因此,未来需要根据临床经验建立严重程度分层评分系统,并权衡保守治疗与器官移植治疗与热射病相关 ALF 的潜在风险和益处。

3.3 特定器官系统并发症的管理

3.3.1 心血管系统:热射病患者会出现心血管系统障碍,主要表现为血容量不足和心脏功能障碍^[27]。肝衰竭时患者发生全身血管扩张,中心血容量减少,进而加重对心血管系统的危害。因此,临床上应积极进行液体复苏治疗,晶体液体是热射病患者的首选,但目前尚无评估选用何种特定类型液体(生理盐水或平衡盐溶液)的研究。理论上,由于低钠血症和低氯血症普遍存在,生理盐水可能是首选,但仍需进行前瞻性试验进行验证^[28]。临床上推荐以平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg (1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa) 作

为初始复苏目标,在经过充分液体复苏及血管活性药物治疗后,如果血流动力学仍未恢复稳定,则推荐静脉滴注氢化可的松^[5]。

3.3.2 呼吸系统:热射病肝衰竭患者进展到重度 HE 时,会出现意识障碍,呼吸系统会受到影响,严重者可引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。因此,对热射病肝衰竭患者实施气管插管和机械通气治疗,可保证充分的氧供,最大限度减少肺损伤。一般情况下,患者脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)目标值为 0.90 ~ 0.99,动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)目标值为 60 ~ 100 mmHg,过高的 PaO₂也可能有害;动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)维持在 35 ~ 45 mmHg。同时,应做好气管插管的集束化管理,预防呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)等并发症。

3.3.3 胃肠道系统:肠道是热射病首要累及的器官之一,也是热射病病情发生发展的重要枢纽。热射病患者胃肠功能损伤时,会出现恶心、呕吐、腹泻等症状。当合并肝衰竭时,胃肠道缺血症状会进一步加剧,静息能量的消耗也会增加。研究表明,营养不良在肝衰竭患者中普遍存在,是影响患者发病率和病死率的重要独立危险因素^[29]。因此,在治疗过程中,可采用肠内或肠外营养给予患者营养支持治疗。此外,因动脉血氨水平升高与 HE 的发展之间存在密切关系,在进行肠内营养时应注意监测血氨水平^[30]。

3.3.4 代谢系统:与肾脏和肺组织一样,肝脏也被认为是酸碱平衡的重要调节器官。呼吸性碱中毒是慢性肝病中最常见的酸碱失调类型,当肝衰竭患者病情危重时,这种平衡往往倾向于代谢性酸中毒^[31]。可见,热射病肝衰竭患者可能同时存在多种代谢酸碱异常。因此,临床上应密切监测患者的酸碱情况,纠正酸碱失衡。热射病肝衰竭患者还会出现剧烈呕吐等消化道症状,导致机体丢失大量氯离子、钾离子、镁离子、钠离子等。低镁血症可抑制甲状旁腺,加强降钙素活性,进而出现低钙血症。而低钾血症又会引起高氨血症,进而增加 HE 风险。后期因会发生肾衰竭,又会出现高钾血症,同时,机体因肾磷酸盐丢失又会引起低磷血症。由此可见,热射病肝衰竭可造成低钾/高钾血症、低氯血症、低镁血症和低磷血症等各种电解质紊乱^[32]。此外,有研究显示,肝衰竭与早期低磷血症密切相关,当血清磷酸盐 < 0.5 mmol/L 时,对 EHS 肝衰竭有预测性^[33]。因此,在临床治疗和护理中应注意电解质紊乱情况,积极纠正,防止各种危险事件的发生。

肝衰竭时,肝脏合成功能降低,导致白蛋白减少,血浆胶体渗透压降低,导致多浆膜腔积液和腹水。同时,患者可因醛固酮和血管加压素的分泌,出现水钠潴留和稀释性低钠血症。托伐普坦作为精氨酸加压素 V2 受体阻滞剂,可通过选择性阻断集合管主细胞 V2 受体,促进水的排泄,已成为治疗低钠血症及顽固性腹水的新措施^[34]。此外,肝衰竭会导致肝脏对胰岛素的灭活作用下降,再加上肝糖原分解减少,

患者极易发生低血糖。血糖不仅能反应肝脏的受损程度,还是判断治疗效果和疾病预后的一项敏感指标。肝衰竭患者在合并严重肝源性低血糖时,发生糖尿病的风险也会大大增加,这将会严重增加患者的治疗与护理难度^[35]。因此,热射病肝衰竭的患者应密切监测血糖水平。

3.3.5 凝血系统:热射病会引起凝血功能障碍,称为热射病性凝血病(heatstroke-induced coagulopathy, HIC)。其主要发病机制包括内皮细胞损伤、炎症反应失调和凝血功能紊乱^[36]。当热射病合并肝损伤,甚至发生 ALF 时,肝脏缺血加重。肝脏在合成凝血因子过程中发挥重要作用,因此,肝损伤又会加重凝血功能障碍。凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和 PTA 是反应凝血功能的常规检测指标,肝衰竭时二者均会异常。黏弹性试验(viscoelastic testing, VET)是一种检测血凝块动力学技术,目前国内外研究较多的 VET 包括血栓弹力图(thromboelastography, TEG)和旋转血栓弹力图(rotation thromboelastometry, ROTEM)。VET 可对患者的凝血功能进行动态监测和全面评估,从而用于指导和调整热射病凝血功能治疗方案。Endo^[37]等研究显示,利用 TEG 评估患者血小板功能,对热射病凝血功能障碍有早期诊断价值。TEG 凝血指标中的最大振幅(maximum amplitude, MA)表示血凝块的最大强度或硬度,与血小板的数量和功能密切相关。一项回顾性单中心研究首次证明了 MA<45.4 mm 是热射病诱发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的独立预测因子^[38]。针对凝血功能障碍,应进行补凝与抗凝、抗炎、保护内皮细胞等治疗,同时在整个过程中动态监测凝血功能,评估治疗效果和出血风险^[39]。

3.3.6 肾脏系统:肝衰竭晚期患者容易引起肾脏损伤,出现以肾血流量和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降为特征的临床综合征,称为肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)。HRS 是一种独特形式的肾损伤,其发病机制涉及多个方面:①门静脉高压;②肝内外血管收缩和舒张功能失调;③肠道细菌移位和内毒素释放;④肝肾反射。这些机制共同作用,导致局部肾动脉和小动脉血管收缩、肾灌注减少、肾自动调节功能丧失和 GFR 下降^[40]。HRS 的治疗主要包括一般支持治疗、药物治疗、CRRT、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、肝移植和肝脏支持系统等^[41]。其中,CRRT 能有效清除各类毒素,维持机体内环境稳定,改善水钠潴留。该技术广泛用于肝衰竭伴随肾损伤的治疗,研究表明,DPMAS 序贯 PE 联合 CRRT 对肝衰竭合并肾损伤患者有显著的临床疗效^[42]。而在热射病引起肾损伤的治疗过程中,应更积极地使用血液净化治疗。

3.3.7 免疫系统:热射病的病理生理机制与脓毒症相似,全身性炎症反应是其重要的发病机制。ALF 时,机体的免疫系统发生改变,导致细菌易感性增加,因此,应根据患者的病情和感染的菌种选择合适的抗菌药物。如患者已出现全身性炎症反应、难治性低血压或 HE,则应使用经验性广谱抗菌药物治疗^[43]。在使用广谱抗菌药物过程中,患者会出现

以腹泻为主要临床症状的肠道菌群失调征,称之为抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)^[44]。ADD 的发生与多种因素有关,艰难梭菌感染(clostridium difficile infection, CDI)是 AAD 最常见的原因。甲硝唑曾是轻中度 CDI 的一线治疗药物,但目前万古霉素取代甲硝唑成为治疗轻度至中度 CDI 的首选药物^[45]。万古霉素在肠道内几乎不被吸收,导致口服给药后药物在粪便中浓度较高,因此口服万古霉素可治疗 CDI,而静脉注射万古霉素则无效^[46]。此外,针对患者的肠道菌群失调问题,可采用微生物调节剂如双歧杆菌等进行治疗^[47]。

3.3.8 中枢神经系统:中枢神经系统损伤是热射病导致器官损害的突出表现。大脑作为热射病早期最易受累的器官之一,功能恢复较慢,并且可造成永久性的神经损伤,发生率可达 20%~30%。热射病合并 ALF 时,会加重脑细胞水肿,造成高颅压,严重时导致患者死亡。目前主要采取以下措施:①快速有效降温;②气管插管保护气道;③有效镇痛镇静;④高压氧治疗;⑤甘露醇脱水治疗等。甘露醇和高渗盐水是临床上使用最多、用途最广的高渗脱水降颅压药物,在对两者作用效果的对比中,多项研究结果显示,高渗盐水比甘露醇有更好的降颅压效果和更稳定的血流动力学^[48-49]。

4 总结

肝损伤几乎发生在所有热射病患者中,严重时往往发生肝衰竭,并且其损害通常也是致命的。虽然近年来对热射病肝衰竭进行了大量的临床和基础研究,但由于热射病病理机制的复杂性,其相关治疗措施仍不够规范和完善。本研究从肝损伤的发生机制、肝衰竭的临床评估与诊断及相关治疗方法进行论述。在治疗方法方面,本研究又从全身系统治疗、肝移植、特定器官并发症的管理 3 个方面进行系统阐述,进而为临床医生治疗热射病肝衰竭提供一定的借鉴意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Romanello M, Napoli CD, Green C, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms [J]. Lancet, 2023, 402 (10419): 2346-2394. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01859-7.
- [2] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (25): 2449-2459. DOI: 10.1056/NEJMra1810762.
- [3] Ji JJ, Gao JH, Wang CL, et al. Characteristics and outcome of exertional heatstroke patients complicated by acute hepatic injury: a cohort study [J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9 (5): 655-660. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00084.
- [4] 刘爱明,濮尊国,储璐璐,等.热射病早期相关性急性肝损伤的临床特征及危险因素分析[J].中华危重病急救医学, 2023, 35 (7): 724-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230301-00128.
- [5] Cheng ML, Nakib D, Perciani CT, et al. The immune niche of the liver [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135 (20): 2445-2466. DOI: 10.1042/CS20190654.
- [6] Wang FQ, Zhang Y, Li JH, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 391. DOI: 10.1186/s13054-022-04273-w.
- [7] 马海欣,祝艳梨,李佳妍,等.热射病致病机制和治疗策略的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2024, 36 (5): 546-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230712-00513.
- [8] Li R, Wei RQ, Liu CX, et al. Heme oxygenase 1-mediated

- ferroptosis in Kupffer cells initiates liver injury during heat stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14 (9): 3983–4000. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.05.007.
- [9] Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut–liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (11): 1700–1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
- [10] Li C, Su HB, Li H, et al. Severe acute liver injury in patients with exertional heat stroke associated with poor short-term prognosis [J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13 (2): 124–129. DOI: 10.5847/wjem.j.1920–8642.2022.047.
- [11] Ribeiro F, Bibi M, Pereira M, et al. Severe acute liver injury related to heat stroke [J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020, 7 (2): 001382. DOI: 10.12890/2020_001382.
- [12] 何宗忠, 王敏, 庄远, 等. 血浆置换介入时机与肝损伤分期对劳力性热射病患者预后的影响研究 [J]. *中国输血杂志*, 2024, 37 (7): 728–733. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004–549x.2024.07.002.
- [13] Lin QW, Zhong LC, He LP, et al. A newly proposed heatstroke-induced coagulopathy score in patients with heat illness: a multicenter retrospective study in China [J]. *Chin J Traumatol*, 2024, 27 (2): 83–90. DOI: 10.1016/j.cjtee.2023.08.001.
- [14] Rakela JL, Karvellas CJ, Koch DG, et al. Acute liver failure: biomarkers evaluated by the acute liver failure study group [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14 (4): e00565. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000565.
- [15] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2024 年版) [J]. *中华肝病杂志*, 2025, 33 (1): 18–33. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113–20241206–00614.
- [16] 宋景春, 宋青, 张伟, 等. 中国热射病诊断与治疗指南 (2025 版) [J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50 (4): 367–386. DOI: 10.11855/j.issn.0577–7402.0506.2025.0328.
- [17] Monzon B, Hegarty K, Rech MA. A knack for "NAC": treatment for heat stroke induced acute liver injury [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38 (4): 853.e1–853.e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.11.029.
- [18] Yang XY, Xia L, Shen CF, et al. Curcumin alleviates heatstroke-induced liver injury in dry-heat environments by inhibiting the expression of NF- κ B, iNOS, and ICAM-1 in rats [J]. *PLoS One*, 2024, 19 (9): e0309598. DOI: 10.1371/journal.pone.0309598.
- [19] Chen XW, Zhang J, Li H, et al. A comprehensive comparison of different selenium supplements: mitigation of heat stress and exercise fatigue-induced liver injury [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 917349. DOI: 10.3389/fnut.2022.917349.
- [20] Saliba F, Bañares R, Larsen FS, et al. Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (10): 1352–1367. DOI: 10.1007/s00134–022–06802–1.
- [21] Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36 (5): 1164–1179. DOI: 10.1111/jgh.15255.
- [22] 徐华, 王文坤, 谢东莞. 血浆置换联合连续性肾脏替代疗法在劳力性热射病患者中的临床应用效果分析 [J]. *中华灾害救援医学*, 2024, 11 (7): 794–796, 812. DOI: 10.13919/j.issn.2095–6274.ZHJY202405040.
- [23] Sugawara Y, Hibi T. Recent trends and new developments in liver transplantation [J]. *Biosci Trends*, 2024, 18 (3): 206–211. DOI: 10.5582/bst.2024.01176.
- [24] Boni B, Amann CA. Exertional heat illness resulting in acute liver failure and liver transplantation [J]. *J Spec Oper Med*, 2017, 17 (3): 15–17. DOI: 10.55460/40N0–9QI5.
- [25] Martínez-Insfran LA, Alconchel F, Ramírez P, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure due to heat stroke: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51 (1): 87–89. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.137.
- [26] Lin JS, Zaffar D, Muhammad H, et al. Exertional heat stroke-induced acute liver failure and liver transplantation [J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9 (7): e00820. DOI: 10.14309/crj.0000000000000820.
- [27] Marchand M, Gin K. The cardiovascular system in heat stroke [J]. *CJC Open*, 2021, 4 (2): 158–163. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.10.002.
- [28] Barletta JF, Palmieri TL, Toomey SA, et al. Management of heat-related illness and injury in the ICU: a concise definitive review [J]. *Crit Care Med*, 2024, 52 (3): 362–375. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006170.
- [29] Kappus MR. Acute hepatic failure and nutrition [J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35 (1): 30–35. DOI: 10.1002/nep.10462.
- [30] Lu KH. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: an update [J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (2): 396. DOI: 10.3390/biom13020396.
- [31] Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, et al. Acid–base disorders in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (5): 1062–1073. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.023.
- [32] Satirapoj B, Kongthaworn S, Choovichian P, et al. Electrolyte disturbances and risk factors of acute kidney injury patients receiving dialysis in exertional heat stroke [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17 (1): 55. DOI: 10.1186/s12882–016–0268–9.
- [33] Garcin JM, Bronstein JA, Cremades S, et al. Acute liver failure is frequent during heat stroke [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (1): 158–159. DOI: 10.3748/wjg.14.158.
- [34] Uojima H, Kinbara T, Hidaka H, et al. Close correlation between urinary sodium excretion and response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47 (3): E14–E21. DOI: 10.1111/hepr.12716.
- [35] 何娜, 江淑贤, 郑子梅, 等. 慢加急性肝衰竭患者低血糖发生现状 & 危险因素分析 [J]. *中华护理杂志*, 2022, 57 (7): 846–852. DOI: 10.3761/j.issn.0254–1769.2022.07.013.
- [36] Iba T, Helms J, Levi M, et al. The role of platelets in heat-related illness and heat-induced coagulopathy [J]. *Thromb Res*, 2023, 231: 152–158. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.08.009.
- [37] Endo Y, Inokuchi R, Yamamoto M, et al. Platelet dysfunction in heatstroke-induced coagulopathy: a retrospective observational study [J]. *J Crit Care*, 2025, 85: 154982. DOI: 10.1016/j.jere.2024.154982.
- [38] He LP, Lin QW, Zhong LC, et al. Thromboelastography maximum amplitude as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with heatstroke [J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39 (1): 605–610. DOI: 10.1080/02656736.2022.2066206.
- [39] Zhang Z, Wu XP, Zou Z, et al. Heat stroke: pathogenesis, diagnosis, and current treatment [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102409. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102409.
- [40] Velez JCQ, Latt N, Rodby RA. Pathophysiology of hepatorenal syndrome [J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2024, 31 (2): 87–99. DOI: 10.1053/j.akdh.2024.01.002.
- [41] Buccheri S, Da BL. Hepatorenal syndrome: definitions, diagnosis, and management [J]. *Clin Liver Dis*, 2022, 26 (2): 181–201. DOI: 10.1016/j.cld.2022.01.002.
- [42] 文苑, 祝娟娟. 双重血浆分子吸附系统序贯血浆置换联合连续性肾脏替代疗法治疗慢加急性肝衰竭合并急性肾损伤的效果分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40 (3): 556–561. DOI: 10.12449/JCH240319.
- [43] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [44] Abad CLR, Safdar N. A review of clostridioides difficile infection and antibiotic-associated diarrhea [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50 (2): 323–340. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.010.
- [45] Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B, et al. Management of clostridioides difficile infection: diagnosis, treatment, and future perspectives [J]. *Am J Med*, 2024, 137 (7): 571–576. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.03.024.
- [46] Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of clostridioides (clostridium) difficile infection in adults in 2020 [J]. *JAMA*, 2020, 323 (14): 1403–1404. DOI: 10.1001/jama.2019.3849.
- [47] Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (8): e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043054.
- [48] Singla A, Mathew PJ, Jangra K, et al. A comparison of hypertonic saline and mannitol on intraoperative brain relaxation in patients with raised intracranial pressure during supratentorial tumors resection: a randomized control trial [J]. *Neurol India*, 2020, 68 (1): 141–145. DOI: 10.4103/0028–3886.279671.
- [49] Etezadi F, Babaie M, Larijani A, et al. Comparison of preoperative hypertonic saline versus mannitol for intraoperative brain relaxation and early postoperative outcome among patients with cerebral low-grade glioma: a prospective study [J]. *Asian J Neurosurg*, 2020, 15 (4): 941–945. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_224_20.