

热射病患者临床预后的预测指标分析

汪正权 屠旭旦 陆雯 方雅 高金丹 俞森韬 何瑞钦 史科佳 褚汉卿 徐杰丰
李哲 李子龙

315400 浙江省余姚, 余姚市人民医院急诊科

通信作者: 李子龙, Email: lizilong55@vip.sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.019

【摘要】目的 探讨常见的几类临床指标在评估热射病患者临床预后中的价值。**方法** 收集自 2008 年 7 月至 2014 年 9 月收治余姚市人民医院, 入院离发病不超过 24 h 的热射病患者 31 例。按照患者的临床预后分为存活组和死亡组, 比较两组常见几类临床指标的差异并用 ROC 曲线分析其在评估热射病患者临床预后中的价值。**结果** 入院体温、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间和国际标准化比值在预测热射病患者死亡中的 ROC 曲线下面积分别是 0.808 (0.617~0.998)、0.831 (0.686~0.975)、0.831 (0.679~0.982) 和 0.831 (0.673~0.989), 最佳诊断界值分别是 38.65 °C、892 U/L、16.7 s 和 1.445。格拉斯哥评分和入院纤维蛋白原在预测热射病患者存活中的 ROC 曲线下面积分别是 0.815 (0.664~0.967) 和 0.885 (0.746~1.000), 最佳诊断界值分别是 4.5 分和 2.11 g/L。与存活组相比, 死亡组入院体温显著升高 [(39.4 ± 1.3) °C vs. (37.8 ± 1.1) °C, $P=0.01$]; 入院凝血酶原时间显著延长 [(24.1 ± 9.5) s vs. (17.0 ± 5.2) s, $P=0.021$]; 国际标准化比值显著增高 [(2.35 ± 1.25) g/L, vs. (1.46 ± 0.63) g/L, $P=0.022$]; 纤维蛋白原显著降低 [(1.92 ± 0.58) vs. (3.18 ± 1.04), $P=0.014$]。其余观察指标入院 APACHE II 评分、入院格拉斯哥评分、24 h 体温、24 h 体温下降幅度、入院乳酸脱氢酶 (U/L)、入院肌酸激酶 (U/L)、入院活化部分凝血酶原时间、入院乳酸 (mmol/L) 和入院肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) 差异无统计学意义。**结论** 入院体温、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间、国际标准化比值、纤维蛋白原和格拉斯哥评分等指标可以有效预测热射病患者的临床预后。

【关键词】 热射病; 临床指标; 预测价值

Analysis of indicators for clinical prognosis of the patients with heat stroke Wang Zhengquan, Tu Xudan, Lu Wen, Fang Ya, Gao Jindan, Yu Sentao, He Ruiqin, Shi Kejia, Chu Hanqin, Xu Jiefeng, Li Zhe, Li Zilong. *Emergency Medicine, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, China.*
Corresponding author: Li Zilong, Email: lizilong55@vip.sina.com.

【Abstract】Objective To investigate and discuss the values of several common clinical biomarkers in assessment of clinical prognosis in patients with heat stroke. **Methods** Thirty-one patients with heat stroke suffering less than 24 hours treated in our department from July 2008 to September 2014 were enrolled in this study. They were divided into the survival group and death group according to clinical prognosis and then the differences in values of several common clinical biomarkers for assessment of clinical prognosis in patients with heat stroke were compared between two groups using ROC curve analysis. **Results** ROC areas under the curve (AUC) of body temperature, lactate dehydrogenase (LDH-L), prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) at admission were 0.808 (0.617-0.998), 0.831 (0.686-0.975), 0.831 (0.679-0.982) and 0.831 (0.673-0.989), respectively in prediction of deaths in patients with heat stroke and the optimal diagnostic thresholds were 38.65 °C, 892 U/L, 16.7s and 1.445, respectively. The ROC AUC of survival in patients with heat stroke predicted by Glasgow Coma Scale and fibrinogen (FIB) were 0.815 (0.664-0.967) and 0.885 (0.746-1.00) respectively and the optimal diagnostic thresholds were 4.5 points and 2.11 g/L. Compared with survival group, in the death group, the admission body temperature group was significantly increased (39.4 ± 1.3 vs. 37.8 ± 1.1 °C, $P=0.01$), the admission PT was significantly prolonged [(24.1 ± 9.5) s vs. (17.0 ± 5.2) s, $P=0.021$], the INR was significantly elevated [(2.35 ± 1.25) g/L vs. (1.46 ± 0.63) g/L, $P=0.022$], and FIB was significantly decreased [(1.92 ± 0.58) vs. (3.18 ± 1.04), $P=0.014$]. There were no significantly statistical differences in other biomarkers, including APACHE II Score, Glasgow Coma Scale, 24-hour body temperature, 24-hour temperature decline, LDH-L (U/L), creatine kinase (U/L), PT of activate part, lactic acid (mmol/L) and creatinine ($\mu\text{mol/L}$) at admission. **Conclusions** Body temperature, LDH-L,

PT, INR, FIB and Glasgow Coma Scale at admission can effectively predict clinical prognosis of the patients with heat stroke.

【Key words】 Heat stroke; Clinical indexes; Predictive values

热射病是中暑最严重的临床类型,是指因高温引起的体温调节中枢功能障碍出现高热,进而导致严重的生理功能紊乱,常继发多脏器功能衰竭(MODS),甚至死亡^[1]。美国的一项流行病学调查显示,夏季热浪袭击期间,美国城市居民热射病发病率高达(176~265)人/10万人^[2]。由于缺乏有效的应对措施,目前热射病病死率仍较高,文献报道约21%~67%不等^[3-4]。为改善热射病患者的临床预后,早期识别危重患者是十分必要的,早期识别危重患者并对其进行综合治疗是改善危重患者预后的一个途径。研究表明,早期识别并尽早行持续血液滤过(CRRT)治疗^[5],可以改善危重患者的临床预后。

目前国内尚无相关研究报道如何早期识别热射病危重患者。本文通过分析临床常见的检验项目及危重病评分,寻找热射病危重患者临床预后的有效预测指标,为早识别、早加强治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾2008年7月至2014年9月收治本院急诊科,入院离发病24h内的热射病患者。排除标准:①原发性脏器功能衰竭;②癌症;③年龄小于18岁或大于75岁;④康复前转院或终止治疗。

1.2 数据收集和观察指标:

基础数据包括年龄、性别、MODS发生率、CRRT及机械通气使用率。主要观察指标是:入院APACHE II评分、格拉斯哥评分(GCS)、入院体温、入院24h体温、入院24h体温下降幅度、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CPK)、肌酐、乳酸、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)和部分活化凝血酶原时间(APTT)。

1.3 统计学方法

本研究统计分析采用SPSS17.0软件完成。所有检验都是双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。ROC曲线被采用来分析比较常见临床指标在热射病患者预后中的评估价值。本文涉及的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立

样本 t 检验。不同分类变量之间率的比较采用 χ^2 检验并用 n (组内百分比)表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入31例热射病患者,其中男性27例,女性4例,存活26例,死亡5例,按照患者预后分为存活组和死亡组。两组患者在性别($P = 0.347$)、年龄($P = 0.659$)、APACHE II评分($P = 0.338$)、GCS评分($P = 0.062$)、CRRT($P = 0.428$)、机械通气率($P = 0.232$)、24h体温($P = 0.78$)及24h体温下降幅度($P = 0.051$)差异无统计学意义。与存活组相比,死亡组多脏器功能衰竭发生率明显增加(100% vs. 50%, $P = 0.038$),入院时体温显著升高[(39.4±1.3) vs. (37.8±1.1), $P = 0.01$],差异具有统计学意义,见表1。

表1 一般情况

Table 1 general situation

指标	存活组	死亡组	P 值
男(例,%)	22(84.62)	5(100)	0.347
女(例,%)	4(15.38)	0(0)	0.347
年龄($\bar{x} \pm s$)	53.2±14.2	50.2±11.0	0.659
入院APACHE II评分($\bar{x} \pm s$)	21.2±5.8	23.8±3.9	0.338
入院GCS评分($\bar{x} \pm s$)	6.70±3.74	3.40±0.55	0.062
多脏器功能衰竭(例,%)	13(50)	5(100)	0.038
CRRT(例,%)	6(23.08)	2(40)	0.428
机械通气(例,%)	20(76.92)	5(100)	0.232
入院时体温($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	37.8±1.1	39.4±1.3	0.01
24h体温($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	36.3±0.7	36.4±0.6	0.78
24h体温下降幅度($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	1.49±1.47	2.96±1.51	0.051

注:APACHE II评分为急性生理学评分;GCS为格拉斯哥评分;CRRT为持续血液滤过

2.2 入院各类检验指标

与存活组相比,死亡组的入院LDH、CPK、乳酸、肌酐、部分活化凝血酶原时间,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);入院凝血酶原时间延长[(24.1±9.5) s vs. 17.0±5.2 s, $P = 0.021$],国际标准化比值升高[(2.35±1.25) vs. (1.46±0.63), $P = 0.022$],纤维蛋白原显著降低[(1.92±0.58) vs. (3.18±1.04), $P = 0.014$],差异均有统计学意义,见表2。

表 2 入院各类检验指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The various indicators of hospital admission ($\bar{x} \pm s$)

指标	存活组	死亡组	P 值
LDH (IU/L)	859 ± 933	1512 ± 913	0.161
CPK (U/L)	6372 ± 23195	3873 ± 4580	0.814
PT (s)	17.0 ± 5.2	24.1 ± 9.5	0.021
APTT (s)	46.0 ± 20.9	57.2 ± 23.2	0.288
INR	1.46 ± 0.63	2.35 ± 1.25	0.022
FIB (g/L)	3.18 ± 1.04	1.92 ± 0.58	0.014
LAC (mmol/L)	2.94 ± 2.02	3.98 ± 1.16	0.276
Cr (μmol/L)	160 ± 104	149 ± 64	0.820

注: LDH: 乳酸脱氢酶; CPK: 肌酸激酶; PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分活化凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; FIB: 纤维蛋白原

2.3 各检验指标在预测热射病患者临床预后中的价值

入院体温、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间和国际标准化比值在评估热射病患者死亡中的 ROC 曲线下面积 (95% CI) 分别是 0.808 (0.617 ~ 0.998)、0.831 (0.686 ~ 0.975)、0.831 (0.679 ~ 0.982) 和 0.831 (0.673 ~ 0.989), 最佳诊断界值分别是 38.65 °C、892 U/L、16.7 s 和 1.445 (见表 3 和图 1)。入院格拉斯哥 (GCS) 评分和纤维蛋白原 (FIB) 在评估热射病患者存活中的 ROC 曲线下面积 (95% CI) 分别是 0.815 (0.664 ~ 0.967) 和 0.885 (0.746 ~ 1.00), 最佳诊断界值分别是 4.5 分和 2.11 g/L 见表 4 和图 1。APACHE II 评分、24

h 体温、24 h 体温下降幅度、CPK、乳酸、肌酐和 APTT 在预测热射病患者死亡中的价值不高 (曲线下面积皆小于 0.800, 见表 3)。

表 3 各项检验指标在预测热射病患者死亡中的价值

Table 3 The value of indicators in predicting the death of patients with heat stroke

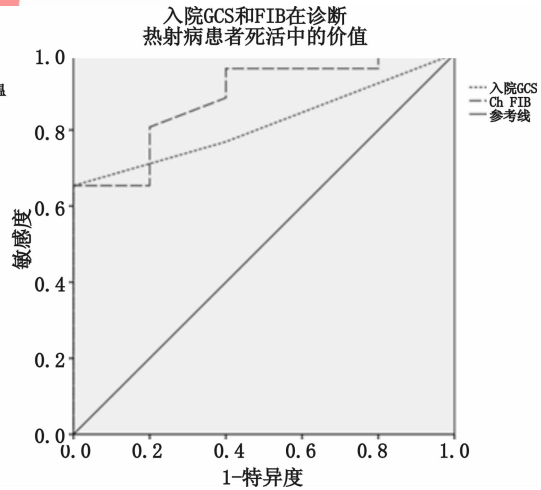
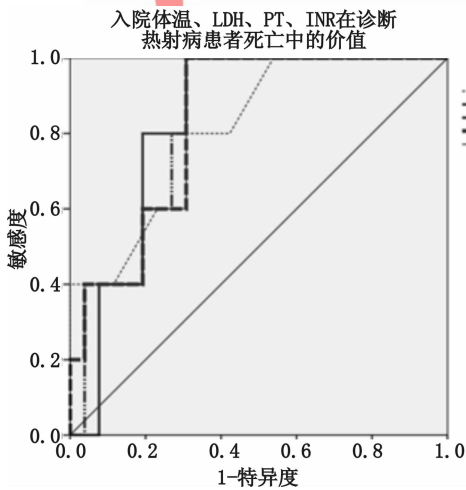
预测指标	AUC 面积 (95% CI)	敏感性	特异性	最佳诊断界值
入院 APACHE II 评分	0.608 (0.383 ~ 0.832)	1	0.423	19
入院体温 (°C)	0.808 (0.617 ~ 0.998)	0.800	0.692	38.65
24 h 体温 (°C)	0.504 (0.254 ~ 0.762)	0.600	0.500	36.35
24 h 体温下降幅度 (°C)	0.785 (0.618 ~ 0.952)	1	0.692	1.95
入院 LDH (IU/L)	0.831 (0.686 ~ 0.975)	0.800	0.802	892
入院 CPK (U/L)	0.715 (0.523 ~ 0.908)	0.800	0.615	708
入院乳酸 (mmol/L)	0.785 (0.627 ~ 0.943)	1	0.692	2.85
入院肌酐 (μmol/L)	0.542 (0.287 ~ 0.798)	0.6	0.538	124.5
入院 PT (s)	0.831 (0.679 ~ 0.982)	1	0.692	16.7
入院 APTT (s)	0.723 (0.521 ~ 0.925)	1	0.500	39.5
入院 INR	0.831 (0.673 ~ 0.989)	1	0.692	1.445

表 4 各项指标在预测热射病患者存活中的价值

Table 4 The value of indicators in predicting the survival of patients with heat stroke

指标	AUC 面积 (95% CI)	敏感性	特异性	最佳诊断界值
入院 GCS 评分	0.815 (0.664 ~ 0.967)	0.654	1	4.5
入院 FIB (g/L)	0.885 (0.746 ~ 1.00)	0.808	0.8	2.11

注: GCS: 格拉斯哥评分; FIB: 纤维蛋白原



LDH: 乳酸脱氢酶; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值

图 1 入院体温、LDH、PT、INR 及 GCS、FIB 在评估热射病患者预后中的价值

Fig 1 The value of body temperature, LDH, PT, INR and GCS, FIB in evaluating the prognosis of patients with heat stroke

3 讨论

热射病是一种致命性急症,以高热和意识障碍为特征^[6]。高热是热射病的基本特征,以入院体温预测热射病患者临床预后,其 ROC 曲线下面积高达 0.808 (0.617 ~ 0.998),最佳诊断界值是 38.65℃。提示对于入院时体温高于 38.65℃ 的患者,需要强化治疗。而两组入院后 24 h 体温及前后降温幅度差异无统计学意义,用其来识别重症患者无明显临床意义。GCS 评分是医学上评估患者昏迷程度的指标^[7],此指数由格拉斯哥大学的两位神经外科教授 Graham Teasdale 与 Bryan J. Jennett 在 1974 年提出。本研究中,死亡组患者入院昏迷程度皆为重度昏迷,其预测热射病患者死亡的 ROC 曲线下面积 (95% CI) 是 0.815 (0.664 ~ 0.967),最佳诊断界值为 4.5 分,提示格拉斯哥评分低于 4.5 分的患者,入院病死率极高 (本研究为 35.71%),对这类患者早期需要进一步强化治疗。

本研究显示用 FIB、PT 和 INR (ROC 曲线下面积分别为: 0.885、0.831、0.831) 来预测患者的临床预后具有较高的评估价值。热射病患者早期即可发生凝血功能障碍,导致 DIC^[8-11],微循环内广泛血栓形成,组织灌注减少导致多器官功能衰竭。高热导致机体内部热负荷超过机体散热能力,过度蓄热,也会导致广泛内皮细胞损伤,凝血-纤溶平衡紊乱,广泛微循环血栓形成,组织低灌注、休克及缺血、缺氧导致 MOF。相关机制是:(1) 高热造成细胞膜溶解、内部结构损伤,可造成细胞死亡;(2) 各种细胞因子水平显著升高,机体发生炎症反应;(3) 广泛内皮细胞损伤,激活凝血系统,出现消耗性凝血、DIC,凝血因子(如血小板、纤维蛋白原等)被消耗而显著下降,同时肝功能的损害致凝血因子合成减少,加剧了 DIC 的发生、发展,导致后期无法控制性大出血;(4) 大量出汗、水分摄入不足,血液在微循环淤滞造成有效血容量不足,出现休克、脏器灌注不足;(5) 横纹肌溶解、肌红蛋白释放,堵塞肾小管造成急性肾功能障碍^[12]。这可能是用 FIB、PT 和 INR 来评估热射病患者临床预后价值较高的原因。LDH 富含于心、肝、肾、骨骼肌等组织中,热射病发生时,组织遭受破坏导致 LDH 含量增高,其浓度的高低间接地反映患者组织损伤程度^[13]。

热射病由于高温导致的机体体温中枢调节障碍,进而引起的全身系统性疾病,病死率极高。早期识别危重患者并对此类患者进行强化治疗,具有十分重要的临床意义。目前,国内报道早期识别危

重患者的研究极少,并且相比较而言,本研究的病例数较多,因此具有一定的临床意义。综上所述,入院体温、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间、国际标准化比值、纤维蛋白原和格拉斯哥评分在预测热射病患者预后中有重要的临床价值。

参考文献

- [1] Mazerolle SM, Pinkus DE, Casa DJ, et al. Evidence-based medicine and the recognition and treatment of exertional heat stroke, part II: a perspective from the clinical athletic trainer [J]. *J Ath Train*, 46 (5): 533-542.
- [2] McGeehin MA, Mirabelli M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States [J]. *Environ Health Pers*, 2001, 109 Suppl 2: 185-189. DOI: 10.2307/3435008.
- [3] Mohanaselvan A, Bhaskar E. Mortality from non-exertional heat stroke still high in India [J]. *Intern J Occup Environ Med*, 2014, 5 (4): 222-224.
- [4] Chen K, Huang L, Zhou L, et al. Spatial analysis of the effect of the 2010 heat wave on stroke mortality in Nanjing, China [R]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 10816.
- [5] Lu B, Li MQ, Cheng SL. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia [J]. *Euro Review Med Pharm Sci*, 2014, 18 (22): 3464-3467.
- [6] Leon LR, Bouchama A. Heat stroke [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5 (2): 611-647.
- [7] Kochar GS, Gulati S, Lodha R, Pandey R. Full outline of unresponsiveness score versus Glasgow Coma Scale in children with nontraumatic impairment of consciousness [J]. *J Child Neur*, 2014, 29 (10): 1299-1304.
- [8] Sonkar SK, Soni D, Sonkar GK. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed [J]. *BMJ Case Rep*, 2012.
- [9] Jilma B, Derhaschnig U. Disseminated intravascular coagulation in heat stroke: a hot topic [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (4): 1370-1372.
- [10] Mashhadani SA, Gader AG, 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 Coag & Fib*, 1994, 5 (5): 731-736.
- [11] Bouchama A, Al-Mohanna F, Assad L, et al. 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] 汪正权, 蒋瑛. 早期小剂量肝素联合血液净化治疗热射病的体会 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31 (10): 950-952. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.10.023.
Wang ZQ, Jiang Y. The experience of early small dose heparin combined with blood purification in the treatment of heat stroke [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2011, 31 (10): 950-952.
- [13] Alzeer AH, el-Hazmi MA, Warsy AS, et al. Serum enzymes in heat stroke: prognostic implication [J]. *Clin Chem*, 1997, 43 (7): 1182-1187.

(收稿日期: 2016-01-16)

(本文编辑: 何小军)