凝血指标在热射病患者中的诊断价值分析

附45例重症中暑患者临床资料分析

**摘要**：**目的**：分析重症中暑患者的临床特征及早期实验室检查结果，探讨凝血指标在重症中暑患者中对于热射病的诊断价值。**方法**：通过回顾性分析2022年6月至2023年4月遂宁市中心医院急诊科以及重症医学科收治的重症中暑患者45例包括劳力性热射病（EHS）13例，经典性热射病患者（CHS）20例，热痉挛与热衰竭共12例。收集一般资料及实验室检查结果，比较不同重症中暑类型实验室检查指标的差异。利用ROC曲线分析凝血指标包括血小板、凝血酶原时间（PT），活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（FIB），D-二聚体对于热射病早期的诊断价值，并计算其最佳阈值。**结果**：纳入研究患者45例，对照组包括热痉挛与热休克12例，CHS组20例，ESH组13例。三组在性别分布上存在差异，EHS以男性为主，CHS以高龄患者为主，热射病组总体心率、体温显著高于对照组。热射病组总体28d病死率为66.7%，与对照组8.30%的病死率存在显著差异(*P＜*0.05)。三组患者生化指标结果对比显示，EHS组ALT升高明显，AST、PCT、Scr、肌钙蛋白以及白细胞的入院时结果并无明显差异。对照组与热射病组凝血指标独立样本t检验显示： D-二聚体、APTT与PT显著高于对照组，分别为(729.82±627.23vs 231.42±226.57)，(51.06±29.55vs30.58±6.43)，(24.18±26.85vs14.00±2.80)。各项凝血指标二元logistic回归分析，D-二聚体与APTT与热射病显著相关，ROC曲线分析其诊断价值，APTT(AUC 0.846,敏感度 97%，特异性 58.3% *P*＜0.001) D-二聚体(AUC 0.861,敏感度72%，特异性91.7%，*P*＜0.001)，将两指标联合用于诊断热射病具有较高的价值D-二聚体+APTT(AUC 0.929,敏感度81.8%，91.7%，*P*＜0.001)**结论：**热射病死亡率高，CHS常发生于高龄患者，EHS常见于青年高温环境下劳作的人群，凝血指标D-二聚体，APTT对于热射病的早期诊断有一定参考价值。

**【关键词】**凝血；劳力性热射病；经典型热射病

**李旭1 王远杰2 刘方久 刘华 赵丹 何江 李思蓉 杨洪**

**通讯单位1遂宁市中心医院**

**通讯作者：王远杰0825-2292484;Email:18081733147@163.com**

**Diagnostic value of coagulation index in patients with heat stroke：**

**Clinical data analysis of 45 cases with severe heat stroke**

**Abstract**

**Objective:** To explore the value of the coagulation index in the diagnosis of heatstroke (HS) in patients with heat-related illnesses and analyze clinical features and early laboratory test results of heat-related illnesses. **Methods:** Forty-five patients with heat-related illnesses who were admitted to the Department of Emergency and Intensive Care Medicine of Suining Central Hospital from June 2022 to April 2023 were retrospectively analyzed. Patients were divided into classic heatstroke (CHS) group, exertional heatstroke (EHS) group, and control group on their clinical diagnosis. Collecting and analysing their laboratory test indexes in different types of severe heat illnesses. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze coagulation, indices, including platelet count (PLT), D-dimer, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen (FIB). Results: The EHS group had more male patients whereas the CHS group had more elderly patients. The overall 28-day mortality rate of the HS group was 66.7%, which was significantly higher than the 8.30% in the control group. Patients in the ESH group were more likely to suffer from liver damage, with a rate of 61.5% (8/13). Coagulation indexes, including D-dimer, APTT, and PT, were significantly higher in the HS group. The ROC curve analysis demonstrated that APTT and D-dimer had a high diagnostic value for thermal radiation disease, and their combination further improved diagnostic accuracy. **Conclusion:** Different types of heat-related illnesses have different epidemiological and biochemical indicators, and coagulation indicators such as D-dimer and APTT can help to better identify heat stroke.

**【Keywords】**Coagulation；Exertional heat stroke；Classical heat stroke

热射病（Heat strok HS）属于重症中暑中最严重的一种，指在高温环境下，机体产热散热失衡，从而引起以中枢神经系统功能异常为特征，伴全身多系统损害的危急重症，根据起病诱因的不同分为经典性热射病（classical heat stroke CHS）与劳力性热射病（exertional heat stroke EHS）。随着全球气候变化热射病发病率逐年上升，根据研究显示其高死亡率的原因之一是凝血功能异常及弥散性血管内凝血（Disseminated intra vascular cogulation DIC）的发生[1]。但对于重症中暑患者的救治与严重程度的判断临床检测指标缺乏特异性，同时对于重症中暑的抗凝治疗目前仍然存在争议。故本文回顾性分析45例重症中暑患者资料，探讨早期凝血四项以及血小板对于识别热射病的诊断价值，提高临床对于热射病的认识，为临床早期判断评估重症中暑患者病情提供参考。

**1资料与方法**

**1.1病例资料：**采用回顾性研究，选择2022年5月至2023年5月遂宁市中心医院急诊科以及重症医学科收治的45例重症中暑患者为研究对象。纳入条件：1、符合2021年中国热射病诊断与治疗专家共识[2]的诊断标准;2 年龄大于18岁；3、排除原有脏器功能衰竭者；4、排除既往存在凝血功能异常疾病者。5、排除服用抗凝药物治疗基础疾病患者。根据发病诱因是否存在高温环境下的劳作因素将热射病患者组进一步分为劳力性热射病(EHS)与经典型热射病(CHS)，对照组选择诊断为热痉挛与热衰竭的患者。

**1.2数据收集：**患者一般资料包括性别、年龄、发病时间、入院时体温、心率以及实验室检查结果。对纳入研究的患者进行28d随访，以患者28d转归情况作为终点，记录存活和死亡例数。

**1.3检测方法：**分别于两组空腹时使用3.8%枸橼酸钠抗凝管采集静脉血，采用全自动血凝分析仪检测 FIB、PT、TT及APTT水平，免疫比浊法检测Ｄ-二聚体水平。

**1.4统计学方法：**统计软件采用SPSS22.0，计量资料以均值±标准差( ±s)表示，组间差异分析采用方差分析，多组间比较选择T3检验.采用独立样本t检验分析对照组与热射病患者组凝血指标的差异，logistic回归分析各凝血指标与热射病诊断的相关性，受试工作者（ROC）曲线计算凝血指标对于热射病诊断的敏感性及特异性，并计算各指标最佳截取值，P＜0.05为差异有统计学意义。

**2结果**

**2.1一般情况：**纳入研究患者45例，对照组包括热痉挛与热休克12例，CHS组20例，ESH组13例。总体平均年龄(68.27±12.067)岁， CHS组高于EHS组(76.15±7.44)vs(56.08±9.46)*P*＜0.05。ESH患者以男性为主，CHS患者组体温、心率均明显高于对照组（*P*＜0.05），而与EHS组间的差异不明显，不同重症中暑类型患者入院时的实验室检查，热射病组患者的ALT明显高于对照组，以EHS组ALT升高最明显，但其余指标包括PCT、Scr、白细胞的入院时结果并无明显差异，表1。

表1. 三组患者一般资料及实验室检查结果对比

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Control group(n=12) | | | CHS(n=20) | | | | EHS(n=13) | | | *F* | *P* |
| Gender(M/F) | 5/7 | | |  | 12/8 | |  | 11/2a | | | 4.78 | 0.029 |
| Age(years) | 68.33 | ± | 10.03 | 76.15 | ± | 7.44ab | | 56.08 | ± | 9.46a | 20.63 | ＜0.001 |
| Time(h) | 18.83 | ± | 21.48 | 26.65 | ± | 37.39 | | 37.69 | ± | 43.68 | 0.87 | 0.426 |
| Temperature(℃) | 38.92 | ± | 1 | 41.25 | ± | 1.07a | | 40.77 | ± | 0.60a | 4.42 | ＜0.001 |
| Heart rate(f) | 81.75 | ± | 17.04 | 102.15 | ± | 20.21a | | 96.54 | ± | 16.70a | 4.64 | 0.015 |
| ALT(U/L) | 61 | ± | 98.78 | 139.4 | ± | 310.60ab | | 816 | ± | 138.29a | 3.935 | 0.027 |
| PCT(ug/L) | 10.33 | ± | 11.09 | 31.85 | ± | 45.78 | | 16.77 | ± | 24.44 | 1.706 | 0.194 |
| WBC(10^9/L) | 11.43 | ± | 5.22 | 13.6 | ± | 5.97 | | 13.62 | ± | 5.46 | 0.423 | 0.658 |
| Scr(umol/L) | 93.08 | ± | 71.23 | 165.25 | ± | 126.34 | | 181.54 | ± | 119.8 | 2.231 | 0.12 |
| Mortality(n,%) | 1(8.30%) | | | 14(70.0%)a | | | | 8(61.5%)a | | | 13.72 | 0.001 |

注：对照组为热痉挛、热衰竭;CHS，经典型热射病;EHS，劳力性热射病;“a”，与对照组比较P＜0.05;b，与EHS比较P＜0.05;M/F，男/女;f,频率

**2.2热射病组与对照组凝血指标对比：**热射病组包括CHS与EHS对比对照组的凝血指标独立样本t检验见表3，其中D-二聚体、PT以及APTT较对照组明显升高或延长（*P*＜0.05），但两组之间FIB以及血小板的结果并无明显差异。

表2. 对照组与热射病组凝血指标独立样本t检验

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | D-dimer(ug/L) | | | | PT(s) | | | APTT(s) | | | FIB(g/L) | | | | PLT(10^9/L) | | | |
| Control | | 231.42 | ± | 226.57 | 14.00 | ± | 2.80 | 30.58 | ± | 6.43 | 2.25 | ± | 0.45 | 117.42 | | ± | 52.65 |
| HS | | 729.82 | ± | 627.23 | 24.18 | ± | 26.85 | 51.06 | ± | 29.55 | 2.42 | ± | 1.03 | 88.09 | | ± | 62.22 |
| t | | -3.916 | | | -2.147 | | | -3.745 | | | -0.785 | | | | 1.571 | | | |
| p | | ＜0.001 | | | 0.039 | | | ＜0.001 | | | 0.437 | | | | 0.13 | | | |

注：PT凝血酶原时间 APTT活化部分凝血活酶时间 FIB纤维蛋白原

**2.4凝血指标对于热射病诊断的二元logistic回归：**各项凝血指标用于诊断热射病的二元logistic回归分析结果见表4，APTT与D-二聚体与热射病的诊断显著相关，OR分别为1.227，1.005，*P*＜0.05。其余各项PT、FIB、血小板与热射病诊断无明显相关性。

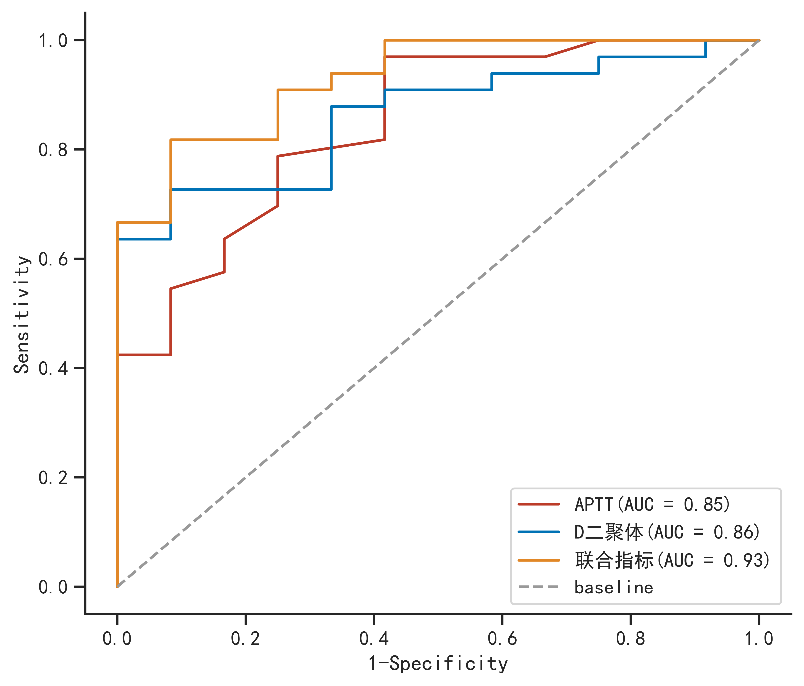
表3.  凝血指标对于热射病诊断的二元logistic回归

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | β | | S.E | P | OR | 95% C.I. | | |
| PT(s) | | 0.196 | 0.133 | 0.139 | 1.217 | 0.938 | ± | 1.578 |
| APTT(s) | | 0.205 | 0.08 | 0.011 | 1.227 | 1.048 | ± | 1.436 |
| D-mier(ng/L) | | 0.005 | 0.002 | 0.002 | 1.005 | 1.002 | ± | 1.008 |
| FIB(g/L) | | 0.223 | 0.39 | 0.568 | 1.249 | 0.582 | ± | 2.683 |
| PLT(10^9/L) | | -0.008 | 0.006 | 0.169 | 0.992 | 0.981 | ± | 1.003 |

注：β回归系数，SE标准误，v自由度，OR相对危险度，CI可信区间

**2.4APTT与D-二聚体用于诊断热射病的ROC曲线：**APTT与D-二聚体对热射病诊断价值分析的 ROC曲线见图1、表4，D二聚体与APTT对于热射病的诊断均具有较高的敏感性及特异性,AUC分别为 0.861、0.846，将D二聚体与APTT联合用于诊断热射病具有更高的特异性，AUC 0.929。

图1. APTT与D-二聚体用于诊断热射病的ROC曲线



注：ROC为受试工作者曲线，D-二聚体的最佳阈值为568ug/L,APTT最佳阈值为30.5s.

表4. 各项凝血指标对热射病的早期诊断价值

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | CUT-OFF值 | 敏感度(%) | 特异性(%) | AUC | *P* | 95% CI | | |
| APTT(s) | 30.5 | 97.1 | 58.3 | 0.846 | 0.000 | 0.72 | ~ | 0.972 |
| D-dimer(ug/L) | 568 | 72.7 | 91.7 | 0.861 | 0.000 | 0.754 | ~ | 0.968 |
| APTT+D-dimer | 0.929 | 81.8 | 91.7 | 0.929 | 0.000 | 0.854 |  | 1.000 |

注：CUT-OFF阈值，AUC曲线下面积，CI可信区间

**2.5病死率比较：**本研究中截止随访日期，热射病组总体28d病死率为66.7%，与对照组8.30%的病死率存在显著差异，CHS组与ESH组分别与对照组的病死率均存在显著差异14(70.0%)vs1(8.30%)，8(61.5%) vs1(8.30%)但CHS与EHS组件病死率并无显著差异。

**3讨论**

重症中暑分为热痉挛、热衰竭、热射病，其中热射病是最为严重的类型，CHS的主要发病人群为老年人或存在基础疾病的患者，在高温环境下从事体力劳动的年轻人更容易发生EHS[3]，本研究对于患者一般情况的分析结果也符合这一流行病学特征。故而针对不同人群，应做好保护措施，预防中暑发生。

本研究通过对所有患者生存资料的统计发现，热射病总体28d病死率为66.7%，这一结果高于国内目前的大部分研究[4-6] 。高龄可能是此次研究高病死率的重要因素，本研究纳入的患者平均年龄为 68.27±12.06，65岁以上的患者为30例（66.67%），而老年患者的重症中暑预后更差[7, 8]。在既往研究中发现，CHS死亡率63.2%，EHS死亡率21.5%[9]，但在本研究中CHS组与EHS组病死率分别为14(70.0%)，8(61.5%)两组并未表现出明显的差异，这一结果的原因可能有三个，一是总体年龄分布无明显差异，高龄造成的高死亡率掩盖了两组疾病本身的病死率差异，二是由于样本量的不足。另外，地区发展及就医条件，也可能是高死亡率的重要原因。

高热造成机体损害的主要病理生理机制是一个十分复杂的过程，内皮细胞的损伤和弥散性微血栓的形成是热射病的突出特征[10]。临床观察发现，中暑患者常常出现血小板减少，凝血酶原时间延长，D-二聚体升高，在动物的实验模型发现，高温可使灵长类动物PT、APTT、D-二聚体及IL-6水平均升高，血小板减少[11]。本次研究的重症中暑患者，热射病组20例(60.60%)的患者存在血小板减少，对照组5例(41.67%)患者血小板减少，但两组总体血小板水平并不存在统计学差异(88.09±62.22)vs(117.42±52.65)，*P*＞0.05。对照组与热射病组存在显著差异的两项指标D-二聚体与APTT，分别为(231.42±226.57)vs(729.82±627.23)*P*=0.000, (30.58±6.43vs 51.06±29.55),这一结果也符合热射病发病机制中凝血的改变，即血管内皮损伤微血栓形成[12]。同时这两项指标对于热射病诊断价值较高AUC分别为0.861，0.846，二者对于临床判断中暑程度有一定参考价值。上述指标的异常意味着更高的DIC评分，据报道DIC在热射病中的发生率高达48%，而近几年的研究发现DIC的发生与热射病的预后高度相关[13, 14]，但是对于中暑患者凝血系统的管理仍然是较为棘手的问题，有研究显示降低核心温度可能对于抑制纤溶有效，但不抑制凝血的持续激活，这种模式类似于脓毒症[15]，所以对于存在凝血异常的热射病患者可能仍然需要抗凝治疗。近几年的研究认为抗凝治疗可能有益于提高热射病患者的生存时间[16, 17]。所以通过早期的凝血情况判断中暑的程度以及DIC的发生风险，能够为抗凝治疗策略提供参考。

另外本研究发现，在生化指标中热射病患者组ALT升高明显，且EHS组高于CHS组(816.00±1381.29)vs(139.40±310.60)，但其他生化指标未见明显差异。关于高温引起多脏器功能损害机制研究是近年来的热点，莱昂[18]等人认为，除了核心温度升高对内皮直接损害，微血管血栓形成和消耗性凝血，最终导致多器官功能障碍以外，皮肤血流量的增加和肠血流量的减少导致肠上皮屏障通透性升高，大肠杆菌内毒素的释放，激活热休克蛋白（HSP），肿瘤坏死因子（TNF）、IL-6等细胞因子的升高是引发全身炎症反应综合征（SIRS）的另一重要途径。所以炎症因子的清除可能对于发生MODS的重症中暑患者是有效的。部分临床研究也发现，针对肝肾等多脏器的损害，血液净化治疗如血浆置换、连续性血液滤过等可能有利于改善患者的预后[19-21]。

综上，中暑是一类以预防为主的疾病，不同程度的重症中暑，在临床资料中表现出不同特点，医务工作者需要提高对于重症中暑不同类型的认识，以便于及时的判断中暑程度，提高救治的成功率。

**参考文献**

[1] 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.

[2] 全军热射病防治专家组，热射病急诊诊断与治疗专家共识组. 热射病急诊诊断与治疗专家共识（2021版）[J]. 中华急诊医学杂志,2021(第11期):1290-1299.

[3] Davis B C, Tillman H, Chung R T, et al. Heat stroke leading to acute liver injury & failure: A case series from the Acute Liver Failure Study Group[J]. Liver Int,2017,37(4):509-513.

[4] Pan M Z, Xu H H, Dong C Y, et al. [Analysis on influencing factors of deaths from severe heat stroke in Shanghai, 2013-2017].[J]. Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine],2019,53(1).

[5] 闫福，施长苗，罗康，等. 浙江长兴2016—2018年高温中暑病例流行病学特征分析[J]. 中国公共卫生管理,2020,36(03):419-423.

[6] Liu Q, Li C. [Predictive value of myoglobin and D-dimer on severe heat stroke: a clinical analysis of 38 patients with severe heat stroke].[J]. Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue,2019,31(5).

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

[8] Vaidyanathan A, Malilay J, Schramm P, et al. Heat-Related Deaths - United States, 2004-2018[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2020,69(24):729-734.

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

[10] Iba T, Connors J M, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management[J]. EClinicalMedicine,2022,44:101276.

[11] Bouchama A, Roberts G, Al M F, et al. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke[J]. J Appl Physiol (1985),2005,98(2):697-705.

[12] Bouchama A, Knochel J P. Heat stroke[J]. N Engl J Med,2002,346(25):1978-1988.

[13] 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.

[14] Shimazaki J, Hifumi T, Shimizu K, et al. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of heat-related illness (Heatstroke Study 2017-2018)[J]. Acute Med Surg,2020,7(1):e516.

[15] Bouchama A, Bridey F, Hammami M M, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke[J]. Thromb Haemost,1996,76(6):909-915.

[16] Walter E, Gibson O R. The efficacy of steroids in reducing morbidity and mortality from extreme hyperthermia and heatstroke-A systematic review[J]. Pharmacol Res Perspect,2020,8(4):e626.

[17] Li Y, Guo C, 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]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2015,27(8):649-652.

[18] Leon L R, Helwig B G. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response[J]. J Appl Physiol (1985),2010,109(6):1980-1988.

[19] Chen K J, Chen T H, Sue Y M, 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 Apher,2014,29(5):281-283.

[20] Raj V M, Alladin A, Pfeiffer B, et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of exertional heat stroke and multiorgan failure[J]. Pediatr Nephrol,2013,28(6):971-974.

[21] 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):391.