

血清胱抑素 C 对热射病患者短期预后的预测价值

马恩茂 郭桂林 何剑 刘艳

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C 对热射病患者短期预后的预测价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 5 月~2018 年 9 月于我科就诊的 63 例热射病患者的临床资料,根据患者的短期(入院 28 天内)预后将其分为存活组 45 例和死亡组 18 例,比较两组患者的人口学特征和入院 1 h 内血清生物标志物检查结果。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对热射病患者短期预后的预测价值,采用 Pearson 相关分析评估其血清胱抑素 C 与各指标的相关性。**结果** 死亡组患者血清胱抑素 C、降钙素原、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(SCr)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及心率均高于存活组,PLT 计数和 Glasgow 昏迷评分均低于存活组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清胱抑素 C、CK-MB、SCr、PT、APTT 均对热射病患者的预后有一定预测价值($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,热射病患者血清胱抑素 C 与 SCr、PT 均呈中度相关,与 APTT 呈弱相关($P < 0.05$),与 CK-MB 无相关性($P > 0.05$)。**结论** 血清胱抑素 C 对热射病患者的短期预后具有重要预测价值。

【关键词】 热射病; 结局; 胱抑素 C

热射病是由于暴露于高温环境诱导的核心体温升高($>40^{\circ}\text{C}$),伴皮肤灼热、谵妄、惊厥、癫痫、昏迷、凝血功能障碍、肝肾功能损伤等多器官系统损伤的严重临床综合征^[1],其临床特点为发病急、进展快且病死率高。高热可破坏包括蛋白质、膜脂、核酸等重要大分子的结构和功能^[2]。近年来,随着全球气候变暖和极端天气的频繁发生,热射病的发病率明显升高^[3]。热射病患者入院时血液系统、心血管系统、神经系统及肾功能异常与高死亡率相关^[4]。多器官功能障碍综合征(MODS)是热射病患者的主要死因,因 MODS 导致的病死率高达 58%~71%^[5]。热射病的治疗重点是早期干预,早期发现和识别预后不良的热射病患者仍是临床治疗中面临的一个巨大挑战。本研究通过回顾性分析我科 63 例热射病患者的临床资料,旨在探讨其入院时血清生物标志物与预后的可能关系,寻找对预测其预后具有较高敏感度和特异度的血清生物标志物。

对象与方法

1. 对象:纳入 2013 年 5 月~2018 年 9 月于我科就诊的热射病患者 63 例,热射病的诊断标准参照《GBZ41-2002 职业性中暑诊断标准》^[6]。纳入标准:

发病时间距入院时间 $<12\text{ h}$ 。排除标准:(1)符合中暑但不符合热射病诊断;(2)年龄 <18 岁;(3)妊娠妇女、产妇及其他存在免疫功能障碍。根据患者的短期(入院 28 天内)预后将其分为存活组 45 例和死亡组 18 例,其中存活组男 26 例,女 19 例,年龄 18~92 岁,平均年龄(57.82 ± 17.45)岁,死亡组男 10 例,女 8 例,年龄 38~84 岁,平均年龄(54.61 ± 13.39)岁,两组患者性别构成比和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集所有患者的性别、年龄及入院 1 h 内胱抑素 C、降钙素原、血常规、肝肾功能、凝血功能、电解质检查结果等资料。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数表示。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对热射病患者短期预后的预测价值;采用 Pearson 相关分析评估其血清胱抑素 C 与各指标的相关性,其中 $|r| < 0.2$ 为极弱相关或不相关; $0.2 \leq |r| < 0.4$ 为弱相关; $0.4 \leq |r| < 0.6$ 为中度相关; $0.6 \leq |r| < 0.8$ 为强相关; $0.8 \leq |r| < 1.0$ 为极强相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较:死亡组患者血清胱抑素 C、降钙素原、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(SCr)、

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胱抑素 C (mg/L)	降钙素原 (ng/ml)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	CK-MB (U/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	PT (s)	APTT (s)	Glasgow 昏 迷评分(分)
死亡组	18	1.25 \pm 0.39	11.05 \pm 19.42	77.37 \pm 56.15	82.31 \pm 77.47	151.34 \pm 61.66	23.22 \pm 8.75	39.64 \pm 14.58	3.22 \pm 0.55
存活组	45	0.80 \pm 0.15	4.72 \pm 8.10	144.57 \pm 109.45	42.80 \pm 27.85	102.03 \pm 35.32	16.07 \pm 2.76	32.10 \pm 8.65	6.80 \pm 1.60
<i>t</i> 值		4.730	1.225	-3.162	2.111	3.190	3.371	2.034	-12.334
<i>P</i> 值		0.004	0.005	0.004	0.024	0.004	<0.001	0.030	<0.001

组别	例数	心率 (次/分)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
死亡组	18	135.78 \pm 33.06	14.07 \pm 6.36	125.93 \pm 124.02	203.00 \pm 249.58	1 318.17 \pm 1 684.73	22.66 \pm 13.21	11.83 \pm 7.71
存活组	45	114.62 \pm 14.16	11.65 \pm 6.66	92.30 \pm 193.95	117.71 \pm 214.05	1 043.42 \pm 1 315.35	20.61 \pm 11.95	9.50 \pm 6.78
<i>t</i> 值		2.620	1.323	0.678	1.351	0.690	0.594	1.178
<i>P</i> 值		<0.001	0.502	0.735	0.712	0.750	0.637	0.358

组别	例数	间接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 (mmol/L)	血糖 (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	凝血酶原 活动度(%)	凝血酶 时间(s)	血钾 (mmol/L)
死亡组	18	10.61 \pm 6.40	10.20 \pm 5.28	9.74 \pm 5.37	2.58 \pm 1.25	44.33 \pm 23.17	17.68 \pm 8.39	3.86 \pm 0.81
存活组	45	11.13 \pm 5.96	7.19 \pm 3.04	7.88 \pm 5.50	2.96 \pm 1.20	70.03 \pm 21.03	12.90 \pm 3.60	3.35 \pm 0.64
<i>t</i> 值		-0.306	0.843	1.219	-1.094	-4.225	3.139	2.667
<i>P</i> 值		0.777	0.269	0.931	0.754	0.222	0.052	0.555

组别	例数	血钠 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	血氯 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血镁 (mmol/L)	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	呼吸频率 (次/分)
死亡组	18	136.13 \pm 5.30	1.97 \pm 0.18	103.52 \pm 6.17	0.55 \pm 0.28	0.68 \pm 0.18	40.76 \pm 1.15	28.78 \pm 6.80
存活组	45	133.16 \pm 19.12	1.96 \pm 0.19	103.86 \pm 6.75	0.77 \pm 0.36	0.79 \pm 0.12	40.38 \pm 0.88	29.64 \pm 4.57
<i>t</i> 值		0.645	0.136	-0.187	-2.297	-2.709	1.405	-0.588
<i>P</i> 值		0.387	0.581	0.654	0.146	0.102	0.127	0.502

凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及心率均高于存活组,PLT 计数和 Glasgow 昏迷评分均低于存活组($P < 0.05$),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 各指标预测热射病患者预后的 ROC 曲线分析结果:血清胱抑素 C、CK-MB、SCr、PT、APTT 均对热射病患者的预后有一定预测价值($P < 0.05$)。见图 1 和表 2。

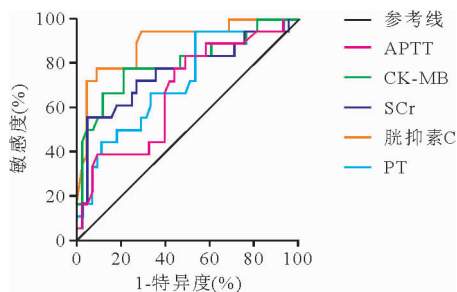


图 1 各指标预测热射病患者预后的 ROC 曲线

表 2 各指标预测热射病患者预后的 ROC 曲线分析结果

指标	最佳诊断 界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	AUC	<i>P</i> 值
胱抑素 C	0.87 mg/L	93.3	72.5	0.813 ~ 1.000	0.908	<0.001
CK-MB	52.95 U/L	73.3	62.5	0.609 ~ 0.881	0.745	0.005
SCr	147.05 $\mu\text{mol/L}$	60.0	95.0	0.506 ~ 0.907	0.737	0.007
PT	17.05 s	73.3	77.5	0.614 ~ 0.931	0.773	0.002
APTT	30.25 s	86.7	52.5	0.541 ~ 0.842	0.692	0.030

注:AUC:ROC 曲线下面积

3. 热射病患者血清胱抑素 C 与其他指标的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,热射病患者血清胱抑素 C 与 SCr、PT 均呈中度相关($r = 0.488$ 、 0.586 , P 均 < 0.001),与 APTT 呈弱相关($r = 0.275$, $P = 0.032$),与 CK-MB 无相关性($r = 0.157$, $P = 0.219$)。

讨 论

本研究结果显示,死亡组患者血清胱抑素 C、降钙素原、CK-MB、SCr、PT、APTT 及心率均高于存活组,PLT 计数和 GLS 评分均低于存活组。ROC 曲线分析结果显示,血清胱抑素 C 的 AUC 达 0.908,最佳诊断界值为 0.87 mg/L,敏感度为 93.3%,特异度为 72.5%,其诊断价值最高。虽然 APTT 的敏感度为 86.7%,但其特异度仅为 52.5%,AUC 仅为 0.692,尚缺乏临床使用价值。虽然 SCr 的特异度高于胱抑素 C,达 95.0%,但其敏感度过低,仅为 60.0%,AUC 为 0.737,诊断价值低于胱抑素 C。Pearson 相关分析结果显示,热射病患者血清胱抑素 C 与 SCr、PT、APTT 均呈正相关,可能与热射病导致的多系统病变有关。但与 CK-MB 无相关性,这可能与采集血液标本的时间过早有关。

胱抑素 C 与热射病相关的机制目前尚缺乏定论,可能与以下因素有关:(1)胱抑素 C 是由 122 个氨基酸组成的碱性分泌性非糖基化蛋白,是一类主要由有核细胞产生的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,无组织特异性,产量恒定,不受年龄、性别、肌肉含量、肌肉代谢水平及

营养状况等因素的影响^[7]。肾脏是清除循环胱抑素 C 的唯一场所。胱抑素 C 通过肾小球滤过,由近端肾小管重吸收。热应激后机体出现横纹肌溶解^[8],导致肾小球堵塞,继而出现急性肾损伤。热打击后,由于缺氧和炎症反应等因素可导致肾小管坏死^[9]。胱抑素 C 带正电荷,可自由通过肾小球滤过,能较好地反映肾小球滤过膜通透性的早期变化和肾小管坏死情况^[10-12]。(2)过高的体温可损伤心肌细胞,导致细胞内钙离子浓度升高,增加细胞耗氧量和二氧化碳产出量,使心肌细胞处于缺血状态,影响心肌细胞的收缩能力^[13]。病理状态下,胱抑素 C 被释放出来,并且对从坏死细胞和炎症细胞释放出来的组织蛋白酶的活性起负性调节作用。研究证明外源性胱抑素 C 对心肌有保护作用,可促进心肌细胞 DNA 合成和心肌细胞生长^[14]。另一研究发现胱抑素 C 与急性冠脉综合征患者出院后 6 周的肌钙蛋白水平具有相关性^[15]。此外,胱抑素 C 是心肌重塑的早期标志,与心肌细胞凋亡有关,可用于预测心肌细胞凋亡诱导死亡事件的发生情况^[16]。(3)热射病导致的高热能引起大脑、脊髓细胞的快速死亡,继发性脑梗死或出血、脑水肿。体温过高时热休克蛋白失去保护作用,使蛋白质变性,引起细胞膜稳定性丧失、酶及线粒体功能障碍,导致细胞毒性水肿而诱导细胞加速死亡。MRI 检查发现热射病患者中枢神经系统损伤以弥漫性脑水肿多见,可见脑小血管闭塞导致的梗死可伴周围神经损伤^[17]。胱抑素 C 水平在脑缺血再灌注期明显增高。急性脑水肿可导致颅内压升高,并通过神经内分泌紊乱机制使肾功能出现异常,血管紧张素和抗利尿激素分泌增加,肾血流量减少,肾小球滤过率降低,胱抑素 C 经血液循环排出减少。同时在脑缺血的刺激下,半胱氨酸蛋白酶表达量显著升高,导致细胞死亡率增加,而此时神经细胞(包括神经元星形胶质细胞)可以释放半胱氨酸蛋白酶抑制剂,通过抑制半胱氨酸蛋白酶实现对脑组织的保护作用^[18]。有研究表明,胱抑素 C 水平升高与热射病导致的腔隙性脑梗死患病率增加相关,胱抑素 C 升高为脑小血管病变的独立危险因素^[19]。(4)高热对各器官组织有直接的热细胞毒性效应,可导致细胞直接死亡并加速细胞凋亡。当细胞处于 49~50℃ 的极高热环境时,其结构和功能遭到破坏。在中度高热环境下,热应激对组织的损伤以细胞凋亡为主,表现为促凋亡蛋白天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶表达增加,可诱导胱抑素 C 升高进行负反馈调节。热射病患者的内皮细胞严重受损,内皮下胶原暴露,凝血系统被激活,导致弥散性血管内凝血发生。同时胱抑素 C 具有诱导内皮细胞增殖的生理调节功能,热射病患者可出现血清胱抑素 C

水平应激性升高^[9]。(5)有研究结果显示,热射病小鼠在热暴露后 12 h 内中枢神经系统出现一过性炎症反应,而外周炎症反应持续至 24 h 以后^[20]。还有研究显示,胱抑素 C 具有诱导炎症的功能^[21],但热射病导致的炎症是否与胱抑素 C 相关,尚缺乏相关研究。

综上所述,入院 1 h 内检测的血清胱抑素 C 水平为热射病患者短期预后的有力预测因子。尽管有报道表明 PT 可用于预测热射病患者的预后^[22],但本研究结果显示,胱抑素 C 预测热射病短期预后的价值优于 PT。但本研究纳入的病例数量较少,且为单中心回顾性研究,将来需要扩大样本量进一步探讨血清胱抑素 C 水平对热射病患者预后的预测价值。

参 考 文 献

- [1] 王洪萍, 莎宁, 秦秀菊, 等. 热射病的发病学特点及流行病学进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(8): 702-704.
- [2] Al Mahri S. Heat stroke[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 157: 531-545.
- [3] Correa S, Morrow DA, Braunwald E, et al. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(20): 1-9.
- [4] Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K. Heat stroke[J]. J Intensive Care, 2018, 6: 30.
- [5] 刘军, 邹桂娟, 吴允孚, 等. 中暑致多器官功能障碍综合征 9 例临床分析并文献复习[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(8): 695-699.
- [6] 王海滔. 职业性中暑诊断标准[J]. 职业卫生与应急救援, 2009, 27(4): 174.
- [7] Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C. A kidney function biomarker[J]. Adv Clin Chem, 2015, 68: 57-69.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Warwas M. Urinary cystatin C as a biomarker of renal tubular injury[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2011, 65: 562-568.
- [11] 李碧慧. 血清胱抑素 C 在多发骨折髓内钉术后早期诊断及治疗中的临床意义[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 382-386.
- [12] 萧丽军, 洪梅, 赵文雪, 等. 高血压患者血压变异性与早期肾损害的关系[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(12): 812-813.
- [13] 李俊杰, 刘善收, 赵威, 等. 热射病的发病与治疗研究新进展[J]. 中国急救医学, 2014, 34(6): 561-565.
- [14] 陈治奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与心血管疾病的关系[J]. 生理科学进展, 2003, 34(3): 269-271.
- [15] De Servi S, Mariani G, Piatti L, et al. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Med, 2014, 15(1): 42-47.
- [16] Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): BSR20181761.
- [17] 王美红, 鞠小宁, 周庆博, 等. 热射病致神经系统损害 9 例临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(8): 16-21.
- [18] 于利萍, 石正洪. 胱抑素 C 与缺血性卒中关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(2): 104-108.
- [19] 张新奇, 张杰文, 黄月. 血清胱抑素 C 水平与脑小血管病关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(21): 41-45.
- [20] 刘军, 王官, 何根林, 等. 热射病小鼠早期中枢神经炎症和外周炎症的变化[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 311-316.
- [21] Zhang Y, Sun L. Cystatin C in Cerebrovascular Disorders[J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(4): 406-414.
- [22] 汪正权, 屠旭旦, 陆雯, 等. 热射病患者临床预后的预测指标分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 1058-1061.

(收稿日期: 2019-05-05)

(本文编辑: 周三凤)