

早期肌钙蛋白 I 水平对重症中暑患者预后的临床意义

唐云¹ 袁冬¹ 顾体军² 张合² 沈婉林² 刘福菁²

¹常州市金坛第一人民医院重症医学科,江苏金坛 213200; ²南京医科大学附属常州第二人民医院急诊科,江苏常州 213000

通信作者:刘福菁,Email:liufujingmd@126.com

【摘要】 目的 探讨早期肌钙蛋白 I(TnI)在重症中暑患者预后中的临床意义。**方法** 回顾性分析 2013 年 6 月至 2022 年 9 月南京医科大学附属常州第二人民医院重症监护病房(ICU)131 例重症中暑患者(研究数据集)和常州市金坛第一人民医院 ICU 67 例重症中暑患者(验证数据集)的临床资料,根据 30 d 结局分别将患者分为生存组和死亡组。收集患者进入急诊室后 24 h 内 TnI。Cox 回归分析重症中暑患者死亡的风险因素。Spearman 相关性检验分析 TnI 与心率和外周收缩压的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 TnI 对重症中暑患者死亡的预测价值。决策曲线分析(DCA)评估 TnI 预测时的临床净获益率。以 TnI 临界值分组, Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 30 d 累积生存率。敏感性分析包括采用修正 Possion 回归、E 值以及绘制亚组森林图评估 TnI 在不同人群的死亡风险。外部数据集验证 TnI 对重症中暑患者死亡的预测价值。**结果** 死亡组患者 TnI 明显高于生存组 [$\mu\text{g/L}$: 0.623 (0.196, 1.510) 比 0.084 (0.019, 0.285), $P < 0.01$]。校正混杂因素后的多因素 Cox 回归分析显示, TnI 为患者死亡的独立危险因素[风险比(HR)=1.885, 95% 可信区间(95%CI)为 1.528~2.325, $P < 0.001$]。Spearman 分析显示 TnI 与心率存在正相关性($r=0.537$, $P < 0.001$),与外周收缩压存在负相关性($r=-0.611$, $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, TnI 预测预后的曲线下面积(0.817)优于急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II, 0.756)。DCA 曲线分析显示, TnI 临床净获益率范围(6.21%~20.00%)高于 APACHE II 评分(5.14%~20.00%)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,低风险组(TnI ≤ 0.106)患者 30 d 累积生存率明显优于高风险组患者(TnI > 0.106 ; Log-Rank 检验: $\chi^2=17.350$, $P < 0.001$)。校正混杂因素的修正 Possion 回归显示, TnI 仍然为重症中暑患者死亡的独立危险因素[相对危险度(RR)=1.425, 95%CI 为 1.284~1.583, $P < 0.001$]。E 值为 2.215。亚组森林图显示, TnI 在男性及 ≤ 60 岁的患者中为明显的风险因素(男性: HR=1.731, 95%CI 为 1.402~2.138, $P < 0.001$; ≤ 60 岁: HR=1.651, 95%CI 为 1.362~2.012, $P < 0.001$)。在验证数据集中, ROC 曲线分析显示 TnI 预测重症中暑患者预后的曲线下面积(0.836)仍高于 APACHE II 评分(0.763)。**结论** 早期 TnI 增高是重症中暑患者死亡的高危因素,对患者死亡具有良好的预测效能。

【关键词】 重症中暑; 肌钙蛋白 I; 预后

基金项目: 江苏省常州市科技计划项目(CJ20210002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221028-00948

Clinical significance of early troponin I levels on the prognosis of patients with severe heat stroke

Tang Yun¹, Yuan Dong¹, Gu Tijing², Zhang He², Shen Wanlin², Liu Fuming²

¹Department of Critical Care Medicine, Jintan First People's Hospital of Changzhou, Jintan 213200, Jiangsu, China;

²Department of Emergency, the Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China

Corresponding author: Liu Fuming, Email: liufujingmd@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of early troponin I (TnI) level in the prognosis of severe heat stroke. **Methods** Clinical data of 131 patients with severe heat stroke in the intensive care unit (ICU) of the Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University (study dataset) and ICU 67 patients with severe heat stroke in Jintan First People's Hospital of Changzhou (validation dataset) were retrospectively analyzed from June 2013 to September 2022. The patients were divided into survival group and death group according to 30-day outcomes. TnI was collected within 24 hours after admission to the emergency department. Cox regression analysis was performed to analyze the risk factors of severe heat stroke death. Spearman correlation test was used to analyze the correlation between TnI and heart rate, and peripheral systolic blood pressure. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of TnI for death in patients with severe heat stroke. Decision curve analysis (DCA) was conducted to assess the clinical net benefit rate of TnI prediction. Grouping by TnI cut-off value, Kaplan-Meier survival curve was used to analyze 30-day cumulative survival. Sensitivity analysis included modified Possion regression, E-value, and subgroup forest map was used to evaluate the mortality risk of TnI in different populations. External dataset was used to verify the predictive value of TnI. **Results** The death group had significantly higher TnI compared to the survival group [$\mu\text{g/L}$: 0.623 (0.196, 1.510) vs. 0.084 (0.019, 0.285), $P < 0.01$]. Multivariate

Cox regression analysis after adjusting for confounding factors showed that TnI was an independent risk factor for death [hazard ratio (HR) = 1.885, 95% confidence interval (95%CI) was 1.528–2.325, $P < 0.001$]. Spearman correlation test showed that TnI was positively correlated with heart rate ($r = 0.537$, $P < 0.001$) and negatively correlated with peripheral systolic blood pressure ($r = -0.611$, $P < 0.001$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of the TnI (0.817) was better than that of the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II, 0.756). The DCA curve showed that the range of clinical net benefit rate of TnI (6.21%–20.00%) was higher than that of APACHE II score (5.14%–20.00%). Kaplan-Meier survival curve showed that patients in the low-risk group (TnI ≤ 0.106) had a significantly higher 30-day survival rate than that in the high-risk group (TnI > 0.106) group (Log-Rank test: $\chi^2 = 17.350$, $P < 0.001$). Modified Poisson regression with adjustment for confounding factors showed that TnI was still an independent risk factor for death in patients with severe heat stroke [relative risk (RR) = 1.425, 95%CI was 1.284–1.583, $P < 0.001$]. The E-value was 2.215. The subgroup forest plot showed that the risk factors of TnI were obvious in male patients and patients ≤ 60 years old (male: HR = 1.731, 95%CI was 1.402–2.138, $P < 0.001$; ≤ 60 years old: HR = 1.651, 95%CI was 1.362–2.012, $P < 0.001$). In the validation dataset, ROC curve analysis showed that the AUC (0.836) of TnI predicting the prognosis of severe heat stroke was still higher than the APACHE II score (0.763). **Conclusion** Early elevation of TnI is a high-risk factor for death in patients with severe heat stroke, and it has a good predictive value for death.

【Key words】 Heat stroke; Troponin I; Prognosis

Fund program: Scientific and Technological Research Plan Project in Changzhou (CJ20210002)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20221028-00948

重症中暑(即热射病)是机体在高温高湿环境下和(或)剧烈运动后出现体内核心温度升高,中枢神经系统异常表现,进而进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和(或)严重凝血功能障碍或弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[1]。随着全球气温逐渐升高,重症中暑发生率也逐年升高^[2]。重症监护病房(intensive care unit, ICU)重症中暑患者病死率甚至高达 63.2%^[3],高病死率可能与重症中暑导致的多器官功能衰竭有关^[4]。我国重症中暑定义强调了肝肾、胃肠、凝血、呼吸循环及横纹肌等器官功能障碍在重症中暑中的意义,这在以往的研究中也已被证实^[5-8],然而早期心肌损伤相关指标在重症中暑患者临床预后中的意义不详。本研究通过肌钙蛋白水平,探讨心肌损伤在重症中暑患者死亡中的风险因素及临床预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性分析研究,选择 2013 年 6 月至 2022 年 9 月南京医科大学附属常州第二人民医院 ICU 住院的 131 例重症中暑患者为研究数据集,根据 30 d 生存结局分为生存组(106 例)和死亡组(25 例)。选择 2013 年 6 月至 2022 年 9 月常州市金坛第一人民医院 ICU 住院的 67 例重症中暑患者为验证数据集,根据 30 d 生存结局分为生存组(55 例)和死亡组(12 例)。

1.1.1 纳入标准:年龄 >18 周岁且符合《中国热射病诊断与治疗专家共识》中的重症中暑诊断标准^[1],即暴露于高温(高湿)环境和(或)剧烈运动一定时间后,新出现下列临床表现中的任意一条,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,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS) ≤ 14 分];②核心温度 $\geq 40^\circ\text{C}$;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 DIC。

1.1.2 排除标准:存在影响患者生存的器官功能障碍;临床资料缺失患者。

1.2 伦理学:本研究为回顾性分析,符合免除知情同意书条件,且不涉及人体干预,通过南京医科大学附属常州市第二人民医院伦理委员会(审批号:2022-KY020-01)和常州市金坛第一人民医院伦理委员会(审批号:2022-KY-009)审批。

1.3 研究方法:收集患者性别、年龄、基础疾病〔包括高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)],入院后出现的并发症(包括肺炎、心房颤动),使用机械通气和血管活性药物情况。根据患者入院后血液学参数计算急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。收集患者进入急诊室后的生命体征(呼吸频率、心率、体温、外周收缩压),入急诊室后 24 h 内的肌钙蛋白 I(troponin I, TnI)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 26.0 和 R 4.1 软件进行统计分析。正态分布的连续性资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;非正态分布的连续性资料以中位数(四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,组间比较用非参数 Mann-Whitney U 检验。定性资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 精确检验。单因素 Cox 回归

分析重症中暑患者死亡的风险因素,将 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归分析。相关性分析采用 Spearman 相关性检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估 TnI 对重症中暑患者死亡的预测价值。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估 TnI 预测的临床净获益率。采用 Kaplan-Meier 法进行生存曲线分析,以 Log-Rank 法检验两组患者生存率差异性。敏感性分析包括:①修正 Possion 回归拟合 TnI 对重症中暑的死亡风险;②报告 E 值进行敏感性分析;③绘制亚组森林图评估 TnI 的不同人群风险因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料(表 1):两组患者年龄、性别、高血压、糖尿病、COPD、冠心病、肺炎、心房颤动、抽搐、昏迷等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。死亡组机械通气使用率、血管活性药物使用率、TnI、BNP、APACHE II 评分、呼吸频率、心率等显著高于生存组,外周收缩压低于生存组(均 $P<0.05$)。

2.2 重症中暑患者死亡风险因素的 Cox 回归分析(表 2):单因素 Cox 回归分析显示呼吸频率、心率、TnI、BNP、APACHE II 评分为重症中暑患者死亡的风险因素,外周收缩压为重症中暑患者死亡的保护因素,在校正混杂因素后这些变量仍然有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 TnI 与心率、外周收缩压的相关性(图 1):Spearman 相关性分析显示, TnI 与心率呈显著正相关($r=0.537$, $P<0.001$),而与外周收缩压呈显著负相关($r=-0.611$, $P<0.001$)。

表 2 重症中暑患者死亡风险因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
呼吸频率	1.059	1.012 ~ 1.108	0.013	1.071	1.020 ~ 1.124	0.005
心率	1.025	1.006 ~ 1.045	0.010	1.027	1.007 ~ 1.048	0.009
外周收缩压	0.969	0.946 ~ 0.992	0.009	0.956	0.929 ~ 0.984	0.002
TnI	1.679	1.398 ~ 2.018	<0.001	1.885	1.528 ~ 2.325	<0.001
BNP	1.000	1.000 ~ 1.000	0.022	1.000	1.000 ~ 1.000	0.030
APACHE II	1.106	1.055 ~ 1.160	<0.001	1.101	1.048 ~ 1.157	<0.001

注: TnI 为肌钙蛋白 I, BNP 为脑钠肽, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间; 多因素 Cox 回归分析校正了性别、年龄、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病等混杂因素

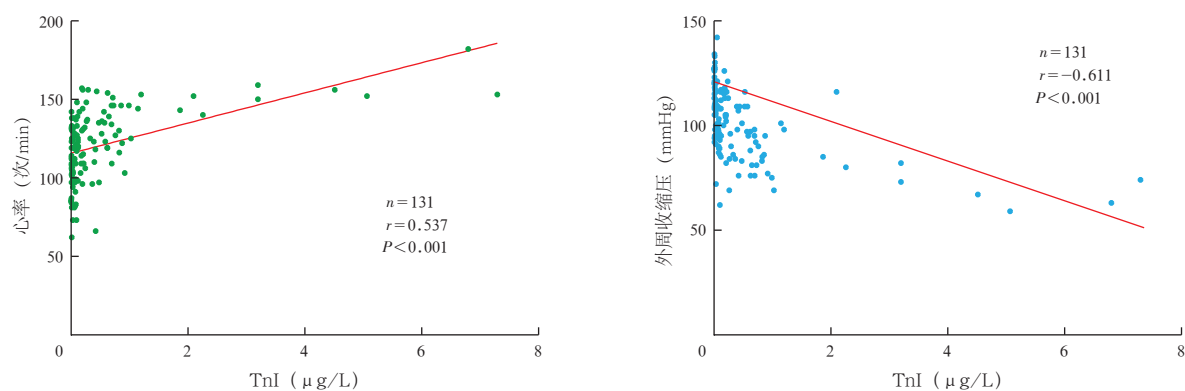
2.4 ROC 曲线及 DCA 分析死亡风险因素对重症中暑预后的预测价值(表 3; 图 2):ROC 曲线分析结果显示, TnI 的曲线下面积最大(0.817),其预测价值优于 APACHE II 评分。DCA 曲线显示, TnI 临床净获益率范围(6.21% ~ 20.00%)高于 APACHE II 评分(5.14% ~ 20.00%)。说明 TnI 对重症中暑患者预后的预测效能大于 APACHE II 评分,且用 TnI 指导预后对患者风险分层评估治疗的净获益率更高。

2.5 以 TnI 临界值分组的生存分析:ROC 曲线分析显示 TnI 对重症中暑患者预后具有很好的预测价值,临界值为 0.106。根据临界值分组,高于临界值定义为高风险组,低于临界值定义为低风险组。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,低风险组患者 30 d 累积生存率明显高于高风险组患者($P<0.01$;图 3)。此外,高风险组患者心率更快,外周收缩压更低,发生心律失常($P>0.05$)和使用血管活性药物的比例更高($P<0.01$;表 4)。

表 1 不同 30 d 预后两组重症中暑患者一般基线资料及临床血液参数比较

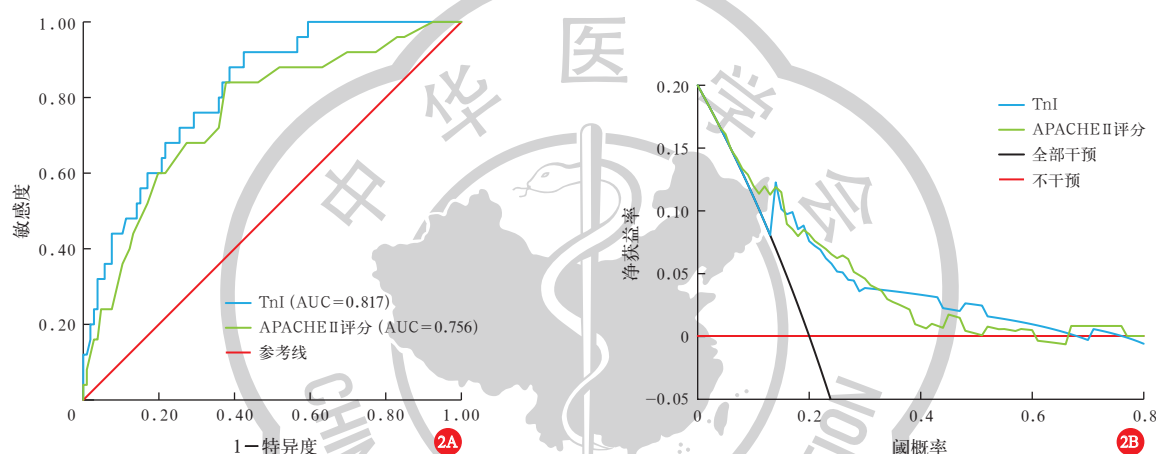
指标	生存组 (n=106)	死亡组 (n=25)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	指标	生存组 (n=106)	死亡组 (n=25)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	65(61.3)	16(64.0)	0.062	0.804	机械通气[例(%)]	26(24.5)	23(92.0)	39.332	<0.001
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.32 ± 13.2	55.8 ± 10.3	1.029	0.305	血管活性药物 [例(%)]	29(27.4)	18(72.0)	17.523	<0.001
最高体温[℃, $M(Q_L, Q_U)$]	40.5 (39.6, 41.5)	41.0 (40.2, 42.0)	1.634	0.102	呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	23.9 ± 8.4	28.3 ± 7.2	-2.436	0.016
基础疾病[例(%)]					心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	118.1 ± 22.7	130.4 ± 17.2	-2.524	0.013
高血压	25(23.6)	6(24.0)	0.002	0.965	外周收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	103.0 ± 16.3	94.2 ± 18.8	2.336	0.021
糖尿病	11(10.4)	2(8.0)	Fisher	1.000	TnI [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.084 (0.019, 0.285)	0.623 (0.196, 1.510)	4.917	<0.001
COPD	5(4.7)	2(8.0)	Fisher	0.618	BNP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	341 (140, 1 256)	912 (224, 10 404)	2.164	0.030
冠心病	7(6.6)	3(12.0)	Fisher	0.402	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	17(13, 22)	26(19, 30)	3.985	<0.001
并发症[例(%)]									
肺炎	47(44.3)	10(40.0)	0.155	0.694					
心房颤动	24(22.6)	7(28.0)	0.322	0.571					
抽搐	36(34.0)	8(32.0)	0.035	0.852					
昏迷	92(86.8)	22(88.0)	Fisher	1.000					

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, TnI 为肌钙蛋白 I, BNP 为脑钠肽, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II; 1 mmHg \approx 0.133 kPa



注: TnI 为肌钙蛋白 I; 1 mmHg \approx 0.133 kPa

图 1 重症中暑患者 TnI 与心率、外周收缩压的相关性



注: A 为受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), TnI 为肌钙蛋白 I, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II;
B 为决策曲线分析 (DCA), AUC 为受试者工作特征曲线下面积

图 2 死亡风险因素对重症中暑患者预后的预测价值

表 3 重症中暑患者死亡风险因素对预后的预测价值

变量	AUC	95%CI	敏感度	特异度	NPV	PPV	临界值
呼吸频率	0.666	0.559 ~ 0.773	0.920	0.425	0.957	0.274	21.5
心率	0.651	0.550 ~ 0.751	0.960	0.406	0.977	0.276	110.5
外周收缩压	0.653	0.534 ~ 0.772	0.920	0.387	0.953	0.261	109.5
TnI	0.817	0.734 ~ 0.900	0.920	0.576	0.968	0.338	0.106
BNP	0.639	0.513 ~ 0.766	0.520	0.726	0.865	0.310	905.8
APACHE II	0.756	0.650 ~ 0.863	0.840	0.623	0.943	0.344	18.5

注: TnI 为肌钙蛋白 I, BNP 为脑钠肽, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间, NPV 为阴性预测值, PPV 为阳性预测值

表 4 以 TnI 临界值分组后重症中暑患者临床指标比较

指标	低风险组 (n=63)	高风险组 (n=68)	χ^2/t 值	P 值
死亡 [例 (%)]	3 (4.8)	22 (33.4)	16.122	<0.001
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	109.73 \pm 18.88	130.73 \pm 20.33	-6.117	<0.001
外周收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	108.25 \pm 15.29	94.70 \pm 16.25	4.910	<0.001
心房颤动 [例 (%)]	11 (17.5)	20 (29.4)	2.906	0.088
血管活性药物 [例 (%)]	15 (23.8)	32 (47.1)	8.418	0.004

注: 低风险组为肌钙蛋白 I (TnI) \leq 0.106, 高风险组 TnI $>$ 0.106;
1 mmHg \approx 0.133 kPa

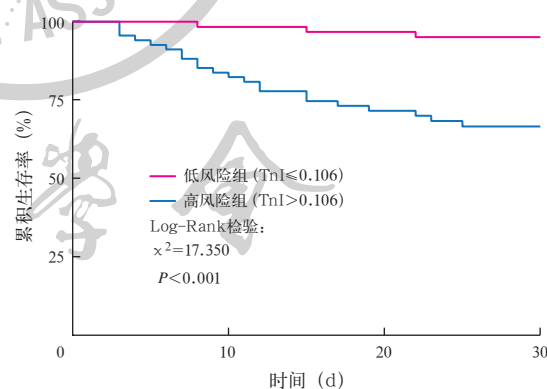
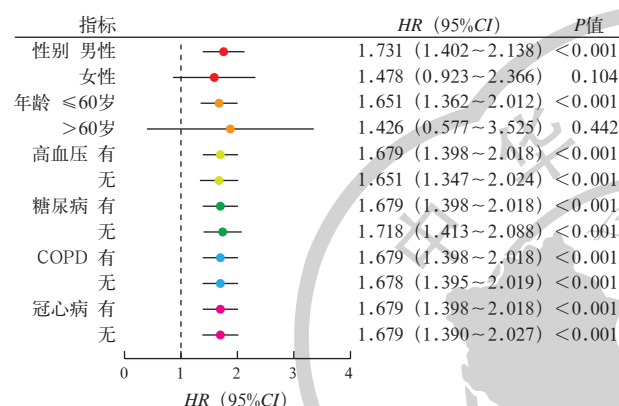


图 3 以肌钙蛋白 I (TnI) 临界值分组的重症中暑患者 30 d Kaplan-Meier 生存曲线

2.6 敏感性分析: ① 采用修正 Poisson 回归重新拟合 TnI 的死亡风险。校正混杂因素的修正 Poisson 回归显示, TnI 仍然是重症中暑患者死亡的风险因素 [相对危险度 (relative risk, RR) = 1.425, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 1.284 ~ 1.583, $P < 0.001$]。② 考虑存在未知的混杂因素影响结果的可靠性, 报告 E 值评估 TnI 的结果稳定性。TnI 的

E 值为 2.215, 结合本研究结果 TnI 的 HR 值为 1.679, 说明当存在未测量混杂因素时, 这些未测量的混杂因素与本研究的暴露因素和死亡事件的 HR 值需要达到 2.215 时, 才能完全解释本研究结果 HR 值。

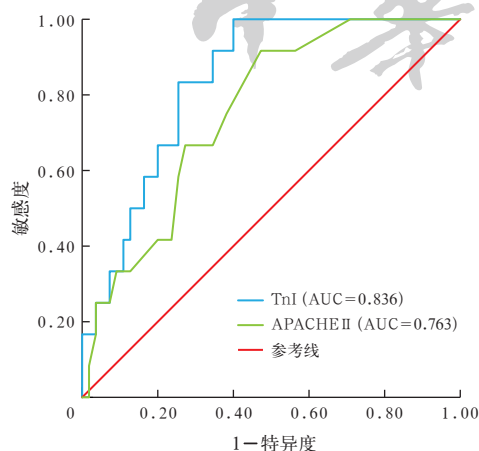
③ 亚组分析。本研究数据中部分人群有慢性疾病史, 在排除这些基础疾病后重新将 TnI 纳入 Cox 回归分析, 结果显示 TnI 依然是重症中暑患者死亡的风险因素, 说明本研究结果可靠稳定。同时亚组森林图显示, TnI 在不同年龄和不同性别间存在明显的区别 (图 4)。



注: TnI 为肌钙蛋白 I, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 不同亚组重症中暑患者 TnI 对预后影响的森林图

2.7 外部数据集验证 (图 5): 研究数据集中显示 TnI 预测预后的 AUC 优于 APACHE II 评分, 为使结果可靠稳定及具有外推性, 采用外部数据集验证。结果显示, 在验证数据集中, TnI 的 AUC (0.836) 仍优于 APACHE II 评分 (0.763), 与研究数据集的结果一致, 说明本研究结果可靠稳定, 且具有外推性。



注: TnI 为肌钙蛋白 I, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 5 外部数据集中 TnI 和 APACHE II 评分预测重症中暑患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

本研究显示, 早期 TnI、APACHE II 评分是重症中暑患者死亡的独立危险因素, ROC 曲线分析显示 TnI 对重症中暑预后的预测价值优于 APACHE II 评分, 敏感性分析及在外部数据集中验证后发现结果可靠稳定。

重症中暑常合并多个器官功能障碍, 这增加了患者的死亡风险^[9]。TnI 在心肌损伤时被释放到血清中, 是心肌损伤的特异生物标志物之一。在重症中暑早期可见不同程度的心肌坏死标志物升高^[10]。既往有研究表明, TnI 升高是重症中暑的独立死亡风险因素^[11], 并且重症中暑在进展恶化过程中出现心肌损伤将使死亡风险明显增加^[12]。刘庆鱼和李春盛^[13]研究发现, 肌红蛋白在重症中暑患者中明显升高, 提示存在心肌损伤。这些研究虽然并未深入探讨 TnI 与重症中暑死亡的相关性, 但表明心肌损伤是重症中暑的病理生理特征之一, 然而其具体分子机制仍有待进一步阐明。可能存在以下原因: 第一, 高热直接导致心肌细胞坏死损伤。有研究表明高热时会激活心肌细胞表达热休克蛋白, 这对保护心肌细胞免受高热损伤至关重要, 然而在更高温度以及更长时间诱导的重症中暑小鼠中热休克蛋白是下降的, 这诱导了心肌细胞坏死损伤^[14]。本研究显示, 重症中暑死亡组 TnI 明显高于生存组, 说明死亡患者心肌损伤程度明显重于存活患者。第二, 高热刺激导致心率增快加重心肌细胞负担。既往研究表明心率增快是重症中暑的死亡风险^[15], 而本研究也发现 TnI 与心率存在正相关性, 且高于 TnI 临界值的患者心率明显更快。这些结果说明高热刺激下心率增快加重了心肌细胞损伤。第三, 重症中暑患者存在脱水导致有效血容量不足引起的低灌注损伤。本研究显示, 重症中暑死亡组外周收缩压明显低于生存组, 并且死亡组血管活性药物使用率明显高于生存组。这说明重症中暑死亡患者中存在更明显的低灌注, 心肌细胞在低灌注状态下缺血坏死。相关性分析表明, TnI 与外周收缩压存在负相关性, 且 TnI 高风险患者的外周收缩压更低, 这也说明低灌注诱导心肌细胞损伤。当重症中暑患者发生心肌损伤后, 临床上可表现出心律失常以及难以纠正的心源性休克。本研究显示, 当以 TnI 临界值分组后, 高风险患者的血压更低, 且休克和心房颤动更常见; Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高风险组患者 30 d 累积生存率更低, 说明心肌损伤导致了更严重的休

克及心律失常,这直接增加了死亡风险。本研究中 ROC 曲线分析显示, TnI 对重症中暑患者预后具有良好的预测效能,同时验证数据集中也保持了很好的一致性,说明心肌损伤与重症中暑预后密切相关。

目前并无特异性评分工具预测重症中暑的预后,临床上大多采用 APACHE II 评分评估病情严重程度。APACHE II 评分是 ICU 经典的病情严重程度评分,但有研究者指出其对重症中暑的评估有局限性^[16]。这可能是由于大部分送往医院就诊的重症中暑患者存在昏迷, APACHE II 评分可能放大了 GCS 评分的作用;同时,重症中暑往往伴有心肌损伤及横纹肌溶解,而 APACHE II 评分并不包括这些因素^[17]。另外,在亚组森林图中排除基础疾病后发现 TnI 的 HR 值波动不大,说明这些基础疾病对疾病的影响较小。其原因可能为伴有严重慢性疾病的患者无法在户外劳作,而在户外劳作的人群即使伴有慢性疾病也多处于稳定期且是轻微的。因此, APACHE II 评分对重症中暑预测时慢性健康状况评分部分也处于失效状态。APACHE II 评分预测重症中暑预后可能存在一些偏差。本研究显示, APACHE II 评分对重症中暑患者预后的预测效能低于 TnI,在验证数据集中尤其明显。

本研究在使用修正 Possion 回归拟合后, TnI 对重症中暑患者的死亡风险比值估计更保守,同时在排除基础疾病后重新用 Cox 回归拟合分析,结果显示 TnI 依然是重症中暑患者死亡的风险因素,这些结果说明本研究结果可靠稳定。既往对重症中暑的研究人群大多集中在年轻男性运动员身上,而本研究针对人群为农民及户外工作者,这些人群包括女性以及不同年龄段。然而在亚组分析中观察到 TnI 在不同性别和年龄人群中有明显差异。重症中暑导致的心肌损伤严重程度可能与患者在户外的劳动强度有关,我们推测可能原因是这些更年轻的男性患者在户外从事了更高强度的劳动,从而导致了更明显的心肌损伤。

本研究虽然有外部数据集验证结果稳定性,但仍存在一些局限性。首先,本研究为回顾性分析,样本量不大,虽然报告了 E 值评估未测量混杂因素的影响^[18],但仍可能存在偏倚。其次,由于患者在户外高热环境暴露时间不详,且最高体温无法明确,个体劳作强度不一,这些因素会直接影响结局。我们期待在未来有更多的研究阐明重症中暑的病理生理特征。

综上所述,早期 TnI 是重症中暑患者死亡的独立危险因素,对重症中暑患者预后具有良好的预测效能,外部数据集验证显示具有外推性,提示 TnI 可用于重症中暑的预后预测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全军热射病防治专家组, 全军重症医学专业委员会. 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. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.03.01.
- [2] Kaewput W, Thongprayoon C, Petnak T, et al. Inpatient burden and mortality of heatstroke in the United States [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75 (4): e13837. DOI: 10.1111/ijcp.13837.
- [3] Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heatstroke [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8 (1): 8. DOI: 10.1038/s41572-021-00334-6.
- [4] 杨萌萌, 张宇, 赵妍, 等. 热射病致多器官功能障碍综合征的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.020.
- [5] Xing L, Liu SY, Mao HD, et al. The prognostic value of routine coagulation tests for patients with heat stroke [J]. Am J Emerg Med, 2021, 44: 366-372. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.062.
- [6] Wu M, Wang CL, Zhong L, et al. Serum myoglobin as predictor of acute kidney injury and 90-day mortality in patients with rhabdomyolysis after exertional heatstroke: an over 10-year intensive care survey [J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39 (1): 446-454. DOI: 10.1080/02656736.2022.2046183.
- [7] Ji JJ, Gao JH, Wang CL, et al. Characteristics and outcome of exertional heatstroke patients complicated by acute hepatic injury: a cohort study [J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9 (5): 655-660. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00084.
- [8] 黄翠兰, 黄定兴, 杨春丽. 参附注射液干预对热射病大鼠肠道免疫凝血及肝肾功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (4): 435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.011.
- [9] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (25): 2449-2459. DOI: 10.1056/NEJMr1810762.
- [10] Wei DY, Gu TJ, Yi CH, et al. A nomogram for predicting patients with severe heatstroke [J]. Shock, 2022, 58 (2): 95-102. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001962.
- [11] 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, 30 (11): 1290-1299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.002.
- [12] Zhong L, Ji JJ, Wang CL, et al. Clinical characteristics and risk factors of male exertional heatstroke in patients with myocardial injury: an over 10-year retrospective cohort study [J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38 (1): 970-975. DOI: 10.1080/02656736.2021.1941312.
- [13] 刘庆鱼, 李春盛. 肌红蛋白和 D-二聚体对重症中暑的诊断意义: 附 38 例重症中暑患者的临床资料分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (5): 594-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.014.
- [14] Hsu SF, Chao CM, Chang CP, et al. Heat shock protein 72 may improve hypotension by increasing cardiac mechanical efficiency and arterial elastance in heatstroke rats [J]. Int J Cardiol, 2016, 219: 63-69. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.004.
- [15] Zhong L, Wu M, Liu ZY, et al. Risk factors for the 90-day prognosis of severe heat stroke: a case-control study [J]. Shock, 2021, 55 (1): 61-66. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001589.
- [16] Li P, Yang L, Liu R, et al. The value of the exertional heat stroke score for the prognosis of patients with exertional heat stroke [J]. Am J Emerg Med, 2021, 50: 352-355. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.08.036.
- [17] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13 (10): 818-829.
- [18] 方晗语, 张洪春, 洪政, 等. 敏感性分析的 E 值应用进展及解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22 (8): 988-992. DOI: 10.7507/1672-2531.202202006.

(收稿日期: 2022-10-28)
(责任编辑: 保健媛 张耘菲)