

重症中暑患者入院早期凝血功能指标与预后的关系

潘志国 邵玉 刘亚楠 古正涛 张兴钦 许玉琼 苏磊

【摘要】 目的 探讨重症中暑患者入院早期凝血功能指标与预后的关系。方法 回顾分析广州军区广州总医院 2002 年 1 月 1 日至 2013 年 8 月 31 日 176 例重症中暑患者的临床资料, 按照患者预后分为存活组 (150 例) 和死亡组 (26 例)。收集患者入院 24 h 内凝血功能指标的初始值, 比较两组患者凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血小板计数 (PLT) 的差异, 对有统计学意义的指标进行受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析, 判断其对预后的预测作用。结果 与存活组比较, 死亡组 PT、APTT 明显延长 [PT (s): 34.0 (18.8, 45.6) 比 18.4 (13.8, 18.0), $Z=-6.09$, $P=0.000$; APTT (s): 79.7 (41.0, 91.2) 比 60.8 (33.4, 41.0), $Z=-5.08$, $P=0.000$], PLT 明显降低 [$\times 10^9/L$: 60.8 (4.7, 95.3) 比 128.4 (79.8, 180.8), $Z=-4.34$, $P=0.000$]。PT 预测重症中暑患者死亡的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.874, 面积的标准误为 0.028, 其 95% 可信区间 (95% CI) 为 0.819 ~ 0.927 ($P=0.000$), 在最佳诊断界点为 18.5 s 时, 敏感度和特异度分别为 76.9% 和 20.0%; APTT 预测重症中暑患者死亡的 AUC 为 0.812, 面积的标准误为 0.047, 其 95% CI 为 0.740 ~ 0.903 ($P=0.000$), 在最佳诊断界点为 46.55 s 时, 敏感度和特异度分别为 69.2% 和 14.0%; PLT 预测重症中暑患者死亡的 AUC 为 0.767, 面积的标准误为 0.040, 其 95% CI 为 0.688 ~ 0.845 ($P=0.000$), 在最佳诊断界点为 $86.5 \times 10^9/L$ 时, 敏感度和特异度分别为 68.0% 和 36.8%。结论 重症中暑患者早期 PT、APTT 延长及 PLT 降低提示病死率增加, 对于重症中暑患者死亡具有预测作用。

【关键词】 中暑, 重症; 凝血功能; 血小板; 受试者工作特征曲线; 预后

Relationship between early coagulability parameters at admission and outcome in patients with severe heatstroke PAN Zhi-guo, SHAO Yu, LIU Ya-nan, GU Zheng-tao, ZHANG Xing-qin, XU Yu-qiong, SU Lei. Department of Critical Care Medicine, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, the Military Key Laboratory of Trauma Care in Hot Zone and Tissue Repair in PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China Corresponding author: SU Lei, Email: slei_icu@163.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the relationship between early coagulability parameters at admission in patients with severe heatstroke and their outcome. **Methods** The data from 176 patients with severe heatstroke admitted to Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command from January 1st, 2002 to August 31st, 2013 were retrospectively analyzed. The patients were divided into survival group ($n=150$) and non-survival group ($n=26$) according to the outcome. The incipient values of coagulability function indexes within 24 hours after admission were collected, and prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and platelet count (PLT) were compared between two groups to assess the statistically significant indexes for the analysis of the relationship between coagulability parameters and outcome with receiver operator characteristic curve (ROC curve). **Results** Compared with those in survival group, PT and APTT were significantly prolonged in non-survival group [PT (s): 34.0 (18.8, 45.6) vs. 18.4 (13.8, 18.0), $Z=-6.09$, $P=0.000$; APTT (s): 79.7 (41.0, 91.2) vs. 60.8 (33.4, 41.0), $Z=-5.08$, $P=0.000$]. The PLT counts were significantly lower in the non-survival group than those in survival group [$\times 10^9/L$: 60.8 (4.7, 95.3) vs. 128.4 (79.8, 180.8), $Z=-4.34$, $P=0.000$]. ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC) for PT in predicting the death of patients with severe heatstroke was 0.874, with standard error of 0.028 and 95% confidence interval (95% CI) of 0.819-0.927 ($P=0.000$). The best cut-off was 18.5 s, with sensitivity of 76.9% and specificity of 20.0%. AUC for APTT in predicting the death of patients with severe heatstroke was 0.812, with standard error of 0.047 and 95% CI of 0.740-0.903 ($P=0.000$). The best cut-off was 46.55 s, with sensitivity of 69.2% and specificity of 14.0%. AUC for PLT in predicting the death of patients with severe heatstroke was 0.767, with standard error of 0.040 and 95% CI of 0.688-0.845 ($P=0.000$). The best cut-off was $86.5 \times 10^9/L$, with sensitivity of 68.0% and specificity of 36.8%. **Conclusion** Early prolonged PT and APTT and reduced PLT count are associated with increased risk of death, and it can predict a poor outcome in patients with severe heatstroke.

【Key words】 Severe heatstroke; Blood coagulability; Platelets; Receiver operator characteristic curve; Prognosis

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.12.007

基金项目: 国家自然科学基金 (81071529, 87101467); 广东省自然科学基金 (10151001002000001); 全军医学科学技术研究“十二五”发展计划重点项目 (BWS12J018)

作者单位: 510010 广东, 广州军区广州总医院重症医学科, 全军热区创伤救治与组织修复重点实验室

通信作者: 苏磊, Email: slei_icu@163.com

中暑是一种高发病率和病死率的疾病^[1],随着全球气候变暖,中暑的发病率和病死率还会继续增加^[2]。国外的流行病学调查结果显示,中暑的平均病死率为 10%~15%,一旦发展为重症中暑、合并多器官功能障碍综合征(MODS),病死率可达 40%以上,即使存活也有 30%以上的患者遗留长期的神经系统等各类后遗症^[2-3]。本课题组既往的临床及基础研究证实,中暑尤其是重症中暑对人体多器官如神经系统、横纹肌、胃肠道及机体多种炎症介质均有影响^[4-7]。复习文献发现,在重症中暑凝血方面尚未有大宗的临床病例研究。故本研究回顾分析广州军区广州总医院 10 年间收治的重症中暑患者的临床资料,找出患者入院早期凝血功能指标变化与预后的可能关系,寻找其发病规律和临床特点,旨在为重症中暑的临床救治和科学研究指明方向。

1 资料与方法

1.1 病例来源:通过广州军区广州总医院电子病历系统(军卫 I 号、医政在线),按照最后诊断以“重症中暑”为关键词,收集 2002 年 1 月 1 日至 2013 年 8 月 31 日连续住院所有病例,通过电子病历系统查阅所有病例临床资料,按照我国《职业性中暑诊断标准及处理原则》(GB 11508-89)筛选病例,将患者按结局分为存活组和死亡组。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有检测获得患者或家属知情同意。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准:重症中暑诊断均符合我国《职业性中暑诊断标准及处理原则》(GB 11508-89),且入院时间距发病时间在 24 h 内的患者。

1.2.2 排除标准:根据我国《职业性中暑诊断标准及处理原则》(GB 11508-89)排除轻症中暑及其他误诊为重症中暑的病例;婴幼儿患者。

1.3 资料收集:收集患者人口学特征,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等凝血指标,及血小板计数(PLT)等相关资料。患者入院时立即抽取肘静脉血,冰箱冻存。各项血液检查指标均送至广州军区广州总医院检验科检测。收集患者入院后 24 h 内各指标初始值,按预先设计的表格录入。

1.4 统计学处理:所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用 Mann-Whitney Test 检验;年龄分布等计数资料比较采用 Pearson χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和曲线下面积(AUC)用于预后分析。

2 结果

2.1 两组患者性别、年龄构成比较:共入选 176 例重症中暑患者,死亡组 26 例,均为男性;存活组 150 例,男性 141 例,女性 9 例。两组患者性别、各年龄段患者例数及平均年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),有可比性。

表 1 两组重症中暑患者年龄分布比较

组别	例数	年龄分布(例)					平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
		<20 岁	20~29 岁	30~39 岁	40~49 岁	≥50 岁	
死亡组	26	9	14	0	3	0	25.9 ± 10.5
存活组	150	28	79	27	8	8	27.3 ± 12.6
检验值		$\chi^2 = 10.12$					$t = -1.71$
P 值		0.058					0.089

2.2 重症中暑患者发病原因:176 例重症中暑患者中,绝大多数在高温、高湿环境下出现中暑,其中生产型中暑(包括运动、重体力工作等情况发生中暑)居多,而生活型中暑(指安静状态下或轻体力劳动等情况发生中暑)多为体弱多病或老年患者。生产型中暑患者共 156 例,其中存活 131 例,死亡 25 例。生活型中暑患者共 20 例,其中存活 19 例,死亡 1 例。

2.3 两组患者凝血功能及血小板比较(表 2):死亡组 PT、APTT 较存活组明显延长,PLT 明显低于存活组,差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$)。

表 2 两组重症中暑患者入院时凝血功能及血小板比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)
死亡组	26	34.0(18.8, 45.6)	79.7(41.0, 91.2)	60.8(4.7, 95.3)
存活组	150	18.4(13.8, 18.0)	60.8(33.4, 41.0)	128.4(79.8, 180.8)
Z 值		-6.09	-5.08	-4.34
P 值		0.000	0.000	0.000

注:PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,PLT 为血小板计数

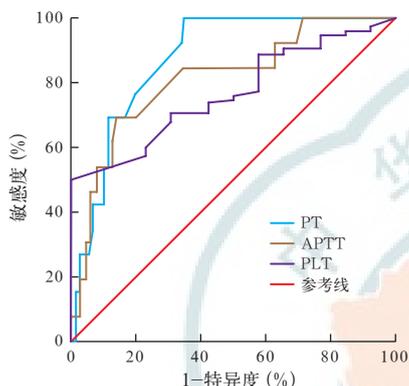
2.4 PT、APTT 和 PLT 对重症患者死亡的预测分析

2.4.1 PT 对重症中暑患者死亡的预测价值(图 1):PT 对重症中暑患者死亡的 AUC 为 0.874,面积的标准误为 0.028,其 95%可信区间(95%CI)为 0.819~0.927, $P = 0.000$,说明 PT 可用于判断重症中暑患者的预后;在最佳诊断界点为 18.5 s 时,其敏感度和特异度分别为 76.9%和 20.0%。

2.4.2 APTT 对重症中暑患者死亡的预测价值(图 1):APTT 对重症中暑患者死亡的 AUC 为 0.812,面积的标准误为 0.047,95%CI 为 0.740~0.903, $P = 0.000$,

说明 APTT 可用于判断重症中暑患者的预后。在最佳诊断界点为 46.55 s 时,其敏感度和特异度分别为 69.2% 和 14.0%。

2.4.3 PLT 对重症中暑患者死亡的预测价值(图 1): PLT 对重症中暑患者死亡的 AUC 为 0.767, 面积的标准误为 0.040, 95% CI 为 0.688 ~ 0.845, $P=0.000$, 说明 PLT 可用于判断重症中暑患者的预后。在最佳诊断界点为 $86.5 \times 10^9/L$ 时,其敏感度和特异度分别为 68.0% 和 36.8%。



注:PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,PLT 为血小板计数,ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 PT、APTT、PLT 对重症中暑患者死亡预测的 ROC 曲线

3 讨论

中暑的特征为中心体温过高伴随着系统炎症反应,导致多器官包括心、肝、肺、肾、肠、血管、凝血系统和骨骼肌等发生一系列功能障碍^[1,8-12]。本课题组既往的流行病学研究也发现,重症中暑一旦合并器官功能损害,病死率将明显增加^[13]。重症中暑的高病死率是由于对其病理生理机制认识不清楚,以致缺乏特异性治疗手段。既往研究认为:中暑是高温、高湿环境下由热平衡和/或水盐代谢紊乱等引起的一种以中枢神经系统和/或心血管系统障碍为主要表现的急性热致疾病^[2]。最新的研究进展及本课题组的研究显示:重症中暑的病理生理学过程并不完全是由热暴露直接损伤引起的,而更多的是一种继发于热应激损伤之后的全身炎症反应综合征(SIRS),进而表现为“类脓毒症”(like-sepsis)引发 MODS 的过程^[2,14-17]。本课题组前期研究也发现,体外培养的内皮细胞在热打击情况下可出现增殖抑制及释放炎症介质增加等情况^[18]。炎症和凝血往往相互影响,相互促进,形成恶性循环,导致患者病死率增加^[19-22]。

凝血异常可由多种致病因素触发,如急性感染、创伤等因素导致的 SIRS 和 MODS,在此类患者中普遍存在凝血功能异常,凝血功能异常同时会加重已

发生的 MODS,形成恶性循环^[23]。重症中暑合并凝血功能异常的发病机制至今尚不清楚,目前医学界大多认为存在以下几种观点:①炎症反应因子学说:高温导致的热应激可以直接激活机体炎症反应系统,诱导机体大量炎性细胞如中性粒细胞、巨噬细胞及单核细胞的活化,释放多种炎症因子[如白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)]以及氧自由基,从而诱导机体炎症反应呈“瀑布样”激活,进而促发凝血反应,凝血反应也会进一步加剧炎症反应,形成恶性循环^[24-26]。②血液浓缩学说:钠钾泵衰竭导致钠离子内流增加,大量水进入细胞内变成胞内水,血液被浓缩,易形成血栓,血小板在微循环中破坏增多^[27]。③内皮细胞损伤学说:高温产生的细胞高代谢、缺氧等系列因素导致血管内皮细胞损伤,使血管内皮细胞表面暴露,加速促凝,白细胞贴壁、血小板聚集在血管内形成微血栓,使 PLT 减少^[28]。

本研究统计 2002 年 1 月 1 日至 2013 年 8 月 31 日入住广州军区广州总医院重症医学科 176 例重症中暑病例表明:①入院早期对于存活组来讲,死亡组 PT、APTT 明显延长,PLT 明显降低,且两组比较 3 种指标均有统计学意义。②对 PT、APTT、PLT 进行 ROC 曲线分析提示:3 种指标均对判断重症中暑患者预后具有预测价值。这就印证了在重症中暑的治疗上,并不应单纯以降温为主,即“第一关键点”理论,应在尽早的时间内,根据患者的凝血状态给予必要的抗凝治疗,防止患者由早期的单一器官功能障碍发展至 MODS,从而降低病死率,改善预后,这也就是重症中暑救治的“第二关键点假说”部分^[16]。

本研究亦存在一些不足之处。首先,纳入研究的病例数相对较少,尤其是死亡病例较少,且来源于单一医院,其代表性有限,可能造成统计学上的偏倚;其次,病例大多数以生产型中暑为主,不能够全面代表重症中暑的其他类型。因此,有必要进一步行大样本的长期临床研究以证实凝血指标与重症中暑患者预后的关系。

参考文献

- [1] Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion. Am Fam Physician, 2005, 71: 2133-2140.
- [2] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med, 2002, 346: 1978-1988.
- [3] Hammami MM, Bouchama A, Al-Sedairy S, et al. Concentrations of soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 receptors in heatstroke and heatstress. Crit Care Med, 1997, 25: 1314-1319.
- [4] 李莉, 刘志锋, 古正涛, 等. 重症中暑中枢神经系统病变机制的研究进展. 中华危重病急救医学, 2013, 25: 570-572.
- [5] 肖桂珍, 苏磊. 中暑时肠黏膜机械屏障功能的变化. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 568-570.

[6] 刘志锋,唐柚青,孟繁甦,等.中暑小鼠多器官横纹肌病理形态学改变的研究.中国危重病急救医学,2008,20:755-757.

[7] 苏磊,孟繁甦,刘志锋,等.重症中暑合并横纹肌溶解综合征患者 3 种炎症介质的初步分析.中国危重病急救医学,2008,20:699-700.

[8] Carter R 3rd, Chevront SN, Williams JO, et al. Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. Med Sci Sports Exerc, 2005, 37: 1338-1344.

[9] 刘志锋,唐柚青,徐秋林,等.热打击后小鼠肺和脑组织病理学的改变.中华急诊医学杂志,2011,20:623-626.

[10] 袁芳芳,苏磊,刘志锋,等.热打击对培养肠黏膜上皮细胞 IEC-6 细胞活性和增殖的影响.感染、炎症、修复,2012,13:70-73.

[11] 刘志锋,曾平,刘亚伟,等.脂多糖和热打击联合作用对人肠上皮细胞细胞骨架的影响.广东医学,2010,31:2346-2348.

[12] 唐丽群,袁芳芳,刘亚伟,等.热打击联合脂多糖刺激对人肠上皮细胞 SW480 释放细胞因子的影响.感染、炎症、修复,2012,13:6-9.

[13] 苏磊,郭振辉,钱洪津.重症中暑住院病人流行病学调查与分析.解放军医学杂志,2006,31:909-910.

[14] Liu Z, Sun X, Tang J, et al. Intestinal inflammation and tissue injury in response to heat stress and cooling treatment in mice. Mol Med Rep, 2011, 4: 437-443.

[15] Leon LR, Blaha MD, DuBose DA. Time course of cytokine, corticosterone, and tissue injury responses in mice during heat strain recovery. J Appl Physiol(1985), 2006, 100: 1400-1409.

[16] 苏磊.重症中暑防治回顾与启示.解放军医学杂志,2011,36:883-885.

[17] 潘志国.重症中暑横纹肌溶解发病及机制研究.广州中医药大

学,2012.

[18] 潘志国,耿焱,张剑明,等.热刺激对体外培养的血管内皮细胞损伤及 IL-6、TNF- α 释放的影响.山东医药,2012,52:32-35.

[19] 唐丽群,彭娜,潘志国,等.血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响.中国中西医结合急救杂志,2012,19:132-136.

[20] Lipinski S, Bremer L, Lammers T, et al. Coagulation and inflammation. Molecular insights and diagnostic implications. Hamostaseologie, 2011, 31: 94-102, 104.

[21] Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. Thromb Res, 2011, 127 Suppl 2: S34-37.

[22] Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. Hamostaseologie, 2010, 30: 10-12, 14-16.

[23] 唐邦清,黄大明,黄晖,等.低分子肝素早期干预预防感染性休克并发弥散性血管内凝血.临床荟萃,2005,20:281-282.

[24] Mohanty D, Gomez J, Mustafa KY, et al. Pathophysiology of bleeding in heat stress: an experimental study in sheep. Exp Hematol, 1997, 25: 615-619.

[25] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. Br J Haematol, 2005, 131: 417-430.

[26] 高振平,吕丹,孟凡山.凝血功能紊乱在重症中暑患者并发 MODS 中的启动作用.吉林医学,2012,33:7941-7942.

[27] 周伟梁,张涛,苏磊.中暑与横纹肌溶解及脓毒症的关系.中国全科医学,2006,9:1738-1739.

[28] 张舜玲,李韶光,罗伟良,等.低分子肝素在重症中暑致全身性炎症反应综合征的应用探讨.中国危重病急救医学,2001,13:522.

(收稿日期:2013-09-09)
(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)	降钙素原(procalcitonin, PCT)
中心静脉压(central venous pressure, CVP)	N 末端 B 型钠尿肽前体
每搏量(stroke volume, SV)	(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)
心排血量(cardiac output, CO)	活化部分凝血活酶时间
心排血指数(cardiac index, CI)	(activated partial thromboplastin time, APTT)
脉搏(经皮)血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO ₂)	凝血酶原时间(prothrombin time, PT)
中心静脉血氧饱和度	凝血酶时间(thrombin time, TT)
(central venous blood oxygen saturation, ScvO ₂)	人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)
左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)	脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)
左室舒张期末容积	支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)
(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)	磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)
左室收缩期末容积(left ventricular end-systolic volum, LVESV)	呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)
乳酸清除率(lactate clearance rate, LCR)	体外膜肺氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)
氧合指数(oxygenation index, PaO ₂ / FiO ₂ , OI)	乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)
体质量指数(body mass index, BMI)	Dulbecco 改良的 Eagle 培养基(Dulbecco's minimum essential medium, DMEM)
肌钙蛋白 T(troponin T, cTnT)	3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-two amino benzidine, DAB)
肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr)	异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)
丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)	逆转录-聚合酶链反应
天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)	(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)
乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)	蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)
总胆红素(total bilirubin, TBil)	酶联免疫吸附试验
直接胆红素(direct bilirubin, DBil)	(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)
间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)	