

综 述

热射病相关肝损伤机制及治疗研究进展

申东北 魏晓龙 高官莉 张树荣

中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院、昆明医科大学联勤保障部队第 920 医院临床学院消化内科，
云南昆明 650032

摘要 热射病(HS)是一种危及生命的全身性疾病,其特征是核心体温升高超过 40℃并随后出现多器官功能障碍综合征。肝脏是热射病发生发展中较易受到损害的器官之一,也是该病致死的直接原因。研究发现,除了热细胞毒性、凝血功能障碍、全身性炎症反应综合征等全身性因素的综合作用外,肝细胞过度焦亡、kupffer 细胞功能障碍、热休克蛋白表达异常等因素也参与其中。本文拟对热射病相关肝损伤的重要发病机制及治疗研究进展作一综述,以期为干预疾病的发生、发展和探索疾病潜在的治疗靶点提供参考。

关键词 热射病;肝损伤;发病机制;治疗策略

中图分类号 R594.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250116

Research progress on the mechanism and treatment of heatstroke-related liver injury SHEN Dong-bei, WEI Xiao-long, GAO Guan-li, ZHANG Shu-rong. Department of Gastroenterology, Clinical College of Kunming Medical University, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Yunnan Kunming, 650032, China

Corresponding author: Zhang Shu-rong, E-mail: zsr66@126.com

Abstract Heat stroke (HS) is a life-threatening systemic illness characterized by an increase in core body temperature of more than 40℃ followed by the development of multiple organ dysfunction syndrome. The liver is one of the organs that are more susceptible to damage in the occurrence and development of heat stroke, and it is also the direct cause of death from the disease. Studies have found that in addition to the combined effects of systemic factors such as heat cytotoxicity, coagulation dysfunction, and systemic inflammatory response syndrome, hepatocyte hyperpyroptosis, kupffer cell dysfunction, and abnormal expression of heat shock protein are also involved. This article aims to review the important pathogenesis and treatment progress of heatstroke-related liver injury, in order to provide a reference for intervening in the occurrence, development and exploration of potential therapeutic targets of the disease.

Key words Heat stroke; Liver injury; Pathogenesis; Treatment strategies

热射病(heat stroke, HS)是最严重的中暑类型,以核心体温升高超过 40℃为主要特征,常伴有中枢神经系统功能障碍及肝、肠、肺等多器官进行性损伤^[1]。随着全球气候的持续变暖和夏季极端天气的频繁发生,热射病的发病率和死亡率在全球范围内呈明显上升趋势^[2]。

热射病可分为经典型热射病(即非劳力型热射病,non-exertional/classic heatstroke,CHS)和劳力型热射病(exertional heatstroke,EHS)两种类型^[1]。CHS 主要发生在儿童和有基础疾病的老年人群,是由于高温环境下体温调节功能障碍所致;而 EHS 主要发生在高温环境下从事高强度体力劳动的军官、士兵和青壮年。临床上,热射病被确定为高热、出血、凝血障碍、循环衰竭、全身炎症反应和多器官功能障碍的综合征。除热暴露引起的直接损伤外,全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功

能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等引起的病理生理变化也是热射病发生的重要病理机制^[3]。在受损的靶器官中,急性肝损伤(acute liver injury, ALI)、急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是热射病中常见的严重并发症,也是热射病患者死亡的直接原因之一。

研究表明,肝脏在热射病的发病过程中扮演着关键角色。本文对热射病致肝损伤的可能机制和治疗策略予以综述。

一、热射病相关肝损伤机制

(一)直接热损伤

肝脏是维持机体新陈代谢的重要器官之一,不仅在糖、脂肪、蛋白质、维生素、激素的代谢方面发挥核心作用,还具备分泌、排泄、生物转化等重要的生理功能,对维持机体内环境稳态作用巨大。肝脏是热应激的前哨器官,也是最常损害

的主要器官之一。当持续暴露在高温环境下,机体的核心温度可大幅度飙升,甚至超过 43℃,此时,高热对肝脏细胞直接产生损害,造成胞内相关蛋白质如结构蛋白及功能蛋白变性,肝脏细胞及胆管细胞膜的流动性在结构上遭受明显破坏,大面积的肝脏细胞组织发生改变,引起特定的细胞发生裂解、死亡等。早期病理特征为肝小叶中心变性和坏死伴实质损害,但发病早期腹部 B 超和肝脏 CT 通常无明显异常,可通过肝功能指标来动态反映肝损伤程度及变化。肝损害还可直接导致凝血因子合成减少,加剧凝血功能障碍等。

(二)炎症反应

过度的炎症反应是热射病诱发 MODS 的重要原因之一,而热射病致肠道损伤引起的肠腔内内毒素易位进入血液是导致 SIRS 和 MODS 的关键因素。热应激对肠道屏障功能造成严重损害:①诱发肠上皮细胞发生氧化应激及其他负性反应,最终导致其损伤和凋亡^[4];②肠道屏障功能的维持需要活跃的肠上皮细胞,也需要细胞间紧密连接蛋白的正常表达,而热射病会导致肠细胞骨架重组,下调肠细胞间紧密连接蛋白的表达,引起肠道屏障功能障碍,细菌和内毒素从肠道向门脉循环易位^[5]。在热射病诱导的全身性 MODS 中,细胞炎症因子被认为是 SIRS 的关键介质,并且与热射病的严重程度和预后密切相关。尽管在早期热射病患者中发现许多促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-8 等有显著增加,但关于热射病中过度炎症反应的机理有待更深入研究。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein BOX-1, HMGB1) 是真核生物中最普遍、最丰富、最稳定的转录和生长因子之一,主要来源于巨噬细胞、单核细胞以及受损或坏死的细胞,其在热应激下表达显著增加,在热射病的诊断和治疗中占有重要地位。热射病患者血浆 HMGB1 水平与疾病严重程度和死亡率呈正相关,与多发性脓毒性或非脓毒性全身性炎症一致。Wang 等^[6]利用 HMGB1 单克隆抗体特异性抑制 HMGB1,发现 HMGB1 单克隆抗体的干预可显著改善热射病大鼠模型的肝功能,减轻肝损伤。严庚等^[7]发现 HMGB1 可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 信号通路介导热射病诱导的 Nlrp 3 炎性小体的激活,从而诱导 IL-1 β 的激活,以及肝细胞凋亡和随后出现的严重肝损伤,而 HMGB1 抑制、Nlrp 3 沉默或阻断 Caspase-1 可显著抑制 Nlrp 3 炎性小体的激活等,可减轻热射病诱导的肝损伤。抗凝血酶 III、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM) 和低温治疗均可降低血浆 HMGB1 水平,抑制过度炎症反应,并改善热射病相关的器官损伤。即使延迟治疗, TM 干预也能降低血浆 HMGB1 水平^[8]。这些发现提示 TM 不仅能改善热射病相关肝损伤,还能有效抑制过度的炎症反应。

(三)凝血障碍

炎症继发的凝血活化和纤维蛋白沉积可视为宿主防御高热的重要组成部分,但全身炎症反应的加剧可能会导致全身凝血激活和微血管衰竭,从而加重器官功能障碍。热射病

可致凝血状态紊乱,甚至比败血症更为明显。在热射病患者中,全血组织因子、凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin- antithrombin complex, TAT) 和可溶性 TM 水平急剧升高,而抗凝血酶、蛋白 C (protein C, PC) 和蛋白 S (protein S, PS) 等主要生理性抗凝剂水平则明显下降^[9]。TM 是一种内皮抗凝辅助因子,可与凝血酶结合,将 PC 转化为活化蛋白 C (activated protein C, APC), 在调节血管内凝血中发挥着重要作用。TM 通过捕获凝血酶,除了可调节全身的凝血状态外,还能激活 PC 系统,具有抑制单核细胞和巨噬细胞的作用^[10]。APC 在热射病中具有减轻全身炎症反应、高凝状态和器官损伤等方面的积极作用。综上所述, TM 能有效改善热射病相关肝损伤,这可能涉及多种机制。故热射病患者可适当补充 TM, 这对热射病患者的预后具有一定的积极作用。内皮细胞在维持血管内稳态和正常生理功能方面发挥着重要作用,其损伤是热射病最重要的病理特征之一,剧烈的热应激可引起内皮细胞明显损伤甚至凋亡。受损的内皮细胞除了导致大量炎性细胞因子的释放,加大全身炎症反应外,还可致内、外源性凝血功能障碍。减少内皮细胞凋亡与凝血障碍的改善密切相关,是改善热射病相关肝损伤的重要靶点。

(四)肝细胞异常焦亡

热射病相关肝损伤最常见的病理变化是肝细胞的大量变性及其异常焦亡,且伴有肝实质损害^[7]。细胞焦亡是一种 Caspase-1 依赖性的程序性细胞死亡,其特征为细胞肿胀、质膜快速破裂和促炎细胞内物质释放,在热射病致肝损伤过程中发挥作用^[11]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein, NLRP3) 是一种细胞内模式识别受体,通过合成炎性体参与细胞焦亡^[12]。NLRP3 依赖性细胞死亡是热射病相关肝损伤中细胞异常焦亡的重要原因^[7]。伴随着炎症小体的激活,有效诱导 IL-1 β 的激活和肝细胞焦亡,从而导致肝损伤加剧。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 已被证明是 NLRP3 炎症小体的关键刺激物,也是细胞焦亡负调节的潜在靶点,当机体出现热应激时,会过量产生^[13]。张明等^[14]研究显示 ROS 的过量产生和 NLRP3 依赖性细胞死亡是热射病相关肝损伤的重要病理机制。

血管紧张素肽是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAS) 的重要组成部分。既往已证实 Ang II 和 Ang (I-VII) 作为炎症性疾病潜在生物标志物的价值,而血管紧张素肽的水平在热射病期间发生变化似乎与过量的 ROS 产生有关^[15]。在热射病相关肝损伤中, Ang II 的表达增加,而 Ang (I-VII) 水平下降,这与其受体和转化酶一致^[16]。作为 Ang (I-VII) 的类似物, AVE 0991 (Mas 激活剂) 可显著抑制 ROS 的产生,并降低还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH) 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4)、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 水平^[17]。这表明 RAS 在热射病相关肝损伤中发挥着重要作用,其机制与 ROS 的过量产生以及随后诱导细胞焦亡密切

相关。

另一种机制是 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein 1, ZBP1) 介导的程序性细胞死亡。作为 Z 核酸传感器, ZBP1 可激活受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)、混合谱系激酶结构域样 (mixed lineage kinase domain like protein, MLKL) 途径依赖性程序性细胞坏死^[18]。袁芳芳等^[19]发现热射病中 ZBP1 的表达显著增加,且能诱导 RIPK 依赖性细胞死亡。ZBP1 和 RIPK3 的缺失显著减少热射病中细胞焦亡,有效减轻包括肝损伤在内的多器官损伤,并且热应激可增强 ZBP1 启动子中热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) 结合位点的激活和占据。相反,HSF1 的缺失能抑制 ZBP1 表达的增加和热应激诱导的细胞焦亡。线粒体自噬在调节肝细胞内环境稳态中发挥着重要作用^[20]。作为自我调节线粒体质量和选择性清除受损线粒体的重要机制,线粒体自噬功能障碍导致功能障碍线粒体的积累、凋亡诱导因子的过度激活以及线粒体自噬的过度释放,从而导致异常细胞焦亡^[21]。

(五) 肝细胞外囊泡的异常产生和释放

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是细胞间通讯的新型介质。各种生物活性物质如蛋白质、脂质和核酸均可通过 EVs 转移到受体细胞并调节其生物过程和功能,在多种肝脏疾病中发挥作用^[22]。在热射病相关肝损伤中, EVs 显著增加,加剧体外和体内的肝损伤,而 EVs 合成抑制剂 GW4968 可减轻热射病相关肝损伤^[23]。坏死性凋亡是另一种程序性细胞死亡形式,程序性细胞死亡的调控是改变最明显的途径^[24],由受体相互作用蛋白 1 (receptor interacting protein 1, RIP1)、RIP3 和 MLKL 控制,并且不依赖于 Caspase-1。与细胞焦亡不同的是,坏死性凋亡伴随着质膜通透性的增加,可导致 DAMP 的释放,从而引发强大的免疫和炎症反应^[25]。肝细胞是肝脏外分泌体的主要来源,而外分泌体是一种介导多种生物活性分子运输的 EVs,具有调节靶细胞的功能^[26]。

(六) Kupffer 细胞功能的失调

驻留在肝脏的巨噬细胞/Kupffer 细胞 (kupffer cells, KCs) 对维持肝脏稳态至关重要。热应激中, KCs 在吞噬、清除肠源性内毒素方面发挥着关键作用,而 KCs 的功能障碍是内毒素浓度升高的主要原因,也是肝脏炎症因子的重要来源。热射病患者 KCs 分泌的 IL- α 、IL- β 和 IL-6 显著增加,可抑制 KCs 分泌相关因子进而有效缓解热射病相关肝损伤^[27]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 是炎症反应中的重要趋化因子,能有效激活免疫细胞,调节细胞因子的合成。各种免疫细胞如中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞是产生 MIP-1 α 的重要来源^[28]。KCs 占体内滞留巨噬细胞总数的 80% ~ 90%, 是肝脏 MIP-1 α 的主要来源。KCs 分泌的 MIP-1 α 与过度炎症反应有关,可导致缺血再灌注损伤中 MODS 的发生^[29], MIP-1 α 能促进巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。Wang 等^[30]发现在热射病相关肝损伤中, KCs 中 MIP-1 α 表达及 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水

平升高,而这一病理过程需要 JNK 信号的激活。JNK 在炎症反应、细胞焦亡和热应激中发挥重要作用,尤其是在 KCs 中。在体外和体内,用 sp600125 抑制 KCs 的 JNK 磷酸化后, KCs 产生的炎症细胞因子和 MIP-1 α 显著减少。有趣的是,抑制 JNK 磷酸化水平和抑制 MIP-1 α 的同时,伴随着 KCs 吞噬功能的增强^[31]。

(七) 热休克蛋白的失调

热休克蛋白 (heat shock proteins, HSP) 表达的增加可保护细胞免受热损伤。HSP 是一个高度保守的蛋白质家族,其通过促进蛋白质折叠和再折叠、介导分泌蛋白的跨膜转运以及靶向蛋白进行溶酶体降解而起到分子伴侣的作用,其水平表达的升高与热射病患者预后有关。其中, HSP70 的表达可有效防止器官损伤。17-2-(二甲氨基)乙基氨基-17-脱氧甲基格尔德霉素 (17-DMAG) 预处理可上调肝脏中 HSP70 的表达,从而显著缓解热射病相关大鼠肝功能障碍^[32]。作为一种高度保守的 DNA 结合蛋白,多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)-1 一直被认为是 DNA 损伤传感器和 DNA 修复系统的关键因子^[33]。PARP-1 的基因缺失或药理学阻断可显著抑制过度炎症反应^[34]。此外,抑制 PARP 可减轻各种形式的肝损伤,显著增加 HSP70 和 HSP27 在 mRNA 和蛋白水平的表达^[35],在热射病相关肝损伤中, PARP 阻断也已成为一种有前景的治疗方法。虽然 HSP 的上调和 PARP 的抑制在热射病相关肝损伤中表现出一致性,但确切的分子机制尚不清楚。Zhang 等^[36,37]提出了 2 种可能的解释:① PARP-1 作为组蛋白变体 mH2A1.1 复合物的一部分,与 HSP70.1 启动子相关,其可以抑制 HSP70.1 的表达;② PARP-1 破坏热应激因子-1 和 HSP 基因启动子的 DNA 结合,这已在成纤维细胞中得到证实。

二、热射病致肝损伤的治疗

(一) 系统治疗

作为一种全身性疾病,药物治疗和支持治疗是热射病的一线治疗策略。

1. 降温:早期快速降温对预防不可逆的组织损伤和改善患者预后具有重要意义。各种冷却措施,包括酒精浴、冬眠混合物、床边血液过滤和冷液体静脉滴注可以迅速降低患者的体温。没有证据支持热射病中任何冷却技术的优越性。基于非侵入性、蒸发性或导电性的冷却技术,无论是单独使用还是联合使用,其效果似乎相当^[38]。

2. 早期供氧:脑缺血缺氧、神经系统功能障碍是热射病患者的重要特征。高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是治疗脑损伤的有效方法,可显著改善循环及组织缺血缺氧,减轻脑水肿。此外还能发挥其他积极的分子生物学作用,如抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡等^[39]。所以当患者生命体征稳定后,可尽快行 HBOT。

3. 持续性血液净化:单纯血浆置换、连续性血液透析滤过及其联合疗法常用于治疗重症热射病伴 MODS^[40]。在心肺旁路技术的帮助下,持续性血液净化与传统的物理降温相比,降温效果更佳。它不仅能减少机体的分解代谢,还能有

效消除炎症介质,使 IL-1 和 IL-2 维持机体的平衡,有利于康复。持续性血液净化能明显改善热射病患者的预后,提高患者的生存率,是治疗热射病的重要手段^[41]。

4. 抗凝治疗:在患者发病初期,高热会导致大量体液流失,造成血液浓缩;同时微血管内皮细胞损伤,进而激活内源性凝血途径,随后纤维蛋白沉积在动脉和毛细血管中,再加上血小板聚集,导致血管内微血栓形成。因此,建议在热射病患者早期实施抗凝治疗,以防弥散性血管内凝血(disseminated Intravascular coagulation, DIC)的发生。

5. 抗炎治疗:全身炎症和凝血障碍是热射病期间发生危及生命的器官功能障碍的 2 个主要原因^[42]。热射病的病理生理机制与脓毒症相似,全身炎症反应是其重要发病机制。许多已被证实具有明确抗炎作用的药物,如右旋美托咪定和褪黑素^[43],对改善热射病的多器官损害和预后有积极作用。

(二)肝移植

尽管轻、中度肝损伤在热射病患者中最为常见,但严重肝损伤的病例仍然存在。在这些病例中,热射病引起的肝损伤进展为急性肝衰竭并伴有器官功能障碍,药物治疗和其他积极的支持治疗常常是无效的。此时,肝移植可提供一种治疗选择。研究表明,对于需要机械插管和持续肾脏替代治疗的热射病所致肝损伤患者,肝移植可立即恢复肾功能,术后数年随访,肝功能正常,移植后无任何并发症^[44]。

热射病相关肝损伤的机制不仅与直接热损伤、全身炎症反应、凝血功能障碍等因素有关,还与肝细胞异常焦亡、KCs 功能异常等病理机制密切相关。因此,对其不仅要实施系统的支持性治疗,对肝脏进行精确的治疗也很重要。除肝移植外,针对热射病患者的肝脏靶向治疗很少。因此,未来可进行肝脏靶向治疗临床验证及其疗效的数据整合。

参 考 文 献

1 Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heat-stroke[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 8.

2 Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2449-2459.

3 Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 18.

4 Sato A, Ikawa Y, Inoue N, et al. Massive intestinal liquid retention in a case of severe heat stroke [J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(2): 248-249.

5 Yang WR, Li BB, Hu Y, et al. Oxidative stress mediates heat-induced changes of tight junction proteins in porcine sertoli cells via inhibiting CaMKKβ-AMPK pathway [J]. *Theriogenology*, 2020, 142(1): 104-113.

6 Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis[J]. *J Internal Med*, 2004, 255(3): 320-331.

7 Geng Y, Ma Q, Liu YN, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1β and HMGB1-induced pyroptosis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 622-633.

8 Chen F, Li H, Zhu G, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate improves inflammation, aortic endothelial cell apoptosis, disseminated intravascular coagulation and multiple organ damage in a rat heat stroke model

[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 87-94.

9 Gu ZT, Wang H, Li L, et al. Heat stress induces apoptosis through transcription-independent p53-mediated mitochondrial pathways in human umbilical vein endothelial cell [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 4469.

10 Liu J, Zhu G, Xu S, et al. Analysis of miRNA expression profiling in human umbilical vein endothelial cells affected by heat stress [J]. *Int Mol Med*, 2017, 40(6): 1719-1730.

11 Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death[J]. *Immunol Rev*, 2011, 243(1): 206-214.

12 Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 898-910.

13 Liu Y, Wang Z, Xie W, et al. Oxidative stress regulates mitogen activated protein kinases and c Jun activation involved in heat stress and lipopolysaccharide induced intestinal epithelial cell apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2579-2587.

14 Zhang M, Zhu X, Tong H, et al. AVE 0991 attenuates pyroptosis and liver damage after heatstroke by inhibiting the ROS-NLRP3 inflammatory signalling pathway[J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019(1): 1806234.

15 Jiang T, Tan L, Gao Q, et al. Plasma angiotensin-(1-7) is a potential biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(2): 96-99.

16 Pan Z, Shao Y, Dong W, et al. Xuebijing attenuates hypotension through the upregulation of angiotensin II type 1 receptor associated protein 1 in rats suffering from heat stroke [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1699-1705.

17 Chen S, Lu Z, Jia H, et al. Hepatocyte-specific mas activation enhances lipophagy and fatty acid oxidation to protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3): 543-557.

18 Jiao H, Wachsmuth L, Kumari S, et al. Z-nucleic-acid sensing triggers ZBP1-dependent necroptosis and inflammation [J]. *Nature*, 2020, 580(7803): 391-395.

19 Yuan F, Cai J, Wu J, et al. Z-DNA binding protein 1 promotes heat-stroke-induced cell death [J]. *Science*, 2022, 376(6593): 609-615.

20 Ke PY. Mitophagy in the pathogenesis of liver diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 831.

21 Samaiya PK, Krishnamurthy S, Kumar A. Mitochondrial dysfunction in perinatal asphyxia: role in pathogenesis and potential therapeutic interventions[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(12): 4421-4434.

22 Sato K, Meng F, Glaser S, et al. Exosomes in liver pathology [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 213-221.

23 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]. *Bio Pharmacother*, 2020, 129: 110489.

24 Galluzzi L, Kepp O, Chan FKM, et al. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12(1): 103-130.

25 Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, et al. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 188(1): 1-11.

26 Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions [J]. *Blood Rev*, 2013, 27(1): 31-39.

27 Chen Y, Tong H, Zhang X, et al. Xuebijing injection alleviates liver injury by inhibiting secretory function of Kupffer cells in heat stroke rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(2): 243-249.

18 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016,37(833-836).

19 Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, et al. Acquired haemophilia a; an intriguing disease[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020, 12(1): e2020045.

20 Sallah S, Nguyen NP, Abdallah JM, et al. Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(5): 730-734.

21 Franchini M, Targher G, Manzato F, et al. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2008, 66(3): 194-199.

22 Yang L, Wang Y, Zhou J, et al. Identification of genetic defects underlying FXII deficiency in four unrelated Chinese patients [J]. *Acta Haematol-Basel*, 2016, 135(4): 238-240.

23 Barg AA, Toren A, Tamary H, et al. Essential thrombocythemia a retrospective case series [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(5): e28183.

24 Imashuku S, Kudo N, Kubo K, et al. Rituximab for managing acquired hemophilia A in a case of chronic neutrophilic leukemia with the JAK2 kinase V617F mutation[J]. *J Blood Med*, 2012, 3(null): 157-161.

25 Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Roberts JR, et al. Localization of human factor FVIII inhibitor epitopes to two polypeptide fragments [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1985, 82(22): 7728-7732.

26 Ahmed F, Kasianchik M, Moreno A, et al. Emicizumab for acquired hemophilia A: Report of two cases and dosing strategies [J]. *EJH-aem*, 2024, 5(2): 387-391.

27 Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, et al. Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study[J]. *Blood*, 2016, 127(19): 2289-2297.

28 王英, 刘源, 石桂秀. 结缔组织病伴免疫性血小板减少症的诊断治疗进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(2): 104-108, 121.

29 Wang P, Zhou R, Xue F, et al. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: a multicenter, open-label, randomized noninferiority trial[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(1): 28-37.

30 涂静, 李婷, 魏东. 双侧肾上腺原发性非霍奇金淋巴瘤 1 例[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(2): 181-182.

31 Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A [J]. *Haematol hematol J*, 2020, 105(7): 1791-1801.

32 Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year dutch cohort study[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(1): 51-59.

33 Lindahl R, Nummi V, Lehtinen A E, et al. Acquired haemophilia A in four north European countries: survey of 181 patients [J]. *Brit J Haematol*, 2023, 201(2): 326-333.

34 Lévesque H, Viallard J F, Houivet E, et al. Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: a randomized trial in 108 patients[J]. *Thromb Res*, 2024, 237(null): 79-87.

(2024-10-08 收稿 2024-12-12 修回)

(上接第 86 页)

28 Liu LM, Liang DY, Ye CG, et al. The U1l/UT system mediates upregulation of proinflammatory cytokines through p38 MAPK and NF-κB pathways in LPS-stimulated Kupffer cells [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0121383.

29 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1α 与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(05): 474-477.

30 Wang F, Zhang Y, Li J, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 1-10.

31 Gonda R L, Garlena RA, Stronach B. Drosophila heat shock response requires the JNK pathway and phosphorylation of mixed lineage kinase at a conserved serine-proline motif [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e42369.

32 Chen XJ, Tang ZZ, Zhu GG, et al. JNK signaling is required for the MIP 1α associated regulation of Kupffer cells in the heat stroke response[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2389-2396.

33 Tsai YC, Lam KK, Peng YJ, et al. Heat shock protein 70 and AMP-activated protein kinase contribute to 17-DMAG-dependent protection against heat stroke[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1889-1897.

34 Ding L, Chen X, Xu X, et al. PARP1 Suppresses the Transcription of PD-L1 by Poly (ADP-Ribosyl) ating STAT3 [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 136-149.

35 Shen B, Mei M, Pu Y, et al. Necrostatin-1 attenuates renal ischemia and reperfusion injury via meditation of HIF-1α/mir-26a/TRPC6/PARP1 signaling[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17(1): 701-713.

36 Zhang J, Ma Y, Wei X, et al. Remifentanyl protects against lipopolysaccharide-induced inflammation through PARP-1/NF-κB signaling pathway[J]. *MediatInflamm*, 2019, 2019(1): 3013716.

37 El-Hamoly T, Hajnádý Z, Nagy-Pénczés M, et al. Poly (ADP-Ribose) polymerase 1 promotes inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3593.

38 Ichai P, Laurent-Bellue A, Camus C, et al. Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 431-439.

39 倪啸晓, 刘志锋, 谢秋幼, 等. 中暑脑损伤机制及高压氧治疗作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6): 572-576.

40 Chen KJ, Chen TH, Sue YM, et al. High-volume plasma exchange in a patient with acute liver failure due to non-exertional heat stroke in a sauna [J]. *J clin Apheresis*, 2014, 29(5): 281-283.

41 Lu B, Li MQ, Cheng SL. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3464-3467.

42 Iba T, Connors JM, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 44(1): 101276.

43 Kobayashi K, Mimuro S, Sato T, et al. Dexmedetomidine preserves the endothelial glycocalyx and improves survival in a rat heatstroke model [J]. *J Anesth*, 2018, 32(1): 880-885.

44 Bi X, Deising A, Frenette C. Acute liver failure from exertional heatstroke can result in excellent long-term survival with liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 1122-1123.

(2024-02-22 收稿 2024-12-15 修回)