

• 论 著 •

劳力型热射病早期凝血及纤溶紊乱与预后的相关性研究^{*}

邢 令^{1,2}, 李 鑫³, 辛天宇⁴, 刘树元⁴, 毛汉丁², 宋 青^{2,5△}, 李庆华⁶

1. 首都医科大学附属世纪坛医院全科医学科, 北京 100038; 2. 解放军医学院, 北京 100089;
3. 解放军总医院第三医学中心急诊医学科, 北京 100039; 4. 解放军总医院第六医学
中心急诊科, 北京 100142; 5. 解放军总医院第一医学中心重症医学科, 北京 100089;
6. 中国人民解放军联勤保障部队第九九〇医院重症医学科, 河南驻马店 463000

摘 要:目的 探讨劳力型热射病患者发病早期凝血及纤溶系统功能紊乱与其短期预后之间的关系。方法 回顾性分析劳力型热射病患者的临床资料, 根据发病 28 d 的临床结局将患者分为死亡组及存活组。比较死亡组及存活组的临床特征及凝血、纤溶生物学标志物差异, 进行 Cox 回归分析。对危险因素进行受试者工作特征曲线分析并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。**结果** 156 例劳力型热射病患者中有 28 例死亡。与存活组相比, 死亡组具有更高的核心体温、更低的收缩压(SBP) ($P < 0.05$)。死亡组及存活组患者的凝血酶原时间国际标准化比例(PT-INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(DD)、血小板(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原活动度(PTA)水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。多因素 Cox 回归显示 PT-INR、APTT、PLT 和 SBP 为影响劳力型热射病患者生存时间的独立影响因素 ($P < 0.05$)。PT-INR、APTT、PLT 预测劳力型热射病患者 28 d 死亡的诊断最佳截断值分别为 1.70、44.75 s 和 $85.0 \times 10^9/L$ 。以最佳截断值分组, PT-INR ≥ 1.70 者与 PT-INR < 1.70 者比较, APTT ≥ 44.75 s 者与 APTT < 44.75 s 者比较, PLT $< 85 \times 10^9/L$ 者与 PLT $\geq 85 \times 10^9/L$ 者比较, 其预估生存时间差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。**结论** 尽管凝血和纤溶功能紊乱均与劳力型热射病严重程度有关, 但严重的凝血活化(而不是纤溶亢进)可能最终导致了患者的预后不良。

关键词: 劳力型热射病; 凝血; 纤溶; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.013

中图法分类号: R87

文章编号: 1673-4130(2023)18-2244-05

文献标志码: A

Correlation between coagulation and fibrinolysis dysfunction and prognosis in early stage of exertional heat stroke^{*}

XING Ling^{1,2}, LI Xin³, XIN Tianyu⁴, LIU Shuyuan⁴, MAO Handing², SONG Qing^{2,5△}, LI Qinghua⁶

1. Department of General Practice, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100089, China; 3. Department of Emergency, 3rd Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 4. Department of Emergency, 6th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100142, China; 5. Intensive Care Unit, 1st Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100089, China; 6. Intensive Critical Unit, the 990th Hospital of Chinese PLA Logistical Support Force, Zhumadian, Henan 463000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between coagulation and fibrinolysis system dysfunction and short-term prognosis in patients with exertional heat stroke. **Methods** A total of 156 patients with exertional heat stroke were analyzed retrospectively. Patients were divided into survival group and non-survival group according to whether they died within 28 days. The differences of clinical features, coagulation and fibrinolysis biomarkers between the survival group and non-survival group were compared. The Cox regression analysis was performed on the statistically significant factors, and receiver operating characteristic (ROC) curve and Kaplan-Meier survival curve were drawn for the analysis of risk factors. **Results** A total of 28 out of 156 exertional heat stroke patients died. Compared with the survival group, the non-survival group had higher core body temperature and lower systolic blood pressure (SBP) ($P < 0.05$). There were no significant

^{*} 基金项目: 军事医学创新工程专项(18CXZ024)。

作者简介: 邢令, 女, 主治医师, 主要从事热射病、心力衰竭方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: songqing3010301@sina.com。

differences in age, gender, previous history, environmental temperature and humidity ($P > 0.05$). The international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR), partially activated prothrombin time (APTT), D-dimer (DD), platelets (PLT), fibrinogen (Fib), prothrombin activity (PTA) levels of patients in non-survival group and survival group had significant statistical differences ($P < 0.001$). Multivariate Cox regression results showed that PT-INR, APTT, PLT and SBP were independent influencing factors for 28-day prognosis of patients with exertional heat stroke ($P < 0.05$). The cut off values for PT-INR, APTT and PLT were 1.70, 44.75 s and $85.0 \times 10^9/L$, respectively. Grouped with the cut off value, there were statistically significant differences in the estimated survival time between patients with $PT-INR \geq 1.7$ and those with $PT-INR < 1.7$, between patients with $APTT \geq 44.75$ s and those with $APTT < 44.75$ s, and between patients with $PLT < 85 \times 10^9/L$ and those with $PLT \geq 85 \times 10^9/L$ for exertional heat stroke ($P < 0.001$). **Conclusion** The disorder of coagulation system and fibrinolysis system is related to the severity of exertional heat stroke. The pathological process of early coagulation activation (not fibrinolysis) in exertional heat stroke may lead to poor prognosis.

Key words: exertional heat stroke; coagulation; fibrinolysis; prognosis

热射病是中暑分类中最危重的一型,临床表现为高热,核心体温 $>40^\circ C$,伴有中枢神经系统异常,如谵妄、抽搐或昏迷^[1]。根据不同的病因,热射病分为劳力型热射病和经典型热射病。劳力型热射病多发生于进行军事训练、户外作业或长跑等高强度体力活动的青壮年。经典型热射病多发生在缺乏体温调节功能的年老体弱者、儿童、既往合并基础病的弱势群体。热射病常起病急骤并迅速恶化,预后很差^[2-3]。热射病患者常出现凝血功能紊乱,继而会进一步增加患者的死亡风险。即使经过积极的治疗,合并凝血功能紊乱患者的病死率常常高达 50%^[4-5]。尽管热射病本质是“全身炎症反应”,但其凝血功能紊乱却与脓毒症凝血病不同。热射病合并凝血功能紊乱者存在明显的纤溶亢进^[6],其出血风险很高。既往的文献报道 94% 的重症热射病患者发生了临床出血事件^[7]。然而,目前对于是严重的凝血活化还是纤溶亢进导致了热射病患者的预后不良仍不明确。面对极高的出血风险,临床上选择抗凝治疗还是抗纤溶治疗仍存有争议。基于此,笔者进行了回顾性研究,探讨劳力型热射病患者早期凝血及纤溶系统紊乱与预后之间的关系,以期临床治疗决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014—2019 年就诊于解放军总医院第一医学中心、中国人民解放军联勤保障部队第九九〇医院的劳力型热射病患者的病历资料。分别检索两家医院的电子病历系统中,入院或出院诊断符合 ICD-10 热相关疾病编码的病历。热相关疾病的具体编码包含:T67.001“热射病”、T67.002“热卒中”、T67.101“热性晕厥”、T67.102“热性虚脱”、X13.991“接触蒸汽和热蒸汽”、X14.991“接触热空气和气体”、Y27.991“原因不明的暴露于热液和热气化物下”。此外,还包括 R50.901“发热原因待查”、R50.801“发热伴寒战”、R50.802“发热伴强直”、R50.

803“持续性发热”、R50.902“高热”、R56.001“热性惊厥”。对检索出的病例进行筛选,从中选出符合热射病诊断的患者。

1.2 热射病诊断标准^[8] 新出现下列临床表现中的任意 1 条,且不能用其他原因解释:(1)中枢神经系统损害表现(如昏迷、全身抽搐、谵妄、行为异常等,格拉斯哥昏迷指数评分 ≤ 14 分);(2)核心温度 $\geq 40^\circ C$;(3)多器官(≥ 2 个)功能障碍表现(肝脏、肾脏、横纹肌、胃肠、循环、呼吸功能损伤等);(4)严重凝血功能障碍或弥散性血管内凝血。

1.3 纳入、排除标准及分组 纳入标准:发病 24 h 内就诊的热射病患者。排除标准:年龄 <14 岁;烧伤;既往有严重肝肾功能不全;血液系统疾病、诊断为经典型热射病。根据其 28 d 的转归,将患者分为死亡组及存活组。存活组包括治愈出院和发病 28 d 时仍在住院治疗的患者。

1.4 数据收集及处理 收集包括年龄、性别、体质量指数(BMI)等一般情况、既往病史、发病前诱因、重要的体征及实验室检查等资料。既往史包括麻醉药物使用史、类似发作史和心血管疾病、糖尿病等基础疾病。发病前诱因包括发病前是否出现呼吸道感染、睡眠不足(1 d 内睡眠 <7 h)、腹痛及腹泻等不适。收集发病时气温及湿度等环境因素信息。收集发病后最高核心体温及入院时收缩压(SBP)。收集降温及抗凝、抗纤溶治疗常规凝血及纤溶生物学标志物,包括血小板计数(PLT)、凝血酶原时间国际标准化比例(PT-INR),活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原活动度(PTA),纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(DD)。上述指标均采用入院时的第一次检验结果纳入统计。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数或

百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。进行 28 d 死亡的单因素 Cox 生存分析,并用 $P<0.1$ 的因素进行多因素 Cox 回归分析。对影响劳力型热射病短期预后的独立危险因素进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,用 Log-rank 检验比较生存曲线差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 死亡组与存活组的临床特征比较 共纳入 156 例劳力型热射病患者,其中男 151 例,女 5 例。156 例患者中有 28 例在发病 28 d 内死亡。与存活组相比,

死亡组具有更高的核心体温($P=0.002$),死亡组入院时 SBP 明显低于存活组($P<0.001$)。另外,死亡组患者发病前 3 天出现腹痛、腹泻等不适者较多($P=0.05$)。而两组年龄、性别、BMI、既往病史、气温、湿度等指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 死亡组与存活组的凝血指标差异 死亡组患者的 PT-INR、DD 水平较存活组明显上升($P<0.001$),APTT 较存活组延长($P<0.001$),而 PLT、Fib、PTA 等水平较存活组明显下降($P<0.001$)。见表 2。

表 1 死亡组和存活组的临床特征比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	死亡组($n=28$)	存活组($n=128$)	$Z/\chi^2/t$	P
年龄(岁)	21.5(19.0,26.0)	21.0(19.0,27.0)	-0.210	0.910
性别(男)	28(100.0)	123(96.1)	1.130	0.280
既往病史				
心血管疾病	1(3.6)	3(2.3)	0.190	0.670
糖尿病	0(0.0)	1(0.7)	0.180	
类似发作史	1(3.6)	4(3.1)	1.000	
麻醉药物使用史	2(7.1)	6(4.7)	0.001	0.970
诱因				
呼吸道感染	1(3.6)	7(5.5)	0.000	1.000
腹痛或腹泻	3(10.7)	2(1.6)	3.600	0.050
睡眠不足	1(3.6)	0(0.0)	0.179	
其他	3(10.7)	3(2.3)	2.270	0.130
气温($^{\circ}\text{C}$)	31.24 $\pm$ 5.24	31.81 $\pm$ 4.60	-0.580	0.570
湿度($\%$)	70.7(41.0,78.0)	63.0(41.9,76.0)	-0.900	0.370
最高核心体温($^{\circ}\text{C}$)	41.4(40.6,41.80)	40.4(40.0,41.5)	-3.050	0.002
BMI	24.5(22.8,26.7)	24.2(22.1,27.7)	-0.650	0.520
SBP	86.64 $\pm$ 22.71	110.64 $\pm$ 25.80	-4.540	<0.001

表 2 存活组与死亡组凝血及纤溶标志物比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

凝血指标	死亡组($n=28$)	存活组($n=128$)	t/Z	P
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	38.00(24.00,55.00)	52.00(63.00,200.25)	5.230	<0.001
PT-INR	3.67(2.24,7.00)	1.34(1.16,1.68)	-6.040	<0.001
APTT(s)	76.40(50.50,99.95)	38.75(32.05,47.38)	-5.570	<0.001
PTA($\%$)	28.96 $\pm$ 24.37	64.03 $\pm$ 23.17	-5.600	<0.001
Fib(g/L)	1.53 $\pm$ 1.27	2.26 $\pm$ 0.80	-3.900	<0.001
DD(mg/L)	12.57(7.03,20.0)	1.04(0.47,4.34)	-5.720	<0.001

2.3 劳力型热射病患者 28 d 死亡的 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归发现,最高核心体温、入院时 SBP、PT-INR、APTT、PLT、Fib、PTA、DD 水平及发病前存在腹痛或腹泻均与 28 d 死亡有关($P<0.05$)。而年龄、性别、既往病史、发病前存在呼吸道感染、睡眠不足等均与 28 d 死亡无关($P>0.05$)。多因素

Cox 回归结果显示,PT-INR($OR=2.11,95\%CI:1.22\sim 3.63,P=0.007$)、APTT($OR=1.04,95\%CI:1.01\sim 1.07,P=0.009$)、PLT($OR=0.99,95\%CI:0.97\sim 1.00,P=0.043$)和入院时 SBP($OR=0.95,95\%CI:0.92\sim 0.98,P=0.002$)为劳力型热射病患者 28 d 死亡的独立影响因素。

2.4 ROC 曲线及生存曲线分析 PT-INR、APTT、PLT 预测劳力型热射病患者 28 d 死亡的 ROC 曲线见图 1。PT-INR、APTT 预测劳力型热射病患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.89(95%CI:0.77~0.93, $P<0.001$)和 0.84(95%CI:0.75~0.93, $P<0.001$),最佳截断值分别为 1.70 和 44.75 s,对应灵敏度和特异度分别为 87.1%、75.8%和 89.3%、73.7%。PLT 预测劳力型热射病患者 28 d 死亡的 AUC 是 0.80(95%CI:0.73~0.87, $P<0.001$),最佳截断值为 $85\times10^9/L$,对应灵敏度和特异度分别为 90.30%、69.56%。以最佳截断值分组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。PT-INR ≥1.70 和 PT-INR <1.70 的劳力型热射病患者预估生存时间分别是 19、28 d,两组预估生存时间比较差异有统计学意义($P<0.001$);APTT ≥44.75 s 和 APTT <44.75 s 劳力型热射病患者的预估生存时间分别是 21、28 d,两组预估生存时间比较差异有统计学意义($P<0.001$);PLT $<85\times10^9/L$ 和 PLT $\geq85\times10^9/L$ 的劳力型热射病患者预估生存时间分别是 21、27 d,两组预估生存时间比较差异有统计学意义($P<0.001$)。见图 2~4。

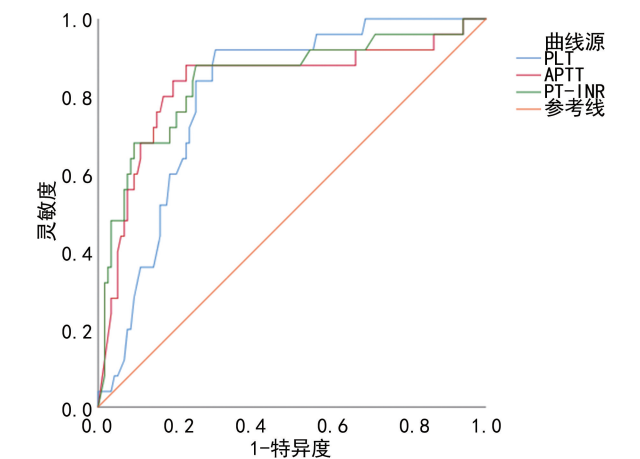


图 1 PT-INR、APTT、PLT 预测劳力型热射病患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

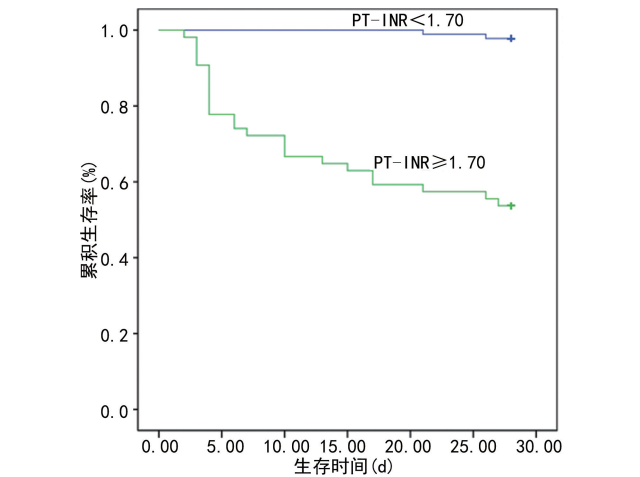


图 2 PT-INR ≥1.70 和 PT-INR <1.70 的劳力型热射病患者的生存曲线

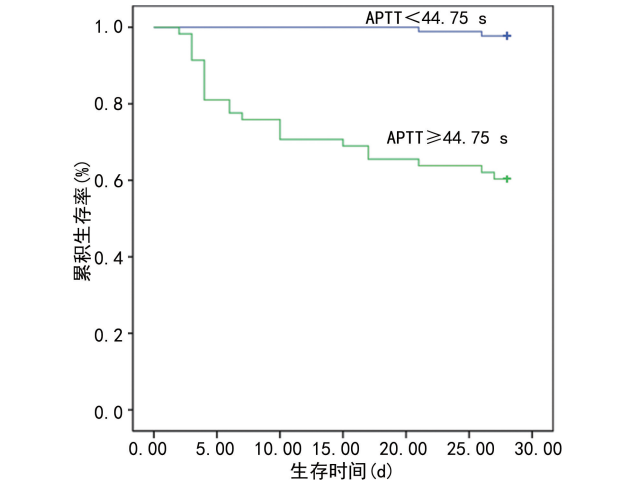


图 3 APTT ≥44.75 s 和 APTT <44.75 s 的劳力型热射病患者生存曲线

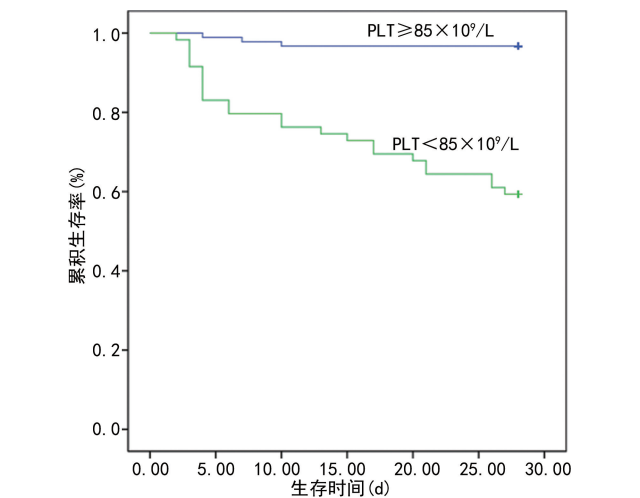


图 4 PLT $\geq85\times10^9/L$ 和 PLT $<85\times10^9/L$ 的劳力型热射病患者的生存曲线

3 讨论

凝血功能紊乱在热射病中是很常见的,并且常发生在机体遭受热打击之初^[4,7]。动物实验证实,在热射病发病 4 h 内机体即发生了凝血功能紊乱^[4]。本研究中死亡组 PT-INR、DD 水平较存活组明显上升,APTT 较存活组延长,而 PLT、Fib、PTA 水平较存活组明显下降,提示热射病发病早期凝血和纤溶系统紊乱与预后不良存在一定联系。与经典型热射病不同,劳力型热射病是重体力劳动或剧烈运动导致内源性产热过多引起的,常见于运动员、军人、室外工作者,多在高温、湿度大和无风天气进行重体力劳动或剧烈运动时发病。劳力型热射病患者凝血功能紊乱的机制可能与以下几个方面有关:一方面,体力劳动或剧烈运动导致内源性产热过多,产热及散热失衡导致机体核心体温升高。过高热可以直接损伤全身血管内皮细胞。同时,循环血流的改变、缺血、缺氧、代谢需求的增加进一步加重了内皮损伤,使原本带有抗凝因子的内皮细胞表面变成了促凝状态,内皮下血栓形成增多^[9-10]。另一方面,全身广泛的内皮损伤导致大量

的组织因子暴露于血液中激活外源性凝血途径,引起广泛的凝血活化^[11]。与此同时,炎症细胞(主要是单核细胞)合成表达组织因子增加,并使组织因子活性增强,加重凝血功能紊乱^[9,11]。不仅如此,大量的血栓沉积导致血管狭窄、组织缺氧可以进一步产生大量炎症介质,进而诱导组织因子表达进一步增加,激活炎症-凝血瀑布反应,使凝血功能紊乱不断恶化。

纤溶系统紊乱同样存在于劳力型热射病患者中。不断激活的凝血活化、大量微血栓形成可以继发纤溶亢进、纤溶增加。另一方面,劳力型热射病可能因高热、体力劳动、缺血、缺氧、肝损伤、组织损伤等因素,直接造成原发性纤溶亢进、纤溶增加,从而引起出血^[6-7]。有研究已经证实,热射病的凝血活化和纤溶亢进是两个相对独立的病理生理过程^[9]。过度的纤溶亢进明显增加了热射病患者的出血风险。根据国外的文献报道,约 94% 的重症热射病患者临床上存在出血表现^[7]。

本研究发现,PLT、PT-INR 和 APTT 是劳力型热射患者 28 d 死亡的独立影响因素,而 DD 水平却与死亡结局无关。这与 BOUCHAMA 等^[9]的观点一致。因此,临床上对于部分高凝与出血表型同时存在的劳力型热射病患者,在降温及充分补充凝血原料的基础上,严密监测下的抗凝治疗(而不是抗纤溶治疗)应成为治疗的侧重点及关注点。有研究者认为,对于发病 6~8 h 内出现 PLT 减少,PT、APTT 延长的劳力型热射病患者,在输注血小板、冰冻等血液成分的基础上,及时地给予抗凝治疗能有效防止弥散性血管内凝血的发生,从而改善预后^[12]。另外,本研究进一步证实 SBP 与劳力型热射病患者预后不良有关,这和以前的结论相符^[13]。提示除了降温、抗凝等治疗以外,补液、快速纠正休克亦是改善预后的关键环节。

本研究存在以下几点局限:第一,本文为回顾性研究。因劳力型热射病患者存在不同程度的意识障碍,可能存在无应答偏倚。第二,因体力劳动种类不同,无法对劳力型热射病的病因进行量化。

综上所述,本文通过对劳力型热射病患者的分析发现凝血及纤溶系统紊乱与预后不良有关。持续的凝血活化,而不是纤溶亢进导致了劳力型热射病患者的预后不良。PT-INR ≥ 1.7 、APTT ≥ 44.75 s、PLT $< 85 \times 10^9$ /L 的劳力型热射病患者短期死亡的风险明显增高。针对此类患者,应在以降温为基础的治疗方针上,积极地给予补凝、抗凝、纠正休克治疗以改

善预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 刘树元,汪茜,邢令,等.劳力型热射病器官损伤机制与救治策略[J].武警医学,2020,31(5):450-454.
- [3] GRANT S, KURTP E, MARKA E, et al. Wilderness medical society practice guide lines for the prevention and treatment of heat-related illness: 2014 update[J]. Wilderness Environ Med, 2014, 25(4): 55-65.
- [4] BRUCHIM Y, KELMER E, COHEN A, et al. Hemostatic abnormalities in dogs with naturally occurring heat-stroke. [J]. Emerg Crit Care (San Antonio), 2017, 27(3): 315-324.
- [5] AL-MASHHADANI S A, GADER A G, AL HARTHI S S, 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.
- [6] 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.
- [7] MEIKLE A W, GRAYBILL J R. Fibrinolysis and hemorrhage in a fatal case of heat stroke[J]. N Engl J Med, 1967, 276(16): 911-913.
- [8] 宋青,毛汉丁,刘树元.中暑的定义与分级诊断[J].解放军医学杂志,2019,44(7):541-545.
- [9] BOUCHAMA A, KNOCHEL J P. Heat stroke[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 1978-1988.
- [10] BOUVY C, GHELDOLF D, CHATELAIN C, et al. Contributing role of extracellular vesicles on vascular endothelium haemostatic balance in cancer[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 11: 3.
- [11] ABDERREZAK B, FALAH A, LINA A. Tissue factor/ factor VIIa pathway mediates coagulation activation in induced-heat stroke in the baboon[J]. Crit Care Med, 2012, 40(4): 1229-1236.
- [12] 曹朝阳,董月华,李明.军事训练所致劳力型热射病 32 例救治体会[J].武警医学,2019,30(9):826-828.
- [13] XING L, LIU S Y, MAO H D, et al. The prognostic value of routine coagulation tests for patients with heat stroke[J]. Am J Emerg Med, 2020, 22(20): 30291-30296.

(收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-06-25)