

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.039

慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症的研究进展

陈国华¹, 万秋², 何婷², 唐莉歆²综述, 王勇^{2△}审校

重庆市公共卫生医疗救治中心: 1. 急诊医学科; 2. 呼吸老年科, 重庆 400030

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 静脉血栓栓塞症; 肺血栓栓塞症**中图分类号:**R563.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)09-1286-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是全球发病率及病死率均较高的慢性病, COPD 患者病情反复、迁延不愈, 给患者家庭及社会带来了沉重的经济负担, 且随着引起 COPD 的危险因素不断增多及人口老龄化加剧, COPD 造成的经济负担将持续增加^[1]。COPD 急性加重导致患者肺功能急剧下降, COPD 患者的死亡多与病情急性加重有关。导致 COPD 急性加重的原因较多, 主要原因为感染, 但还有约 30% 的 COPD 患者病情急性加重的原因尚不明确^[2]。既往研究提示, 有 18%~25% 的 COPD 急性加重是由肺血栓栓塞症(PTE)导致的^[3], 且 COPD 是 PTE 发生的独立危险因素^[4], COPD 患者比非 COPD 患者 PTE 的发病率明显升高, 且随着年龄的增长发病率有升高趋势^[5]。因为 COPD 急性加重与 COPD 合并 PTE 的临床表现相似, 均为呼吸困难、气促不适, 所以常导致延迟诊断和漏诊的发生。本文就 COPD 合并 PTE 的研究进展进行综述。

1 流行病学

静脉血栓栓塞症(VTE)包括 PTE 和深静脉血栓(DVT)。急性感染是 VTE 发生的独立危险因素^[6], COPD 急性加重患者 VTE 发生风险也会增加^[7]。目前多项研究显示, COPD 患者发生 PTE 的概率为 3.3%~33.0%^[2-3,5]。SIDNEY 等^[8]的研究指出, COPD 患者发生 PTE 的风险是非 COPD 患者的 2 倍; 而 CHEN 等^[5]的研究指出, COPD 患者发生 PTE 的风险较非 COPD 患者升高 3~4 倍。加拿大的 1 项针对 35 772 例患者的回顾性研究发现, COPD 患者 PTE 的发生风险较非 COPD 患者明显升高, OR 为 5.46(95%CI: 4.25~7.05)^[9]。COPD 患者的 VTE 发生风险增加与疾病严重程度相关^[10]。BARVIK 等^[11]的研究显示, COPD 的严重程度不同, 其 VTE 发生风险也不同, COPD III/IV 期患者的 VTE 发生风险为非 COPD 者的 1.6 倍, 并且病情严重的 COPD 患者 PTE 发生风险明显高于 DVT 的发生风险。87%~97% 的 PTE 血栓来源于下肢血栓, 尤其是下肢 DVT, 部分为原位血栓^[4,12]。COPD 急性加重患者中约 2/3 的 PTE 发生于肺动脉、大叶动脉或小叶

间动脉^[2], 但不一定均有下肢 DVT 形成^[4], 无 DVT 的 COPD 患者合并 PTE 时更易漏诊。

2 危险因素

血液高凝状态、血管内皮损伤及血液淤滞是血栓形成的“三要素”, 而 COPD 患者中这些因素常持续存在, 尤其是 COPD 急性加重期, 患者在急性加重期后的 30 d 至 1 年内发生急性心血管事件的概率明显升高^[13]。针对 COPD 患者, 影响 PTE 形成的因素如下: (1) COPD 急性加重期患者根据病情常需使用类固醇激素进行抗炎、平喘治疗, 但类固醇激素的使用诱导了血液的高凝性, 口服类固醇激素较静脉使用时 PTE 形成风险相对降低。(2) COPD 患者多有缺氧, 急性加重时更加明显, 低氧血症刺激骨髓, 使红细胞生成代偿性增加, 进而导致红细胞增多症, 血液淤滞, 增加 PTE 形成风险^[14]; 且缺氧导致肺血管改变, 包括血管内壁增厚、小动脉硬化、血管阻力增加、血流停滞^[15]。(3) COPD 急性加重期患者更易出现下呼吸道感染, 此时 C 反应蛋白、纤维蛋白原、肿瘤坏死因子等炎症介质较稳定期显著增加, 而这些介质可促进 PTE 形成^[10]。(4) COPD 患者肺功能差、活动受限、长期卧床, 尤其在急性加重期更加严重, 卧床时间 > 3 d 的患者 PTE 形成风险明显增加, 此外, COPD 患者常合并心力衰竭、缺血性心脏病、慢性肾脏病等, 使 PTE 形成风险进一步增加^[16]。

3 临床表现与诊断

3.1 临床表现 COPD 合并 PTE 患者无典型临床表现, 以呼吸困难、气促、心动过速、缺氧、肺动脉高压为主。研究发现, 与无 COPD 患者相比, COPD 合并 PTE 患者更易出现呼吸困难、胸痛、双下肢不对称性水肿及心力衰竭的相关症状^[17]。

3.2 临床诊断

3.2.1 初步评估 临床采用无创、快速、简便的方法对 PTE 发生风险进行初步评估是指导下一步诊治的关键。欧洲心脏病学会推荐使用简化 Wells 评分量表和修订版 Geneva 评分量表进行 PTE 风险评估, 其中修订版 Geneva 评分量表更适用于门诊、急诊患者的初步评估^[18]。

△ 通信作者, E-mail: wangyong89055011@126.com。

本文引用格式: 陈国华, 万秋, 何婷, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1286-1289.

3.2.2 血液学检查 D-二聚体 <500 ng/mL 被认为是排除 PTE 的标准,但感染、肿瘤、手术等亦可能引起 D-二聚体水平升高^[19],因此 D-二聚体用于评估 COPD 合并 PTE 的阴性预测值较高,阳性预测值较低。无呼吸道感染症状和血浆 D-二聚体 ≥ 500 ng/mL 可用于预测 COPD 合并 PTE;但 SHAPIRA-ROOMAN 等^[3]的研究发现,D-二聚体水平明显升高的患者也可能未合并 PTE,D-二聚体水平正常的患者也可能存在 PTE,出现上述情况可能与年龄、吸烟、合并症等多种因素的影响有关,也提示单独采用 D-二聚体对 PTE 进行诊断具有局限性,需联合其他评估方法^[20]。《中国血栓性疾病防治指南》^[21]推荐临床应用简化 Wells 评分量表、修订版 Geneva 评分量表联合 D-二聚体筛查急性 PTE。研究发现,对临床怀疑 PTE 的患者,采用简化 Wells 评分量表联合年龄调整后的 D-二聚体水平(>50 岁时的 PTE 诊断阈值为年龄 $\times 10$ $\mu\text{g/L}$)进行诊断的效能较单独使用 D-二聚体水平诊断的效能更高,可使 5% 的患者避免进行不必要的进一步检查^[22]。

研究指出,血小板及单核细胞与 PTE 形成有关,与传统的指标 D-二聚体相比,单核细胞与大血小板比例(MLPR)对 COPD 合并 PTE 的评估具有一定价值,且不受年龄、吸烟状态等的影响,但合并 2 型糖尿病、充血性心力衰竭、慢性肾脏病等可能会有影响^[15]。目前仍需更多的研究证实 MLPR 对 COPD 合并 PTE 的诊断价值。研究发现,COPD 合并 PTE 患者的血小板分布宽度升高,且血小板分布宽度升高与 PTE 的发生风险增加相关^[23]。SEVÜK 等^[24]的研究也支持这一结论,并指出 PTE 患者血小板体积增加,且平均血小板体积、血小板分布宽度是预测急性 DVT 首发患者发生急性 PTE 的有效指标,但需要更大样本量的研究证实这一结论。1 项纳入 1 043 例患者的多中心研究发现,血气分析中二氧化碳分压与 PTE 的发生率相关,故临床应重视血气分析中二氧化碳分压降低的情况^[25]。

3.2.3 影像学检查 CT 肺动脉造影(CTPA)可直观地显示肺动脉内血栓形态、部位及血管堵塞程度,具有无创性,其识别远端肺动脉内的血栓特异度可达 95%^[26],尤其对肺段及以上肺动脉分支的血栓诊断价值更高,是目前诊断 PTE 的首选检查方法。对于血流动力学不稳定的疑似 PTE 患者,推荐完善 CTPA 以明确诊断或排除诊断,对于血流动力学稳定的疑似 PTE 患者,推荐将 CTPA 作为首选的确诊检查手段^[27]。但不是每个患者都适合进行 CTPA 检查,有肾功能异常、造影剂过敏等检查禁忌证的患者不宜进行该检查,此外,该检查具有辐射性,易增加肿瘤发生风险^[28]。

肺通气灌注核素扫描(V/Q 扫描)适用于肾功能异常、造影剂过敏及妊娠期的疑似 PTE 患者,其典型

征象是沿肺段分布的肺灌注缺损,并与通气显像不匹配。但 V/Q 扫描在 COPD 合并 PTE 中的诊断价值不明确,因为 COPD 患者常伴有肺血管病变,肺血管病变相关的局部血流和通气异常将干扰 V/Q 扫描检查结果^[29],不过 V/Q 扫描依然具有较好的阴性筛查价值。

PTE 患者的肺血管造影表现主要为肺动脉腔内充盈缺损、完全闭塞或者血管截断缺支等。肺血管造影检查的图像清晰,是诊断 PTE 的“金标准”,但其是一项有创检查,风险较大,价格昂贵且辐射量大,一般不作为 PTE 的常规检查方法。

超声检查是一种简便、无创的检查方法。COPD 患者,尤其是急性加重期患者,常因活动耐量明显降低、卧床时间长等导致下肢静脉血栓形成风险升高。大部分的 PTE 是由于下肢静脉血栓脱落引起,尤其是下肢 DVT^[4],故对疑似 PTE 的患者有必要行下肢静脉超声检查,以指导临床诊治。此外,超声心动图检查可用于排除其他心血管疾病,PTE 患者超声心动图检查可发现右心室负荷过重、肺动脉高压的表现,可为 PTE 危险分层提供依据。

4 治疗与预防

4.1 预防 活动量少、缺氧、反复感染、激素使用等是 COPD 患者发生 PTE 的危险因素,可通过适当活动、氧疗、避免反复感染、减少激素使用等方式降低 PTE 发生风险。评估 PTE 发生风险,若为高风险患者,做好预防工作,如预防性使用低分子肝素抗凝,不仅可降低血栓形成风险,也可在一定程度上改善肺功能^[30];若临床高度怀疑为 PTE,且评估出血风险低时,可在确诊前就进行抗凝治疗。

4.2 治疗 治疗 COPD 合并 PTE 患者需要根据病情在氧疗、抗感染、解痉平喘、止咳化痰等控制 COPD 的基础上联合溶栓或抗凝治疗。无抗凝禁忌证的 COPD 患者在诊断 PTE 后需立即予以抗凝治疗,治疗方案根据其危险分层情况进行选择。抗凝治疗的标准疗程为至少 3 个月,部分患者在 3 个月的抗凝治疗后如 PTE 的危险因素持续存在,为降低其复发率,需要继续进行抗凝治疗^[31-33]。目前,应用的抗凝药物主要分为胃肠外抗凝药物和口服抗凝药物。PTE 初始抗凝药物推荐肝素、低分子肝素、磺达肝葵钠、负荷量的利伐沙班或阿哌沙班。对于出现血小板减少伴 PTE 的患者,推荐应用非肝素类抗凝药物,如阿加曲班和比伐卢定^[27]。采用口服抗凝药物治疗是低危 PTE 患者的一线治疗方案,中高危 PTE 患者完成前期治疗或病情相对稳定后应继续采用口服抗凝药物治疗。新型口服抗凝药物与维生素 K 拮抗剂疗效相当,但新型口服抗凝药物比维生素 K 拮抗剂能更好地避免出血,具有较高的安全性。《中国血栓性疾病防治指南》建议低危 PTE 患者尽早下床活动;高危 PTE 患者在充分抗凝治疗后也应尽早下床活动^[21]。

对于亚节段性的 PTE 患者是否需要抗凝治疗尚存在争议,但有研究提示这部分患者静脉血栓形成风险增加,若无抗凝禁忌证,均应予以抗凝治疗^[27];但也有研究发现,约 4% 的住院患者使用治疗剂量的肝素或低分子肝素抗凝后,出现中度或重度出血,包括致命性的颅内出血和其他出血事件^[27],因此亚节段性 PTE 患者是否进行抗凝治疗需根据病情来评估,抗凝治疗期间需严密随访患者是否有全身出血征象。

对于高危或血流动力学异常的 COPD 合并 PTE 患者,推荐溶栓治疗,若有溶栓治疗相对禁忌证可减少溶栓药物剂量,必要时还可行导管内溶栓、手术取栓。急性高危 PTE 或有恶化趋势的中危 PTE 患者若有肺动脉主干或主要分支血栓,且存在高出血风险或溶栓禁忌证,或积极的内科治疗无效,可行经皮导管介入治疗。经积极内科或介入治疗无效的急性高危 PTE 患者,肺动脉血栓切除术可作为全身溶栓的替代补救措施。

5 预 后

COPD 合并 PTE 较单纯的 COPD 或单纯的 PTE 病情更复杂。COPD 合并 PTE 患者 ICU 入住率更高,住院时间更长,死亡风险升高,经济负担增加^[28]。抗凝治疗过程中,出血是最常见的并发症。研究指出,血流动力学稳定的 PTE 患者中,女性的死亡风险是男性的 1.6 倍,大出血的风险是男性的 2.1 倍;随访 1 个月后,女性的病死率高于男性^[30]。这说明抗凝治疗中出血风险的评估监测尤为重要,且女性患者抗凝治疗的强度及出血风险可能更需要有效监测。常规抗凝治疗后是否需要延长抗凝时间尚无统一标准。1 项前瞻性队列研究在 COPD 合并 PTE 患者停止抗凝治疗后对其随访了 3 年,结果显示合并 COPD 与 PTE 复发风险增加无关,也与总体病死率无关^[34]。但另一项纳入 28 920 例患者的多中心前瞻性研究结果提示,在随访 1 周和 3 个月时,合并 COPD 的 VTE 患者总病死率、复发性 PTE 和出血发生率明显高于无 COPD 患者;相比 DVT 患者,PTE 患者治疗后的复发风险更高,停用抗凝药物的患者复发率可达 7%~9%;即使经足够时间和剂量的抗凝治疗后,2 周内复发 VTE 的概率仍可达 11.2%^[35]。1 项针对非 COPD 患者合并 PTE 的前瞻性研究发现,与使用安慰剂的患者相比,使用维生素 K 拮抗剂治疗后继续服用阿司匹林 2~4 年的患者 PTE 复发风险降低 30%;随机对照研究也表明,延长维生素 K 拮抗剂的使用时间可避免患者 PTE 复发,但出血风险会增加^[36]。因此,评估患者血栓形成风险,对血栓形成高危和非常高危的患者,延长出院后血栓预防治疗时间可以降低 PTE 的发生率。

6 小 结

COPD 合并 PTE 发病率较高、预后差,无典型临床表现,容易漏诊。对于 COPD 患者建议常规与

PTE 进行鉴别诊断,完善简化 Wells 评分及 D-二聚体检测以初步评估 PTE 发生风险,根据风险程度决定进一步检查方案。而针对明确合并 PTE 的 COPD 患者需立即予以抗凝治疗,抗凝治疗方案与单纯 PTE 患者相同,但仍需考虑个体化差异,是否延长抗凝治疗时间需要更多循证医学证据支持。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD[EB/OL]. [2021-01-10]. <https://gold-copd.org/gold-report>.
- [2] ALEVA F, VOETS L, SIMONS S, MAST Q, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chest, 2016, 151(3): 544-554.
- [3] SHAPIRA-ROOTMAN M, BECKERMAN M, SOIMU U, et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Emerg Radiol, 2015, 22(3): 257-260.
- [4] BAHLOUL M, CHAARI A, TOUNSI A, et al. Incidence and impact outcome of pulmonary embolism in critically ill patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Clin Respir Jour, 2015, 9(3): 270-277.
- [5] CHEN W J, LIN C C, LIN C Y, et al. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study[J]. COPD, 2014, 11(4): 438-443.
- [6] ALIKHAN R, COHEN A T, COMBE S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(9): 963-968.
- [7] BARBA R, ZAPATERO A, MARCO J, et al. Venous thromboembolism in COPD hospitalized patients[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(1): 82-87.
- [8] SIDNEY S, SOREL M, QUESENBERY C P, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente medical care program [J]. Chest, 2004, 128(4): 2068-2075.
- [9] SCHNEIDER C, BOTHNER U, JICK S S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(4): 253-260.
- [10] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99: 272-285.
- [11] BARVIK T, BRAKKAN S K, ENGA K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2): 473-481.
- [12] 李有霞, 郑则广, 刘妮, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴肺动脉栓塞的危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 298-303.
- [13] GOTO T, SHIMADA Y J, FARIDI M K, et al. Incidence

- of acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD[J]. J Gen Intern Med, 2018, 33(9):1461-1468.
- [14] GUO L, CHUGHTAI A R, JIANG H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(11):3119-3131.
- [15] BIALAS A J, KORNICKI K, CIEBIADA M, et al. Monocyte to large platelet ratio as a diagnostic tool of pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of COPD-pilot study[J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(1):15-23.
- [16] PAPAIOANNOU A I, PAPIRIS S, KOSTIKAS K. Using simple blood count for the diagnosis of pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations; are we there yet? [J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(1):898-899.
- [17] AKPINAR E E, HOSGUN D, AKPINAR S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation [J]. J Bras Pneumol, 2014, 40(1):38-45.
- [18] ZAMORANO J L, VAN BELLE E, TORBICKI A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur Heart J, 2020, 41(4):543-603.
- [19] YAO Q C, LI X D, JIE C. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(14):1732-1737.
- [20] 程哲, 杨梦, 张桢, 等. Wells 评分、修正 Geneva 评分联合 D-二聚体对慢阻肺急性加重合并肺栓塞风险的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(48):3925-3929.
- [21] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36):2861-2888.
- [22] VAN ES N, VAN DER HULLE T, VAN ES J, et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data Meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(4):253-261.
- [23] WANG M, ZHANG J, JI Q, et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism [J]. Biomark Med, 2016, 10(6):587-596.
- [24] SEVÜK U, BAHADIR M V, ALTINDAG R, et al. Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11:1243-1249.
- [25] DENTALI F, POMERO F, MICCO P D, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary embolism in patients with suspected acute exacerbation of COPD: a multi-center study[J]. Eur J Intern Med, 2020, 80:54-59.
- [26] FAGHIHI L T, SHEIKH M, NADERIAN M, et al. The association between the pulmonary arterial obstruction index and atrial size in patients with acute pulmonary embolism[J]. Radiol Res Pract, 2019;6025931.
- [27] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14):1060-1087.
- [28] RA S W, SIN D D. Should we screen for pulmonary embolism in severe COPD exacerbations? not just yet, primum non nocere[J]. Chest, 2017, 151(3):523-524.
- [29] ISLAM M, FILOPEI J, FRANK M, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: an evolving paradigm[J]. Respirology, 2018, 23:866-872.
- [30] RALI P M, CRINER G J. Submassive pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5):588-598.
- [31] KEARON A C, EAA A B, JO C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report-sciencedirect[J]. Chest, 2016, 149(2):315-352.
- [32] 《血管与腔内血管外科杂志》编辑部, 下肢静脉疾病外科治疗专家协作组. AngioJet 机械血栓清除术治疗急性下肢深静脉血栓形成的专家共识(2016 版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2017, 3(1):555-558.
- [33] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3):197-211.
- [34] BARRIOS D, MORILLO R, GUERASSIMOVA I, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism [J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0187648.
- [35] MAO R L, TROMEUR C, BAZIRE A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in COPD patients: results from a prospective cohort study[J]. Eur Respir J, 2017, 50(1):1700094.
- [36] COUTURAUD F, SANCHEZ O, PERNOD G. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 314(1):31-40.

(收稿日期:2021-09-26 修回日期:2021-12-09)