

热射病性凝血病诊疗中国专家共识

宋景春^{1*}, 宋青², 张伟³, 刘树元⁴, 李维勤⁵, 周洲⁶, 全军热射病防治专家组, 全军重症医学专业委员会, 中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会, 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会

¹解放军联勤保障部队第908医院重症医学科, 江西南昌 330002; ²解放军总医院海南医院重症医学科, 海南三亚 572013; ³解放军联勤保障部队第900医院急诊科, 福建福州 350000; ⁴解放军总医院第六医学中心急诊医学科, 北京 100037; ⁵解放军东部战区总医院重症医学科, 江苏南京 210002; ⁶中国医学科学院阜外医院检验科, 北京 100037

[中图分类号] R594.1¹ [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1015.2023.0920

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 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.

[收稿日期] 2023-08-02 [录用日期] 2023-08-24 [上线日期] 2023-09-20

[摘要] 热射病是热损伤导致的致死性疾病。随着全球气候变暖, 热射病的发生率逐年上升。合并凝血功能障碍是热射病致死的重要因素, 迄今国内外尚无关于热射病性凝血病的诊疗规范。因此, 全军热射病防治专家组、全军重症医学专业委员会、中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会及中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会组织专家共同制定此《热射病性凝血病诊疗中国专家共识》。本共识包括热射病性凝血病的定义、发病机制、诊断与评估、治疗及控制并发症等5部分, 共15条推荐意见, 以便指导临床工作。

[关键词] 热射病; 凝血病; 诊断标准; 抗凝; 替代

Expert consensus on the diagnosis and treatment of heatstroke-induced coagulopathy in China

Song Jing-Chun^{1*}, Song Qing², Zhang Wei³, Liu Shu-Yuan⁴, Li Wei-Qin⁵, Zhou Zhou⁶, Expert Group of Heatstroke Prevention and Treatment of Chinese People's Liberation Army; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine; Chinese Society of Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, Chinese Medicine Education Association; Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis, Chinese Research Hospital Association

¹Department of Critical Care Medicine, the 908th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Nanchang, Jiangxi 330002, China

²Department of Critical Care Medicine, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya, Hainan 572013, China

³Department of Emergency, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Fuzhou, Fujian 350000, China

⁴Department of Emergency Medicine, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China

⁵Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

⁶Department of Clinical Laboratory, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

*Corresponding author, Song Jing-Chun, E-mail: songjingchun@126.com; Song Qing, E-mail: songqing3010301@sina.com.cn

[Abstract] Heatstroke is a fatal disease caused by heat injury. With global warming, the incidence of heatstroke has been increasing year by year. Combined coagulation dysfunction is an important factor in the mortality of heatstroke. So far, there is no standard for the diagnosis and treatment of heatstroke-induced coagulopathy at home and abroad. Therefore, Expert Group of Heatstroke Prevention and Treatment of Chinese People's Liberation Army; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine; Chinese Society of Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, Chinese Medicine Education Association; Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis, Chinese Research Hospital Association jointly organized experts to develop a *expert consensus on the diagnosis and treatment of heatstroke-induced coagulopathy in China*. This consensus includes five parts: the definition, pathogenesis, diagnosis and evaluation, treatment and control of complications of heatstroke-induced coagulopathy, with a total of 15 recommended opinions to guide clinical work.

[Key words] heatstroke; coagulopathy; diagnostic criteria; anticoagulation; replacement

[通信作者] 宋景春, E-mail: songjingchun@126.com; 宋青, E-mail: songqing3010301@sina.com.cn

热射病是热损伤因素导致的以核心温度升高及中枢神经系统功能障碍为主要特征的致死性疾病^[1]。近年来,随着全球气候逐渐变暖,全球的热射病发病率及病死率均明显增高^[2-4]。热射病导致的凝血功能障碍称为热射病性凝血病(heatstroke-induced coagulopathy, HIC)^[5]。1838年,Andnal首次发现热射病死亡患者可出现广泛瘀斑^[6]。1946年,Wright等^[6]报道12例重症热射病患者均出现凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长及血小板计数减少。据统计,约60%的热射病患者会出现PT延长,约71%的热射病患者会出现血小板减少^[7],11%~48%的热射病患者可发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[8]。但是,HIC的诊治在国内外尚缺乏相关规范。因此,全军热射病防治专家组、全军重症医学专业委员会、中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会、中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会共同编写本共识,制定了包括HIC定义、发病机制、诊断与评估、治疗与控制并发症等5个部分共15条推荐意见,临床推荐强度及循证证据等级见表1、2,以供临床医护人员参考。

表1 临床推荐强度分级

Tab.1 Recommended clinical classification

推荐强度	等级释义及临床建议
A	强。循证证据肯定或良好(I—II级);循证证据一般(III—IV级),但在国内外指南中明确推荐,能够改善健康结局,利大于弊
B	中等。循证证据一般(III—IV级),可以改善健康结局
C	弱。循证证据不足或矛盾,无法明确利弊,但可能改善健康结局

表2 循证证据等级

Tab.2 Evidence-based level

证据等级	分级释义
I	基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价;大样本随机对照试验
II	基于至少一个质量较高的随机对照试验;设计规范、结果明确的观察性研究或横断面研究;前瞻性队列研究
III	基于设计良好的非随机性病例对照研究;观察性研究;非前瞻性队列研究
IV	基于非随机性回顾性研究;病例报告;专家共识

1 定义

推荐意见1: HIC是热射病导致的血液凝固异常,常表现为低凝血症或出血,也可表现为高凝血症或血栓形成(推荐强度B,证据等级III)

当热应激超过人体热耐受极限时,会造成热损伤。人体因致热因素导致产热散热功能障碍而发生的疾病,称为中暑^[9-10]。根据是否出现中枢神经系统功能障碍为分类标准,中暑可分为热衰竭及热射病^[11]。热衰竭可出现低血压及除中枢神经系统损伤以外的器官功能损害。热射病以出现中枢神经系统功能障碍为主要特征,并根据在高温高湿环境下是否进行强体力活动分为经典型热射病及劳力型热射病^[12]。两种类型的热射病均可发生HIC,但在劳力型热射病中更常见^[13]。

在热应激或热射病早期,机体因交感神经兴奋、核心体温升高及血液浓缩可导致高凝状态,实验室表现为凝血酶活化及血小板计数增高^[14-15]。此类患者可发生血栓事件,多见于患有基础病的老年经典型热射病患者。2016年,Abhilash等^[16]对72例热射病患者研究发现,初入急诊时,2.7%的患者呈现血小板增多,5%的患者出现急性脑梗死。随着热应激反应的持续,机体因凝血酶广泛活化导致消耗性凝血病,凝血系统整体呈现低凝状态,实验室表现为血小板减少、凝血时间延长及纤维蛋白原水平下降,患者可发生皮肤瘀点、瘀斑及穿刺点出血、结膜出血、黑便、血便、咯血、血尿、颅内出血,甚至失血性休克^[17-18]。1946年,Malamud等^[19]对125例热射病死亡患者进行尸检发现,122例存在中枢神经系统、心脏、肺、肝脏及肾脏的多发性出血。

2 发病机制

推荐意见2: HIC的主要发病机制是热损伤导致的炎症反应失调及凝血功能紊乱(推荐强度A,证据等级II)

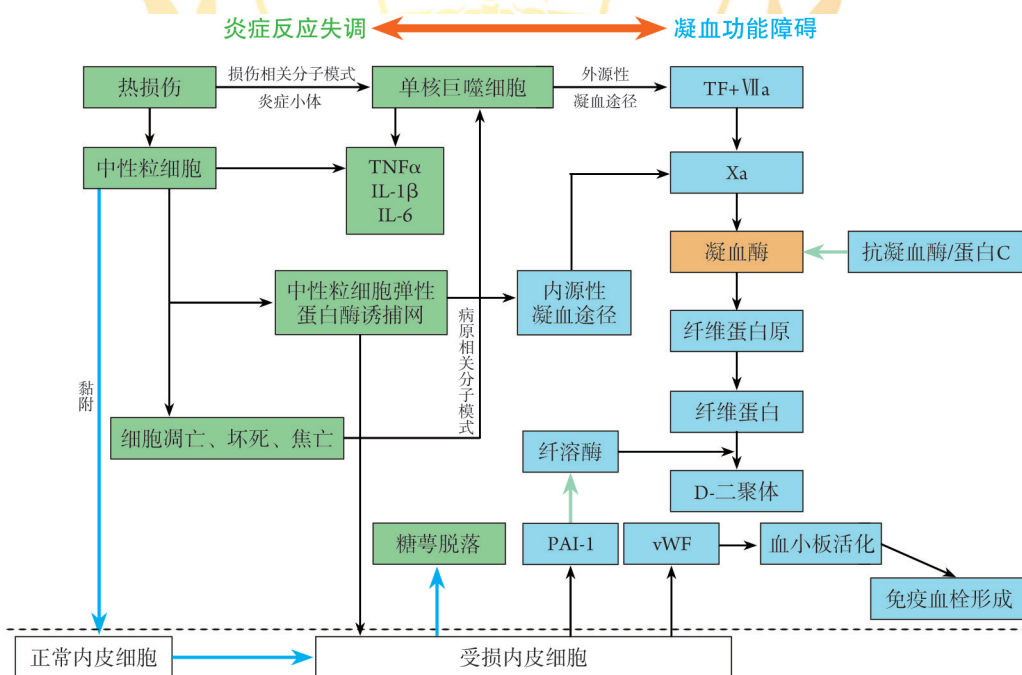
炎症反应失调及凝血功能紊乱是导致HIC乃至多器官功能障碍的主要机制^[20](图1)。热损伤可通过损伤

相关分子模式(damage-associated molecular molecules, DAMPs)刺激单核巨噬细胞通过炎症小体形式释放大量细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 及IL-6等^[21]。同时,活化的单核巨噬细胞表达组织因子(tissue factor, TF)并大量释放可激活凝血因子的微粒^[22]。炎症细胞因子可激活中性粒细胞并诱导多种类型的细胞死亡,例如细胞凋亡、坏死及焦亡^[23]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)可损伤内皮细胞,激活内外源性凝血途径,并通过凝血酶活化形成凝血级联反应导致免疫血栓的大量生成^[24],进而形成消耗性凝血病,甚至发展成为DIC^[25]。

血管内皮损伤、凝血酶过度活化、抗凝物质下调、血小板及纤溶功能异常都是HIC的特征。已有研究发现,热射病患者的血管内皮损伤标志物黏结蛋白聚糖1(syndecan-1)、血管性血友病因子、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)及组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1复合物(tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex, t-PAIC)均明显升高^[26-27],抗凝血酶活性及蛋白C水平明显下降^[28],反映凝血酶活性的凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)及反映纤溶酶活性的纤溶酶- α 2纤溶酶抑制剂复合物(plasmin- α 2 anti-plasmin inhibitor complex, PIC)水平均明显升高^[27]。此外,热应激时肠黏膜屏障受损可造成内毒素血症,引起脓毒症性凝血功能障碍^[29]。

血小板功能变化则明显受到核心温度的影响。在核心温度上升时,胶原、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、瑞斯托霉素作为诱聚剂诱导的血小板聚集功能可明显增强。在核心温度继续上升并超过42 $^{\circ}$ C时,血小板聚集及黏附功能均会受到抑制。如采用降温手段降低核心温度至正常范围后,血小板聚集及黏附功能可恢复正常^[30]。

HIC患者的纤溶状态由组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)及纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)水平决定。在热射病早期,血管内皮损伤可导致t-PA大量释放,患者整体呈现纤溶亢进型,临床可表现为纤维蛋白原水平下降甚至出血^[31-32];随着PAI-1水平逐渐升高,整体纤溶水平可能转化为纤溶抑制型,临床表现为血栓形成^[33]。



TF. 组织因子; VIIa. 活化的凝血因子七; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β . 白细胞介素-1 β ; IL-6. 白细胞介素-6; PAI-1. 纤溶酶原激活物抑制剂-1; vWF. 血管性血友病因子

图1 热射病性凝血病的发病机制
Fig.1 The pathogenesis of heatstroke-induced coagulopathy

3 诊断与评估

推荐意见3: 热损伤的严重程度决定HIC的严重程度(推荐强度B, 证据等级III)

热射病发病时, 患者的核心体温升高幅度越大, 热射病性凝血功能障碍就越严重, 这对劳力性热射病患

者尤为明显。然而,临床能观察到的凝血改变受实验室检测方法灵敏度的限制。有研究对完成15 km跑步且核心体温在39℃以下的人员进行凝血酶生成试验,结果显示达峰时间及延迟时间均明显缩短,提示凝血酶活化。15%的非专业人员进行15 km跑步后会发运动性高热,即核心体温超过40℃^[34]。有研究显示,当核心温度超过39℃时,可出现PT延长及D-二聚体水平升高;当核心温度超过40℃时,可出现血小板计数相对减少(即低于基线水平的30%以上);当核心温度超过41℃时,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)可明显延长,血小板计数可出现绝对减少^[35]。热射病患者的凝血功能障碍越严重,其预后不良的可能性越大^[36-37]。

推荐意见4: 推荐应用HIC诊断评分系统诊断HIC, 应用ISTH-DIC诊断评分系统诊断热射病性DIC(推荐强度B, 证据等级III)

目前通用的热射病诊断标准有中国诊断标准^[1]、Bouchama标准^[38]及日本急诊学会(Japanese Association for Acute Medicine, JAAM)标准^[39]。中国诊断标准为病史信息(暴露于高温、高湿环境,高强度运动)中的任意一条加上临床表现(中枢神经系统功能障碍表现;核心体温>40℃;2个及以上器官功能有损伤表现;严重凝血功能障碍或DIC)。Bouchama标准为满足以下三条中的任意两条:(1)核心体温>40℃;(2)在开始降温前出现中枢神经系统功能障碍如癫痫、抽搐或昏迷等;(3)暴露于高温环境或有剧烈运动史。JAAM标准为暴露于高温环境并出现热代谢障碍情况下,满足以下三条中的任意一条:(1)格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤14分;(2)肌酐≥106μmol/L或总胆红素水平≥21μmol/L;(3)JAAM-DIC评分≥4分。

本共识推荐应用全军热射病防治专家组制定的HIC诊断评分系统诊断HIC^[40](表3)。HIC诊断评分系统包括热射病发病后的最高核心体温、PT及D-二聚体共3个变量,积分≥3分即可诊断HIC。因为核心体温会受到降温措施的影响,且热射病时凝血功能障碍进展快,因此在热射病患者初入急诊时就应对HIC进行诊断。HIC诊断成立时,即可考虑开始抗凝治疗。在热射病发病急性期,因为血液浓缩的影响,热射病患者早期的血小板计数往往处于相对减少状态,故早期用于诊断HIC的灵敏度不高。DIC是热射病导致的严重的凝血功能障碍,本共识推荐应用国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)的DIC诊断标准诊断热射病性DIC^[41](表4)。已有研究报道,131例热射病患者中HIC的发生率约为27.5%,热射病性DIC的发生率为11.2%^[40]。

推荐意见5: 推荐应用黏弹力凝血试验评估HIC的严重程度(推荐强度B, 证据等级III)

黏弹力凝血试验主要包括血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)及凝血与血小板功能分析仪。黏弹力凝血试验以全血为检测标本,能够更准确地反映凝血功能障碍患者的凝血状态。已有研究证明黏弹力凝血试验能够准确判断热射病的凝血功能状态及预后^[42-43]。

TEG检测可分为普通试验、肝素酶对比试验、功能性纤维蛋白原(functional fibrinogen, FF)测试、快速检测、血小板图检测等共5种类型^[44]。(1)TEG普通试验:可用于判断热射病患者凝血功能状态的全貌。其主要指标为R时间(代表凝血因子活性)、α角及k时间(主要代表纤维蛋白原功能)、最大振幅(maximum amplitude, MA, 主要代表血小板功能)、30 min时溶解度(LY30%, 代表纤溶功能)等。(2)TEG肝素酶对比试验:可用于判断热射病患者是否受到内源性肝素化或外源性肝素的影响。该试验需同时进行TEG普通检测及肝素酶检测,从两个试验结果的R时间对比确认肝素是否存在及作用强度,并根据结果决定肝素使用剂量或是否使用鱼精蛋白中和。(3)TEG功能性纤维蛋白原测试试验:可用于判断热射病患者的纤维蛋白原功能。该试验需加入血小板GP II b/III a受体抑制剂以去除血小板的作用。该试验的主要指标有功能性纤维蛋白原试验的R时间(R_{FF})、功能性纤维蛋白原试验的最大振幅(FF_{MA})及功能性纤维蛋白原水平(functional fibrinogen level, FLEV)。R_{FF}时间反映外源性凝血通路的凝血因子的活性,正常值为1.3~2.5 min。FF_{MA}直接反映纤维蛋白网的交联强度,正常值为10.1~25.3 mm。FLEV反映纤维蛋白原活性,正常值为18.43~46.17 mg/L。(4)TEG快速检测试验:

表3 热射病性凝血病诊断标准

Tab.3 Diagnostic criteria for HIC

指标	0分	1分	2分
最高核心体温(°C)	<40	40~<42	≥42
D-二聚体(μg/ml)	<1	1~<2.5	≥2.5
PT延长值(s)	<2	2~<4	≥4

总分≥3分可诊断热射病性凝血病

表4 ISTH-DIC诊断标准

Tab.4 Diagnostic criteria for DIC from ISTH

指标	0分	1分	2分	3分
血小板计数(×10 ⁹ /L)	≥100	50~<100	<50	-
PT延长值(s)	<3	3~<6	≥6	-
纤维蛋白原(g/L)	≥1.0	<1.0	-	-
D-二聚体(μg/ml)	<2.5	-	2.5~<5	≥5

ISTH.国际血栓与止血学会; DIC.弥散性血管内凝血; 总分≥5分可诊断热射病性DIC

可用于判断热射病患者的外源性凝血途径因子的活性。该试验应用组织因子作为激活剂,在参数上由活化凝血时间(activated clotting time, ACT)代替R时间,正常值为86~118 s。(5)TEG血小板图检测试验:可用于判断热射病患者的血小板功能。该试验可通过花生四烯酸(AA)及ADP受体两个途径评估血小板的抑制率。有研究发现,与未发生DIC的热射病患者相比,热射病性DIC患者的TEG-R时间及k时间明显延长, α 角明显变小,MA明显降低,且热射病患者的TEG-MA<45.4 mm是发展成为DIC的独立危险因素^[45]。

凝血与血小板功能分析仪目前在国内有两种检测方法^[46]。(1)高岭土法:采用高岭土作为激活剂,使用抗凝全血标本可快速得到ACT(正常值范围为90~145 s)及凝血速率(clotting rate, CR,正常值范围为13~65)。(2)玻璃珠法:采用玻璃珠作为激活剂,使用抗凝全血标本可得到ACT(正常值范围为100~240 s)、CR(正常值范围为10~36)及血小板功能(platelet function, PF,正常值范围为>1)。有研究对106例热射病患者进行凝血与血小板功能分析试验,结果显示入院时有32.1%的热射病患者处于高凝状态(ACT \leq 119 s且CR>23),41.5%的热射病患者处于低凝状态(ACT \geq 195 s且CR<7),处于低凝状态的热射病患者病死率(18.1%)更高,ACT值对预后更有价值^[47]。

推荐意见6:推荐应用血管内皮分子标志物监测HIC患者的内皮细胞功能(推荐强度B,证据等级III)

目前能够应用于临床评估的血管内皮分子标志物有TM及t-PAIC。TM是血管内皮细胞表面的凝血酶受体,可抑制凝血酶的活性,同时促进蛋白C活化,抑制凝血因子V、凝血因子VIII及PAI-1活性。血管内皮损害时,TM释放入血,导致血浆TM水平明显升高,是血管内皮损伤的敏感指标。需要注意的是,肾功能损害患者TM水平明显升高^[48]。t-PAIC是血管内皮细胞损伤时释放t-PA及PAI-1共同入血形成的复合物,是血管内皮功能严重损伤的标志物,往往提示休克相关性内皮病的发生^[49-51]。已有研究显示,热射病患者的TM[17.1(9.2, 24.7) TU/ml]及t-PAIC[17.0(8.3, 44.1) ng/ml]水平较热衰竭患者的TM[7.3(5.4, 9.3) TU/ml]及t-PAIC[3.8(2.1, 7.0) ng/ml]均明显升高。TM>8.2 TU/ml联合t-PAIC>8.7 ng/ml诊断热射病的曲线下面积为0.916($P<0.001$),其敏感度为95.5%,特异度为69.6%^[27]。

4 治 疗

HIC的治疗主要依据“五早一控”原则,即早降温、早抗凝、早补凝、早抗炎、早血液净化及控制并发症。

推荐意见7:快速有效地持续降温是治疗HIC的前提(推荐强度A,证据等级II)

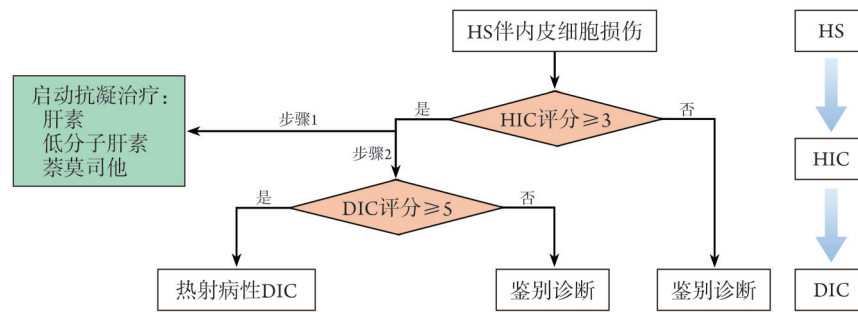
快速有效地持续降温是预防或减轻HIC发生发展的首要措施。现场降温目标应达到核心体温在30 min内迅速降至39.0℃以下,2 h内降至38.5℃以下^[52]。需要注意的是,快速准确地测量核心体温是实现有效降温治疗的前提。直肠温度能够准确反映核心体温,通常使用可弯曲式直肠温度计测量,且插入深度至少为15 cm^[53]。如无法测量直肠温度,也可测量耳鼓膜温度作为参考。核心体温监测至少每10 min测量一次。

推荐意见8:在排除活动性出血的前提下,HIC患者应尽早启动抗凝治疗(推荐强度C,证据等级III)

抗凝治疗的意义在于通过抗凝减少凝血物质的过度消耗,进而阻止HIC向DIC发展。1969年,Weber等^[54]在《柳叶刀》杂志上报道用肝素抗凝成功救治热射病引起的消耗性凝血病。但是,目前关于热射病的抗凝治疗仍缺乏循证医学依据,特别是抗凝治疗的启动时机尚无统一标准^[55]。既往研究建议,在排除出血的前提下,TAT、D-二聚体、纤维蛋白降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)及PIC等指标明显升高,可作为启动抗凝治疗的指征^[1]。本共识推荐,在排除活动性出血的前提下,当热射病患者发病时,一旦符合推荐意见4提出的HIC诊断标准(HIC积分 \geq 3分),即可启动抗凝治疗措施(图2)。如HIC患者全血功能监测结果显示明显低凝且存在明显出血风险,抗凝治疗应联合替代治疗同时进行。抗凝过程中需动态监测凝血功能,评估抗凝效果及出血风险。如有活动性出血(如颅内出血、消化道大出血等),应在出血基本控制后再评估抗凝治疗的时机^[56]。

推荐意见9:推荐普通肝素或低分子肝素作为HIC的首选抗凝药物(推荐强度B,证据等级III)

对HIC患者进行抗凝治疗时,抗凝药物推荐普通肝素或低分子肝素^[57-58]。普通肝素具有半衰期短、监测方便及可用鱼精蛋白中和等优点,建议首选普通肝素进行抗凝治疗。普通肝素通常静脉给药,因为肝素抗凝作用强,为避免引起出血,故需严格管理药物剂量。重度凝血功能障碍者从小剂量[1 U/(kg·h)]开始,根据实验室指标进行滴定式治疗。APTT是常用于监测普通肝素抗凝效果的实验室指标,通常以APTT延长至基线值的1.5倍为宜。但因为HIC患者本身存在APTT延长的情况,再用APTT指导普通肝素抗凝可能增加出血风险,故本共识推荐使用TEG肝素酶对比试验指导普通肝素抗凝^[59]。TEG肝素酶对比试验需要同时进行TEG



HS. 热射病; DIC. 弥散性血管内凝血; HIC. 热射病性凝血病

图2 HIC的抗凝时机

Fig.2 The anti-coagulation timing of HIC

普通检测及肝素酶检测。普通检测代表患者本身凝血障碍及肝素共同作用的凝血状态; 肝素酶检测破坏了血液中的肝素, 仅体现患者本身的凝血功能障碍形成的凝血状态。通过两个试验的R时间对比可以准确评估患者的自身凝血状态, 并调整肝素抗凝剂量。常规使用普通肝素剂量以 $R_{\text{普通检测}}/R_{\text{肝素酶检测}}$ 的比值在1.5~2.0为宜。

低分子肝素因为半衰期长, 剂量不易调整, 故建议在轻、中度凝血功能障碍时使用。因为产品规格不同, 起始剂量一般建议1 mg/kg, 每12 h给药1次, 方式为静脉注射或皮下注射, 并应用抗Xa活性监测剂量, 控制目标范围为0.6~1.0 U/ml。因为低分子肝素经肾脏代谢, 肾功能不全者尤需监测。应用肝素类药物应尽量维持抗凝血酶活性>80%, 否则可能影响抗凝效果。如果抗凝血酶活性明显降低, 可通过补充新鲜冷冻血浆提高抗凝血酶活性。当凝血功能障碍基本纠正, 具体表现为血小板计数可自行维持在正常水平, TAT、D-二聚体、FDP、PIC等凝血指标及黏弹力试验结果基本正常, 即可停用抗凝药物。

推荐意见10: 对出血高风险的HIC患者, 可使用甲磺酸萘莫司他抗凝治疗(推荐强度C, 证据等级IV)

HIC乃至发展成DIC的患者, 因血管内皮损伤及凝血底物过度消耗面临高出血风险。甲磺酸萘莫司他可抑制活化的凝血因子IIa、Xa、XIa及组织因子TF-VII复合物, 同时还具有抗血小板聚集、抑制纤溶酶、抗炎及保护血管内皮的作用^[60]。在血液中羧酸酯酶能迅速降解甲磺酸萘莫司他, 半衰期仅8 min, 在体内会迅速失活, 出血风险低, 被用于体外循环及DIC的抗凝治疗^[61-64]。通常应用体内APTT调整甲磺酸萘莫司他的抗凝剂量, 对严重凝血障碍的患者也可根据TEG-R时间调整甲磺酸萘莫司他的剂量^[65-67]。2020年日本学者开展的一项针对脓毒症患者进行血液净化的回顾性研究结果显示, 萘莫司他可降低接受血液净化脓毒症患者的病死率^[68]。

推荐意见11: 对有出血倾向或发生出血的HIC患者, 应采用目标导向的替代治疗(推荐强度B, 证据等级III)

对HIC患者应实施目标导向的替代治疗, 即以常规凝血监测指标或TEG、凝血及血小板功能分析仪等全血监测设备指标为目标指导替代治疗^[69-70]。凝血功能的替代治疗主要包括凝血因子、纤维蛋白原及血小板等。

PT或APTT延长>1.5倍时, 或TEG-R时间>9 min, 或凝血及血小板功能分析仪检测ACT>240 s(抗凝全血), 应尽早静脉输注新鲜冷冻血浆15~30 ml/kg。输注后可动态监测凝血指标确定追加输注剂量。如患者液体负荷过多, 可以使用凝血酶原复合物补充凝血因子^[69]。纤维蛋白原<1.5 g/L或TEG功能纤维蛋白原指标 $FF_{MA} < 9$ mm或凝血及血小板功能分析仪检测 $CR < 10$, 可给予冷沉淀(10 ml/kg)或人纤维蛋白原(30~50 mg/kg)输注。输注后可动态监测凝血指标, 确定追加输注剂量, 血浆纤维蛋白原至少应维持在1.5 g/L^[71-74]。

血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 或 $TEG-MA < 43$ mm且 $FF_{MA} > 10$ mm或凝血及血小板功能分析仪检测 $PF < 1$, 即可输注1个治疗量的机采血小板^[75]。一般一次输注1个单采剂量或相当剂量浓缩血小板, 威胁生命的严重出血可输注≥2个单采剂量。输注后根据效果评估并及时调整, 以达到预期效果的最低剂量输注及维持为原则。输注一个单位血小板, 理论上成人(70 kg)可升高(4~8) $\times 10^9/L$ 血小板^[76]。

如经积极替代治疗仍然无法有效止血, 且经传统凝血试验或血栓弹力图、凝血与血小板功能分析仪等全血监测设备监测仍提示低凝状态, 可以使用重组凝血因子VII(rVII)。为了更好地止血, 使用rVII时需满足以下条件: (1)酸中毒、低体温及低钙血症已经纠正; (2)血细胞比容>24%, 血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$, 纤维蛋白原 > 1.5 g/L。rVII使用初始剂量为100 μ g/kg, 根据出血情况可以间隔2 h继续追加rVII 50 μ g/kg。根据出血情况及

凝血检测结果酌情停药^[77]。

推荐意见 12: 尽早实施血液净化治疗有助于缓解 HIC(推荐强度 B, 证据等级 III)

血液净化是治疗热射病的重要手段^[78]。其治疗价值主要体现在: (1)快速降温可保护凝血因子及血小板功能。血液净化可将血液引出体外, 并通过低温的透析/置换液使血液快速降温。血液流速越快, 置换液量越大, 降温越迅速。(2)清除炎症介质可降低凝血因子及血小板活化。已有研究证实, 连续肾脏替代治疗能够清除患者的血浆 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及 TNF 等细胞因子水平, 具体清除效率受到使用滤器种类、血液净化模式及治疗处方剂量的影响^[79-81]。(3)稳定内环境改善凝血因子活性。血液净化能够纠正电解质紊乱及酸中毒, 维持内环境稳定。(4)精确容量管理避免稀释性凝血病。

热射病患者出现以下任意一条可考虑行血液净化, 如有以下两条或以上者应立即行血液净化^[1]: (1)一般物理降温方法无效且体温持续 2 h 以上高于 40 °C; (2)血钾 >6.5 mmol/L; (3)肌酸激酶 >5000 U/L, 或上升速度超过 1 倍/12 h; (4)少尿、无尿, 或难以控制的容量超负荷; (5)血肌酐每日递增 >44.2 μ mol/L; (6)难以纠正的电解质及酸碱平衡紊乱。常用的血液净化模式包括连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)、连续性静脉-静脉血液透析(continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD)或连续性静脉-静脉血液滤过透析(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)。已有研究报道, CVVH 模式容易引起血小板过度消耗, 因此血小板明显减少的 HIC 患者慎用 CVVH 模式^[82]。停用血液净化指征推荐如下: (1)生命体征及病情稳定; (2)肌酸激酶 <1000 U/L; (3)水、电解质及酸碱平衡紊乱得以纠正; (4)尿量 >1500 ml/d 或肾功能恢复正常。

推荐意见 13: 合并肝衰竭的 HIC 患者, 可以采用血浆置换或血浆透析滤过(推荐强度 B, 证据等级 III)

HIC 患者合并急性肝衰竭时, 凝血功能障碍表现更加严重, 遗憾的是迄今尚无专用的诊断标准。目前急性肝衰竭诊断主要依据专科标准: (1)极度乏力, 且有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等消化道症状; (2)短期内黄疸进行性加深, 血清总胆红素大于正常值上限的 10 倍或每天上升 17 μ mol/L 以上; (3)凝血酶原活动度 \leq 40% 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) \geq 1.5, 且排除其他原因; (4)肝脏进行性缩小^[83]。肝衰竭时的凝血功能评估及抗凝治疗监测同样推荐黏弹力检测设备^[84]。

HIC 患者合并肝衰竭时, 推荐进行人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)治疗。ALSS 的治疗模式较多, 比较适合 HIC 合并肝衰竭的有血浆置换及血浆透析滤过(plasma diafiltration, PDF)^[85]。血浆置换是 ALSS 技术中开展广泛且疗效确切的治疗方式, 其是指将患者血液引至体外, 经离心法或膜分离法分离血浆及细胞成分, 弃去血浆, 而把细胞成分及所需补充的白蛋白、血浆及平衡液等回输体内, 以清除体内致病物质^[86]。对于有高炎症反应的 HIC 患者, 血浆置换既能清除大量炎症介质, 又能祛除患者血浆中的胆红素等毒性物质, 同时补充凝血因子以改善危重患者的凝血状态, 是 HIC 患者的有效辅助治疗手段^[87-88]。但血浆置换对血浆需要量大, 开展往往受条件限制。PDF 是选择性血浆滤过与透析一体化的治疗方式, 利用血液透析的原理, 使用蛋白筛选系数介于血浆分离器与血液过滤器之间的血浆成分分离器, 同时完成血浆滤过及透析治疗。临床上可根据不同需求选用具有不同蛋白筛选系数的血浆成分分离器, 其膜孔径可允许水溶性的中小分子溶质、部分蛋白结合毒素通过, 而分子量更大的球蛋白、纤维蛋白原及绝大部分凝血因子无法通过。该模式治疗时可丢弃部分含蛋白结合毒素的血浆, 再通过弥散、对流不同程度地清除水溶性毒素, 同时将置换液(新鲜冷冻血浆)补充入体内^[89]。已有研究报道, 应用 PDF 治疗劳力性热射病既可以支持肝功能, 又能清除炎症细胞因子, 可用于治疗热射病引起的多器官功能障碍^[90]。

5 控制并发症

推荐意见 14: 对 HIC 患者使用抗纤溶药物时, 需注意血栓形成的风险(推荐强度 B, 证据等级 II)

若 HIC 患者因纤溶亢进引起出血, 可使用氨甲环酸进行抗纤溶治疗。氨甲环酸是人工合成的赖氨酸衍生物, 可竞争性结合纤溶酶原及纤溶酶的赖氨酸结合位点, 从而抑制纤维蛋白的降解, 发挥止血作用^[91]。既往针对创伤出血性疾病的回顾性研究显示, 接受氨甲环酸治疗的 293 例患者与未接受氨甲环酸者比较, 尽管全因死亡率明显降低(17.4% vs. 23.9%), 但静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率也升高了约 10 倍^[92]。HIC 患者的纤溶亢进与纤溶抑制可发生快速转化^[93]。因此, 对 HIC 患者使用抗纤溶药物时, 需注意在出血后及时停用抗纤溶药物, 以免增加血栓形成的风险。

推荐意见 15: HIC 患者如有动静脉置管时, 应严格控制肝素封管液的剂量(推荐强度 B, 证据等级 III)

对 HIC 患者治疗时常需置入深静脉导管, 如血流动力学不稳定时需要进行有创动脉血压监测。为了保持

动静脉管路通畅, 现有操作常规推荐定时用肝素封管液冲洗, 对动脉导管冲洗更加频繁, 这会导致额外的肝素进入患者体内^[94]。有研究证实, 经常用肝素封管液冲管可能造成抗凝过度甚至发生出血^[95], 也会影响针对肝素抗凝强度的监测。为此, 本共识建议尽量避免使用肝素封管液冲洗深静脉导管。

6 展 望

尽管近来HIC的基础及临床研究都有长足的进展, 但仍有很多未明之处, 也是未来研究的重要方向。具体表现在3个方面: (1)发病机制, 热射病发病的易感基因、凝血与免疫相互作用的调控机制、血小板的功能调控、纤溶亢进与抑制之间的转换机制等方面还不清楚; (2)诊断标准, 本共识提出了HIC的诊断标准, 为HIC的抗凝时机提供了依据, 但尚需开展循证医学研究进行验证; (3)治疗策略, 本共识虽然提出了“五早一控”治疗原则, 但是在抗凝及补凝方面尚缺乏高级别的循证医学证据, 特别是在有效抗炎药物及血管内皮保护治疗方面未能给出明确推荐。

编委会成员(按姓氏拼音排序): 边革元(解放军联勤保障部队第920医院); 陈森(海南医学院第一附属医院急诊科); 陈要朋(解放军联勤保障部队第923医院输血科); 程鹏(广西医科大学第一附属医院血液科); 崔岩(解放军北部战区总医院重症医学科); 崔云亮(解放军联勤保障部队第960医院重症医学科); 戴菁(上海交通大学附属瑞金医院检验科); 丁仁或(中国医科大学第一附属医院重症医学科); 杜玉明(郑州大学第一附属医院重症医学科); 房云海(山东省血液中心); 高燕(解放军北部战区总医院急诊科); 桂培根(湖南师范大学附属长沙医院急重症医学部); 贾宝辉(郑州大学附属郑州市中心医院); 柯路(解放军东部战区总医院重症医学科); 李传保(北京医院检验科); 李福祥(解放军西部战区总医院重症医学科); 李海玲(海军971医院重症医学科); 李庆华(解放军联勤保障部队第990医院重症医学科); 李维勤(解放军东部战区总医院重症医学科); 李奕鑫(解放军联勤保障部队第910医院急诊科); 林洪远(解放军总医院第四医学中心重症医学科); 刘树元(解放军总医院第六医学中心急诊科); 马林浩(海军军医大学附属长征医院急救科); 梅恒(华中科技大学医学院附属协和医院血液科); 赖冬(厦门市第二医院输血科); 宁波(空军特色医学中心重症医学科); 潘爱军(中国科学技术大学附属第一医院重症医学科); 施贤清(贵州省人民医院重症医学科); 寿松涛(天津医科大学附属天津总医院急诊科); 宋景春(解放军联勤保障部队第908医院重症医学科); 宋青(解放军总医院海南医院重症医学科); 宋振举(复旦大学附属中山医院急诊科); 唐宁(华中科技大学医学院附属同济医院检验科); 唐忠志(中部战区总医院急诊科); 王岗(西安交通大学第二附属医院重症医学科); 王秋实(中国医科大学附属盛京医院输血科); 吴俊(北京积水潭医院检验科); 杨军(武汉亚洲心脏病医院检验科); 尹海燕(暨南大学附属第一医院重症医学科); 张根生(浙江大学医学院第二附属医院重症医学科); 张进华(福建省妇幼保健院药学科); 张磊(西安交通大学第二附属医院检验科); 张美齐(浙江中医药大学附属杭州市中医院); 张伟(解放军联勤保障部队第900医院急诊科); 张洋(中国医学科学院阜外医院检验科); 周静(四川大学华西医院检验科); 周新(陆军乌鲁木齐总医院重症医学科); 周洲(中国医学科学院阜外医院检验科); 朱峰(海军军医大学第一附属医院烧伤科); 朱宏泉(赣南医科大学第一附属医院重症医学科)。

秘书: 林青伟(解放军联勤保障部队第908医院重症医学科); 钟林翠(解放军联勤保障部队第908医院重症医学科)。

【参考文献】

- [1] Liu SY, Song JC, Mao HD, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 1.
- [2] Martínez-Solanas È, Quijal-Zamorano M, Achebak H, et al. Projections of temperature-attributable mortality in Europe: a time series analysis of 147 contiguous regions in 16 countries[J]. Lancet Planet Health, 2021, 5(7): e446-e454.
- [3] Han QM, Liu Z, Jia JW, et al. Web-based data to quantify meteorological and geographical effects on heat stroke: case study in China[J]. GeoHealth, 2022, 6(8): e2022GH000587.
- [4] Pan RR, Xie M, Chen MX, et al. The impact of heat waves on the mortality of Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2023, 102(13): e33345.
- [5] 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.
- [6] Wright DO, Reppert LB, Cuttino JT. Purpuric manifestations of heatstroke; studies of prothrombin and platelets in 12 cases[J]. Arch Intern Med, 1946, 77: 27-36.
- [7] Missot B, de Jonghe B, Bastuji-Garin S, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple-center risk-factor study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4): 1087-1092.
- [8] 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.
- [9] Clowes GH Jr, O'Donnell TF Jr. Heat stroke[J]. N Engl J Med, 1974, 291(11): 564-567.
- [10] Ellis FP. Heat illness. I. epidemiology[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1976, 70(5/6): 402-411.
- [11] Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion[J]. Am Fam Physician, 2005, 71(11): 2133-2140.

- [12] Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, *et al.* Classic and exertional heatstroke[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 8.
- [13] Sithinamsuwan P, Piyavechviratana K, Kitthaweasin 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.
- [14] 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.
- [15] Veltmeijer MTW, Eijsvogels TMH, 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.
- [16] Abhilash KP, Raju F, Biju A, *et al.* The effects of temperature and outcomes of patients presenting to the emergency department with heat-related illness: a retrospective cross-sectional study[J]. *Int J Acad Med*, 2021, 7(4): 220.
- [17] O'Donnell TF Jr. Acute heat stroke. Epidemiologic, biochemical, renal, and coagulation studies[J]. *JAMA*, 1975, 234(8): 824-828.
- [18] Boersma LV, Leyten QH, Meijer JW, *et al.* Cerebral hemorrhage complicating exertional heat stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1998, 100(2): 112-115.
- [19] Malamud N, Haymaker W, Custer RP. Heat stroke: a clinico-pathologic study of 125 fatal cases[J]. *Mil Surg*, 1946, 99(5): 397-449.
- [20] Huisse MG, Pease S, Hurtado-Nedelec M, *et al.* Leukocyte activation: the link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2288-2295.
- [21] 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.
- [22] Li Y, Zhu XT, Wang GZ, *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.
- [23] 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.
- [24] Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, *et al.* Presence of neutrophil extracellular traps and citrullinated histone H3 in the bloodstream of critically ill patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111755.
- [25] Rosenthal T, Shapiro Y, Seligsohn U, *et al.* Disseminated intravascular coagulation in experimental heatstroke[J]. *Thromb Diath Haemorrh*, 1971, 26(3): 417-425.
- [26] Bouchama A, Hammami MM, Haq A, *et al.* Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke[J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(7): 1173-1178.
- [27] He LP, Song JC, Peng EL, *et al.* Diagnostic value of thrombomodulin and tissue plasmin activator plasmin activator inhibitor-1 complex in heat stroke[J]. *J Clin Laboratory*, 2023, 41(1): 17-21. [何龙平, 宋景春, 彭恩兰, 等. 血栓调节蛋白和组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1复合物在热射病中的诊断价值[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(1): 17-21.]
- [28] al-Mashhadani SA, Gader AG, al Harthi SS, *et al.* The coagulopathy of heat stroke: alterations in coagulation and fibrinolysis in heat stroke patients during the pilgrimage (Haj) to Makkah[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1994, 5(5): 731-736.
- [29] 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.
- [30] Mohanty D, Gomez J, Mustafa KY, *et al.* Pathophysiology of bleeding in heat stress: an experimental study in sheep[J]. *Exp Hematol*, 1997, 25(7): 615-619.
- [31] Shibolet S, Fisher S, Gilat T, *et al.* Fibrinolysis and hemorrhages in fatal heatstroke[J]. *N Engl J Med*, 1962, 266: 169-173.
- [32] Bouchama A, Bridey F, Hammami MM, *et al.* Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke[J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76(6): 909-915.
- [33] Aoki K, Yoshino A, Ueda Y, *et al.* Severe heat stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1[J]. *Burns*, 1998, 24(1): 74-77.
- [34] Veltmeijer MT, Eijsvogels TM, Thijssen DH, *et al.* Incidence and predictors of exertional hyperthermia after a 15-km road race in cool environmental conditions[J]. *J Sci Med Sport*, 2015, 18(3): 333-337.
- [35] Dou JL, Song JC, Yu T, *et al.* Characteristics of coagulation dysfunction in rats with heat stroke induced by exertional heat illness at different core temperatures[J]. *Trauma and Cri Care Med*, 2022, 10(2): 92-96. [窦建林, 宋景春, 余甜, 等. 不同核心温度下劳力性热射病大鼠凝血功能障碍特征研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2022, 10(2): 92-96.]
- [36] Mégarbane B, Résière D, Shabafrouz K, *et al.* Descriptive study of the patients admitted to an intensive care unit during the heat wave of August 2003 in France[J]. *Presse Med*, 2003, 32(36): 1690-1698.
- [37] Pan ZG, Shao Y, Liu YN, *et al.* Relationship between early coagulability parameters at admission and outcome in patients with severe heatstroke[J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25(12): 725-728. [潘志国, 邵玉, 刘亚楠, 等. 重症中暑患者入院早期凝血功能指标与预后的关系[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(12): 725-728.]
- [38] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1978-1988.
- [39] Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, *et al.* Heat stroke[J]. *J Intensive Care*, 2018, 6: 30.
- [40] 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*, 2023;S1008-1275(23)00070-6. DOI: 10.1016/j.cjtee.2023.08.001. Online ahead of print.
- [41] 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.
- [42] Zeng QB, Song JC, Lin QW, *et al.* The value of thromboelastography in diagnosis and prognostic judgment of heat stroke complicated with diffuse intravascular coagulation[J]. *J Med PLA*, 2018, 43(9): 752-755. [曾庆波, 宋景春, 林青伟, 等. 血栓弹力图对热射病合并弥散性血管内凝血的诊断及预后判断价值[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(9): 752-755.]
- [43] Wan P, Tong HS, Zhang XQ, *et al.* The diagnostic value of Sonoclot analyzer in severe heatstroke complicated with disseminated intravascular coagulation[J]. *J Prac Med*, 2014, 30(16): 2562-2565. [万鹏, 董华生, 张兴钦, 等. Sonoclot分析仪在重症中暑并发弥散性血管内凝血中的诊

- 断价值[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(16): 2562-2565.]
- [44] Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG)[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1646: 533-543.
- [45] 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.
- [46] Hett DA, Walker D, Pilkington SN, *et al.* Sonoclot analysis[J]. *Br J Anaesth*, 1995, 75(6): 771-776.
- [47] Min JY, Wan P, Liu GW, *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.
- [48] Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, *et al.* Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: the role of soluble thrombomodulin[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 229.
- [49] Niwano H, Takahashi H, Tatewaki W, *et al.* Behaviour of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1 and their complex in various disease states[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1992, 3(4): 389-393.
- [50] Koller L, Sulzgruber P, Scharnagl H, *et al.* Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3): 471-478.
- [51] Zhong LC, Dou JL, Lin QW, *et al.* Tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex as an early predictor of septic shock: a retrospective, single-center study[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9364037.
- [52] Liu SY, Song JC, Mao HD, *et al.* Consensus of experts on the diagnosis and treatment of heatstroke in China [J]. *J Med PLA*, 2019, 44(3): 181-196. [刘树元, 宋景春, 毛汉丁, 等. 中国热射病诊断与治疗专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(3): 181-196.]
- [53] Miller KC, Hughes LE, Long BC, *et al.* Validity of core temperature measurements at 3 rectal depths during rest, exercise, cold-water immersion, and recovery[J]. *J Athl Train*, 2017, 52(4): 332-338.
- [54] Weber MB, Blakely JA. The haemorrhagic diathesis of heatstroke. A consumption coagulopathy successfully treated with heparin[J]. *Lancet*, 1969, 1(7607): 1190-1192.
- [55] Iba T, Connors JM, Levi M, *et al.* Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 44: 101276.
- [56] Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, *et al.* The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2018, 171: 136-142.
- [57] Group of Thrombosis and Hemostasis, Branchhematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (2012)[J]. *Chin J Hematol*, 2012, 33(11): 978-979. [中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 978-979.]
- [58] Li YT, Guo CW, Liu H, *et al.* Comparison of the effect of low molecular weight heparin sodium and that of heparin sodium on pre-disseminated intravascular coagulation stage in patients suffering from exertional heat stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27(8): 649-652. [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.]
- [59] Zheng AR, Zhang W, Li C, *et al.* The heparinase-linked differential time method allows detection of heparin potency in whole blood with high sensitivity and dynamic range[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 198: 113856.
- [60] Quinn TM, Gaughan EE, Bruce A, *et al.* Randomised controlled trial of intravenous nafamostat mesylate in COVID pneumonia: phase 1b/2a experimental study to investigate safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics[J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103856.
- [61] Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 518-530.
- [62] Takahashi W, Yoneda T, Koba H, *et al.* Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 102: 529-531.
- [63] Minakata D, Fujiwara SI, Hayakawa J, *et al.* Comparison of danaparoid sodium and synthetic protease inhibitors for the treatment of disseminated intravascular coagulation associated with hematological malignancies: a retrospective analysis[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(3): 250-259.
- [64] Minakata D, Fujiwara SI, Ikeda T, *et al.* Comparison of gabexate mesilate and nafamostat mesilate for disseminated intravascular coagulation associated with hematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(2): 141-146.
- [65] Kusuzawa K, Suzuki K, Okada H, *et al.* Measuring the concentration of serum syndecan-1 to assess vascular endothelial glycocalyx injury during hemodialysis[J]. *Front Med*, 2021, 8: 791309.
- [66] Lin QW, Song JC, Peng EL, *et al.* Discussion on the treatment of sepsis-induced coagulopathy with nafamostat mesilate [J]. *Thromb & Haemost*, 2023, 29(3): 138-142. [林青伟, 宋景春, 彭恩兰, 等. 应用甲磺酸萘莫司他治疗脓毒症性凝血病的探讨[J]. 血栓与止血学, 2023, 29(3): 138-142.]
- [67] Lin QW, Peng EL, Zhang X, *et al.* Sequential anticoagulation combined with immunosorbent therapy for symmetrical peripheral gangrene [J]. *J Clin Lab Med*, 2023, 41(4): 315-318. [林青伟, 彭恩兰, 张昕, 等. 序贯抗凝联合免疫吸附治疗对称性周围肢端坏疽[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(4): 315-318.]
- [68] Kamijo H, Mochizuki K, Nakamura Y, *et al.* Nafamostat mesylate improved survival outcomes of sepsis patients who underwent blood purification: a nationwide registry study in Japan [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2629.
- [69] Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, *et al.* Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 896-904.
- [70] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 80.
- [71] Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(Suppl 2): ii3-ii8.
- [72] Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and thromboelastometry in assessment of fibrinogen deficiency and prediction for

- transfusion requirement: a descriptive review[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7020539.
- [73] He LP, Lin QW, Deng XP, *et al*. Study on the timing of thromboelastography guided wound coagulation factor replacement therapy[J]. *J Clin Mili Med*, 2022, 50(7): 725-728, 732. [何龙平, 林青伟, 邓星平, 等. 血栓弹力图指导创伤凝血因子替代治疗时机研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(7): 725-728, 732.]
- [74] Zhong LC, Lin QW, Qi Y, *et al*. Application of fibrinogen function test in thromboelastography in trauma replacement therapy[J]. *Thromb & Haemost*, 2022, 28(6): 1209-1213. [钟林翠, 林青伟, 齐勇, 等. 血栓弹力图纤维蛋白原功能试验在创伤替代治疗中的应用研究[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(6): 1209-1213.]
- [75] Zeng QB, Song JC, Hu W, *et al*. Clinical study on the use of thromboelastography to guide platelet transfusion indications in severe trauma[J]. *Chin J Tran*, 2019, 32(10): 1004-1007. [曾庆波, 宋景春, 胡炜, 等. 严重创伤时应用血栓弹力图指导血小板输注指征的临床研究[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(10): 1004-1007.]
- [76] Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, *et al*. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(1): 19-31.
- [77] Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment[J]. *Haemophilia*, 2018, 24(1): 24-32.
- [78] Zhou FH, Song Q, Pan L, *et al*. Application of continuous blood purification in the treatment of heat stroke patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Biomed Engin Clin*, 2010, 14(2): 114-117. [周飞虎, 宋青, 潘亮, 等. 持续血液净化在热射病合并多器官功能障碍综合征治疗中应用[J]. *生物医学工程与临床*, 2010, 14(2): 114-117.]
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] Zou FQ, Tang XH, Lei XH, *et al*. Treatment efficacy of continuous renal replacement on symptoms, inflammatory mediators, and coagulation function in patients with Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Arch Esp Urol*, 2022, 75(9): 746-752.
- [82] Fay L, Rechner-Neven G, Hammond DA, *et al*. Evaluating the risk of developing thrombocytopenia within five days of continuous renal replacement therapy initiation in septic patients[J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35(1): 94-100.
- [83] Liver Failure and Artificial Hepatology Group, Infectious Disease Society of Chinese Medical Association, Liver Disease Society of Chinese Medical Association, Severe Liver Disease and Artificial Hepatology Group. Guidelines for diagnosis and treatment of liver failure (2018 edition) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2019, 37(1): 1-9. [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(2018年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(1): 1-9.]
- [84] Inoue N, Sato A, Ikawa Y, *et al*. Successful treatment of exertional heat stroke using continuous plasma diafiltration[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(5): 490-492.
- [85] Serious Liver Disease and Artificial Liver Group of Hepatology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of artificial liver blood purification technology (2022 Edition)[J]. *J Prac Liver Dis*, 2022, 25(3): 457-468. [中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(3): 457-468.]
- [86] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, *et al*. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(3): 145-284.
- [87] Zhou K, Lu EF, Xiao Q, *et al*. Analysis of plasma exchange combined with continuous blood purification in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome caused by heat stroke[J]. *Chin J Inte Trad West Neph*, 2015, 16(8): 721-723. [周刊, 陆恩峰, 肖琦, 等. 血浆置换联合连续性血液净化在热射病导致多器官功能障碍综合征的救治分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(8): 721-723.]
- [88] Wang XY, Song Q, Zhou FH, *et al*. The application of plasma exchange in patients with heat stroke combined with multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Chin J Emer Med*, 2007, 27(1): 83-85. [王秀英, 宋青, 周飞虎, 等. 血浆置换在热射病合并多器官功能障碍综合征患者中的应用[J]. *中国急救医学*, 2007, 27(1): 83-85.]
- [89] Zhang YN, Dong R, Li Y, *et al*. Efficacy and safety of plasma diafiltration: review of case reports and case series[J]. *Ther Apher Dial*, 2023, 27(1): 3-11.
- [90] Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, *et al*. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e173-e191.
- [91] Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, *et al*. Update on applications and limitations of perioperative tranexamic acid[J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(3): 460-473.
- [92] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, *et al*. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(2): 113-119.
- [93] Matsumoto H, Takeba J, Umakoshi K, *et al*. Successful treatment for disseminated intravascular coagulation (DIC) corresponding to phenotype changes in a heat stroke patient[J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 2.
- [94] Peterson K. The development of central venous access device flushing guidelines utilizing an evidence-based practice process[J]. *J Pediatr Nurs*, 2013, 28(1): 85-88.
- [95] Alizadehasl A, Ziyaeifard M, Peighambari M, *et al*. Avoiding heparinization of arterial line and maintaining acceptable arterial waveform after cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *Res Cardiovasc Med*, 2015, 4(3): e28086.