

# 热射病致急性肾损伤的研究进展

苏奉仪<sup>1</sup>, 卡比努·艾散<sup>1</sup>, 敖其<sup>2</sup>, 列才华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>中国人民解放军新疆军区总医院肾内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年4月16日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

## 摘要

热射病(Heat Stroke, HS)是指由于体温调节中枢功能障碍, 导致机体散热功能受到阻碍, 从而出现多器官功能受损, 对于肾脏的损伤主要表现为急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)的临床症状及体征。HS病情进展迅速, 治疗难度较大, 并且可在短期内发生AKI, 如何早期识别及治疗HS并发AKI已成为当前急需解决的问题。目前国内外对于热射病相关肾功能损害的研究不多, 并且对其发生的早期预测指标尚不能完全确定。本文对近年热射病AKI的生物标志物、相关机制、治疗进展综述如下。

## 关键词

热射病, 急性肾损伤, 生物标志物, 发病机制, 治疗措施

# Research Progress on Acute Kidney Injury Caused by Heat Stroke

Fengyi Su<sup>1</sup>, Kabinu Aisan<sup>1</sup>, Qi Ao<sup>2</sup>, Caihua Lie<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Nephrology, General Hospital of Xinjiang Military Region of PLA, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2023; published: May 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Heat Stroke (HS) refers to the dysfunction of the body temperature regulation center, which leads to the obstruction of the body's heat dissipation function, resulting in the impairment of multiple organ functions. The Kidney Injury is mainly manifested as Acute Kidney Injury (AKI) clinical symptoms and signs. The condition of HS progresses rapidly, the treatment is difficult, and AKI can oc-

\*通讯作者 Email: caihual301@sina.com

cur in a short time. How to identify and treat HS complicated with AKI has become an urgent problem to be solved at present. At present, there are few researches on renal function impairment related to heat emission disease at home and abroad, and the early prediction indicators of its occurrence are not completely determined. In this paper, the biomarkers, related mechanisms and treatment progress of AKI in recent years are summarized as follows.

## Keywords

Heat Emission Disease, Acute Kidney Injury, Biomarker, Pathogenesis, Therapeutic Measures

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 热射病 AKI 概述

HS 是中暑中最为严重的一种类型[1], 在高热环境下进行高强度训练的部队人员或高温环境下作业者、老年人容易发生, 临床可出现严重的高热, 大部分患者可出现脱水的症状, 严重者还会导致低血压性休克, 休克以后体内的血容量明显减少, 肾脏灌注明显不足, 从而发生热射病 AKI [2]。严重时多器官的功能均出现损害。热射病 AKI 是一个暂时性的损伤过程, 如果在现场进行及时的抢救治疗, 患者的血压能够得到恢复, 在肾脏发生永久性损伤之前肾功能得到了改善, 最终急性肾损伤可以逆转[3]。有研究表明 HS 并发 AKI 的发生率约为 85.7% [4], 死亡率达 60% 以上[5]。热射病 AKI 患者表现为少尿、无尿、尿色深(浓茶色或酱油色尿), 25%~30% 的重症热射病患者可出现少尿型肾衰竭。

## 2. 热射病 AKI 的生物标志物

既往热射病 AKI 的诊断主要是基于血清肌酐[6]。目前临床上仍以血清肌酐和尿量作为诊断热射病 AKI 的指标, 但由于血清肌酐的升高出现在热射病 AKI 的中晚期, 且受肌肉含量、饮食结构等因素的影响。尿量受利尿剂、血管活性药物、液体复苏、血液净化等临床治疗措施的影响, 并不能真实地反映出肾脏是否早期受损, 因此, 仅仅依赖于血清肌酐和尿量的变化可能导致热射病 AKI 治疗的延迟。因此稳定、可靠且具有早期诊断价值的生物标志物对于热射病 AKI 的临床治疗具有重要意义。

### 2.1. 血小板计数

近年来, 各种生物标志物的出现使诊断热射病 AKI 的准确率有所提高。在 Fan 等[7]研究发现, HS 患者的血小板减少症与 AKI 发生的风险显著增加密切相关, 在 103 位患者中, 87 患者的血小板计数低于  $100 \times 10^9/L$ , 血小板减少的发生率为 85%, 此外, 23 例(22%)接受血液透析治疗, 23 例中 20 例(87%)出现血小板减少症, 19 例(18%)死亡, 然而, 血小板计数正常的患者没有死亡。同时, 血小板计数在 HS 急性发作后  $7 \pm 3$  天内达到最低水平。但血清肌酐和血尿素氮水平分别在  $10 \pm 2$  d 和  $8 \pm 3$  d 内达到最大值。AKI 患者血小板计数明显低于非 AKI 的患者, 血小板计数在 ROC 曲线下预测 AKI 的灵敏度和特异性分别为 90% 和 81%。另外, 张璐等[8]分析表明, 入院后第 1 天, 存活组和死亡组血小板计数均低于入院前, 且死亡组血小板计数低于存活组, 血小板的进行性减低与热射病高死亡率相关, 通过对血小板的动态监测可以评估预后。血小板减少是 HS 并发 AKI 的早期预警指标, 有助于热射病 AKI 早期发现和干预治疗, 这对患者的预后至关重要。

## 2.2. D-二聚体

刘庆宇等[9]通过对 38 名严重中暑患者的观察治疗中指出, D-二聚体在 ROC 曲线下面积 0.871, 敏感性为 87.5%, 特异性为 86.7%。患者早期 D-二聚体升高, 并且可作为热射病严重程度的敏感指标, 对于监测患者 AKI 的发生有重大意义。热射病早期 D-二聚体升高表明凝血机制的损伤在热射病 AKI 患者中尤为突出。王聪林等[10]对入住重症监护病房超过 10 年的劳力型热射病(Exertional Heat Stroke, EHS)患者进行了一项回顾性研究中发现, 多因素 logistic 回归显示 D-二聚体是 EHS 患者发生 AKI 的独立危险因素。Proctor 等[11]对识别与中暑相关的分子和细胞标志物的模型研究中发现, 在更严重的中暑中, D-二聚体和可溶性血栓调节素水平升高, 在器官损伤标志物水平最高的情况下, D-二聚体水平下降, 表明潜在的纤维蛋白溶解抵抗血栓形成。免疫反应、凝血、缺氧和血管修复等对应基因在热质动物肾脏中上调; 这些与病毒治疗和远端器官损伤相关, 同时出现在对肾脏本身的可识别组织损伤之前。中暑诱发的凝血功能障碍可能是中暑病理学的驱动机制力量, 特别是当先前的感染加重时。凝血反应可以在组织损伤发生之前早期检测, 此指标为检测、治疗和预防潜在的热射病 AKI 病例提供了简便的预测方法。

## 2.3. 白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)

研究认为, 促炎细胞因子升高与热射病 AKI 的发病机制有关。宋仁杰等[12]进行的一项实验研究中指出重症热射病与炎症之间的关系, 热射病 AKI 与肾组织髓过氧化物酶、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6 水平密切相关, 提示抑制中性粒细胞激活以及 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  释放可以保护 HS 相关肾损伤。IL-6 在实验初期 2 小时即开始升高, 6 小时明显升高, 24 小时达到高峰, 72 小时降至正常水平。早期进行抗炎或特异性对抗 IL-6 的显著升高, 可有效改善 HS 并发的 AKI。另外在构建 HS-AKI 动物模型中, 雄性小鼠分为 6 组: 生理盐水对照组、甘油对照组、生理盐水 + 假热运动组、生理盐水 + 热运动组、甘油 + HE 组、甘油 + HE 组。研究结果显示, 肌酐、血尿素氮、肌酸激酶和肌红蛋白水平无差异, 但甘油对照组 IL-6 水平比基线盐水对照组增加( $P < 0.05$ )更多。IL-6 是一种多效性促炎细胞因子, 在运动过程中由骨骼肌释放, IL-6 通过激活促进多种促炎细胞因子(包括 IL-6 本身)和趋化因子的产生, 从而促进全身炎症[13]。IL-6 作为炎症因子可评估热射病 AKI 的严重程度的生物标志物[14], 为早期热射病 AKI 提供有效的治疗方案。

## 2.4. 磷酸肌酸激酶(Phosphocreatine Kinase, CK)

在高热和高强度训练的情况下, 热射病引起的横纹肌溶解是军训学员进行高强度体育锻炼时的一个主要问题, 劳力性热射病常见横纹肌溶解, 横纹肌溶解是 CK 升高的主要原因, 升高程度与横纹肌溶解的程度密切相关[15]。李世军等对[16] 34 例患者的研究中显示, 其中 9 例诊断为热射病发生横纹肌溶解, 7 例为高强度训练下发生横纹肌溶解, 2 例为平时生活环境中发生横纹肌溶解, 引起 AKI 的横纹肌溶解症病因多样, 其中以热射病最为多见, 34 例患者均有 CK 升高。此外有研究认为 CK 值与 AKI 成正相关, 血清 CK  $< 5000$  U/L, 并发 AKI 的概率小, 血清 CK  $> 5000$  U/L 者则易并发 AKI 的机率就越大[17]。横纹肌损伤导致横纹肌细胞膜被破坏、细胞崩解, 细胞内的物质会渗透到血液中, 从而引起肌痛、肌无力、茶色尿等症状。深入研究生物标志物 CK 将为射病 AKI 提供新的理论基础和潜在的治疗策略。

## 2.5. 血清电解质

热射病早期患者有呕吐等症状, 会导致胃液中电解质的丢失, 早期进行血清电解质检查, 及时纠正电解质紊乱, 维持体液以及电解质的平衡[18]。在被动热暴露或热运动中等条件下, Na-K 泵的适应能力(Na-K-ATP 酶活性)和共转运机制通常可以适应随之而来的细胞内钾外流增加和细胞外钠的涌入, 以维持

离子平衡。影响跨膜钾动力学的几个因素包括长期钾缺乏、极度高热、脱水和过度劳累[19]。在对 66 例热射病患者入院时进行血清电解质和肾功能检查中发现[20], 入院时常见电解质紊乱为低钾血症(71.2%)、低磷血症(59.1%)、低钠血症(53.0%)、低钙血症(51.5%)、低镁血症(34.9%), 一项研究显示[21], 在新兵进行体能训练时, 容易发生低钾、低钠、低钙、低镁等电解质异常, 从而引起骨骼肌损伤, 影响士兵正常的训练和生活。当患者被诊断为热射病 AKI 时, 完善实验室相关指标, 可以作为早发现疾病、评估病情的指标, 实验室检查对早期发现热射病并发症有重大意义, 可降低热射病 AKI 的死亡率和病残率[22]。

## 2.6. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutropil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)

是在激活中性粒细胞中被发现的一种小分子量分泌性蛋白, 可促进肾脏祖细胞向早期肾小管上皮细胞分化。Sisman 等认为, 血液中 NGAL 是诊断急性肾损伤的最有效生物学标志之一[23]。Segev 等[24]在实验中证实, 所有热射病 AKI 动物的 NGAL 均增加, 病例组平均分别比健康对照组高 1213 倍。中暑动物的肾小管损伤发生率增加, NGAL 最早在急性肾损伤后 2 小时被诱导, 在疾病早期, 对热射病 AKI 检测极其敏感。该标志物的发现为热射病 AKI 提供了更为敏感和特异的方法, 为我们对热射病 AKI 的研究提供了更多利[25]。

## 3. 热射病 AKI 的发病机制

### 3.1. 炎症细胞因子与热射病 AKI

炎热环境中, 机体剧烈体力活动会导致热射病 AKI 的发生, 研究认为热射病致 AKI 与白细胞介素-6 (Interleukin, IL-6) 的释放有关[26]。IL-6 是一种炎症细胞因子, 有助于调节和促进免疫反应, 能够刺激急性相关反应物产生炎症。当发生热射病 AKI 时, IL-6 可通过损伤性炎症反应促进热射病 AKI 的进展。其次, 热射病发病过程中所产生的炎性因子可导致血管内皮损伤, 诱导凝血反应, 从而启动凝血途径, 最终形成弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) [27]。Laitano 等[28]认为, 热射病引起全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response syndrome, SIRS), 从而导致肾脏受累。热射病治愈后, 遗留的有害物质(如细菌和内毒素)在肠腔内渗透。然后细菌和内毒素渗入循环, 并引起炎症和细胞因子分泌, 最终将导致 SIRS [29]。薛玲等[30]构建 HS 小鼠模型, 研究发现 HS 相关 AKI 是 HS 诱导的 SIRS 最常见的结果, 可能与 HMGB1/RAGE 途径相关。HMGB1 是一种基因转录辅因子和损伤相关的分子模式分子, 通过激活多个细胞表面受体(如 RAGE 和 Toll 样受体)介导促炎作用。因此, HMGB1/RAGE 通路在 HS 相关 AKI 发病机制中具有重要意义。Khan 等[31]研究再次证明, 内毒素血症、凝血、系统性炎症反应综合征共同作用导致脏器受到损害。

### 3.2. 电解质紊乱与热射病 AKI

许多研究表明热射病 AKI 可以出现各种电解质紊乱的现象, 在电解质紊乱中, 热射病患者可出现低钾、高钾、低钙和高钙等变现, 其中低钾血症最为常见, Souza 等[32]报道, 马拉松患者最终发生各种低电解质疾病(低钙血症、低钾血症等)。这种情况甚至演变为急性肾功能衰竭。对于热射病 AKI 患者而言, 电解质紊乱导致细胞内外离子分布紊乱, 细胞膜的通透性也会发生改变, 有毒物质集聚, 从而发生 AKI。

### 3.3. 横纹肌溶解症与热射病 AKI

热射病所引起的非创伤性横纹肌溶解是进行高强度体育锻炼时常出现的一个最主要问题, 其中最严重的并发症之一是 AKI [14]。其造成肾脏损伤的可能机制是: 横纹肌溶解后肌红蛋白释放入血, 肾血管收缩伴随肾循环减少、管腔内管型形成和肌红蛋白直接诱导的细胞毒性[33]。在对长时间户外体力劳动的



研究中指出, HS 致横纹肌溶解症对肌细胞造成创伤性和代谢性损伤, 导致局部肌肉损伤, 肌肉长时间收缩, 加重了横纹肌溶解的风险[34]。

## 4. 热射病 AKI 的治疗

### 4.1. 快速降温

对于热射病的患者, 现场急救可以明显降低疾病的预后因素, 从而延缓热射病 AKI 的进展。“冷却第一、运输第二”是热射病的治疗原则。Bagley 等[35]对 32 例中暑患者的分析中指出, 对热射病患者使用冷毛巾、冰袋等方法迅速降温, 应用水浸入技术迅速降低患者的核心体温[36], 可使得大部分接受现场治疗的患者(59%)从医疗帐篷中出院回家, 其余 9 例患者中, 6 例在当地急诊科就诊并出院, 2 例入院观察, 1 例入院重症监护病房。所有从医疗帐篷转到医院的病人都有良好的结果。快速降温的方法尤其适用于军事训练的人员。另外热射病诱发的横纹肌溶解症的主要原因是高热或过度肌肉运动[37], 因此采取有效的治疗方法降低患者体温, 积极减少全身肌肉的抽搐和痉挛是防止肌肉持续损伤的关键环节[38]。

### 4.2. 补液碱化尿液治疗

液体复苏是主要的干预措施。在野外训练的现场, 完全可以实行积极的补液和碱化尿液治疗, 其中口服补液是预防热射病发展的方法之一[39]。优化的液体管理对热射病 AKI 的危重患者具有巨大的有益潜力[40]。一旦热射病 AKI 被诊断, 应立即开始液体治疗。然而, 过度输液会造成盐和水超载容易导致器官功能障碍、伤口愈合受损和非适应性感染, 尤其是在 AKI 患者中, 研究证实, 保守的液体管理策略要求在实现血液动力学稳定后转向中性平衡, 然后转向负平衡, 实现早期过渡到液体限制策略可能对热射病急性肾损伤患者有益[41]。在液体选择上, 选择晶体液还是胶体液亦或是生理盐水, 一直成为国内外学者探讨的话题。Young 等[42]认为, 在重症监护病房接受晶体液治疗的患者中, 与生理盐水相比, 使用缓冲晶体液并没有降低 AKI 的风险。Glassford 等[43]研究显示, 人工胶体溶液与危害相关, 富含氯化物的溶液可能会对肾功能产生不利影响。而 Vincent 等[44]研究证实, 在晶体溶液中, 平衡盐溶液可能优于普通盐水, 因为它们可降低与 AKI 相关的高氯酸中毒风险。另外, 林玉芳等[45]指出, HS 可导致大鼠的肾损伤, 而口服液可以减轻劳力性中暑大鼠的肾损伤, 建议在极端天气下锻炼前应注意饮用口服液的预防措施。Glaser 等研究表明[46], 碳酸氢盐可能会减缓热射病 AKI 的进展, 这可能通过碱化尿液和减少尿酸晶体形成。因此, 及时补液、碱化尿液可能是预防和治疗热射病致 AKI 的早期干预措施。

### 4.3. 连续性肾脏替代治疗

在现场对热射病 AKI 患者进行积极的抢救后, 如果不能见到明显的疗效, 应立即送往医院进行连续性肾脏替代治疗(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT), 减轻患者热射病 AKI 的风险, 减少并发症。CRRT 被认为是管理热射病 AKI 危重病患者的第一线治疗[47]。对于治疗因各种因素导致的肾衰竭具有特殊意义, 有助于恢复酸碱失衡和电解质异常[48]。同时, 通过逐步去除炎症介质、毒素等, 确保了血流动力学的稳定性, 改善肾脏疾病的预后。一项回顾性研究表明, 接受 CRRT 治疗的患者的存活率明显高于只接受常规药物治疗的患者[49]。CRRT 可以更为有效地降低患者的体温, 抑制级联炎症反应, 清除各种毒性代谢产物, 能够更好的纠正水和电解质的紊乱, 减少酸碱失衡, 从而降低热射病相关死亡率。

## 5. 小结与展望

全世界每年都会有成千上万的人患有热射病, 热射病是最危险的热相关疾病, 同时也是致命性的疾病。炎热的夏季以及高强度的体能训练使热射病 AKI 的发病率呈逐年上升的趋势。目前对于热射病 AKI 的早期生物标志物、发病机制及治疗方法上, 仍然需要更多的研究, 从而获得更加敏感、稳定、实用的

指标及干预措施。了解热射病 AKI 的特征,有助于早期发现、早期诊断以及早期治疗,从而减少热射病 AKI 的发生率和死亡率。

## 基金项目

高原缺氧及高原脱适应症与肾损伤的现况调查和防治(2022D01C341)。

## 参考文献

- [1] 高建新, 黎檀实. 血管内降温技术及其治疗热射病的有效性和安全性研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(2): 207-211.
- [2] 王玲, 金红旭, 郭俊峰, 等. 热射病临床研究进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(2): 81-82.
- [3] Sumida, T.S. (2023) Hyperosmotic Stress Response Regulates Interstitial Homeostasis and Pathogenic Inflammation. *The Journal of Biochemistry*, **173**, 159-166. <https://doi.org/10.1093/jb/mvad009>
- [4] Sithinamsuwan, P., Piyavechviratana, K., Kitthaweessin, T., et al. (2009) Exertional Heatstroke: Early Recognition and Outcome with Aggressive Combined Cooling—A 12-Year Experience. *Military Medicine*, **174**, 496-502. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-02-5908>
- [5] Vicedo-Cabrera, A.M., Scovronick, N., Sera, F., et al. (2021) The Burden of Heat-Related Mortality Attributable to Recent Human-Induced Climate Change. *Nature Climate Change*, **11**, 492-500.
- [6] Alele, F.O., Malau-Aduli, B.S., Malau-Aduli, A.E.O. and Crowe, M.J. (2021) Haematological, Biochemical and Hormonal Biomarkers of Heat Intolerance in Military Personnel. *Biology*, **10**, Article No. 1068. <https://doi.org/10.3390/biology10101068>
- [7] Fan, H., Zhao, Y., Zhu, J.-H., et al. (2015) Thrombocytopenia as a Predictor of Severe Acute Kidney Injury in Patients with Heat Stroke. *Renal Failure*, **37**, 877-881. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1022851>
- [8] 张璐, 刘健. 热射病高病死率临床分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(2): 156-159.
- [9] Liu, Q. and Li, C. (2019) Predictive Value of Myoglobin and D-Dimer on Severe Heat Stroke: A Clinical Analysis of 38 Patients with Severe Heat Stroke. *Chinese Critical Care Medicine*, **31**, 594-597.
- [10] Wang, C., Yu, B., Chen, R., et al. (2021) Association of D-Dimer and Acute Kidney Injury Associated with Rhabdomyolysis in Patients with Exertional Heatstroke: An Over 10-Year Intensive Care Survey. *Renal Failure*, **43**, 1561-1568. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2008975>
- [11] Proctor, E.A., Dineen, S.M., Van Nostrand, S.C., et al. (2020) Coagulopathy Signature Precedes and Predicts Severity of End-Organ Heat Stroke Pathology in a Mouse Model. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 1900-1910. <https://doi.org/10.1111/jth.14875>
- [12] Song, R., Li, Q., Hu, J., et al. (2022) A Mouse Model of Exertional Heatstroke-Related Acute Kidney Injury. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 276. <https://doi.org/10.21037/atm-22-715>
- [13] Szulimowska, J., Zalewska, A., Taranta-Janusz, K., et al. (2023) Association between Salivary Cytokines, Chemokines and Growth Factors and Salivary Gland Function in Children with Chronic Kidney Disease. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 1103-1120. <https://doi.org/10.2147/JIR.S399786>
- [14] Omassoli, J., Hill, N.E., Woods, D.R., et al. (2019) Variation in Renal Responses to Exercise in the Heat with Progressive Acclimatisation. *Journal of Science and Medicine in Sport*, **22**, 1004-1009. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.04.010>
- [15] 岳慧, 宋青, 纪筠, 周飞虎. 肌酸激酶浓度在劳力性热射病早期判别预后的研究[J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(6): 457-459.
- [16] 李世军, 许书添, 高二志, 等. 横纹肌溶解症相关急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 14-19.
- [17] Petejova, N. and Martinek, A. (2014) Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis and Renal Replacement Therapy: A Critical Review. *Critical Care*, **18**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/cc13897>
- [18] Hopp, S., Dominici, F. and Bobb, J.F. (2018) Medical Diagnoses of Heat Wave-Related Hospital Admissions in Older Adults. *Preventive Medicine*, **110**, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.02.001>
- [19] Francesconi, R.P., Willis, J.S., Gaffin, S.L. and Hubbard, R.W. (1997) On the Trail of Potassium in Heat Injury. *Wilderness and Environmental Medicine*, **8**, 105-110. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(1997\)008\[0105:OTTOPI\]2.3.CO:2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(1997)008[0105:OTTOPI]2.3.CO:2)
- [20] Satirapoj, B., Kongthaworn, S., Choovichian, P. and Supasyndh, O. (2016) Electrolyte Disturbances and Risk Factors

- of Acute Kidney Injury Patients Receiving Dialysis in Exertional Heat Stroke. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0268-9>
- [21] Shieh, S.-D., Lin, Y.-F., Lu, K.-C., *et al.* (1992) Role of Creatine Phosphokinase in Predicting Acute Renal Failure in Hypocalcemic Exertional Heat Stroke. *American Journal of Nephrology*, **12**, 252-258. <https://doi.org/10.1159/000168454>
- [22] 洪纯. 热射病与实验室检查的相关分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1824-1825.
- [23] Pan, H.-C., Yang, S.-Y., Chiou, T.T.-Y., *et al.* (2022) Comparative Accuracy of Biomarkers for the Prediction of Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **26**, Article No. 349 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04223-6>
- [24] Segev, G., Daminet, S., Meyer, E., *et al.* (2015) Characterization of Kidney Damage Using Several Renal Biomarkers in Dogs with Naturally Occurring Heatstroke. *The Veterinary Journal*, **206**, 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.004>
- [25] Junglee, N.A., Di Felice, U., Dolci, A., *et al.* (2013) Exercising in a Hot Environment with Muscle Damage: Effects on Acute Kidney Injury Biomarkers and Kidney Function. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **305**, F813-F820. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00091.2013>
- [26] Phillips, N.A., Welc, S.S., Wallet, S.M., King, M.A. and Clanton, T.L. (2015) Protection of Intestinal Injury during Heat Stroke in Mice by Interleukin-6 Pretreatment. *The Journal of Physiology*, **593**, 739-753. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.283416>
- [27] 宋仁杰, 李彦波, 周飞虎. 热射病发病机制的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(12): 1231-1235.
- [28] Laitano, O., Leon, L.R., Roberts, W.O. and Sawka, M.N. (2019) Controversies in Exertional Heat Stroke Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Journal of Applied Physiology*, **127**, 1338-1348. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00452.2019>
- [29] Yoshiyama, N., Uzu, H., Ito, T. and Ogura, S. (2021) Acute Pyelonephritis after Recovery from Heat Stroke. *BMJ Case Reports*, **14**, e244515. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244515>
- [30] Xue, L., Guo, W., Li, L., *et al.* (2021) Metabolomic Profiling Identifies a Novel Mechanism for Heat Stroke-Related Acute Kidney Injury. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 241. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11880>
- [31] Khan, A.A. (2019) Heat Related Illnesses. Review of an Ongoing Challenge. *Saudi Medical Journal*, **40**, 1195-1201. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.12.24727>
- [32] De Souza, A.L., Rodrigues, C., Sztajn bok, J., *et al.* (2006) Hypoelectrolytemia Accompanied by Acute Renal Failure in Exertional Heatstroke. *The American Journal of Emergency Medicine*, **24**, 888-889. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.03.015>
- [33] Huerta-Alardín, A.L., Varon, J. and Marik, P.E. (2005) Bench-to-Bedside Review: Rhabdomyolysis—An Overview for Clinicians. *Critical Care*, **9**, 158-169. <https://doi.org/10.1186/cc2978>
- [34] Bagley, W.H., Yang, H. and Shah, K.H. (2007) Rhabdomyolysis. *Internal and Emergency Medicine*, **2**, 210-218. <https://doi.org/10.1007/s11739-007-0060-8>
- [35] Sloan, B.K., Kraft, E.M., Clark, D., *et al.* (2015) On-Site Treatment of Exertional Heat Stroke. *The American Journal of Sports Medicine*, **43**, 823-829. <https://doi.org/10.1177/0363546514566194>
- [36] Douma, M.J., Aves, T., Allan, K.S., *et al.* (2020) First Aid Cooling Techniques for Heat Stroke and Exertional Hyperthermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Resuscitation*, **148**, 173-190. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.01.007>
- [37] 杨若腾, 施犇, 胡超, 孙亮亮, 蔡超雄, 刘树元, 宁波. 50 公里全装徒步拉练防热射病保障新模式[J]. 东南国防医药, 2020, 22(4): 436-438.
- [38] Liu, S.-Y., Song, J.-C., Mao, H.-D., *et al.* (2020) Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Heat Stroke in China. *Military Medical Research*, **7**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0229-2>
- [39] 朱秀梅, 余庆玲, 李丽娟, 等. 体能训练时预防热射病的口服补液方案研究进展[J]. 武警医学, 2022, 33(2): 173-175.
- [40] Perner, A., Prowle, J., Joannidis, M., *et al.* (2017) Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Intensive Care Medicine*, **43**, 807-815. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4817-x>
- [41] Prowle, J.R., Echeverri, J.E., Ligabo, E.V., Ronco, C. and Bellomo, R. (2010) Fluid Balance and Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Nephrology*, **6**, 107-115. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.213>
- [42] Young, P., Bailey, M., Beasley, R., *et al.* (2015) Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **314**, 1701-1710.

- 
- <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12334>
- [43] Glassford, N.J. and Bellomo, R. (2018) Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? *Critical Care Clinics*, **34**, 279-298. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.12.006>
- [44] Vincent, J.L. (2007) Fluid Resuscitation: Colloids vs Crystalloids. *Acta Clinica Belgica*, **62**, 408-411. <https://doi.org/10.1179/acb.2007.092>
- [45] Lin, Y. and Zhang, Y. (2019) Renoprotective Effect of Oral Rehydration Solution III in Exertional Heatstroke Rats. *Renal Failure*, **41**, 190-196. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1590211>
- [46] Glaser, J., Lemery, J., Rajagopalan, B., *et al.* (2016) Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1472-1483. <https://doi.org/10.2215/CJN.13841215>
- [47] Ahmed, A.R., Obilana, A. and Lappin, D. (2019) Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting. *Critical Care Research and Practice*, **2019**, Article ID: 6948710. <https://doi.org/10.1155/2019/6948710>
- [48] Amlani, G.S. (2012) Continuous Renal Replacement Therapy. *Journal of Pakistan Medical Association*, **62**, 276-280.
- [49] Chen, G.-M., Chen, Y.-H., Zhang, W., *et al.* (2015) Therapy of Severe Heatshock in Combination with Multiple Organ Dysfunction with Continuous Renal Replacement Therapy: A Clinical Study. *Medicine*, **94**, e1212. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001212>