

不同核心体温的劳力性中暑患者凝血功能变化特征：一项多中心回顾性研究

林青伟¹, 宋景春^{1*}, 宋青^{2*}, 高燕³, 李海玲⁴, 张伟⁵, 张玉想⁶, 李庆华⁷, 全军热射病防治专家组

¹解放军联勤保障部队第908医院重症医学科, 江西南昌 330002; ²解放军总医院海南医院重症医学科, 海南三亚 572013; ³解放军北部战区总医院急诊科, 辽宁沈阳 110003; ⁴海军第971医院重症医学科, 山东青岛 266071; ⁵解放军联勤保障部队第900医院急诊科, 福建福州 350001; ⁶解放军总医院第八医学中心重症医学科, 北京 100091; ⁷解放军联勤保障部队第990医院重症医学科, 河南驻马店 463000

[中图分类号] R594 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1244.2024.0730

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 林青伟, 宋景春, 宋青, 等. 不同核心体温的劳力性中暑患者凝血功能变化特征: 一项多中心回顾性研究[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(12): 1372-1378.

[收稿日期] 2023-09-18 [录用日期] 2023-12-28 [上线日期] 2024-07-30

[摘要] **目的** 探讨不同核心体温(Tc)的劳力性中暑(EHI)患者凝血功能的变化特征。**方法** 回顾性分析2021年3月—2022年11月24家军队医院急诊或重症医学科收治的346例EHI患者的临床资料, 根据入院时的Tc分为Tc<39℃组(n=223)、39℃≤Tc<40℃组(n=60)、40℃≤Tc<41℃组(n=35)、41℃≤Tc<42℃组(n=17)和Tc≥42℃组(n=11)。根据是否发生热射病, 将346例EHI患者分为热射病组(n=63)与非热射病组(n=283)。收集各组EHI患者的基础资料, 血常规、凝血功能及肝肾功能等实验室检查结果, 比较不同Tc组基础资料及实验室指标的差异。采用多因素logistic回归分析筛选EHI患者发生热射病的独立危险因素。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估凝血酶原时间(PT)、D-二聚体、血小板计数对EHI患者发生热射病的诊断价值。**结果** Tc超过39℃时, EHI患者的D-二聚体水平升高, 且随Tc升高而进一步升高(P<0.05); Tc超过40℃时, EHI患者的血小板计数和纤维蛋白原水平降低, PT延长(P<0.05); Tc超过41℃时, EHI患者的活化部分凝血活酶时间(APTT)明显延长, 血小板计数和纤维蛋白原水平降低(P<0.05)。多因素logistics回归分析显示, PT(OR=1.120, 95%CI 1.015~1.236)、D-二聚体(OR=1.322, 95%CI 1.129~1.549)、血小板计数(OR=0.991, 95%CI 0.985~0.997)是热射病发生的独立危险因素(P<0.05)。D-二聚体诊断热射病的ROC曲线下面积(AUC)为0.796(95%CI 0.732~0.860, P<0.001), 当D-二聚体>0.9 μg/ml时, 诊断热射病的敏感度和特异度分别为69%和80%。PT诊断热射病的AUC为0.708(95%CI 0.628~0.788, P<0.001), 当PT>16.4 s时, 诊断热射病的敏感度和特异度分别为42%和97%。血小板计数诊断热射病的AUC为0.724(95%CI 0.642~0.807, P<0.001), 当血小板计数<140×10⁹/L时, 诊断热射病的敏感度和特异度分别为52%和94%。**结论** EHI患者的Tc升高幅度与凝血功能障碍严重程度呈正相关, PT延长、D-二聚体水平升高及血小板计数减少是EHI患者发生劳力性热射病的独立危险因素。

[关键词] 劳力性中暑; 核心体温; 凝血功能; D-二聚体; 凝血酶原时间

Changes in coagulation function in patients with exertional heat illness at different core temperatures: a multicenter retrospective study

Lin Qing-Wei¹, Song Jing-Chun^{1*}, Song Qing^{2*}, Gao Yan³, Li Hai-Ling⁴, Zhang Wei⁵, Zhang Yu-Xiang⁶, Li Qing-Hua⁷, Expert Group of Heatstroke Prevention and Treatment of Chinese PLA

¹Department of Critical Care Medicine, the 908th Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese PLA, Nanchang, Jiangxi 330002, China

²Department of Critical Care Medicine, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya, Hainan 572013, China

[基金项目] 中国医药教育学会2022科学攻关科研课题(2022KTZ013)

[作者简介] 林青伟, 硕士研究生, 主要从事弥散性血管内凝血中西医结合治疗方面的研究

[通信作者] 宋景春, E-mail: songjingchun@126.com; 宋青, E-mail: songqing3010301@sina.com

³Department of Emergency, General Hospital of Northern Theater Command of Chinese PLA, Shenyang, Liaoning 110003, China

⁴Department of Critical Care Medicine, the 971th Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao, Shandong 266071, China

⁵Department of Emergency, the 900th Hospital of Chinese PLA Logistic Support Forces, Fuzhou, Fujian 350001, China

⁶Department of Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

⁷Department of Critical Care Medicine, the 990th Hospital of Chinese PLA Logistic Support Forces, Zhumadian, Henan 463000, China

*Corresponding author, Song Jing-Chun, E-mail: songjingchun@126.com; Song Qing, E-mail: songqing3010301@sina.com

This work was supported by the 2022 Scientific Research Project of Chinese Medical Education Society (2022KTZ013)

[Abstract] Objective To investigate the characteristics of coagulation function changes in patients with exertional heat illness (EHI) at different core temperatures (T_c). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 346 EHI patients admitted to the emergency or intensive care units of 24 military hospitals from March 2021 to November 2022. According to the T_c at admission, patients were divided into 4 groups: T_c <39 °C group (n=223), 39 °C ≤T_c <40 °C group (n=60), 40 °C ≤T_c <41 °C group (n=35), 41 °C ≤T_c <42 °C group (n=17), and T_c ≥42 °C group (n=11). Based on the occurrence of heat stroke, the 346 EHI patients were further divided into heat stroke group (n=63) and non-heat stroke group (n=283). Basic information, complete blood count, coagulation function, liver and kidney function, and other laboratory indicators of the patients in each group were collected and statistically analyzed. Multifactorial logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for the development of heat stroke in EHI patients. The diagnostic value of prothrombin time (PT), D-dimer, and platelet count for EHI patients developing heat stroke was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** When T_c exceeded 39 °C, D-dimer levels in EHI patients increased significantly and further elevated with rising T_c (P<0.05). When T_c exceeded 40 °C, platelet count and fibrinogen levels decreased, and PT was prolonged (P<0.05). When T_c exceeded 41 °C, activated partial thromboplastin time (APTT) was significantly prolonged, and platelet count and fibrinogen level decreased (P<0.05). Multivariate logistics regression analysis showed that PT (OR=1.120, 95%CI 1.015-1.236), D-dimer (OR=1.322, 95%CI 1.129-1.549), and platelet count (OR=0.991, 95%CI 0.985-0.997) were independent risk factors for heat stroke (P<0.05). The area under the ROC curve (AUC) for D-dimer in diagnosing heat stroke was 0.796 (95%CI 0.732-0.860, P<0.001) with sensitivity and specificity of 69% and 80%, respectively, when D-dimer was greater than 0.9 μg/ml. The AUC for PT in diagnosing heat stroke was 0.708 (95%CI 0.628-0.788, P<0.001), with sensitivity and specificity of 42% and 97%, respectively, when PT was greater than 16.4 s. The AUC for platelet count in diagnosing heat stroke was 0.724 (95%CI 0.642-0.807, P<0.001), with the sensitivity and specificity of 52% and 94%, respectively, when the platelet count was less than 140×10⁹/L. **Conclusions** The degree of T_c elevation in EHI patients is positively correlated with the severity of coagulation dysfunction. Prolonged PT, increased D-dimer level, and decreased platelet count are independent risk factors for the development of exertional heat stroke in EHI patients.

[Key words] exertional heat illness; core temperature; coagulation function; D-dimer; prothrombin time

劳力性中暑(exertional heat illness, EHI)是在高温高湿环境下进行高强度体力活动后,人体体温调节失衡引起热代谢紊乱的疾病^[1]。劳力性热射病是最严重的中暑类型,是人体核心体温(core temperature, T_c)超过40 °C且以中枢神经系统功能障碍为特征的综合征,具有进展快、病情重、病死率高的特点^[2]。凝血功能障碍是EHI的常见并发症^[3-4],临床表现为皮肤淤点、淤斑、穿刺点出血、结膜出血、黑便、咯血、血尿,甚至发生颅内出血。据报道,合并凝血功能障碍的中暑患者病死率可达48%左右^[5]。T_c升高是导致EHI相关凝血障碍的重要因素^[6],但T_c升高幅度与凝血功能障碍严重程度的相关性尚未见报道。本研究对24家军队医院急诊或重症医学科收治的346例中暑患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨不同T_c的EHI患者凝血功能的变化特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年3月—2023年9月24所

军队医院(解放军总医院海南医院、解放军总医院第三医学中心、解放军东部战区总医院、解放军南部战区总医院、解放军中部战区总医院、解放军北部战区总医院、陆军军医大学第一附属医院、武警特色医学中心、解放军新疆军区总医院、解放军联勤保障部队第900医院、解放军联勤保障部队第902医院、解放军联勤保障部队第908医院、解放军联勤保障部队第909医院、解放军联勤保障部队第910医院、解放军联勤保障部队第947医院、解放军联勤保障部队第964医院、解放军联勤保障部队第967医院、解放军联勤保障部队第969医院、解放军联勤保障部队第970医院、海军第971医院、解放军联勤保障部队第980医院、解放军联勤保障部队第990医院、陆军第七十一集团军医院,解放军联勤保障部队第920医院)被确诊为中暑的346例患者进行回顾性分析。根据美国运动医学会2021年发布的EHI专家共识^[7],EHI包括劳力性热衰竭、劳力性热损伤及劳力性热射病。纳入标准:符合《中暑的定义与分

级诊断》中的EHI诊断标准^[8]，具体为暴露于高温(高湿)环境和(或)剧烈运动一定时间后，出现下列症状或体征中的至少一项且不能用其他疾病解释：(1)头晕、头痛、反应减退、注意力不集中、动作不协调；(2)口渴、心悸、心率明显增快、血压下降、晕厥；(3)恶心、呕吐、腹泻、少尿或无尿；(4)大汗或无汗、面色潮红或苍白、皮肤灼热或湿冷、肌痛、抽搐；(5)发热。排除标准：(1)非劳力性中暑；(2)存在先天性凝血功能紊乱；(3)合并慢性肝肾功能不全；(4)临床数据不完整者。经筛选后共346例EHI患者被纳入研究，根据入院时的Tc分为Tc<39℃组(n=223)、39℃≤Tc<40℃组(n=60)、40℃≤Tc<41℃

组(n=35)、41℃≤Tc<42℃组(n=17)和Tc≥42℃组(n=11)(图1)。依据《中国热射病诊断与治疗专家共识》，采用如下的热射病诊断标准：满足高温高湿环境下或强体力活动任意一条，加上以下器官损害中的任意一条：(1)中枢神经系统功能障碍表现(如昏迷、抽搐、谵妄、行为异常等)；(2)Tc>40℃；(3)多器官(器官≥2个)功能损伤表现(肝、肾、胃肠等)；(4)严重凝血功能障碍^[9-10]。将EHI患者按热射病诊断标准分为热射病组(n=63)与非热射病组(n=283)。本研究获解放军联勤保障部队第908医院伦理委员会审批(908yyLL031)。

1.2 研究方法 通过住院电子病历系统收集EHI患

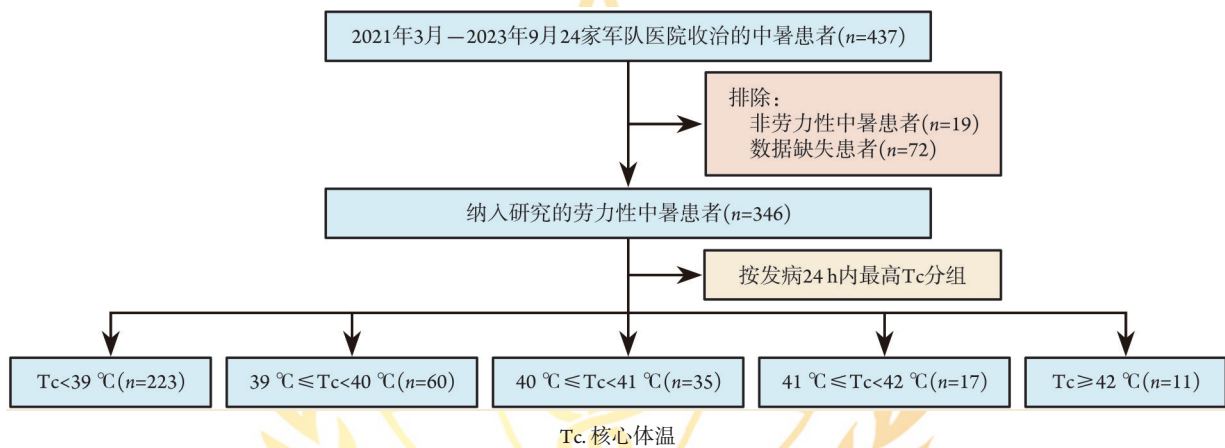


图1 劳力性中暑患者筛选流程图

Fig.1 The flowchart of excluding and including of exertional heat illness patients in the study

者的一般资料(包括年龄、性别)和入院时的实验室指标，包括血红蛋白、血小板计数、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素、肌酐、肌酸激酶、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原及D-二聚体等。比较不同Tc组一般资料及实验室指标的差异。采用单因素分析筛选可能的影响因素，再通过多因素logistic回归分析筛选EHI患者发生热射病的独立危险因素。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估PT、D-二聚体、血小板计数对EHI患者发生热射病的诊断价值。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0及Prism 6软件进行统计分析并作图。计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-*t*检验(方差齐时)或Tamhane's T_2 检验(方差不齐时)；不符合正态分布时以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。为确定热射病的危险因素，先行单因素回归分析，

将检验水准设为0.05，再用线性回归确认多重共线性后采用向后逐步回归的方法进行多因素分析。多因素logistic回归分析结果以比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI)表示。筛选变量后进行ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组EHI患者临床资料比较 各组EHI患者的年龄及性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与Tc<39℃组和39℃≤Tc<40℃组比较，40℃≤Tc<41℃组、41℃≤Tc<42℃组及Tc≥42℃组EHI患者的心率、AST、ALT、肌酐及肌酸激酶升高，且均随Tc升高而逐渐升高($P < 0.05$)；与Tc<39℃组、39℃≤Tc<40℃组、40℃≤Tc<41℃组及41℃≤Tc<42℃组比较，Tc≥42℃组的血红蛋白明显降低，总胆红素水平明显升高($P < 0.05$)(表1)。

2.2 各组EHI患者凝血指标比较 与Tc<39℃组和39℃≤Tc<40℃组比较，40℃≤Tc<41℃组EHI患者的血小板计数降低($P < 0.05$ ，图2A)，但仍在正常范围内。相比之下，41℃≤Tc<42℃组及Tc≥42℃组

表1 不同Tc组EHI患者的一般资料比较

Tab.1 Basic information of exertional heat illness patients in different core temperature groups

指标	Tc<39℃组(n=223)	39℃≤Tc<40℃组(n=60)	40℃≤Tc<41℃组(n=35)	41℃≤Tc<42℃组(n=17)	Tc≥42℃组(n=11)	F/Z/χ ²	P
性别(男/女,例)	220/3	59/1	35/0	17/0	11/0	1.652	0.799
年龄[岁,M(Q ₁ ,Q ₃)]	21(20,23)	22(20,24)	22(20,23)	21(19,24)	22(22,29)	3.455	0.485
心率[次/min,M(Q ₁ ,Q ₃)]	72(65,84)	80(67,91)	90(77,100) ⁽¹⁾⁽²⁾	102(95,134) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	113(95,125) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	57.144	<0.001
血红蛋白(g/L, $\bar{x}±s$)	139±17	141±12	143±17	138±13	130±34 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	7.070	0.132
AST[U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	27(20,41)	29(19,48)	38(23,115) ⁽¹⁾⁽²⁾	90(35,676) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	278(55,1117) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	33.857	<0.001
ALT[U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	21(17,36)	21(16,41)	31(20,146) ⁽¹⁾⁽²⁾	184(36,543) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	306(83,1212) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	53.282	<0.001
总胆红素[μmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	13(9,19)	14(10,21)	16(9,22)	16(12,23)	24(14,50) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	11.266	0.024
肌酐[μmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	83(66,99)	82(72,102)	105(67,136) ⁽¹⁾⁽²⁾	121(82,209) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	144(88,283) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	22.884	<0.001
肌酸激酶[U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	218(95,537)	216(92,573)	383(159,962) ⁽¹⁾⁽²⁾	764(361,1680) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	2216(824,14771) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	37.159	<0.001

EHI: 劳力性中暑; Tc: 核心体温; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; 与Tc<39℃组比较, (1)P<0.05; 与39℃≤Tc<40℃组比较, (2)P<0.05; 与40℃≤Tc<41℃组比较, (3)P<0.05; 与41℃≤Tc<42℃组比较, (4)P<0.05

EHI患者的血小板计数已降至正常范围以下,且随Tc升高而进一步下降(P<0.05,图2A)。与Tc<39℃组和39℃≤Tc<40℃组比较,40℃≤Tc<41℃组、41℃≤Tc<42℃组及Tc≥42℃组EHI患者的纤维蛋白原水平降低,且随Tc升高而下降(P<0.05,图2B)。与Tc<39℃组和39℃≤Tc<40℃组比较,40℃≤Tc<41℃组、41℃≤Tc<42℃组及Tc≥42℃组EHI患者的PT、APTT明显延长,并随Tc升高而进一步延长(P<0.05,图2C、D)。与Tc<39℃组比较,39℃≤Tc<40℃组EHI患者的D-二聚体水平相对升高(P<0.05,图2E),而40℃≤Tc<41℃组、41℃≤Tc<42℃组及Tc≥42℃组EHI患者的D-二聚体水平绝对升高,并随Tc升高而进一步升高(P<0.05,图2E)。

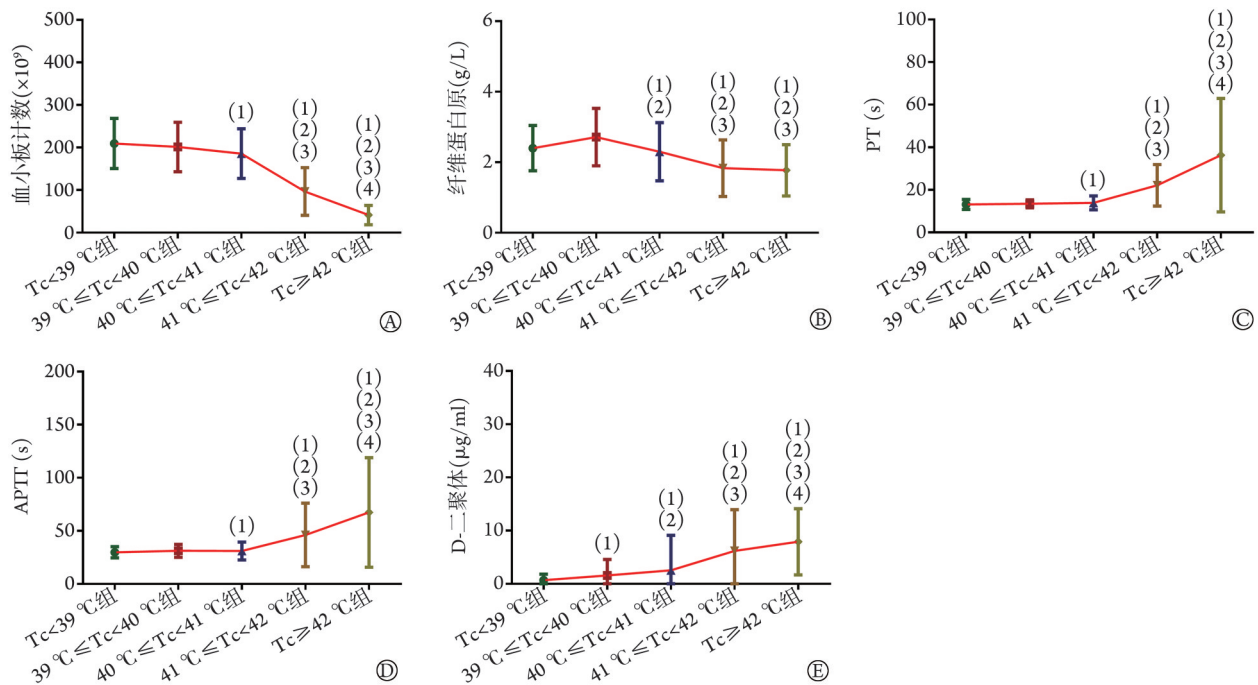
2.3 EHI患者发生热射病的危险因素分析 单因素logistics回归分析显示,PT、D-二聚体、血小板计数、ALT、AST、总胆红素、肌酐、APTT均是EHI患者发生热射病的危险因素(P<0.05,表2)。经线性回归确认多重共线性后,将PT、D-二聚体、血小板计数、ALT、总胆红素、肌酐、APTT纳入多因素logistics回归分析,结果显示PT、D-二聚体及血小板计数是EHI患者发生热射病的独立危险因素(P<0.05,表3)。

2.4 D-二聚体、PT及血小板计数对EHI患者发生热射病的预测价值 D-二聚体判断热射病发生的ROC曲线下面积(AUC)为0.796(95%CI 0.732~0.860, P<0.001),当D-二聚体>0.9 μg/ml时,诊断热射病发生的敏感度和特异度分别为69%和80%。PT判断热射病发生的AUC为0.708(95%CI 0.628~0.788, P<0.001),当PT>16.4 s时,诊断热射病发生的敏感度和特异度分别为42%和97%。血小板计数判断热射病发生的AUC为0.724(95%CI 0.642~0.807, P<0.001),当血小板计数<140×10⁹/L时,诊断热射病发生的敏感度和特异度分别为52%和94%(表4,图3)。

3 讨论

热射病患者常出现凝血功能障碍,表现为凝血因子活性下降、血小板减少等^[11]。本研究进一步探讨了EHI患者Tc与凝血功能障碍的相关性,结果显示:Tc>39℃时,EHI患者的D-二聚体水平升高;Tc>40℃时,血小板计数减少,PT开始延长;Tc>41℃时,APTT明显延长,而血小板计数减少。血小板计数<140×10⁹/L、D-二聚体>0.9 μg/ml、PT>16.4 s是EHI患者发生热射病的独立危险因素。

中暑导致凝血系统紊乱的因素包括高体温、缺血缺氧、血流低切应力、炎症反应等,中暑甚至会诱发弥散性血管内凝血^[9]。临床可见多个器官出现充血、出血、广泛微血栓形成、坏死等病理表征^[12]。



PT.凝血酶原时间; APTT.活化部分凝血活酶时间; EHI.劳力性中暑; Tc.核心体温; 与Tc<39℃组比较, (1) $P<0.05$; 与39℃<Tc<40℃组比较, (2) $P<0.05$; 与40℃<Tc<41℃组比较, (3) $P<0.05$; 与41℃<Tc<42℃组比较, (4) $P<0.05$

图2 不同Tc组EHI患者凝血功能指标的变化

Fig.2 Changes in hemostatic function indices in exertional heat illness patients in different core body temperature groups

表2 EHI患者发生热射病的单因素logistic回归分析结果

Tab. 2 Univariate logistic regression analysis to identify predictors of heatstroke in patients with heat illness

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
PT	0.280	0.057	23.880	1.323(1.182~1.480)	<0.001
D-二聚体	0.400	0.028	28.149	1.492(1.287~1.729)	<0.001
血小板计数	-0.018	0.003	40.536	0.983(0.977~0.988)	<0.001
年龄	0.029	0.017	2.800	1.029(0.995~1.064)	0.094
血红蛋白	0.003	0.009	0.105	1.003(0.985~1.022)	0.746
AST	0.001	0.000	5.981	1.001(1.000~1.001)	0.014
ALT	0.002	0.000	12.165	1.002(1.001~1.002)	<0.001
总胆红素	0.027	0.010	7.102	1.027(1.007~1.048)	0.009
肌酐	0.008	0.002	12.425	1.008(1.004~1.013)	<0.001
肌酸激酶	0.000	0.000	0.978	1.000(1.000~1.000)	0.323
APTT	0.079	0.020	15.981	1.083(1.041~1.125)	<0.001
纤维蛋白原	-0.050	0.164	0.094	0.951(0.689~1.311)	0.759

EHI.劳力性中暑; PT.凝血酶原时间; AST.谷草转氨酶; ALT.谷丙转氨酶; APTT.部分活化凝血活酶时间

实验室指标表现为血小板减少、PT和APTT延长、纤维蛋白原水平降低、D-二聚体水平升高等^[13]。本研究结果显示, Tc达到39℃时, EHI患者最早出现的是D-二聚体水平升高, 且是发生热射病的独立危险因素, 其截断值为0.9 $\mu\text{g/ml}$, 表明D-二聚体是中暑早期凝血功能变化较为敏感的指标。其机制可能是高温致内皮损伤后激活了凝血反应^[14], 内皮细胞

表3 EHI患者发生热射病的多因素logistic回归分析结果

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis to identify predictors of heatstroke in patients with heat illness

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
PT	0.114	0.050	5.129	1.120(1.015~1.236)	0.024
D-二聚体	0.280	0.081	11.972	1.322(1.129~1.549)	0.001
血小板计数	-0.009	0.003	9.081	0.991(0.985~0.997)	0.003
ALT	0.001	0.001	1.020	1.001(1.000~1.002)	0.313
总胆红素	0.020	0.020	1.061	0.980(0.943~1.019)	0.303
肌酐	0.002	0.002	0.912	1.002(0.998~1.006)	0.340
APTT	0.012	0.027	0.181	1.012(0.959~1.067)	0.670

EHI.劳力性中暑; PT.凝血酶原时间; ALT.谷丙转氨酶; APTT.部分活化凝血活酶时间

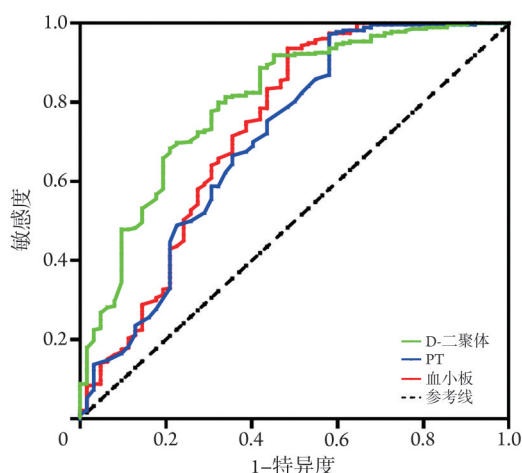
对体温升高很敏感^[15], 导致循环中的血小板来源微粒和内皮来源微粒浓度升高。血小板来源微粒可刺激内皮细胞释放炎症因子并表达各种黏附分子, 参与促进内皮氧化应激, 降低一氧化氮的生物利用度, 增强细胞黏附分子的表达, 并损害内皮血管的运动功能^[16]。内皮受损后释放促凝因子血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、凝血VIII因子, 与血小板结合后可上调纤溶酶原激活物抑制物-1, 从而促进血栓形成及抑制纤溶, 导致D-二聚体水平升高^[17]。在劳力性热射病大鼠模型的研究中发现, Tc达到40℃时, vWF水平升高, 且随Tc升高而升高, 表明内皮损害也随Tc升高而逐渐加重^[6]。

表4 D-二聚体、PT、血小板计数预测EHI患者发生热射病的ROC曲线分析结果

Tab.4 ROC curve analysis of D-dimer, PT, and platelet count for predicting heatstroke

因素	AUC	95%CI	P	约登指数	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
PT(s)	0.708	0.628~0.788	<0.001	0.384	16.4	42	97
D-二聚体($\mu\text{g/ml}$)	0.796	0.732~0.860	<0.001	0.465	0.9	69	80
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	0.724	0.642~0.807	<0.001	0.444	140	52	94

PT. 凝血酶原时间; EHI. 劳力性中暑; ROC. 受试者操作特征; AUC. ROC曲线下面积



PT. 凝血酶原时间; EHI. 劳力性中暑; ROC. 受试者操作特征

图3 D-二聚体、PT及血小板计数诊断EHI患者发生热射病的ROC曲线

Fig.3 ROC curve analysis of D-dimer, PT, and platelet count for diagnosing heatstroke

在高温致内皮受损的基础上,中暑后机体产生的炎性因子将进一步损伤内皮,内皮受损后暴露的vWF与血小板糖蛋白Ib α /IIa复合物结合,从而激活血小板^[18]。此外,Tc升高时伴随体液大量丢失,出现脱水及血管通透性增高,导致血浆外渗,进一步造成血液浓缩,血流速度减慢,血流的切应力降低。血流低切应力会诱导缺氧,刺激内皮细胞释放P选择素和vWF,进一步促进凝血反应^[19]。此病理过程中,血小板、纤维蛋白原会被不断消耗。本研究结果显示,Tc为40℃时血小板和纤维蛋白原水平开始降低,D-二聚体水平升高,而直到Tc>41℃时血小板计数才出现减少。血小板计数是发生热射病的独立危险因素,但其截断值为 $140 \times 10^9/\text{L}$,仍处于正常范围内,因而血小板计数下降在反映中暑相关凝血功能障碍时相对滞后。结合既往的动物实验研究结果,D-二聚体和血小板的这种变化特征可能是内皮损伤逐渐加重的结果^[6]。

组织因子(tissue factor, TF)是激活外源性凝血途径的重要启动因子,也是热射病中凝血反应激活的主要途径^[20]。中暑致内皮受损后暴露的vWF结合激活的血小板及炎症反应过程中释放的单核细胞和中性粒细胞,可上调TF进而诱导外源性凝血反

应^[21-22]。本研究结果显示,Tc达到40℃时,反映外源性凝血途径的PT开始延长,且PT是发生热射病的独立危险因素,其截断值为16.4s。同时,炎症反应过程中的中性粒细胞可通过形成中性粒细胞胞外陷阱促进血栓过度形成,激活因子XII,进而激活内源性凝血途径^[23]。直至Tc>41℃时,APTT明显延长,此时随着凝血的进展,血小板计数进一步减少,而D-二聚体水平逐渐升高,PT亦明显延长。

综上所述,EHI患者随着Tc升高,中暑相关凝血功能障碍越加严重。PT延长、D-二聚体水平升高及血小板计数减少是EHI患者发生劳力性热射病的独立危险因素。本研究仍存在不足之处:(1)研究对象的性别构成比例不均,其中女性患者仅4例,故结果仅能反映男性群体的凝血功能变化特点;(2)仅为单时间点的观察,缺乏对热射病患者凝血功能的动态监测。后续可收集连续数据,动态评估凝血功能指标的变化趋势,进一步明确其在热射病早期诊断和预后预测中的应用价值。

【参考文献】

- [1] Wang Z, Zhu J, Zhang D, et al. The significant mechanism and treatments of cell death in heatstroke[J]. Apoptosis, 2024, 29(7-8): 967-980.
- [2] Iba T, Connors JM, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management[J]. EClinicalMedicine, 2022, 44: 101276.
- [3] Iba T, Helms J, Levi M, et al. Inflammation, coagulation, and cellular injury in heat-induced shock[J]. Inflamm Res, 2023, 72(3): 463-473.
- [4] 窦建林,何龙平,钟林翠,等.生脉饮对劳力性热射病大鼠凝血功能障碍的预防作用[J].解放军医学杂志,2023,48(7): 790-796.
- [5] He L, Lin Q, Zhong L, et al. Thromboelastography maximum amplitude as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with heatstroke[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 605-610.
- [6] 窦建林,宋景春,余甜,等.不同核心温度下劳力性热射病大鼠凝血功能障碍特征研究[J].创伤与急危重病医学,2022,10(2): 92-96.
- [7] Roberts WO, Armstrong LE, Sawka MN, et al. ACSM expert consensus statement on exertional heat illness: recognition, management, and return to activity[J]. Curr Sports Med Rep, 2021, 20(9): 470-484.

- [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] 全军热射病防治专家组,热射病急诊断与治疗专家共识组.热射病急诊断与治疗专家共识(2021版)[J].中华急诊医学杂志,2021,30(11):1290-1299.
- [10] 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.
- [11] Ke HY, Chen JH, Kao SY, *et al.* Heat stress-induced platelet dysfunction is associated with loss of fibrinogen and is improved by fibrinogen supplementation[J]. *Thromb Res*, 2024, 241:109091.
- [12] Barletta JF, Palmieri TL, Toomey SA, *et al.* Management of heat-related illness and injury in the ICU: a concise definitive review[J]. *Crit Care Med*, 2024, 52(3): 362-375.
- [13] Zhong L, Wu M, Wang C, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe heatstroke complicated with disseminated intravascular coagulation: a case-control study[J]. *Thromb Res*, 2021, 197: 120-123.
- [14] Iba T, Maier CL, Levi M, *et al.* Thromboinflammation and microcirculation damage in heatstroke[J]. *Minerva Med*, 2024, 115: (2): 191-202.
- [15] Chen J, Ding C, Cao J, *et al.* Heat stress combined with lipopolysaccharide induces pulmonary microvascular endothelial cell glycocalyx inflammatory damage *in vitro*[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(10): e1034.
- [16] Bain AR, Ainslie PN, Bammert TD, *et al.* Passive heat stress reduces circulating endothelial and platelet microparticles[J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(6): 663-669.
- [17] Bochenek ML, Schäfer K. Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis[J]. *Hamostaseologie*, 2019, 39(2): 128-139.
- [18] Iba T, Helms J, Levi M, *et al.* The role of platelets in heat-related illness and heat-induced coagulopathy[J]. *Thromb Res*, 2023, 231: 152-158.
- [19] 刘月华,生燕,欧刚卫,等.血流切应力对血管内皮细胞PCP信号通路与初级纤毛发生的影响[J].医用生物力学,2019,34(1):64-68.
- [20] 马海欣,祝艳梨,李佳妍,等.热射病致病机制和治疗策略的研究进展[J].中华危重病急救医学,2024,36(5):546-551.
- [21] Wan L, Shi X, Yang J, *et al.* Construction and validation of the nomogram based on von Willebrand factor predicting mortality in patients with heatstroke[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2023, 13(4): 191-199.
- [22] Peng N, Geng Y, Ouyang J, *et al.* Endothelial glycocalyx injury is involved in heatstroke-associated coagulopathy and protected by N-acetylcysteine[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159195.
- [23] Zhang YL, Deng XL, Zhang J, *et al.* A potential driver of disseminated intravascular coagulation in heat stroke mice: neutrophil extracellular traps[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (19): 12448.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®