

热射病患者血清乳酸水平与弥散性血管内凝血的关系

刘福菁¹ 闵叶平² 张玲玲³ 王光尧⁴

¹南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)急诊内科,常州 213000; ²南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)检验科,常州 213000; ³南通市第一人民医院重症医学科,南通 226000; ⁴南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)胃肠外科,常州 213000
通信作者:王光尧, Email: wgy13002@126.com

【摘要】 目的 探讨热射病患者血清乳酸水平与弥散性血管内凝血(DIC)的关系,构建并验证基于乳酸的 DIC 发生风险的预测模型。**方法** 采用多中心回顾性队列研究方法,收集 2015 年 7 月至 2025 年 10 月常州市第二人民医院和南通市第一人民医院收治的热射病患者的临床资料,包括一般人口学信息、基础疾病、疾病类型、神经系统症状、入院生命体征、治疗措施、住院时间以及入院 24 h 内血常规、肝功能和凝血常规指标。根据急诊和(或)住院期间是否发生 DIC 将患者分为发生 DIC 组和未发生 DIC 组。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归筛选与 DIC 发生相关的重要变量;采用 Logistic 回归和限制性立方样条(RCS)分析乳酸水平与 DIC 发生的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估乳酸水平对 DIC 发生的预测效能;利用中介效应分析探讨乳酸水平在体温与 DIC 之间的中介作用;采用亚组分析评估不同亚组人群中乳酸与 DIC 的关联强度并绘制森林图。构建基于乳酸的 DIC 发生风险的列线图预测模型,采用 ROC 曲线评估其预测效能,采用临床决策分析(DCA)评估其临床净获益率,采用校准曲线检验模型的准确度;使用留组交叉验证法(LGOCV)对预测模型进行内部验证,曲线下面积(AUC)作为评价指标。**结果** 最终纳入 305 例热射病患者,其中发生 DIC 组 69 例,未发生 DIC 组 236 例。LASSO 回归分析显示,精简模型后乳酸、体温、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和 D-二聚体是热射病患者发生 DIC 的重要变量;Logistic 回归分析显示,乳酸水平是热射病患者发生 DIC 的独立关联因素,且在校正混杂因素后仍显著相关[优势比(OR)=1.815, 95% 置信区间(95%CI)为 1.494~2.203, $P<0.001$];RCS 分析显示,乳酸水平升高与热射病患者 DIC 发生风险呈显著正向关联(总体 P 值 <0.001),且呈线性剂量-反应关系(非线性 P 值=0.064);ROC 曲线显示,乳酸水平对热射病患者发生 DIC 具有较好的预测效能[AUC=0.807(95%CI 为 0.752~0.862)],最佳截断值为 3.65 mmol/L,敏感度为 76.8%,特异度为 73.7%。乳酸作为中介变量在体温和 DIC 之间具有中介效应,中介效应比例为 16.29%($P<0.001$)。亚组分析森林图显示,不同疾病类型、性别、年龄、体温、气管插管、血管活性药物等亚组热射病患者中乳酸水平与 DIC 均存在显著独立正向关联(均 $P<0.05$),所有亚组间的交互作用均无统计学意义(交互 P 值均 >0.05)。基于乳酸构建的 DIC 预测模型表现出优秀的预测效能[AUC=0.901(95%CI 为 0.860~0.941)],敏感度为 85.6%,特异度为 81.6%;DCA 曲线显示,该模型预测 DIC 时的临床净获益率明显高于乳酸水平;校准曲线显示,该模型的预测发生率与实际发生率高度接近;LGOCV 验证显示,该模型仍有优秀的预测效能[AUC=0.887(95%CI 为 0.868~0.907)],敏感度为 92.9%,特异度为 76.5%。**结论** 血清乳酸水平升高与热射病患者的 DIC 发生风险显著相关,基于乳酸建立的预测模型能很好地预测热射病患者的 DIC 发生风险。

【关键词】 热射病;弥散性血管内凝血;乳酸;预测模型

基金项目:常州市卫健委科技项目(QN202412)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260411-00177

Correlation between serum lactate levels and disseminated intravascular coagulation in patients with heat stroke

Liu Fuying¹, Min Yeping², Zhang Lingling³, Wang Guangyao⁴

¹Department of Emergency, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Changzhou NO.2 People's Hospital), Changzhou 213000, China; ²Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Changzhou NO.2 People's Hospital), Changzhou 213000, China; ³Department of Intensive Care Medicine, Nantong First People's Hospital, Nantong 226000, China; ⁴Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Changzhou NO.2 People's Hospital), Changzhou 213000, China

Corresponding author: Wang Guangyao, Email: wgy13002@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum lactate level and disseminated intravascular coagulation (DIC) in patients with heat stroke, and to construct and validate a lactate-based predictive model for the risk of DIC occurrence. **Methods** A multicenter retrospective cohort study was conducted. Clinical data of patients with heat stroke admitted to Changzhou NO.2 People's Hospital and Nantong First People's Hospital from

July 2015 to October 2025 were collected, including general demographic information, underlying diseases, disease type, neurological symptoms, admission vital signs, treatment measures, length of hospital stay, and routine blood tests, liver and kidney function, and coagulation parameters within 24 hours of admission. Patients were divided into DIC and non-DIC groups according to whether DIC occurred during emergency stay and/or hospitalization. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was used to screen important variables associated with DIC occurrence. Logistic regression and restricted cubic spline (RCS) analysis were used to examine the relationship between lactate level and DIC. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to assess the predictive performance of lactate level for DIC. Mediation analysis was performed to explore the mediating role of lactate level between body temperature and DIC. Subgroup analyses were conducted to evaluate the strength of the association between lactate and DIC across different subgroups, with results presented in a forest plot. A nomogram prediction model for DIC risk based on lactate was constructed; its predictive performance was evaluated by ROC curve, clinical decision analysis (DCA) was used to evaluate the clinical net benefit rate, and calibration curve was used to assess model accuracy. Leave-group cross-validation (LGOCV) was used for internal validation, with the area under the curve (AUC) used as the evaluation metric. **Results** A total of 305 patients with heat stroke were finally enrolled, including 69 in the DIC group and 236 in the non-DIC group. LASSO regression showed that after model simplification, lactate, body temperature, white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), and D-dimer were important variables associated with DIC occurrence in heat stroke patients. Logistic regression analysis demonstrated that lactate level was an independently associated factor for DIC, and the association remained significant after adjustment for confounders [odds ratio (OR)=1.815, 95% confidence interval (95%CI) was 1.494–2.203, $P<0.001$]. RCS analysis revealed that elevated lactate levels were significantly and positively associated with the risk of DIC in patients with heatstroke (overall $P<0.001$), exhibiting a linear dose-response relationship (nonlinearity $P=0.064$). ROC curve showed that lactate level had good predictive performance for DIC [AUC=0.807 (95%CI was 0.752–0.862)], with an optimal cutoff value of 3.65 mmol/L, sensitivity of 76.8%, and specificity of 73.7%. Mediation analysis indicated lactate mediated the relationship between body temperature and DIC, with a mediation proportion of 16.29% ($P<0.001$). Subgroup analysis forest plot revealed significant independent positive associations between lactate level and DIC across various subgroups stratified by disease type, sex, age, body temperature, tracheal intubation, and vasoactive drug use (all $P<0.05$), with no significant interactions among subgroups (all interaction $P>0.05$). The lactate-based prediction model showed excellent predictive performance [AUC=0.901 (95%CI was 0.860–0.941)], with sensitivity of 85.6% and specificity of 81.6%. DCA showed that the model provided a higher net clinical benefit than lactate level alone. Calibration curve demonstrated that the predicted probabilities closely matched actual observed probabilities. LGOCV validation confirmed that the model maintained excellent predictive performance [AUC=0.887 (95%CI was 0.868–0.907)], with sensitivity of 92.9% and specificity of 76.5%. **Conclusions** Elevated serum lactate level is significantly associated with increased risk of DIC in patients with heat stroke. The lactate-based prediction model can effectively predict the risk of DIC occurrence in these patients.

【Key words】 Severe heatstroke; Disseminated intravascular coagulation; Lactate; Predictive model

Fund program: Science and Technology Project of Changzhou Health Commission (QN202412)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260411-00177

热射病是急诊室夏季常见的疾病之一。随着全球平均气温逐年升高,热射病发病率也逐渐升高^[1]。多器官功能障碍是热射病患者死亡的主要原因之一,其中弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是严重并发症之一,常导致患者病情恶化,增加死亡风险^[2-3]。然而目前对热射病患者发生 DIC 的风险因素仍不明确,导致临床预防 DIC 发生的难度增加。Yang 等^[4]研究发现,乳酸可通过促进胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)磷酸化诱导脓毒症血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin)降解促进血管内皮损伤,提示乳酸可能直接损伤血管内皮细胞,导致 DIC 发生。然而,目前鲜见探讨热射病患者血清乳酸水平与 DIC 关系的临床研究。基于此,本研究旨在阐明热射病患者血清乳酸水平与 DIC 的关系,并基于乳酸水平建立 DIC 发生的预测模型,以便临床医师早期识别 DIC 的发生风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用多中心回顾性队列研究方法,主要研究中心为常州市第二人民医院,次要研究中心为南通市第一人民医院。回顾性收集 2015 年 7 月至 2025 年 10 月两家医院收治的经典型热射病和劳力型热射病患者的临床资料。

1.1.1 诊断标准:热射病诊断采用《中国热射病诊断与治疗指南(2025 版)》^[5]诊断标准,即患者暴露于高温和(或)高湿环境后出现下列任意一条临床表现:①中枢神经系统损害表现,如昏迷、抽搐、谵妄、行为异常等,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score, GCS)≤14 分;②核心温度≥40℃;③多器官(≥2 个)功能障碍表现,如肝脏、肾脏、横纹肌、胃肠、循环、呼吸功能损伤等;④ DIC。

1.1.2 纳入标准:①符合《中国热射病诊断与治疗指南(2025 版)》^[5]中热射病的诊断标准;②入院 24 h 内完成血清乳酸检测及凝血功能系列检查,且

临床病历资料完整,可准确评估 DIC 发生状态。

1.1.3 排除标准:① 年龄<18 周岁;② 妊娠。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,通过常州市第二人民医院伦理委员会审批(审批号:[2023]KY020-01),并符合免除患者知情同意书条款。

1.3 数据收集:通过医院电子病历系统收集患者的临床资料。① 一般人口学信息:性别、年龄;② 基础疾病:高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病、脑卒中;③ 疾病特征:热射病类型(经典型或劳力型)及神经系统症状(包括意识障碍、抽搐、精神异常);④ 入院生命体征:入院后首次测得的体温、呼吸频率、心率、收缩压及舒张压;⑤ 治疗措施:是否行气管插管、是否使用血管活性药物;⑥ 住院时间;⑦ 实验室指标:入院后 24 h 内外周血检测指标,包括血常规[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)]、肝肾功能及心肌酶(总胆红素、尿素氮、血肌酐、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、白蛋白)、凝血功能[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体]。其中,血清乳酸水平取入院 24 h 内检测的最高值(峰值)纳入分析,其余实验室指标(血常规、肝肾功能、心肌酶谱及凝血功能)均取入院后首次检测值。

1.4 结局指标及分组:急诊和(或)住院期间发生 DIC 为热射病患者的主要结局, DIC 诊断采用国际血栓与止血协会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)制定的评分标准^[6]。根据急诊和(或)住院期间是否发生 DIC 将患者分为发生 DIC 组和未发生 DIC 组。

1.5 统计学方法:采用 R 4.1 和 SPSS 26.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,若方差不齐则采用 Welch's 校正 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。检验水准 α 值取双侧 0.05。

采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归进行变量压缩,使用 R 语言“glmnet”包实现 LASSO 回归,调用“cv.glmnet”函数实现 10 折交叉验证,记录最

小误差对应的 λ ($\lambda_{\min}$) 与 1 个标准误内的最大 λ (λ_{1se}),筛选与 DIC 发生最密切相关的预测因子。采用二元 Logistic 回归分析评估乳酸与 DIC 发生风险的独立关联强度,计算优势比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI);采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析乳酸与 DIC 发生风险的线性关系;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估乳酸预测 DIC 发生的效能。以体温为自变量、乳酸为中介变量、DIC 为因变量,构建中介效应模型,探索“体温-Lac-DIC”通路是否构成乳酸预测能力的部分病理生理基础。在不同人群及潜在影响乳酸水平的亚组中进行亚组分析,评估乳酸与 DIC 的关联强度,绘制森林图展示亚组分析结果。

基于 LASSO 回归分析筛选的变量建立热射病患者发生 DIC 的列线图预测模型。采用 ROC 曲线评估预测模型的预测效能;采用临床决策分析(clinical decision analysis, DCA)评估预测模型的临床净获益率;采用校准曲线评估预测模型的预测概率与实际情况的偏差;采用留组交叉验证法(leave one group out cross validation, LGOCV)对预测模型进行内部验证,将数据集按 7:3 随机分组,重复 10 次,并使用曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型。在数据收集中,删除乳酸缺失患者。对于血液参数缺失值>5%的变量予以删除,对于缺失值 $\leq 5\%$ 的变量采用随机森林法进行插补。

2 结果

2.1 患者基线特征与分组比较:通过医院电子病例信息系统最初筛选 476 例中暑患者,符合热射病诊断标准 326 例,根据纳排标准排除 21 例,最终纳入 305 例患者(图 1)。其中,发生 DIC 组 69 例(DIC 发生率 22.6%),未发生 DIC 组 236 例。两组间性别、年龄、基础疾病、疾病类型、神经系统症状差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1)。入院生命体征方面(表 1),发生 DIC 组的体温和心率均高于未发生 DIC 组,而收缩压低于未发生 DIC 组(均 $P<0.05$);两组间呼吸频率和舒张压差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。实验室指标方面(表 1),发生 DIC 组的乳酸、WBC、中性粒细胞计数、总胆红素、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、PT、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体水平均高于未发生 DIC 组,而 PLT 和白蛋白水平均低于未发生 DIC 组(均 $P<0.05$);两组间淋巴细胞计数、血红

蛋白、尿素氮、血肌酐、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、凝血酶时间、Fib 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

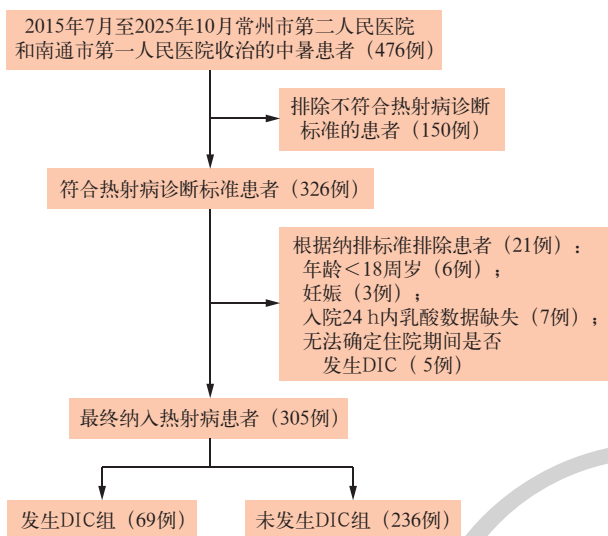
2.2 乳酸与 DIC 发生的独立关联及剂量-反应关系: LASSO 回归分析显示(图 2),将变量压缩至最精简模型后保留 5 个变量,分别是乳酸、体温、WBC、PLT 和 D-二聚体。Logistic 回归分析显示(表 2),乳

酸水平是热射病患者发生 DIC 的独立关联因素,且在校正混杂因素后仍显著相关($P<0.001$)。RCS 分析显示(图 3),乳酸水平升高与热射病患者 DIC 发生风险呈显著正向关联(总体 P 值 <0.001),且呈线性剂量-反应关系(非线性 P 值 $=0.064$),其 OR 值随乳酸水平升高而逐渐增大。

表 1 急诊和(或)住院期间是否发生 DIC 两组热射病患者的基线资料比较

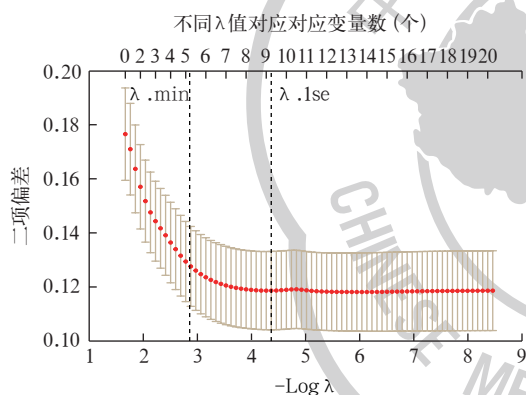
指标	未发生 DIC 组 (236 例)	发生 DIC 组 (69 例)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.002$	0.965
男性	158 (66.9)	46 (66.7)		
女性	78 (33.1)	23 (33.3)		
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	66 (50, 75)	64 (49, 76)	$Z=0.077$	0.939
基础疾病[例(%)]				
高血压	72 (30.5)	19 (27.5)	$\chi^2=0.225$	0.635
糖尿病	33 (14.0)	9 (13.0)	$\chi^2=0.040$	0.842
慢性阻塞性肺疾病	9 (3.8)	4 (5.8)	$\chi^2=0.143$	0.705
冠心病	10 (4.2)	2 (2.9)	$\chi^2=0.023$	0.880
脑卒中	11 (4.7)	3 (4.3)	$\chi^2=0.012$	0.913
疾病类型[例(%)]			$\chi^2=0.370$	0.545
经典型热射病	102 (43.2)	27 (39.1)		
劳力型热射病	134 (56.8)	42 (60.9)		
神经系统症状[例(%)]				
意识障碍	169 (71.6)	57 (82.6)	$\chi^2=3.365$	0.067
抽搐	86 (36.4)	29 (42.0)	$\chi^2=0.710$	0.399
精神异常	13 (5.5)	3 (4.3)	$\chi^2=0.145$	0.704
入院生命体征[$M(Q_1, Q_3)$]				
体温(℃)	40.0 (39.0, 41.0)	41.0 (40.8, 42.0)	$Z=-6.580$	<0.001
心率(次/min)	117 (107, 124)	121 (105, 138)	$Z=-3.254$	0.001
呼吸频率(次/min)	24 (20, 29)	27 (20, 33)	$Z=-1.722$	0.085
收缩压(mmHg)	123 (104, 142)	119 (96, 133)	$Z=-2.136$	0.033
舒张压(mmHg)	75 (62, 85)	68 (52, 85)	$Z=-1.694$	0.090
气管插管[例(%)]	49 (20.8)	36 (52.2)	$\chi^2=26.205$	<0.001
血管活性药物[例(%)]	23 (9.7)	20 (29.0)	$\chi^2=16.319$	<0.001
住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	7 (3, 11)	9 (3, 18)	$Z=-1.506$	0.132
实验室指标[$M(Q_1, Q_3)$]				
乳酸(mmol/L)	2.9 (2.2, 3.7)	4.7 (3.7, 6.4)	$Z=7.771$	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	10.40 (7.62, 14.12)	13.96 (11.21, 16.19)	$Z=-5.130$	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	8.67 (5.76, 12.48)	11.84 (8.92, 13.87)	$Z=-4.505$	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.15 (0.70, 1.83)	1.37 (0.76, 2.16)	$Z=0.987$	0.324
血红蛋白(g/L)	133.0 (119.0, 149.0)	130.0 (114.0, 142.0)	$Z=-1.876$	0.061
PLT($\times 10^9/L$)	190.0 (144.0, 247.5)	129.0 (101.0, 174.0)	$Z=5.952$	<0.001
总胆红素(mmol/L)	16.4 (11.5, 24.2)	24.8 (16.5, 37.5)	$Z=-4.479$	<0.001
尿素氮(mmol/L)	6.9 (5.3, 9.6)	7.3 (5.2, 9.1)	$Z=0.007$	0.995
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	117.0 (94.5, 137.5)	124.2 (93.9, 158.5)	$Z=-0.976$	0.329
肌酸激酶(U/L)	408.0 (184.1, 1 069.3)	449.0 (232.0, 875.0)	$Z=-0.435$	0.664
肌酸激酶同工酶(U/L)	21.0 (12.0, 37.3)	20.0 (11.0, 40.6)	$Z=-0.452$	0.652
天冬氨酸转氨酶(U/L)	50.1 (34.0, 91.0)	101.6 (45.5, 239.0)	$Z=-4.972$	<0.001
丙氨酸转氨酶(U/L)	36.0 (22.8, 61.3)	67.0 (27.9, 217.0)	$Z=-3.939$	<0.001
乳酸脱氢酶(U/L)	299.1 (236.2, 384.3)	420.2 (317.0, 721.0)	$Z=-5.968$	<0.001
白蛋白(g/L)	38.0 (33.7, 43.1)	35.6 (30.5, 39.8)	$Z=-3.179$	0.001
PT(s)	13.1 (12.2, 14.1)	14.3 (13.0, 16.5)	$Z=-4.593$	<0.001
国际标准化比值	1.19 (1.12, 1.31)	1.25 (1.09, 1.56)	$Z=2.103$	0.036
活化部分凝血活酶时间(s)	27.8 (25.3, 31.6)	30.4 (25.5, 35.1)	$Z=-2.261$	0.024
凝血酶时间(s)	18.5 (17.3, 20.1)	18.6 (16.5, 20.3)	$Z=-0.526$	0.599
Fib(g/L)	2.46 (2.05, 2.91)	2.39 (2.04, 2.74)	$Z=-0.873$	0.383
D-二聚体(mg/L)	1.27 (0.45, 3.31)	5.98 (1.95, 12.50)	$Z=-5.992$	<0.001

注: DIC 为弥散性血管内凝血, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, PT 为凝血酶原时间, Fib 为纤维蛋白原; 1 mmHg=0.133 kPa



注: DIC 为弥散性血管内凝血

图1 热射病患者血清乳酸水平与 DIC 的关系研究的患者纳入流程



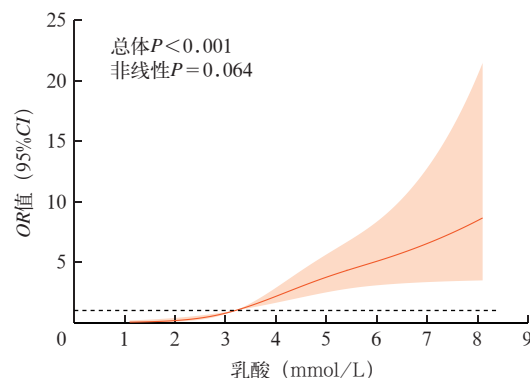
注: LASSO 为最小绝对收缩和选择算子, DIC 为弥散性血管内凝血

图2 LASSO 回归筛选热射病患者发生 DIC 的变量

表2 LASSO 回归筛选变量与热射病患者发生 DIC 的单因素和多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素 Logistic 回归分析	
	OR 值 (95%CI)	P 值
乳酸	1.824 (1.526 ~ 2.180)	<0.001
体温	1.536 (1.301 ~ 1.815)	<0.001
WBC	1.150 (1.085 ~ 1.218)	<0.001
PLT	0.986 (0.982 ~ 0.991)	<0.001
D-二聚体	1.068 (1.035 ~ 1.103)	<0.001
变量	多因素 Logistic 回归分析 ^a	
	OR 值 (95%CI)	P 值
乳酸	1.815 (1.494 ~ 2.203)	<0.001
体温	1.513 (1.215 ~ 1.830)	<0.001
WBC	1.158 (1.084 ~ 1.237)	<0.001
PLT	0.985 (0.980 ~ 0.991)	<0.001
D-二聚体	1.089 (1.049 ~ 1.132)	<0.001

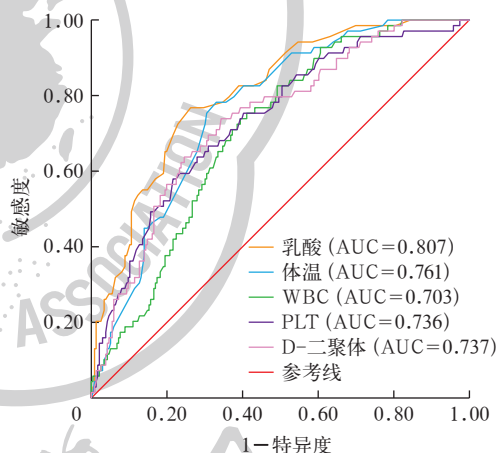
注: LASSO 为最小绝对收缩和选择算子, DIC 为弥散性血管内凝血, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; ^a 多因素 Logistic 回归分析校正了热射病类型、性别、年龄、入院时生命体征和基础疾病指标



注: DIC 为弥散性血管内凝血, RCS 为限制性立方样条, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

图3 乳酸水平与热射病患者 DIC 发生风险关系的 RCS 曲线

2.3 乳酸对 DIC 发生的预测价值 (图4; 表3): ROC 曲线分析显示, 单一乳酸指标对热射病患者发生 DIC 具有较好的预测效能 [AUC=0.807 (95%CI 为 0.752 ~ 0.862)], 最佳截断值为 3.65 mmol/L, 敏感度为 76.8%, 特异度为 73.7%。



注: DIC 为弥散性血管内凝血, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, AUC 为曲线下面积

图4 各变量预测热射病患者发生 DIC 的 ROC 曲线

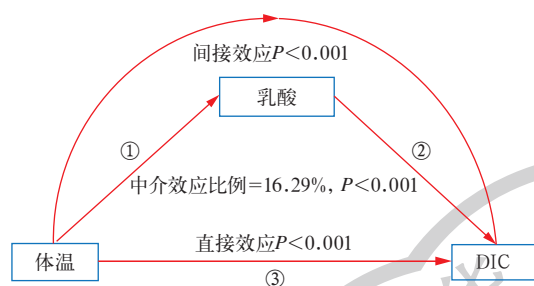
表3 各变量对热射病患者发生 DIC 的预测价值

变量	AUC (95%CI)	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
乳酸	0.807 (0.752 ~ 0.862)	3.65 mmol/L	76.8	73.7
体温	0.761 (0.704 ~ 0.819)	40.6 °C	78.3	67.0
WBC	0.703 (0.641 ~ 0.765)	$11.6 \times 10^9/L$	73.9	60.6
PLT	0.736 (0.669 ~ 0.802)	$139 \times 10^9/L$	58.0	78.4
D-二聚体	0.737 (0.673 ~ 0.802)	2.18 mg/L	73.9	65.7

注: DIC 为弥散性血管内凝血, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间

2.4 乳酸在体温与 DIC 之间的中介效应 (图5): 中介效应分析显示, 体温升高对 DIC 的发生存在显著的直接效应 ($\beta=0.56$, 95%CI 为 0.38 ~ 0.74, $P<$

0.001)。同时,乳酸作为中介变量在体温与 DIC 之间发挥显著的中介效应,中介效应比例 16.29% ($P < 0.001$)。路径分析显示,路径 1 体温→乳酸 ($\beta = 0.14$, 95%CI 为 0.03 ~ 0.24, $P < 0.01$) 与路径 2 乳酸→DIC ($\beta = 0.39$, 95%CI 为 0.22 ~ 0.57, $P < 0.001$) 差异均有统计学意义。



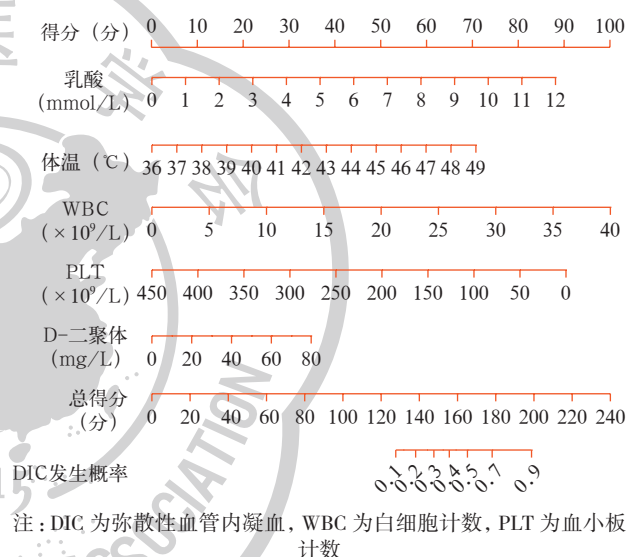
注: 路径①为体温→乳酸, 路径②为乳酸→弥散性血管内凝血(DIC), 路径③为体温→DIC; DIC 为弥散性血管内凝血

图 5 乳酸水平在热射病患者体温和 DIC 之间的中介效应分析

2.5 不同亚组人群中乳酸与 DIC 的关联 (图 6): 亚组分析森林图显示, 不同疾病类型、性别、年龄、体温、气管插管、血管活性药物等亚组热射病患者中乳酸水平与 DIC 发生均存在显著独立正向关联, 所有亚组之间交互作用均无统计学意义 (交互 P 值均 > 0.05)。

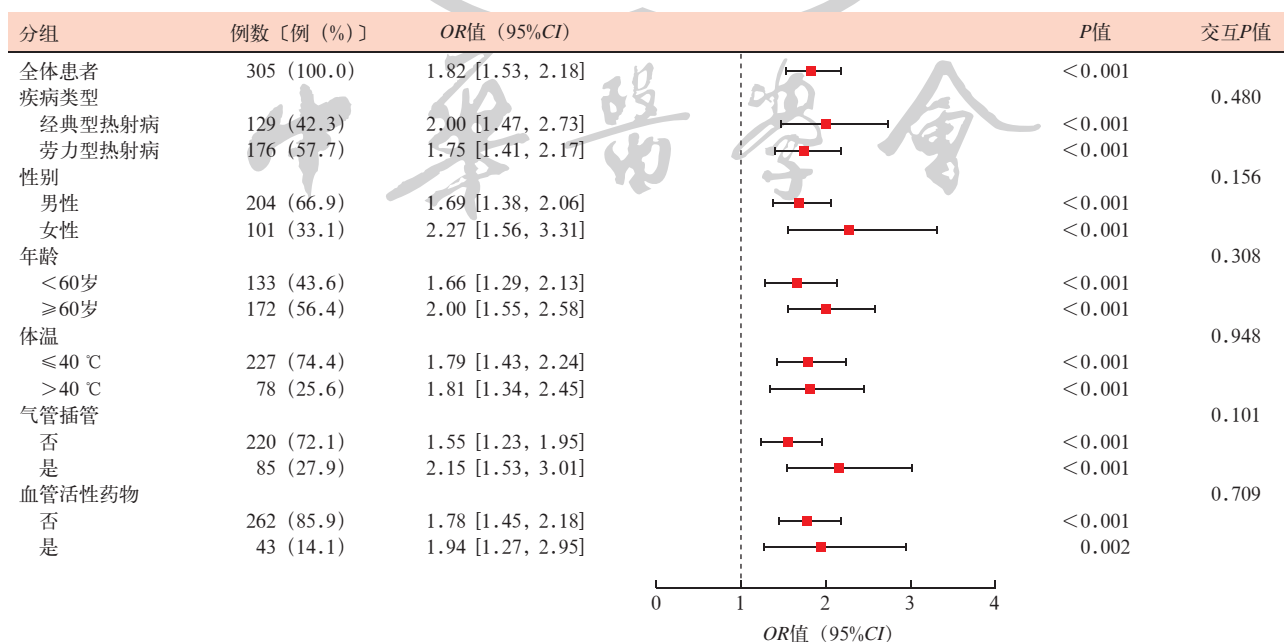
2.6 DIC 预测模型的构建与验证: 根据 LASSO 算法筛选的 5 个变量 (乳酸、体温、WBC、PLT 和 D-二聚体) 构建热射病患者发生 DIC 的列线图预测模型 (图 7)。

ROC 曲线分析显示 (图 8), 该模型对热射病患者发生 DIC 具有良好的预测效能 [$AUC = 0.901$ (95%CI 为 0.860 ~ 0.941)], 敏感度为 85.6%, 特异度为 81.6%。DCA 曲线分析显示 (图 9), 该模型预测热射病患者发生 DIC 时临床净获益率明显高于乳酸。校准曲线分析显示 (图 10), 该模型的预测发生率与实际发生率吻合良好, 提示准确性良好。采用 LGOCV 验证该模型的预测效能, 结果显示, 该模型经验证后仍有优秀的预测效能 [$AUC = 0.887$ (95%CI 为 0.868 ~ 0.907)], 敏感度为 92.9%, 特异度为 76.5%。



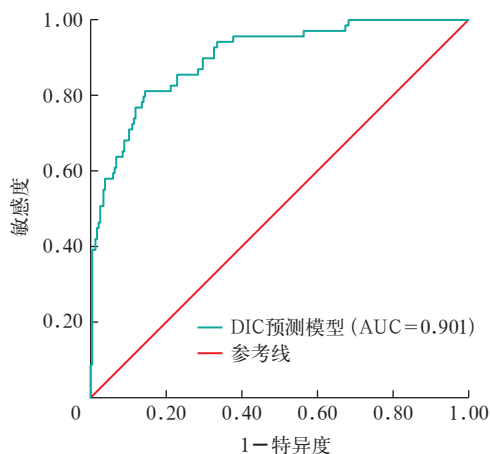
注: DIC 为弥散性血管内凝血, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数

图 7 基于乳酸水平构建热射病患者发生 DIC 的列线图预测模型



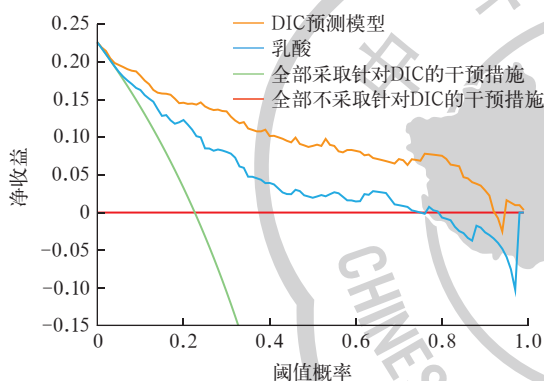
注: DIC 为弥散性血管内凝血, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

图 6 不同亚组热射病患者中乳酸水平与 DIC 关系的亚组分析森林图



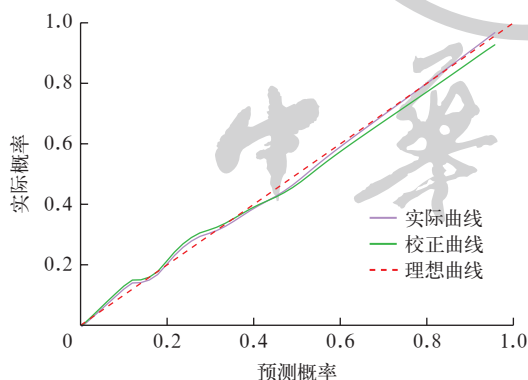
注: DIC 为弥散性血管内凝血, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 8 基于乳酸水平的预测模型预测热射病患者发生 DIC 的 ROC 曲线



注: DIC 为弥散性血管内凝血, DCA 为决策曲线分析

图 9 基于乳酸水平的预测模型预测热射病患者发生 DIC 的 DCA 曲线



注: DIC 为弥散性血管内凝血

图 10 基于乳酸水平的预测模型预测热射病患者发生 DIC 的校准曲线

3 讨论

本研究采用回顾性队列研究方法,从临床角度探讨血清乳酸水平与热射病患者发生 DIC 的关系,结果显示,乳酸水平升高与热射病患者 DIC 发生风险增加显著相关,乳酸水平对并发 DIC 具有良好的

预测价值。

既往临床研究表明,乳酸水平与热射病患者预后密切相关^[7-8],然而,鲜见其与热射病患者发生 DIC 是否存在关联的临床研究。本研究显示,乳酸水平与热射病患者发生 DIC 密切相关。乳酸水平升高与 DIC 的关联可能更多反映潜在的病情严重程度及全身炎症反应状态,而非单纯的直接致病因素。尽管如此,乳酸仍可能通过以下几种途径参与或加剧凝血紊乱过程:乳酸堆积伴随的氧化应激可直接损伤血管内皮,诱导内皮功能障碍与凋亡^[9-12];同时,乳酸蓄积可导致肝细胞损伤与代谢障碍^[13-14],在 DIC 消耗性低凝状态的基础上进一步减少凝血因子合成,导致出血倾向加重。需要注意的是,乳酸引起的肝功能受损更可能是在 DIC 启动后通过加剧凝血因子合成不足而恶化消耗性低凝状态,而非作为 DIC 的独立始动因素。然而,临床实践中并非所有类型的高乳酸血症都会诱发 DIC。二甲双胍相关乳酸酸中毒患者虽可出现极高的乳酸水平,但这类患者极少并发 DIC^[15]。提示单纯的乳酸堆积或酸中毒本身可能并非触发 DIC 的直接原因。从病理生理角度看,本研究中观察到的乳酸与 DIC 的关联,应置于热射病这一复杂的病理生理背景下理解,即乳酸是组织低灌注和代谢紊乱的标志,而非唯一的致病因子。

值得注意的是,尽管乳酸作为组织低灌注标志物已被证实与脓毒症及创伤患者的凝血功能障碍相关^[16-17],但在热射病领域,关于乳酸与 DIC 发生风险的独立相关性及其预测价值,此前尚缺乏系统的临床证据支持。本研究在校正多重混杂因素后,Logistic 回归分析显示,乳酸水平与热射病患者发生 DIC 显著相关,且不受亚组人群差异的影响;ROC 曲线分析也显示,乳酸水平对热射病患者发生 DIC 具有稳定的预测价值(AUC=0.807)。这一结果不仅验证了脓毒症领域的相关发现,更重要的是明确了乳酸在热射病这一特殊病理状态下的独立预警价值,提供了该特定人群的临床证据。同时,为阐明乳酸预测 DIC 风险的潜在病理生理通路,本研究分析乳酸水平在体温和 DIC 之间的中介效应。结果显示,乳酸的中介效应具有统计学意义,提示体温升高可能通过促使乳酸水平上升,间接增加 DIC 的发生风险。在此中介路径中,乳酸可能反映了组织低灌注与代谢应激的中间过程,这也可能是其作为单一指标具有良好预测价值的病理生理学基础。需要强调

的是,受限于观察性研究设计,该分析为统计关联的量化探索,并不能说明乳酸作为致病因子直接诱发 DIC。

本研究的临床转化价值主要体现在以下方面。

① 早期识别:乳酸作为临床极易获取的指标,当热射病患者乳酸水平明显升高时,即使尚未达到 DIC 的诊断标准,也应视为高风险信号,推动临床医师及早进行凝血功能的密集监测。② 风险分层与临床决策支持:本研究基于 LASSO 回归构建的列线图预测模型整合了 5 个临床易得变量(乳酸、体温、WBC、PLT 和 D-二聚体),该模型 AUC 达 0.901, DCA 曲线证实其净获益显著优于单一乳酸指标。该模型以直观的图形界面呈现,可帮助急诊或 ICU 医师在床旁快速对患者进行个体化 DIC 风险评分。对于模型预测的高风险患者,即便凝血指标轻度异常,也应考虑更积极的液体复苏、目标体温管理,甚至预防性抗凝治疗,以防止微血栓形成。③ 潜在干预靶点的提示:本研究中介分析表明,体温升高可通过促使乳酸水平上升而间接增加 DIC 风险,这提示积极的目标温度管理和旨在改善组织灌注的循环支持,有可能通过降低乳酸水平来切断 DIC 的发生链环,使乳酸有望成为评估热射病降温及复苏有效性的动态替代指标。

本研究也存在一些局限性:① 本研究为回顾性分析,不可避免地会产生偏倚,可能会对结果的稳健性产生影响。② 尽管本研究使用中介分析探索乳酸与 DIC 之间的关系,但乳酸和 DIC 均受到不同因素的影响,仍可能存在某些未知的混杂因素影响结果。③ 本研究在构建预测模型时受限于样本量,且缺乏外部数据和前瞻性数据的验证,可能会导致预测模型的准确性存在偏差。未来需要开展更多的多中心、前瞻性研究来进一步阐明乳酸与 DIC 之间的关系。

4 结 论

综上所述,血清乳酸水平升高与热射病患者发生 DIC 存在显著关联,乳酸水平对患者发生 DIC 具有良好的预测效能。基于乳酸建立的预测模型能很好地预测热射病患者发生 DIC 的风险,具有一定临床价值。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘福菁:实施研究、采集数据、起草文章、统计分析、获取研究经费;闵叶平、张玲玲:实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析;王光尧:酝酿和设计实验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费

参考文献

- [1] 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.
- [2] Zhang LL, Wang JH, Gu TJ, et al. Effect of platelet dynamic changes on disseminated intravascular coagulation and prognosis in severe heatstroke patients[J]. *Postgrad Med*, 2024, 136(7): 712–719. DOI: 10.1080/00325481.2024.2394017.
- [3] Zhong L, Wu M, Wang CL, 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. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.11.009.
- [4] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabm8965. DOI: 10.1126/sciadv.abm8965.
- [5] 全军热射病防治与研究中心, 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指南(2025 版)[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(4): 367–386. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0506.2025.0328.
- [6] Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5): 1327–1330.
- [7] 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.
- [8] Liu FJ, Jin F, Zhang LL, et al. Lactate combined with SOFA score for improving the predictive efficacy of SOFA score in patients with severe heatstroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2024, 78: 163–169. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.01.033.
- [9] Ding R, Yin YL, Jiang LH. Reactive oxygen species-induced TRPM2-mediated Ca^{2+} signalling in endothelial cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 718. DOI: 10.3390/antiox10050718.
- [10] Hou Q, Lei MX, Hu K, et al. The effects of high glucose levels on reactive oxygen species-induced apoptosis and involved signaling in human vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(2): 140–146. DOI: 10.1007/s12012-014-9276-9.
- [11] Fan M, Yang K, Wang XH, et al. Lactate impairs vascular permeability by inhibiting HSPA12B expression via GPR81-dependent signaling in sepsis[J]. *Shock*, 2022, 58(4): 304–312. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001983.
- [12] Zhu Y, Han XQ, Sun XJ, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5–6): 321–340. DOI: 10.1007/s10495-020-01592-7.
- [13] Dong MJ, Yi QQ, Shen DJ, et al. A combined metabolomics and molecular biology approach to reveal hepatic injury and underlying mechanisms after chronic l-lactate exposure in mice[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 3935–3945. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.07.034.
- [14] Carneiro L, Asrih M, Repond C, et al. AMPK activation caused by reduced liver lactate metabolism protects against hepatic steatosis in MCT1 haploinsufficient mice[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(12): 1625–1633. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.10.005.
- [15] Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, et al. Do patients die with or from metformin-associated lactic acidosis (MALA)? Systematic review and Meta-analysis of pH and lactate as predictors of mortality in MALA[J]. *J Med Toxicol*, 2020, 16(2): 222–229. DOI: 10.1007/s13181-019-00755-6.
- [16] Nan C, Liu FJ, Gu TJ, et al. Impact of lactate on disseminated intravascular coagulation in patients with severe trauma[J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2024, 17(3): 146–152. DOI: 10.4103/jets.jets_122_23.
- [17] 王子文, 赵文静, 晁亚丽. D-二聚体、乳酸联合可溶性血小板内皮黏附分子-1 对脓毒症相关弥散性血管内凝血患者预后不良的预测研究[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(18): 2379–2383. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.18.016.

(收稿日期: 2026-04-11)

(本文编辑: 张耘菲)