

热射病性凝血病: 机制、诊断与治疗

Heatstroke-induced coagulopathy: mechanism, diagnosis and treatment

高领^{1#}, 项楚涵^{2#}, 赵建辉^{3*}, 宋青^{3*}

1. 徐州医科大学附属淮海医院/中国人民解放军陆军第七十一集团军医院药剂科, 徐州 221004;

2. 徐州医科大学附属淮海医院/中国人民解放军陆军第七十一集团军医院心血管内科, 徐州 221004;

3. 解放军总医院海南医院重症医学科, 三亚 572013

摘要: 热射病(HS)是极其严重的热致疾病,其引发的凝血功能紊乱称为热射病性凝血病(HIC),HIC随着病情进展可发生弥散性血管内凝血(DIC)危及生命。探究HIC的发病机制并实现HIC的早期诊断、有效治疗是提高HS救治率的关键措施。本文综述了HIC发病机制、诊断与治疗的研究进展,为进一步推动HIC的规范化诊疗提供参考。

关键词: 热射病性凝血病;诊断标准;发病机制;替代;抗凝

[中图分类号]R594.1+1

[文献标识码]A

[文章编号]1009-6213(2024)02-0074-07

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.006

1 前言

热射病(heat stroke, HS)是由于热应激所致使机体体温调节功能失衡,即产热大于散热而出现的重症热致疾病,其临床特征可概括为核心体温(core temperature, T_c)>40.0℃^[1-3]并伴有中枢神经系统功能障碍,以及合并多器官功能障碍^[4]。日本急诊医学学会中暑学组(Japanese association for acute medicine heatstroke study, JAAM-HS)提出的HS诊断标准强调关注器官功能损害,其中是否发生凝血功能紊乱为重要诊断标准之一^[5]。HS患者中约60%出现凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长,约71%出现血小板减少,约11%~48%发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),而DIC的高发病率与患者的多器官功能障碍和住院死亡率呈正相关^[3,6-7]。

热射病性凝血病(heatstroke-induced coagulopathy, HIC)是指由于HS导致患者机体凝血功能紊乱,表现出异常的高凝状态/低凝状态或两种状态同时存在^[8],而DIC是凝血功能紊乱进展到最严重的一种状态^[4]。在HS早期,交感神经兴奋、T_c升高以及体

液丢失后血液浓缩,机体呈现出高凝状态。随着患者HS病情进展,微血管内血栓大量形成,凝血因子被大量消耗继发纤溶亢进而引起微循环衰竭及出血现象,出现皮肤瘀点、瘀斑、穿刺点出血、结膜出血、咯血、血尿便、颅内出血甚至失血性休克^[9-10]。

2 热射病性凝血病发病机制

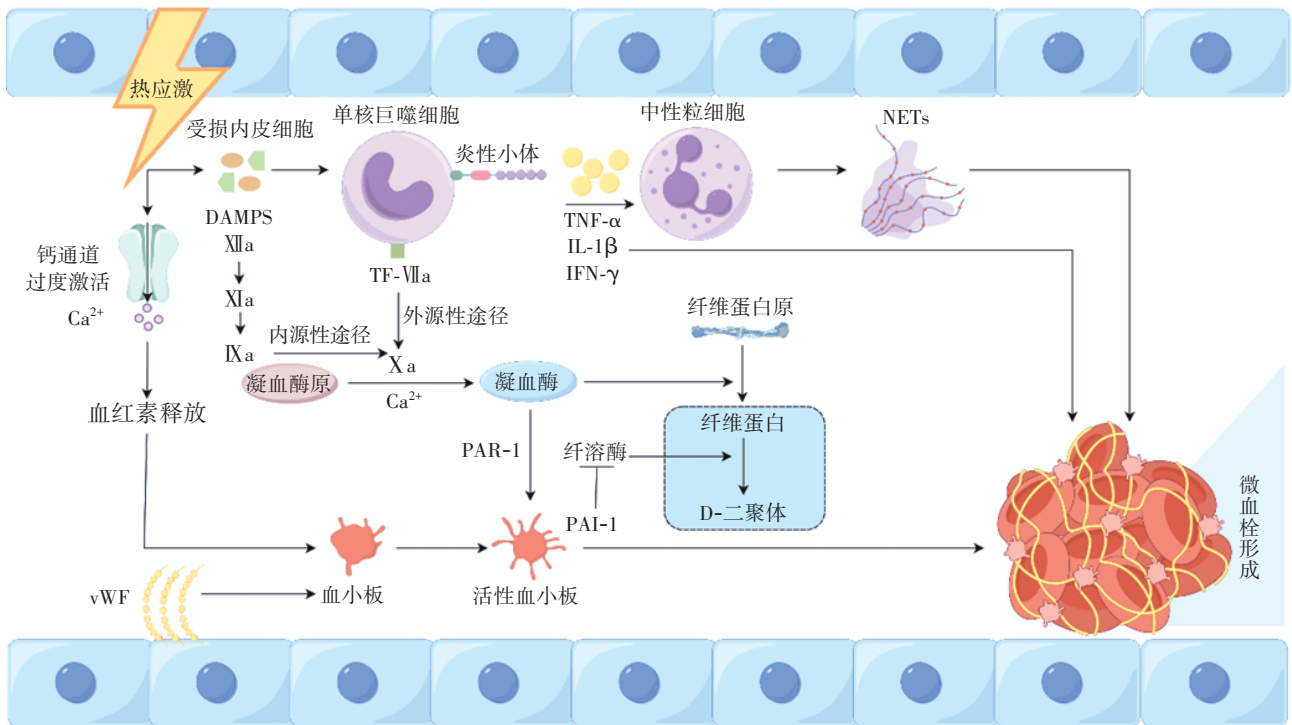
HIC的病理机制涉及到多种宿主防御途径,相关研究主要集中在热应激、炎症反应、凝血和纤溶系统紊乱等,这些方面相互影响和促进,最终导致HIC的发生与进展(图1,绘图网址:<https://www.figdraw.com/#/>)。

2.1 热应激

HS的大量热蓄积导致机体代谢需求大幅增加,使得炎症反应失调、凝血系统失衡和多器官功能受损。首先,热应激可直接或间接损伤各种细胞,包括单核细胞、中性粒细胞、血小板和内皮细胞。其中血管内皮细胞是热应激损伤的主要目标,热应激后代表内皮细胞损伤的生物标志物[内皮素、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和内皮糖

基金项目:军队173基础加强计划项目(2022-JCJQ-ZD-097-11);陆军第71集团军医院内科研项目(YNMS-2023001);2023年度徐州市科技项目医药卫生面上项目(KC23285);徐州市卫生健康委科技青年项目(XWKTH2020161)

*通讯作者:宋青, E-mail: songqing3010301@sina.com.cn; 赵建辉, zhaojianhui1985@163.com



注: DAMPs: 损伤相关分子模式; TF: 组织因子; VIIa: 活化凝血因子VII; Xa: 活化凝血因子X; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-1β: 白介素-1β; IFN-γ: 干扰素-γ; NETs: 中性粒细胞胞外诱捕网; PAR-1: 蛋白酶激活受体1; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; vWF: 血管性血友病因子。

图1 热射病性凝血病发病机制

萼成分 syndecan-1] 明显增加^[11]。其次,热应激也可直接或间接通过血红素激活血小板^[8]。血小板在HIC的发生发展中起着重要作用。血小板对于热应激的敏感性很高,当Tc升高时,二磷酸腺苷诱导血小板的聚集功能增强。同时,热应激损伤的内皮细胞释放VWF因子,也会增加微循环中血小板的黏附与聚集,导致广泛的微血管血栓病变^[12]。但值得注意的是,当Tc升高至≥43℃时,血小板结构发生改变,血小板聚集功能会被显著抑制,反而导致止血功能受损^[13]。原因在于热应激会引起细胞骨架蛋白紊乱,造成血小板形态改变^[14]。另外,热应激和代谢增加造成的三磷酸腺苷耗竭会损伤横纹肌细胞。热应激时钙通道过度激活,从而激活钙依赖性的中性蛋白酶和磷脂酶,破坏肌原纤维、细胞骨架和膜蛋白等^[15],导致肌红蛋白、血红素等物质溢出造成肾功能损伤。最后,热应激还可直接影响凝血功能和纤维蛋白溶解,诱发加重细胞损伤,导致热射病所致凝血功能障碍进一步恶化。

2.2 炎症反应

HIC患者通常伴有全身炎症,存在着广泛的炎

症-凝血交互作用。热应激时肠黏膜屏障受损,大量有害物质的入血可造成内毒素血症,最终会进展成为类似于脓毒症DIC的反应^[16]。热应激炎症反应由炎性小体和多种炎症因子介导,可直接或间接通过炎症引起细胞毒性作用,导致细胞的凋亡、坏死及焦亡^[17]。与感染性疾病中病原体相关分子模式不同,HS中的热应激损伤是通过宿主来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)产生影响^[18]。损伤的宿主细胞刺激单核巨噬细胞通过炎性小体释放炎症因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)及干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等^[19]。这些细胞因子会诱导先天免疫系统和凝血系统激活诱导各种炎症反应,其表现包括发热、白细胞增多、内皮细胞和血小板的激活。此外,活化的单核巨噬细胞表达组织因子(tissue factor, TF)。TF(即凝血III因子)可募集、活化VII因子进而形成TF-VIIa复合物,通过激活外源性凝血途径而直接参与到血栓形成的过程中^[17]。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular

traps, NETs) 主要组分包括 DNA、组蛋白、蛋白酶等, 是机体免疫防御系统发挥作用的重要参与者, 是中性粒细胞活化所释放的一种网状纤维结构物质^[20]。炎症因子可通过刺激中性粒细胞促进 NETs 的产生。NETs 能够调节凝血因子水平, 诱导血小板聚集和活化, 并募集 VWF、纤维蛋白原、纤维连接蛋白等参与血栓的形成^[21-22], 其主要组分核小体、组蛋白能够促进凝血酶生成, 游离 DNA 能够激活内源性凝血途径^[23], 从而参与到 HIC 的发生过程中。

2.3 凝血与纤溶系统紊乱

在凝血系统中, 凝血酶原激活生成凝血酶的过程是内源性凝血途径和外源性凝血途径的共同通路, 也是机体血栓形成的中心环节^[24]。热应激诱导 TF 的表达增加, 能够激活 FVII, 通过外源性途径促进凝血酶生成; 另一方面, 热应激损伤血管内皮细胞, 可通过 DAMPs 激活 FXII, 通过内源性途径参与凝血酶生成。大量凝血酶的生成能够促进交联纤维蛋白凝块的形成和沉积, 诱导全身微血管血栓大量形成。此外, 凝血酶可以与血小板表面的蛋白酶激活受体 1 (protease-activated receptor-1, PAR1) 结合, 引发血小板脱颗粒, 释放 VWF 和 P-选择素诱导血小板聚集黏附, 也会导致微血管血栓的形成^[23]。

纤溶系统紊乱是 HIC 病理过程尤其是后期进展为 DIC 的关键因素之一。在正常生理情况下, 组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 和纤溶酶原激活物抑制物 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 是机体维持纤溶系统功能平衡的两种重要因子^[25]。在血栓形成后, t-PA 增加或 PAI-1 降低均能导致纤维蛋白溶解和血栓清除。然而在 HIC 进展至 DIC 的过程中, 患者体内 PAI-1 水平持续性升高, 抑制纤溶酶原转化为活性纤溶酶, 机体表现为纤溶抑制状态^[3], 造成广泛微血栓的形成, 进而过度消耗凝血因子等物质, 造成凝血功能系统的极度紊乱。

3 热射病性凝血病诊断

3.1 热射病性凝血病诊断标准

HIC 的早期诊断有助于治疗关口前移, 如在 DIC 前凝血功能紊乱阶段开始有效治疗有助于提高 HS 患者的救治成功率。2019 年 Hiroyuki 等^[26]首次提出 HIC 的概念, 2023 年全军热射病防治专家组依

据多年诊疗经验及研究成果发布了全球首部关于 HIC 的专家共识即《热射病性凝血病诊疗中国专家共识》, 在此共识中明确了 HIC 的定义并提出 HIC 诊断评分系统 (表 1), 该评分系统适用于 HIC 的急诊初筛^[3]。

国际血栓和止血学会 (international society on thrombosis and haemostasis, ISTH) 认为 DIC 是一种获得性凝血功能紊乱综合征, 是不同原因引起的全身性血管内凝血激活并导致微血管损害的过程, 严重者可导致出血、溶血性贫血、休克和多器官功能障碍等^[4, 27]。既往 HS 相关的 DIC 使用脓毒症性 DIC 的诊断标准^[28], 中国专家共识推荐应用 ISTH-DIC 诊断评分系统进行诊断^[3, 29] (表 1)。

表 1 HIC 诊断标准和 ISTH-DIC 诊断标准^[3]

	HIC 诊断标准	ISTH-DIC 诊断标准
最高核心温度 (°C)	<40:0 分 [40, 42):1 分 ≥42:2 分	/
D-二聚体 (μg/mL)	<1:0 分 [1, <2.5):1 分 ≥2.5:2 分	<2.5:0 分 [2.5, 5):2 分 ≥5:3 分
PT 延长值 (s)	<2:0 分 [2, <4):1 分 ≥4:2 分	<3:0 分 [3, 6):1 分 ≥6:2 分
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	/	≥100:0 分 [50, 100):1 分 <50:2 分
纤维蛋白原 (g/L)	/	≥1.0:0 分 <1.0:1 分
诊断	总分 ≥3 分	总分 25 分

注: [代表大于,)代表小于

3.2 热射病凝血功能指标

HIC 相关凝血功能指标变化早且突出, 而监测的指标不仅可以用来评估 HIC 是否发生及病情进展程度, 也可作为制定治疗策略和判断预后的重要标志物^[30]。有研究分析得出大约 1/4 的血小板计数低于正常值 1/5 的 HS 患者存在 DIC 的证据^[31], 而在 HS 发生后 0~4 d 内 HIC 相关凝血功能指标会达到异常峰值, 并且其指标异常持续 2~16 d^[32-33]。

HS 发病后 24 h 内监测常规凝血指标中凝血酶原时间-国际标准化比值 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR) 增加 (≥1.7) 和活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time,

APTT)延长(≥ 51.45)可作为预测60 d内死亡率的独立因素;值得注意的是核心体温在30 min内降至 $< 39^\circ\text{C}$ 的HS患者其24 h内PT-INR和APTT的水平显著低于体温控制不佳者^[34]。另有研究提出活化凝血时间(activated clotting time, ACT)是HS死亡率的预测因子,而凝血速率和血小板功能无统计学意义,其中低凝血状态患者的多器官功能受损更严重^[35]。血栓弹力图可以预测HS患者早期是否发生DIC, DIC患者的凝血反应时间R值、血块形成速率K值会明显高于非DIC患者,而血块形成动力学指标 α 角、最大凝血强度(maximum amplitude, MA)值和凝血综合指数CI值则明显低于非DIC患者。MA < 45.4 mm可以作为DIC的独立预测因子,其随着DIC评分的增加而显著降低^[36]。

经典型热射病(classic heat stroke, CHS)和劳力型热射病(exertional heat stroke, EHS)均可能出现HIC,但值得注意的是EHS中凝血功能异常更常见^[37]。EHS患者如合并发生急性肾损伤,凝血功能的恶化与病情的进展呈密切相关。有研究表明EHS所致的DIC与横纹肌溶解、急性肾损伤密切相关,D-二聚体升高是EHS引起急性肾损伤的独立危险因素,如若D-二聚体显著升高且合并横纹肌溶解,则EHS患者发生DIC可能性较高^[38-41]。

4 热射病性凝血病治疗

宋青等^[42]专家在关于HS急诊救治原则共识中提出“十早一禁”概念,强调三个关键治疗措施,包括迅速降低核心体温(T_c),连续血液净化以及HIC防治。HS治疗过程中对于HIC的防治尤为关键,因为HIC是HS病情加重的驱动因素^[33]。

4.1 热射病治疗

HS治疗以迅速降低患者 T_c 为首要关键措施,文献指出HS的死亡率与患者高热持续时间密切相关,而不是高热的峰值^[43],核心体温在30 min内降低到 39°C 以下可减少HS并发症实现零死亡^[44]。冷水浸泡(cold water immersion, CWI)是EHS患者降温的金标准措施,它的核心体温冷却速率为 $0.35^\circ\text{C}/\text{min}$ ^[45]。对于有合并症的CHS老年患者,可选择在皮肤上喷洒大量 $25^\circ\text{C}\sim 30^\circ\text{C}$ 的水并加快空气流通使降温速率达到 $0.10^\circ\text{C}/\text{min}$ ^[46-47]。

连续性血液净化治疗(continuous blood purification,

CBP)是抢救危重病人的重要手段,亦被广泛应用于HS的治疗^[1,48]。CBP具有重要作用,包括:(1)CBP降温快速、安全,是实现住院患者有效血管内降温的重要方法之一^[49];(2)CBP可有效清除炎性介质,减少肌红蛋白、胆红素的过度积聚,改善患者的临床症状^[48,50-51];(3)CBP可减轻肾脏负担、心脏液体负荷,纠正水、电解质酸碱平衡紊乱^[52],并辅助实现精确的容量管理,维持患者内环境稳定^[53]。

4.2 热射病性凝血病治疗及进展

HIC临床治疗方案根据临床病理特征主要分为基础疾病治疗、替代治疗和抗凝治疗等。HIC治疗主要延续于传统的凝血紊乱治疗,其治疗原则为根据患者凝血功能指标变化实时调整治疗措施。

一方面,当HIC病程中患者凝血功能出现明显下降时,通过替代疗法补充凝血因子和血小板可有效纠正患者凝血功能下降。其中凝血因子补充疗法主要包括补充新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)、凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)和冷沉淀等^[54-55]。PCC因其用量小、容量负荷低、输血反应少,止血效果优于FFP而被临床优先推荐用于危重症患者的救治^[56]。

另一方面,HIC导致的广泛微血栓形成会造成患者全身循环和多器官功能衰竭,最终导致患者死亡。抗凝治疗是阻断HIC进展最重要的措施之一。肝素与低分子肝素是目前临床上血栓栓塞性疾病最常用的抗凝药物,可以使多种凝血因子失活,间接抑制凝血酶激活从而起到抗血栓作用。与普通肝素相比,低分子肝素出血风险较低,在治疗血栓性疾病方面更安全^[57]。其余的主流抗凝药物还包括抗凝血酶、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)等,这些药物已经在脓毒症性DIC患者中显示出一定的疗效^[23],但目前尚缺乏在HIC中应用的循证医学证据。常用于CBP中起到体外抗凝作用的药物甲磺酸萘莫司他,能够抑制凝血级联中的VIIa、Xa、XIIa因子以及凝血酶发挥抗凝作用^[58],出血并发症少具有良好的安全性,已被国内专家共识推荐可用于出血高风险的HIC患者^[3]。此外,以血必净注射液^[59]、复方丹参注射液^[60]等为代表的活血化瘀类中成药能够显著改善凝血功能障碍,同时还具备调节免疫、改善微循环及保护血管内皮等功效,具有独特的优势,有望成为未来HIC治疗的新选择。

传统抗凝药物的作用靶点包含凝血途径中的多个凝血因子,在有效抗凝的同时也会造成出血风险的显著升高。从多因子靶点到单因子靶点,近年来新型抗凝药物的发展方向展示出精准抗凝的显著特点。自 21 世纪以来,新型口服抗凝剂如 IIa 因子抑制剂达比加群酯、Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班等药物的临床应用不断丰富,丰富了血栓栓塞性疾病的治疗选择,相关临床适应证范围也在不断扩大^[61]。另外,新型口服抗凝剂 XIa 因子抑制剂也进入了房颤、卒中等治疗领域的 II、III 期临床试验,展示出预防血栓事件的有效性和极低的出血风险,有望在未来上市应用^[62]。与 Xa 因子抑制剂不同的是, XIa 因子抑制剂能够在减少病理性血栓形成的同时保留机体应对出血的生理性止血反应,从而大幅降低用药的出血风险,极大提高抗凝治疗的安全性^[63]。

5 总结

HIC 发病机制复杂、早期常隐匿而中后期病情进展迅速,如忽视 HS 患者凝血功能的紊乱而未予以及时有效的治疗,严重时危及患者生命。本综述着重归纳了现有 HIC 的发病机制,给出了 HIC 诊断和评估病情的相关建议,并总结 HS 的综合治疗方案以及 HIC 的现有治疗手段及发展方向。未来需在现有研究基础上进一步阐明 HIC 发生发展的病理机制,并努力优化 HIC 的评估诊断方法,针对相应治疗靶点开发出有效性、安全性、特异性更高的治疗药物,以期减少由 HIC 导致的 HS 病情恶化,进一步提高 HS 救治成功率。

作者贡献声明 高领负责论文撰写;项楚涵负责文献检索、论文撰写;赵建辉负责论文修改;宋青负责论文指导、经费支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu S Y, Song J C, Mao H D, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 1.
- [2] Kanda J, Miyake Y, Tanaka D, et al. Current status of active cooling, deep body temperature measurement, and face mask wearing in heat stroke and heat exhaustion patients in Japan: a nationwide observational study based on the Heatstroke STUDY 2020 and 2021 [J]. *Acute Med Surg*, 2023, 10(1): e820.
- [3] 宋景春, 宋青, 张伟, 等. 热射病性凝血病诊疗中国专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(11): 1237-1247.
- [4] Iba T, Connors J M, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management [J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 44: 101276.
- [5] Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, et al. Comparison between the bouchama and Japanese association for acute medicine heatstroke criteria with regard to the diagnosis and prediction of mortality of heatstroke patients: a multicenter observational study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(18): 3433.
- [6] Hifumi T, Kondo Y, Shimazaki J, et al. Prognostic significance of disseminated intravascular coagulation in patients with heat stroke in a nationwide registry [J]. *J Crit Care*, 2018, 44: 306-311.
- [7] Zhong L, Wu M, Ji J, et al. Usefulness of sequential organ failure assessment score on admission to predict the 90-day mortality in patients with exertional heatstroke: An over 10-year intensive care survey [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 56-60.
- [8] Iba T, Helms J, Levi M, et al. Inflammation, coagulation, and cellular injury in heat-induced shock [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 463-473.
- [9] Vesić Z, Vukasinović-Vesić M, Dincić D, et al. The effects of acclimatization on blood clotting parameters in exertional heat stress [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2013, 70(7): 670-674.
- [10] Veltmeijer M T W, Eijssvogels T M H, Barteling W, et al. The impact of exercise-induced core body temperature elevations on coagulation responses [J]. *J Sci Med Sport*, 2017, 20(2): 202-207.
- [11] Umemura Y, Ogura H, Matsuura H, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1): 97.
- [12] Iba T, Helms J, Connors J M, et al. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation [J]. *J Intensive Care*, 2023, 11(1): 24.
- [13] Majeed E N. Effects of heat on camel platelet structure and function—a comparative study with humans [J]. *Platelets*, 2009, 20(7): 528.
- [14] 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.
- [15] Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, et al. A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4293.
- [16] Lim CL. Heat sepsis precedes heat toxicity in the pathophysiology of heat stroke—a new paradigm on an ancient disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(11): 149.
- [17] Li Y, Zhu X, Wang G, et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles released from heat-stroked hepatocytes reveals promotion of programmed cell death pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110489.
- [18] Geng Y, Ma Q, Liu YN, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1 β and HMGB1-induced pyroptosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 622-633.
- [19] Zhang ZT, Gu XL, Zhao X, et al. NLRP3 ablation enhances tolerance in heat stroke pathology by inhibiting IL-1 β -mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 128.
- [20] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [21] Yao M, Ma J, Wu D, et al. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198952.
- [22] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15880-15885.
- [23] 冯悦,王静,李欣欣,等. 弥散性血管内凝血的发病机制及药物治疗进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(5): 379-391.
- [24] Abrams ST, Su D, Sahraoui Y, et al. Assembly of alternative prothrombinase by extracellular histones initiates and disseminates intravascular coagulation[J]. *Blood*, 2021, 137(1): 103-114.
- [25] Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The Plasminogen-activator plasmin system in physiological and pathophysiological angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 337.
- [26] Ohbe H, Isogai S, Jo T, et al. Treatment with antithrombin or thrombomodulin and mortality from heatstroke-induced disseminated intravascular coagulation: A nationwide observational study[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(8): 760-766.
- [27] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5): 1327-1330.
- [28] Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(1): 44-58.
- [29] 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.
- [30] Dineen SM, Ward JA, Leon LR. Prior viral illness increases heat stroke severity in mice[J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(1): 244-257.
- [31] Yezli S, Yassin Y, Ghallab S, et al. Classic heat stroke in a desert climate: A systematic review of 2632 cases[J]. *J Intern Med*, 2023, 294(1): 7-20.
- [32] Ward MD, King MA, Gabriel C, et al. Biochemical recovery from exertional heat stroke follows a 16-day time course[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229616.
- [33] Proctor EA, Dineen SM, Van Nostrand SC, et al. Coagulopathy signature precedes and predicts severity of end-organ heat stroke pathology in a mouse model[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(8): 1900-1910.
- [34] Xing L, Liu SY, Mao HD, et al. The prognostic value of routine coagulation tests for patients with heat stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 44: 366-372.
- [35] Min J, Wan P, Liu G, et al. Sonoclot signature analysis: a new point-of-care testing method for defining heat stroke-induced coagulopathy[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 6925-6933.
- [36] He L, Lin Q, Zhong L, 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.
- [37] Sithinamsuwan P, Piyavechviratana K, Kitthaweesin T, et al. Exertional heatstroke: early recognition and outcome with aggressive combined cooling—A 12-year experience[J]. *Mil Med*, 2009, 174(5): 496-502.
- [38] Wu M, Wang C, Liu Z, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with acute kidney injury inpatient with exertional heatstroke: An over 10-year intensive care survey[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 678434.
- [39] Wu M, Wang C, Liu Z, et al. Sequential organ failure assessment score for prediction of mortality of patients with rhabdomyolysis following exertional heatstroke: A longitudinal cohort study in southern China[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 724319.
- [40] Wang C, Yu B, Chen R, et al. Association of D-dimer and acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in

- patients with exertional heatstroke: An over 10-year intensive care survey[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):1561-1568.
- [41] 刘庆鱼,李春盛. 肌红蛋白和 D-二聚体对重症中暑的诊断意义:附 38 例重症中暑患者的临床资料分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(5):594-597.
- [42] 全军热射病防治专家组,热射病急诊诊断与治疗专家共识组. 热射病急诊诊断与治疗专家共识(2021 版)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(11):1290-1299.
- [43] Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heatstroke[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):8.
- [44] 全军热射病防治专家组. 军事训练防治中暑/热射病降温方法专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8):871-878.
- [45] Flouris AD, Friesen BJ, Carlson MJ, et al. Effectiveness of cold water immersion for treating exertional heat stress when immediate response is not possible[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2015, 25 Suppl 1:229-239.
- [46] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25):2449-2459.
- [47] Asmara IGY. Diagnosis and Management of Heatstroke [J]. *Acta Med Indones*, 2020, 52(1):90-97.
- [48] Zhou RX, Dai W, Hu CL. Differential clinical benefits of continuous blood purification treatment in critically ill patients with variable APACHE II scores [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1):741-746.
- [49] Sheng C, Yang C, Jing Z, et al. The use of continuous blood purification for the treatment of malignant hyperthermia in an infant [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(11):3307-3310.
- [50] Ikeda Y, Sakemi T, Nishihara G, et al. Efficacy of blood purification therapy for heat stroke presenting rapid progress of multiple organ dysfunction syndrome: a comparison of five cases[J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(3):315-318.
- [51] Lumlertgul N, Hall A, Camporota L, et al. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (Clic-AKI study)[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):39.
- [52] He Y, Cheng Y, Chen M. Clinical application of continuous blood purification in sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Minerva Surg*, 2021.
- [53] Zhou F, Song Q, Peng Z, et al. Effects of continuous venous-venous hemofiltration on heat stroke patients: A retrospective study[J]. *J Trauma*, 2011, 71(6):1562-1568.
- [54] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines [J]. *J Intensive Care*, 2014, 2(1):15.
- [55] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1):24-33.
- [56] Smith MM, Schroeder DR, Nelson JA, et al. Prothrombin complex concentrate vs plasma for post-cardiopulmonary bypass coagulopathy and bleeding: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surgery*, 2022, 157(9):757-764.
- [57] 李玉堂,郭春文,刘辉,等. 低分子肝素钠与普通肝素钠治疗劳力性热射病非显性弥散性血管内凝血的比较研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(8):649-652.
- [58] Lee JH, Park JH, Jang JH, et al. The role of nafamostat mesilate as a regional anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Acute and Critical Care*, 2022, 37(2):177-184.
- [59] 吴玉娇,张晶,漆立军. 血必净注射液治疗脓毒症临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(6):5.
- [60] 李鲁杨,唐占府,孔令钧. 复方丹参注射液对冠心病患者血小板活化率的影响[J]. *山东中医杂志*, 2001, 20(4):204-205.
- [61] Karcioğlu O, Zengin S, Ozkaya B, et al. Direct (New) oral anticoagulants (DOACs): Drawbacks, bleeding and reversal [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2022, 20(2):103-113.
- [62] Koulas I, Spyropoulos AC. A Review of FXIa inhibition as a novel target for anticoagulation [J]. *Hamostaseologie*, 2023, 43(1):28-36.
- [63] Harrington J, Piccini JP, Alexander JH, et al. Clinical evaluation of factor XIa inhibitor drugs: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(8):771-779.

(收稿日期:2024-01-27)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)