

· 论著 ·

影响劳力性热射病预后的危险因素分析

赵佳佳 周京江 胡婕 周飞虎 康红军 刘辉 潘亮 宋青

【摘要】 目的 探讨影响劳力性热射病(EHS)预后的危险因素。**方法** 收集 2002 年 6 月至 2012 年 8 月期间 10 家部队医院资料完整的 69 例 EHS 患者的主要临床参数及预后情况,包括是否合并横纹肌溶解(RM)、弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾损伤(AKI)、肝功能障碍、继发性癫痫、休克、心律失常、多器官功能障碍综合征(MODS)及意识状态等 9 个主要临床参数。进行 logistic 多因素回归分析,筛选出与 EHS 预后有关的主要危险因素,并验证其准确性和可靠性。**结果** EHS 患者 69 例,以出院为观察终点,死亡 18 例,病死率 26.09%;DIC、AKI 为影响预后的独立危险因素[DIC 优势比(*OR*)=94.994,95%可信区间(95%*CI*)为 3.837~2352.031, *P*=0.005;AKI *OR*=90.871,95%*CI*为 2.079~3971.995, *P*=0.019];其中 DIC 和 AKI 任何一个因素单独存在的病死率为 16.67%(3/18);DIC 和 AKI 同时存在的病死率为 93.75%(15/16),其敏感度为 83.33%,特异度为 98.03%,阳性预测值为 93.75%,阴性预测值为 94.34%,准确性为 94.20%。**结论** EHS 患者合并 DIC、AKI 为影响预后的主要危险因素;如同时存在 DIC、AKI 2 个因素的 EHS 患者,死亡风险极高。

【关键词】 劳力性热射病; 预后; 危险因素; 弥散性血管内凝血; 急性肾损伤

Analysis of risk factors affecting prognosis of exertional heat stroke ZHAO Jia-jia, ZHOU Jing-jiang, HU Jie, ZHOU Fei-hu, KANG Hong-jun, LIU Hui, PAN Liang, SONG Qing. Department of Critical Care Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SONG Qing, Email: songqing3010301@sina.com

【Abstract】 Objective To determine prognostic risk factors of exertional heat stroke (EHS). **Methods** Sixty-nine patients who met the case definition of EHS at ten military hospitals from June 2002 to August 2012 were enrolled in this retrospective study. The clinical data and prognosis was observed, including rhabdomyolysis (RM), disseminated intravascular coagulation (DIC), acute kidney injury (AKI), hepatitis, epilepsy, shock, arrhythmia, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and consciousness disorder. A logistic regression analysis was made to look for the significant risk factors, and its accuracy and reliability were tested and verified by statistical equation. **Results** There were 69 patients with EHS in the study, and 18 (26.09%) were dead. The independent prognostic factors were identified as DIC and AKI [DIC odds ratio (*OR*)=94.994, 95% confidence interval (95% *CI*) 3.837-2352.031, *P*=0.005; AKI *OR*=90.871, 95% *CI* 2.079-3971.995, *P*=0.019]. The mortality was 16.67% (3/18) when any one factor exist; the mortality was 93.75% (15/16) when two factors exist (sensitivity was 83.33%; with specificity of 98.03%, positive predictive value of 93.75%, negative predictive value of 94.34%, and accuracy of 94.20%). **Conclusions** Among all the clinical parameters, the major risk factors affecting prognosis of EHS included DIC and AKI. The mortality might go very high if both two risk factors exist.

【Key words】 Exertional heat stroke; Prognosis; Risk Factor; Disseminated intravascular coagulation; Acute kidney injury

热射病(HS)是以核心体温升高(>40℃)、中枢神经系统功能障碍(如谵妄、惊厥、昏迷)为特征,并伴多器官功能障碍的热疾病综合征^[1]。根据热暴露过程中是否存在劳累因素进一步分为经典型热射病(CHS)和劳力性热射病(EHS)^[2]。CHS主要是由于长时间处于高温环境所致,尤其是伴有免疫功能不全者和老年人。EHS主要由于在高温、高湿环境下长时间剧烈运动所致,体温高或不高,多见于年轻男性(如运动员、体力劳动者及战士等)^[3],几乎均发生横

纹肌溶解(RM)、肌红蛋白血症,且更容易出现休克、昏迷、弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾损伤(AKI)、多器官功能障碍综合征(MODS)等^[4]。EHS病情凶猛,发展迅速,病残率及病死率极高,是一种致命性急症。国内外对于 EHS 预后危险因素的确定,多基于分析临床资料中各单因素与转归的关系^[3,5-9],忽视了各单因素之间存在的交互关系,这使得早期准确判断 EHS 患者的预后受到了限制。本研究通过对近 10 年来 69 例 EHS 患者住院期间的主要临床参数与病程转归之间的关系进行了多因素分析,确定早期预见 EHS 转归的主要危险因素,以期临床选择合理的治疗方案提供科学依据,推出新思路和防治策略,降低 EHS 病死率。

1 资料与方法

1.1 临床资料:采用回顾性研究方法,收集 2002 年 6 月至 2012 年 8 月期间 10 家部队医院 69 例诊断为 EHS 患者的主要临床资料。均符合 EHS 的诊断标准^[2]。排除标准:既往有高血压、糖尿病、心脏病、肝肾功能障碍、免疫功能缺陷等基础疾病者;资料不全者。入选的 69 例患者均为男性;年龄 16~42 岁,平均(23.43±8.37)岁;战士 58 例,军事院校学员 9 例,职工 2 例,均在长跑、武装越野训练或高强度体力劳动时发病,发病时间均在 5~9 月,既往身体健康,无慢性病史。患者起病前均暴露在高温、高湿环境下,具有长时间剧烈运动的诱因,入院时体温 38.2~42.0℃,有昏迷、抽搐、出血、休克等多器官/系统损伤的症状,入院后根据患者病情需要给予呼吸机支持、血液滤过(血滤)或血液透析等综合性治疗。

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

1.2 病例分组:以出院时间为观察终点,将患者分为存活组和非存活组。存活组包括治愈和好转者。治愈为症状、体征消失,各器官功能恢复正常;好转为症状、体征好转,肝肾等器官功能未完全恢复正常。非存活组包括死亡和自动出院者。死亡为患者心跳、呼吸停止,宣布死亡;自动出院为病情危重,并呈进行性恶化,家属放弃治疗,自动出院。

1.3 观察项目:收集患者住院时的主要临床参数,包括是否合并 RM^[10]、DIC^[11]、AKI^[12-13]、肝功能障碍^[14]、继发性癫痫、休克、心律失常、MODS^[15]以及意识状态〔根据格拉斯哥昏迷评分分为清醒(15 分)、浅昏迷(8~15 分)、昏迷(3~8 分)、深昏迷(<3 分)]等。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本均数 *t* 检验;计数资料以例数(理论频数)表示,采用 χ^2 检验;与 EHS 预后相关的因素进行 logistic 多因素回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

69 例 EHS 患者中死亡 18 例,存活 51 例,总病死率 26.09%。其中死亡患者中并发 RM 16 例,并发

DIC 17 例,并发 AKI 16 例,并发肝功能障碍 16 例,并发 MODS 14 例,同时并存 DIC 和 AKI 16 例。

2.1 单因素分析(表 1):非存活组患者 EHS 合并 RM、DIC、AKI、肝功能障碍、休克的比例显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明这 5 项因素可能与患者预后有关。

2.2 Logistic 多因素回归分析(表 2):将 5 个高危因素进行 logistic 多因素回归分析,结果显示,DIC 和 AKI 为影响 EHS 预后的独立危险因素($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。

2.3 影响预后主要危险因素的评价(表 3):通过统计方程对所筛选出的各个独立危险因素及多因素并存情况的敏感性、特异性进行分析,并存 DIC 患者病死率为 70.83%,并存 AKI 患者病死率为 61.54%;同时并存 DIC、AKI 患者的病死率为 93.75%,敏感度为 83.33%,特异度为 98.03%,阳性预测值为 93.75%,阴性预测值为 94.34%,准确性为 94.20%。

3 讨论

近几年,随着现代医疗技术的不断发展,EHS 的诊治得到了极大提高,但总体预后仍不容乐观。本研究经 logistic 多因素回归分析显示,DIC 和 AKI 为影响 EHS 患者预后的独立危险因素。单独存在 AKI 或 DIC,或者同时并存 AKI 和 DIC 患者的病死率极高,分别为 61.54%、70.83%、93.75%,且均具有较高的敏感性、特异性。表明 EHS 患者是否并存 AKI、DIC 可作为判断预后的敏感指标。

文献关于 EHS 的发生率和病死率的报告差异很大,HS 的病死率为 20%~50%^[16],而 EHS 的住院病死率是 CHS 的 2 倍^[14]。本研究 EHS 患者总体病死率为 26.09%,与 Sithinamsuwan 等^[11]的研究相近,但低于国内相关研究的病死率^[17-18],可能与入选病例患病时间不同,以及病例来源医院级别不同而导致诊疗方法、技术水平有一定差异有关。此外,性别、年龄、地域、基础疾病等个体差异也影响了患者的预后与转归^[19]。本研究发现,单独存在 DIC 或 AKI 1 个危险因素的病死率约为 17%,而同时存在 DIC 和 AKI 患者的病死率高达 94%,考虑:①DIC、AKI 是影响

表 1 存活组与非存活组劳力性热射病患者主要临床参数比较

组别	例数 (岁, $\bar{x} \pm s$)	年龄	发生例数[例(理论频数)]								意识状态[例(理论频数)]			
			RM	DIC	AKI	肝功能障碍	继发性癫痫	休克	心律失常	MODS	清醒	浅昏迷	昏迷	深昏迷
存活组	51	22.67±7.71	30(34.0)	7(17.7)	10(19.2)	9(18.5)	7(5.9)	10(14.0)	2(3.7)	33(34.7)	15(14.0)	17(17.0)	16(14.8)	3(5.2)
非存活组	18	25.61±9.94	16(12.0)	17(6.3)	16(6.8)	16(6.5)	1(2.1)	9(5.0)	3(1.3)	14(12.3)	4(5.0)	6(6.0)	4(5.2)	4(1.8)
检验值	$t=-1.287$ $\chi^2=5.412$ $\chi^2=38.214$ $\chi^2=27.194$ $\chi^2=29.226$ $\chi^2=0.253$ $\chi^2=6.159$ $\chi^2=1.599$ $\chi^2=1.047$ $\chi^2=4.135$													
P 值	0.202 0.020 0.000 0.000 0.000 0.615 0.013 0.206 0.306 0.247													

注:RM:横纹肌溶解,DIC:弥散性血管内凝血,AKI:急性肾损伤,MODS:多器官功能障碍综合征

预后的独立危险因素;②病例中单独存在 AKI 或 DIC 的患者,器官功能受损程度相对较轻,且早期经过积极的治疗多为可逆,因此任意一项因素单独存在时病死率相对较低;③同时并存 DIC 和 AKI 的患者均已发生 MODS,且大多还伴有其他器官功能障碍,病情严重,病死率极高,而 MODS 及其他危险因素未能进入方程考虑与样本量较小有关。

DIC 和内皮细胞损伤是 HS 的特点,是 HS 的一个重要病理生理机制^[20]。内皮细胞能分泌多种血管活性物质,具有调节血管张力、凝血与抗凝血平衡及免疫等功能^[21]。HS 患者体液丧失、细胞代谢下降、电解质紊乱^[22],致使血管内皮损伤,同时激活了机体的凝血系统和纤溶系统^[23]。过度的纤维蛋白沉积导致微血栓形成,使器官床血供受阻。降温可使纤溶系统恢复正常,但不能阻止凝血的进一步发展,已形成的凝聚物会持续存在,直至清除速度大于其生成速度。这种消耗性凝血机制与患者多发的组织出血及致命性的 DIC 进展有关。Sithinamsuwan 等^[11]研究的 28 例 EHS 患者中有 9 例发生了 DIC(32.1%),而并发 DIC 的这 9 例患者全部死亡。Levi 等^[24]研究表明 EHS 伴有 DIC 时病死率高于 85%。本研究对 69 例 EHS 患者的临床资料进行多因素回归分析,结果显示,在所有患者住院期间收集的 9 个主要临床参数中,DIC 是影响患者预后的独立危险因素之一。EHS 患者易合并 DIC(34.8%, 24/69),与患者死亡密切相关,当患者存在 DIC 时,病死率高达 70.83%,低于 Levi 等的相关报道,可能与凝血功能障碍干预是否及时、患者先前的身体状况等有关。

EHS 起病时高热、运动、缺血、缺氧、酸中毒等因素引起不同程度的 RM,肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶(CK)大量释放入血。Mb 滤入肾小管,直接损伤肾小管,从而引起急性肾小管坏死,或阻塞肾小管引起梗阻性急性肾衰竭^[25]。高温环境下进行体能训练,骨骼肌劳损被认为是 AKI 的危险因素^[26]。相关文献指出 CK>5000 U/L 者发生急性肾衰竭的可能性较大,并且伴有 AKI 的患者往往在 24 h 内肾功能会有急剧下降^[27]。在 Sithinamsuwan 等^[11]研究中,85.7%的 EHS 患者并发了 AKI,经过积极血滤等对症支持治疗后,大部分患者恢复了肾功能,30%的患者发展为严重少尿型肾功能衰竭。RM 并发 AKI 患者的病死率为

表 2 影响劳力性热射病患者预后的 logistic 多因素回归分析

因素	β 值	s_x	v	P 值	OR 值	95%CI
RM	-0.580	1.347	1	0.667	0.560	0.040 ~ 7.849
DIC	4.554	1.637	1	0.005	94.994	3.837 ~ 2352.031
AKI	4.509	1.927	1	0.019	90.871	2.079 ~ 3971.995
肝功能障碍	0.710	1.462	1	0.627	2.034	0.116 ~ 35.728
休克	1.360	1.724	1	0.430	3.897	0.133 ~ 114.331
常数	-6.837	2.273	1	0.003	0.001	

注:RM:横纹肌溶解,DIC:弥散性血管内凝血,AKI:急性肾损伤, β :偏回归系数, s_x :标准误, v :自由度,OR 值:优势比,95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

表 3 影响劳力性热射病患者预后主要危险因素的评价

指标	例数	死亡 (例)	病死率 (%)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)	准确性 (%)
DIC	24	17	70.83	94.44	86.27	70.83	97.78	88.41
AKI	26	16	61.54	88.89	80.39	61.54	95.35	82.61
单独 1 个因素	18	3	16.67	16.67	70.59	16.67	70.59	56.52
并存 2 个因素	16	15	93.75	83.33	98.03	93.75	94.34	94.20

注:DIC:弥散性血管内凝血,AKI:急性肾损伤

7%~20%,需血滤治疗的 AKI 患者病死率可高达 50%^[10]。本组资料经多因素 logistic 回归分析结果显示,AKI 为影响 EHS 患者预后的另一独立危险因素,37.68%(26/69)的 EHS 患者并发了 AKI,61.54%最后发展为肾功能衰竭而死亡,与国内外相关研究相近。提示 EHS 并发 AKI 病程凶险,可迅速死亡或恢复,肌酐作为反映肾损伤公认的指标,及早监测患者肌酐水平,早期预防和积极干预 AKI,对提高 EHS 的生存率和改善预后具有重要意义。

国内外研究发现,包括空调的使用^[3]、睡眠^[6]、DIC^[8]、GCS、休克^[7]、凝血酶原时间(PT)^[5]、CK^[9]、血清降钙素水平^[28]等是影响重症中暑患者预后的重要因素,但是这些研究指标多局限于各单因素与转归的关系,并没有充分考虑其他因素对于预后的贡献,势必造成过度预测或者预测不充分。南昌大学罗序睿在重症中暑患者预后危险因素 logistic 回归分析初探中选取的参数多为实验室检测指标,具有直观性,但却忽视了反映同一器官系统功能的相似指标间存在的交互作用,使得预测结果不够准确^[29]。本组研究用于确定影响预后的主要危险因素的单因素分析中,所得结果与国内外研究相似,说明这些参数具有代表性。用 logistic 多因素回归分析去除混杂因素,筛选出影响 EHS 预后的独立危险因素,并对各危险因素及多因素并存情况的敏感性及特异性进行分析和评价,是本组研究的特点,结果准确可靠。

但本研究也存在一定的局限性,并存 RM 患者预后病死率高达 35%、并存肝功能障碍患者预后病死率高达 64%等诸多重要因素不能进入方程,考虑

与样本量较小有关。此外,因部分患者资料不完整,使得不能纳入研究,影响了病死率的计算。因此,仍需多中心、大样本的随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] Rohe ST. Exertional heat illness in a Marine training on the endurance course. JAAPA, 2012, 25:34, 36-38.
- [2] Leon LR. Heat stroke and cytokines. Prog Brain Res, 2007, 162: 481-524.
- [3] Misset B, De Jonghe B, Bastuji-Garin S, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple-center risk-factor study. Crit Care Med, 2006, 34: 1087-1092.
- [4] Cleary M. Predisposing risk factors on susceptibility to exertional heat illness: clinical decision-making considerations. J Sport Rehabil, 2007, 16: 204-214.
- [5] 刘海周, 程仁洪, 郑青, 等. 实验室检查结果与劳力性热射病预后的相关性分析. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2011, 6: 719-722.
- [6] Epstein Y, Roberts WO. The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Scand J Med Sci Sports, 2011, 21: 742-748.
- [7] Argaud L, Ferry T, Le QH, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. Arch Intern Med, 2007, 167: 2177-2183.
- [8] 李丹丹, 孟建中, 吕苏一, 等. 野外演练致劳力性热射病的多器官功能损伤的规律及高危因素. 生物医学工程研究, 2010, 29: 263-267.
- [9] 肖波. 肌酸激酶在热射病早期判别预后的意义. 中外医学研究, 2010, 8: 131-132.
- [10] Patel DR, Gyamfi R, Torres A. Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury. Phys Sportsmed, 2009, 37: 71-79.
- [11] Sithinamsuwan P, Piyavechviratana K, Kitthaweesin T, et al. Exertional heatstroke: early recognition and outcome with aggressive combined cooling—a 12-year experience. Mil Med, 2009, 174: 496-502.
- [12] Yu FC, Lu KC, Lin SH, et al. Energy metabolism in exertional heat stroke with acute renal failure. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12: 2087-2092.
- [13] Lin PY, Lin CC, Liu HC, et al. Rasburicase improves hyperuricemia in patients with acute kidney injury secondary to rhabdomyolysis caused by ecstasy intoxication and exertional heat stroke. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12: e424-427.
- [14] Wallace RF, Kriebel D, Punnett L, et al. Prior heat illness hospitalization and risk of early death. Environ Res, 2007, 104: 290-295.
- [15] Laterre PF, Levy H, Clermont G, et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. Crit Care Med, 2004, 32: 2207-2218.
- [16] Zeller L, Novack V, Barski L, et al. Exertional heatstroke: clinical characteristics, diagnostic and therapeutic considerations. Eur J Intern Med, 2011, 22: 296-299.
- [17] 纪筠, 宋青, 周飞虎, 等. 军事训练导致的致死性劳力性热射病病因学调查与分析. 解放军医学杂志, 2008, 33: 1035-1037.
- [18] 姬晓伟, 谢波. 早期连续性血液净化治疗热射病的疗效观察. 实用医学杂志, 2012, 28: 3064-3066.
- [19] 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.
- [20] Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol, 2010, 109: 1980-1988.
- [21] 王静, 乔万海. 多器官功能障碍综合征患者血管内皮损伤与炎症相关因子的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 82-84.
- [22] 刘亚军, 王智兰, 全超. 持续小剂量肝素治疗中暑合并血小板减少的临床研究. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 554-555.
- [23] 李鑫, 马晓春. 血必净注射液对脂多糖诱导大鼠肾脏微血管内皮细胞组织因子表达的影响及机制探讨. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 218-222.
- [24] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol, 2009, 145: 24-33.
- [25] 张文, 陈楠, 陈晓农, 等. 横纹肌溶解综合征致急性肾衰竭 23 例诊治分析. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 73-76.
- [26] Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, et al. Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function [published online ahead of print Jul 3 2013]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013.
- [27] Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. Br Med Bull, 2007, 81-82: 209-230.
- [28] Tong HS, Liu YS, Wen Q, et al. Serum procalcitonin predicting mortality in exertional heatstroke. Emerg Med J, 2012, 29: 113-117.
- [29] 罗序睿. 重症中暑患者预后危险因素 Logistic 回归分析初探. 江西: 南昌大学, 2012.

(收稿日期: 2013-06-06)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

酒精性胰腺炎和肠道病毒感染的关系

为了研究肠道病菌对酒精性胰腺炎患者的影响, 研究人员收集了 40 例酒精性胰腺炎住院患者的血浆和 40 例酒精解毒中心酗酒者的血浆样本。分别用聚合酶链反应检测肠道病菌核糖核苷酸(RNA)以诊断急性病毒血症, 用酶联免疫吸附试验测定免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM(抗体滴度 ≥ 15 IU 被认定为样本阳性); 并对 9 例慢性胰腺炎、1 例急性胰腺炎和 10 例胰腺癌手术患者胰腺组织进行活检, 检测肠道病毒情况。结果显示, 酒精性胰腺炎组和酗酒对照组患者血浆样本中均未发现肠道病毒 RNA。酒精性胰腺炎组和酗酒对照组各抗体滴度阳性率分别是: IgM 13%(5/40) 比 10%(4/40), $P=0.723$; IgG 38%(15/40) 比 48%(19/40), $P=0.366$; IgA 63%(25/40) 比 83%(33/40), $P=0.045$, 两组患者的抗体滴度均为高度阳性。酒精性胰腺炎患者中有 10 例(25%) 患有重症胰腺炎, 2 例(5%) 需要重症特别护理; 平均住院时间为 7 d(3 ~ 47 d)。急性胰腺炎的严重程度和患者住院时间的长短与各抗体滴度无相关关系。有 5 例患者胰腺活检样本检测肠道病毒为阳性, 其中对照组 3 例(8%), 实验组 2 例(5%), $P=0.64$ 。根据以上结果研究人员认为: 与酗酒者相比, 酒精性胰腺炎患者中的肠道病菌感染发生率没有增高。可以初步断定, 酒精性胰腺炎和肠道病菌感染没有明显的关系。

王欢, 胡森, 编译自《World J Gastroenterol》, 2013, 19(24): 3819-3823