

# 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的临床进展

熊玉林<sup>1</sup>, 李英兰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院全科医学, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可预防和可治疗的疾病, 中国慢阻肺的发病率每年都在增长, 成为一个巨大且不断增长的公共卫生负担。多因素分析显示, COPD是肺栓塞(PE)发生的独立危险因素之一, COPD患者肺栓塞的发生率明显高于正常人。由于相同的临床症状, 在COPD急性加重中, PE很容易被忽视, 从而延误患者治疗, 影响预后。慢阻肺合并肺栓塞的诊断仍是一项挑战, 因此对于早期识别、积极寻找有效的评估方法、及时诊治尤为重要。本文对慢阻肺合并肺栓塞患者的相关机制、危险因素、生物学标志物研究进展进行阐述。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺栓塞, 生物学标志物

# Clinical Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Embolism

Yulin Xiong<sup>1</sup>, Yinglan Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>General Family Medicine, Qinghai Province People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 11<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 4<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 12<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease, and the incidence of COPD in China is increasing every year, becoming a large and growing public

health burden. Multifactor analysis showed that COPD was one of the independent risk factors for pulmonary embolism (PE), and the incidence of PE in COPD patients was significantly higher than that in normal people. Due to the same clinical symptoms, PE is easily overlooked in acute exacerbations of COPD, thus delaying patient treatment and affecting prognosis. The diagnosis of COPD combined with pulmonary embolism is still a challenge, so it is particularly important for early identification, active search for effective evaluation methods, and timely diagnosis and treatment. In this paper, we reviewed the research progress on the mechanism, risk factors and biological markers of COPD patients with pulmonary embolism.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Embolism, Biological Markers

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 简称慢阻肺, 是一种常见的慢性呼吸道炎症性疾病, 显著的特征为患者呼吸质量不佳、不可逆性气流受限, 严重影响生存质量及预后, 预计到 2030 年将成为全球疾病负担的第三大死亡原因[1], 仅次于心梗和中风。当 COPD 处于急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 时, 其炎症反应加重、肺功能急剧恶化、凝血纤溶系统亢进, 极易形成血栓[2]。多项研究证明 COPD 为肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的独立危险因素, COPD 患者发生 PE 为非 COPD 患者的 4 倍[3], COPD III/IV级患者 PE 的风险比肺功能正常者高 2 倍(风险比 2.05) [4]。然而 PE 呼吸系统症状与 AECOPD 高度一致, 往往容易被忽略及误诊, 错过治疗时间窗, 影响患者预后。因此, 通过分析 COPD 合并肺栓塞患者的发病机制、生物学标志物特点, 可以帮助临床医师及早识别并给与及时的预防和治疗。

## 2. COPD 合并 PE 的流行病学

不同研究表明, COPD 中 PE 的患病率有很大差异。根据验尸分析, 死于 COPD 的人中有 20.9% 患有肺栓塞, 肺小动脉和小动脉中的多发性血栓发生率为 89.9% [5]。Ali [6]等研究显示, 临床诊断为 AECOPD 的患者中约有 3.3%~29.1% 发生 PE; Aleva [7]等的研究显示, 不明病因的 AECOPD 患者合并 PE 的患病率为 16.1% (95% CI 8.3%~25.8%)。前瞻性小型队列研究表明, PE 在 COPD 急性加重期的患病率很高, 范围为 18% 至 29% [8] [9] [10] [11] [12]。在韩国, AECOPD 患者 PE 的发生率为 4.9%, 而印度仅为 2% [13] [14], 在土耳其进行的一项前瞻性研究中, AECOPD 住院患者 PE 的患病率为 29.1% [15]。白人和非裔美国人的 PE 患病率显著高于亚洲人, 住院患者的 PE 患病率显著高于急诊科患者[16]。Hassen [17]在研究过程中发现, 131 例因 COPD 急性加重入住 ICU 患者 PE 的发生率为 13.7%。COPD 患者数量庞大且呈上升趋势, PE 呼吸衰竭及循环衰竭风险高, 因此早期识别 COPD 合并 PE 及时治疗对人类意义重大。

## 3. COPD 合并 PE 发病机制

COPD 患者发生血栓栓塞的机制很多, 主要包括全身炎症反应、低氧血症、氧化应激、内皮功能障碍及血栓前状态。其中炎症反应可能是血栓栓塞形成的关键[18] [19]。

### 3.1. 炎症反应

血管壁炎症导致血管局部受损, 损伤刺激血管收缩、引起局部血管肌源性收缩, 黏附于损伤部位的血小板释放 5-HT、TXA<sub>2</sub> 等缩血管物质, 引起血管收缩。血管壁炎症引起血管内血栓形成, 即内皮细胞、血小板、白细胞活化, 引起炎症和微粒形成, 进而诱导组织因子(tissue factor, TF)生成, 触发外源性凝血途径。一些炎症标志物如 C-反应蛋白(CRP)、白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、CD40L 可以使炎症细胞表面组织因子表达增加, 损伤内皮细胞, 增强内源性凝血途径, 这些细胞因子还可以通过抑制纤溶酶原激活物和降低纤维蛋白溶解而进一步导致局部高凝状态。炎症时血小板活化因子(platelet activated factor, PAF)的增多、组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)的减少、凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)的功能丧失均可导致血栓栓塞。血小板、内皮细胞、内外凝血系统中的各种成分、纤溶成分、抗凝抑制剂共同参与炎症过程。有人在试验研究中发现, 在肺栓塞中发现损伤的肺动脉周围出现大量炎症细胞, 炎症因子明显升高, 说明内皮损伤与炎症的发生之间互为因果, 炎症机制可以改变止血平衡, 促进凝血的激活, 而血液凝固反过来也可维持炎症, 形成慢性炎症与血栓形成的恶性循环[20]。

### 3.2. 低氧血症

慢阻肺患者因长期慢性缺氧导致机体发生一系列改变, 主要表现在: 缺氧可以刺激炎症介质使内皮细胞损伤, 促进机体炎症反应; 缺氧导致红细胞及纤维蛋白原代偿性增加, 血液呈高度粘稠状态; 缺氧导致各器官组织功能障碍, 如肝脏对凝血因子的降解功能减弱; 缺氧导致肺小动脉平滑肌肥厚、肌化、肺血管重构、肺血管床的阻力增加; 以上因素相互作用均会引起血液流动缓慢, 严重影响器官组织功能, 加剧了机体的炎症反应[21], 所有以上因素均导致血栓形成。缺氧导致天然抗凝剂蛋白 S 的水平, 从而使蛋白 S 对 IXa 因子的关键凝血蛋白的抑制功能下降, 导致血栓的形成。缺氧刺激血小板活化, 使存在于血小板致密体中的 5-羟色胺增加, 导致肺血管收缩, 有利于血栓形成。长时间缺氧激活缺氧诱导型转入因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1), 使全身炎症加重, 加快血栓形成。

### 3.3. 血栓前状态

血栓形成的发病机制主要基于“Virchow 三要素”学说: 即血管内皮损伤、血流减慢和血液高凝状态。凡是可引起以上三要素的均可能形成血栓。COPD 长期慢性缺氧导致继发性红细胞增多、反复炎症导致纤维蛋白原、免疫球蛋白增多, 血液中相关凝血因子增多或功能亢进, 凝血及抗凝功能失调, 最终导致血液瘀滞[22]。COPD 患者血清中的一些炎症物质可损伤血管内皮, 容易形成血栓; COPD 患者中的一些细因子可刺激组织因子, 从而激活凝血功能, 进而引发凝血级联反应。血栓前状态不仅对慢阻肺并发肺栓塞的发生阐明了理论基础, 而且也为肺动脉高压和肺心病的发生发展提供基本条件。

## 4. COPD 合并 PE 危险因素

COPD 是 PE 发生的独立危险因素, PE 也可引起慢阻肺急性加重, 两者相互作用, 相互影响。慢阻肺合并肺栓塞患者的危险因素有很多, 主要包括年龄  $\geq 70$  岁、性别、吸烟史、体重指数(BMI)、深静脉血栓史、静脉曲张、长期卧床( $>3$  天)、心脏衰竭、激素及利尿剂使用等; 然而最近的一项荟萃分析显示, 年龄、性别等并未增加 AECOPD 患者 PE 风险[23]。慢阻肺患者长期卧床、脱水及红细胞增多, 应给予抗凝治疗。慢阻肺患者合并症越多, 如高血压、糖尿病、冠心病、肺部感染加重等, 可进一步损伤血管内皮细胞, 促进血液高凝状态, 诱发肺栓塞发生。

## 5. COPD 合并 PE 生物学标志物

### 5.1. 不规则趋化因子

不规则趋化因子(fractalkine, FKN)又名趋化因子 CX3CL1, 包含 373 个氨基酸, 是趋化因子 CX3C 亚族的独有成员, 可表达于免疫炎症细胞和内皮细胞, 具有促白细胞游走和黏附作用, 是参与炎症反应的重要因子[24]。另外, 其通过与受体 CX3CR1 结合对淋巴细胞、单核细胞、自然杀伤细胞产生趋化作用, 使其聚集于血管内皮细胞, 导致血管内皮功能的损伤, 增强局部炎症反应, 促进肺部疾病发生[25]。研究发现, IL-1、TNF- $\alpha$  可以影响 CX3CL1/CX3CR1 炎症信号通路[26], 导致内皮细胞 FKN 表达上调。相关学者指出, FKN 水平的异常升高与多种疾病的发生存在关联, 如肺癌、COPD [27]、肺动脉高压、肺气肿、肺栓塞、冠心病、原发性高血压等; 原发性高血压患者长期高血压会引起血管通透性、血小板黏附性改变等, 导致血管炎性细胞聚集、血管内皮功能损伤, 由此激活不规则趋化因子, 其又可促进炎症细胞游走及黏附, 加剧血管内皮损伤和斑块炎症反应, 加速不稳定斑块脱落, 生成血栓导致血管阻塞, 引发各种心血管事件[28]。Hao 等[29]研究报道, FKN 是识别 COPD 患者肺气肿严重程度的有用因子。研究显示 APE 后 FKN 在肺血管内皮、肺泡上皮、支气管内皮上表达增加。其原因可能是: 栓子的机械性梗阻、栓塞部位血管炎性介质的释放, 导致肺动脉血管内皮进一步损伤[30], 损伤的血管内皮过度表达 FKN, FKN 对 APE 后肺部炎症反应有明显促进作用, 从而加重了 APE 后炎症反应及 PAH 的形成, 且 FKN 水平随肺栓塞危险分级增加而增加, 证实 FKN 参与急性肺栓塞发生及病理进展过程。有研究显示, APE 后 p38 MAPK 通路被激活, 上调了 FKN 的表达, 使得 FKN 在 APE 后明显升高。研究报道, CX3CL1 的组成型切割主要由 ADAM10 介导, ADAM10 是一种调节单核细胞粘附和迁移的膜蛋白酶[31]。ICAM-1 是免疫球蛋白超家族的成员[32]。主要表达于神经元细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、上皮细胞和神经胶质细胞。它是重要的白细胞-内皮细胞粘附分子之一, 参与细胞内和细胞-基质信号交换, 介导粘附、识别、激活、增殖、分化、炎症反应和损伤修复。有研究显示 CX3CL1 可以刺激 ICAM-1 的分泌。然而, 目前对于 CX3CL1/CX3CR1 参与 APE 的机制尚无系统研究。

### 5.2. 生长分化因子 15

生长分化因子-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)属于转录生长因子- $\beta$  (the transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )超家族中的成员, GDF-15 基因包含两个外显子和一个内含子, 该基因位于染色体 19p12~19p13.1 [33]。GDF-15 对人体各个层面都有广泛影响, 包括应激反应、控制进食、脂肪代谢、骨骼重塑和能量平衡等, 其表达水平的增加与多种疾病状态有关, 如炎症、急性损伤、氧化应激和组织缺氧等。GDF-15 随着衰老而升高, 并响应细胞应激和线粒体功能障碍, 它作为一种炎症标志物, 在心血管疾病、肺部疾病、代谢疾病和神经退化的发病机制中发挥作用。近年来, 许多研究发现, GDF-15 被认为是心血管疾病及 PE 的全因死亡率及预后不良的预测因子。在细胞应激的不同情况下, GDF15 的表达可以通过多种转录因子上调, 常见的转录因子有转录因子 p53、早期生长反应基因-1、核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)、ATF3 和 C/EBP 同源蛋白等, 其中多个转录因子参与应激反应调节。如 NF- $\kappa$ B 与 GDF15 的第 2 个外显子中存在 NF- $\kappa$ B 的结合位点结合, 参与调节促炎症反应, 使 GDF15 表达的上调[34]。一项研究显示, GDF15 是可能通过激活 PI3K/Akt 通路促进炎症细胞因子表达和 MUC5AC 的分泌, 从而加重气道炎症和气道黏液高分泌[35]。有研究显示[35], 高浓度(50 ng/mL)的 GDF-15 对内皮细胞(ECs)增殖起抑制作用, 而在浓度低 10 倍时(5 ng/mL), GDF-15 对内皮细胞增殖起促进作用, 促进血管生成。APE 时血栓阻塞肺动脉的血流, 肺血管收缩, 肺血管阻力增高, 肺动脉压和右心室壁张力增加, 可出现右心功能不全。右心室壁张力增加使右



冠状动脉相对供血不足, 同时右心室心肌耗氧增多, 可导致心肌缺血, 进一步加重右心功能不全, 最终出现右心功能衰竭, 这些病理改变均能诱导心肌细胞及肺组织表达 GDF-15, 因而 GDF-15 的水平可能更全面的反映肺栓塞后的病理生理变化。多项研究提示血清 GDF-15 水平可能与肺栓塞的严重程度呈正相关, 可用于评估 PE 病情严重程度及预测肺栓塞患者预后。Lankeit 等测定了 123 例急性肺动脉栓塞(APE) 患者的 GDF-15 水平, 在该研究中 82% 患者 GDF-15 水平高于正常值上限(1200 ng/L), 在发病 30 d 内发生并发症及死亡患者比未发生并发症及死亡患者 GDF-15 水平显著升高; 同时, GDF-15 与血清肌钙蛋白 I、pro-BNP 以及心脏超声联合应用可以提高发现右心衰竭的能力; 研究说明 GDF-15 可能可以作为 APE 患者 30 d 预后及长期死亡率的独立预测因子。研究显示, 血清 GDF-15 > 2943 pg/ml 对于 PE 患者 30 d 内死亡率的预测, 敏感性是 75%, 特异性是 68.7%, 阴性预测值是 91.6%, 准确性是 90%; 陈丽[36] 研究认为, GDF-15 对于急性肺栓塞高危、中危及低危患者的判断指导价值较高, 对于病情程度的判断意义较高。

### 5.3. 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞(EOS)是一种骨髓产生的重要免疫细胞和炎症细胞, 由普通的粒细胞-巨噬细胞祖细胞发展而来[36], 主要存在于胃肠道和胸腺髓质中[37], IL-5 触发细胞因子和趋化因子的自分泌网络, 使 EOS 被激活, 四种嗜酸性粒细胞分泌蛋白——嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(Eosinophilic Cationic Protein, ECP)、主要碱性蛋白(Major Basic Protein, MBP)、嗜酸性神经毒素(Eosinophil-Derived Neurotoxin, EDN)和嗜酸性过氧化物酶(Eosinophilic Peroxidase, EPX)被释放到血液中。在内环境稳态情况下, EOS 只在血液中流动, 不会进入支气管内皮和肺组织中。而在体内存在炎症时, 炎症诱导支气管血管内皮细胞和上皮细胞中黏附分子的表达和/或激活, 然后在趋化因子 CCL5、CCL7、CCL11、CCL13、CCL15、CCL24、CCL26 及同源受体 CCR1、CCR2、CCR3 的调控下, 使 EOS 渗入气道, 募集到肺组织。与此同时, 肺组织再分泌多种趋化因子(如 CCL5、CCL11、CCL13)、细胞因子(如 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IL-16、IL-25)和细胞毒性颗粒(如 MBP、ECP、EPX、EDN), 从而促进炎症的持续发生和组织损伤[38]。Bafadhel 等[39]研究发现, ECP 是 EOS 的特异性标志物, 携带的正电荷可促进其与上皮细胞的阴离子表面结合, 从而接触气道黏膜中的炎症细胞(如肥大细胞), 并对其刺激, 促进组胺的释放, 增加黏液分泌, 引起气道高反应。ECP 还可激活中性粒细胞和肺泡巨噬细胞, 并释放其他炎症介质和细胞因子, 进一步提高支气管细胞对各种化学和机械刺激的敏感性, 增加气道的高反应性。活跃的 EOS 可诱导血小板活化因子释放, 进而激活白细胞、内皮细胞和血小板, 释放 TF。TF 为凝血级联反应启动的关键受体, 介导凝血酶的生成。EOS 具有高度活跃的还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶系统, 其氧化应激反应可损害红细胞的质量和功能[40], 诱发内皮功能障碍和损伤, 从而激活凝血系统。并且 EPX 与其优选底物硫氰根离子的氧化产物为次硫氰酸, 次硫氰酸是内皮细胞中 TF 活性的氧化激活剂, 主要通过 P65/c-Rel/NF-kB 信号通路, 刺激血管内皮的血栓前期促炎因子表达, 引起血栓的形成。EOS 通过其炎症反应、血小板活化、氧化应激等机制, 促进 COPD 患者中 PE 的发生。综上所述, EOS 在 COPD 合并 PE 发病过程中扮演着重要的角色, 但是 EOS 及其生物标志物能否为尽早诊断 COPD 患者是否合并 PE 提供参考价值, 还需多中心、前瞻性、大规模的临床研究。

### 5.4. D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 因子交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 是纤溶过程的特异性标记物 DD 正常参考值范围为 0~550 ug/L, 其浓度 < 500 ug/L 可作为排除肺栓塞的标准。但是影响 D-二聚体的因素有很多, 如年龄、感染、手术等。一项前瞻性研究表明, 将血浆

DD 阈值提高至 950  $\mu\text{g/L}$  可增加 PE 的预测效能(灵敏度 70%, 特异度 71%)。根据年龄调整 D-二聚体水平(50 岁以上, 年龄 $\times 10 \mu\text{g}$ ), 可提高诊断的敏感性及特异性。一项研究表明, 在普通人群中, 预测肺栓塞的灵敏度和特异度为 92%~100% 和 30%~40%, 在 AECOPD 预测 PE 的灵敏度和特异度为 88.57% 和 26.67%, 即使提高年龄校正阈值, 其灵敏度和特异度为 75.71% 和 37.04%, 此研究提示, 慢阻肺急性加重本身对 DD 产生影响, 可使 DD 的预测效能下降。因此仅仅通过 DD 很难区分肺栓塞还是慢阻肺急性加重。指南推荐血浆 DD 联合临床可能性评分进一步优化 AECOPD 并发 PE 的诊断策略[19] [41]。Rodriguez 等[42]指出, 在 AECOPD 患者中, 与应用血浆 DD 传统阈值比较, 年龄校正 DD 阈值以及联合 Wells 评分, 更能准确的诊断 PE, 避免过度 CTPA 检查, 但同时假阴性比率升高。Gunen [43]等的一项前瞻性研究发现, Wells 评分对 AECOPD 并发 PE 的预测价值优于 Geneva 评分(AUC: 0.882 比 0.663)。Sadeghi [44]等通过前瞻性研究发现, 提高 DD 阈值至 990  $\mu\text{g/L}$  联合 Wells 评分可提高预测效能。这些研究表明, DD 在诊断肺栓塞上有较好的敏感性和特异性, 但仅通过 DD 可能会导致 CTPA 的过度应用, 同时仅用其作为排除诊断也可出现漏诊, 但是结合 wells 评分可提高诊断的准确性, 减少 CTPA 的应用。

### 5.5. 其他指标

血常规指标与慢阻肺急性加重期合并肺栓塞有关。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞和单核细胞比值 (Lymphocyte to Monocyte ratio, LMR)、单核细胞和大血小板比值(Monocyte to large platelet ratio, MLPR) 均是反映机体炎症和免疫状态的炎症标志物, 且有多项研究表明, NLR、PLR 在 PE 的早期诊断及预后预测中有重要的价值。系统免疫炎症指数(Systemic Immune Inflammatory index, SII)计算公式是: 血小板计数 $\times$ 中性粒细胞数/淋巴细胞计数, 纳入淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数, 结合了 NLR、PLR 两种指标, 可作为新型炎症指标及对 PE 患者预后评估有重要的预测价值。红细胞分布宽度(RDW), 反应红细胞大小, RDW 升高导致血液流动缓慢, 形态变异能力差, 被认为是肺动脉高压、心血管及血栓性疾病共同作用的结果。平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度是血小板活化的标志物, 炎症因素或血管内皮受到损伤时血小板活化, 活化的血小板释放更多的介质, 如血小板激活剂血栓烷 A<sub>2</sub>、细胞表面糖蛋白、促凝血表达蛋白、血清素和 ATP 等, 加快血栓形成。

心肌损伤标志物与慢阻肺合并肺栓塞有关。AECOPD 合并 PE 时, 更易出现肺动脉高压和右心功能不全, 当心室负荷增加和(或)室壁张力增加时, 心室心肌细胞合成分泌的 BNP 增多。AECOPD 合并 PE 时, 患者肺血管重建, 肺动脉高压形成, 易引起心肌供血不足, 导致心肌细胞受损, 引起心肌肌钙蛋白和心型脂肪酸结合蛋白升高。目前 BNP 和肌钙蛋白是心肌损伤的重要标志物, 是肺栓塞早期死亡(即住院或 30 天死亡率)风险的危险分层。

血气分析指标与慢阻肺合并肺栓塞有关。慢阻肺是通气功能障碍性疾病, 本身存在气道痉挛和不可逆性的气流受限, 容易导致低氧血症、高碳酸血症、酸碱平衡失调。慢阻肺合并肺栓塞时, 肺泡通气/血流比例失调, 栓塞部位肺表面活性物质减少导致肺动态顺应性下降, 进而导致顽固性低氧血症和肺泡-动脉血氧分压差 P(A-a)升高和代偿性过度通气, 导致低碳酸血症和呼吸性碱中毒。缺氧使慢阻肺患者凝血功能发生改变。缺氧出现组织氧化代谢障碍, 体内葡萄糖无氧酵解增加, 导致乳酸产生增加, 而 AECOPD-PE 引起的顽固性低氧血症更容易导致乳酸升高。另有研究发现, 高危肺栓塞患者的乳酸水平明显高于中危和低危患者。

Ling Peng 等人[45]指出, AECOPD-PE 患者中血清 microRNA-134 和 microRNA-1233 水平明显升高。Nafady 等[46]研究发现, AECOPD-PE 患者 miRNA-145 表达下调, 而 miRNA-126 的表达较高。microRNAs 是真核生物中的一类非编码小 RNA 分子, 在细胞的增殖、分化、代谢、衰老、凋亡等生物学过程中发挥

着重要的作用, 参与各类疾病的发病机制。microRNAs 通过多种机制损伤血管内皮、破坏斑块稳定性, 进而促进肺栓塞形成。Yunhong Zhang [47]研究发现 IL-6 通过受 miR-338-5p 负调控表达增加, 进而促进深静脉血栓的形成。国内研究发现, AECOPD-PE 患者中 IL-38 水平明显低于单纯 AECOPD, 其原因可能是 IL-38 结合于 IL-36R, 可抑制 PBMCs 中 IL-17、IL-22、IL-8 等炎症因子的表达, 发挥抑制炎症反应的作用, 说明 IL-38 对炎症反应有一定的抑制作用, 一定程度上可以改善 AECOPD 患者的易栓状态[48]。HCY 损伤血管内皮, 通过激活多种凝血因子及抑制蛋白 C 等抗凝物质, 增加血小板功能, 并且 HCY 可影响脂质代谢, 加快斑块形成, HCY 可增加肺栓塞的发生率。

## 6. COPD 合并 PE 的治疗

### 6.1. 一般治疗

对高度怀疑或确诊肺栓塞患者, 应严密监测血压、呼吸、心率、心电图及血气变化, 并给与积极地呼吸及循环支持。对高危 PE, 如合并低氧血症, 应给与鼻导管或面罩吸氧; 当合并呼吸衰竭时, 可给与无创或有创机械通气, 机械通气造成的胸腔内压力增大可减少静脉回流, 加重血流动力学不稳定, 应该采用低潮气量(6~8 ml/kg)使吸气末平台压 < 30 cmH<sub>2</sub>O。对于胸痛及焦虑患者, 可适量给予止痛药、镇静剂等; 应注意休息, 保持大便通畅, 避免用力, 防止血栓脱落。在此治疗的基础上, 最关键的是抗凝和溶栓治疗。

### 6.2. 抗凝治疗

一旦明确 PE 应尽早启动抗凝治疗。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, 胃肠外抗凝药物主要为普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝葵钠、阿加曲班、比伐卢定; 口服抗凝药物为华法林、DOACs (包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班); 对于高度怀疑 PE 患者, 在等待诊断结果过程中, 建议开始应用胃肠外抗凝药物。如选择华法林长期抗凝, 推荐在应用胃肠外抗凝药物 24 h 内重叠华法林, 调节 INR 目标值为 2~3, 达标后停用胃肠外抗凝药物。若选用利伐沙班、阿哌沙班, 在使用初期需给与负荷剂量; 若选择达比加群酯、依度沙班, 应先给与胃肠外抗凝至少 5 d。有明确可逆性危险因素 PE 患者抗凝疗程为 3 个月, 若危险因素持续存在, 需继续抗凝, 甚至终身抗凝;

### 6.3. 溶栓治疗

高危 PE 患者, 若无溶栓禁忌, 应给与溶栓治疗。中高危患者, 建议先给与抗凝治疗, 观察病情变化, 若出现临床恶化, 且无溶栓禁忌, 可给与溶栓治疗。溶栓治疗的时间窗一般定义为 14 天以内, 但由于血栓形成的动态过程, 故对时间窗不做严格要求。常用的溶栓药物有尿激酶、链激酶和 rt-PA。建议尿激酶 2 万 U/kg、链激酶 150 万 U、rt-PA 50 mg, 2 h 持续静脉滴注。溶栓治疗结束后, 每 2~4 小时测定 1 次 APTT, 当其水平小于正常值的 2 倍时, 制定新的抗凝方案。

### 6.4. 其他

若存在溶栓禁忌或血流动力学不稳定者, 应行急诊介入血管手术(导管血栓抽吸术、球囊成形术及支架植入术等)。急性高危 PE, 若有肺动脉主干或主要分支血栓, 如存在溶栓禁忌、溶栓治疗或介入治疗失败, 内科治疗无效, 可考虑性肺动脉血栓切除术。对于顽固性低氧血症、循环不稳定的高危 PE, 内科或介入治疗效果欠佳时, 在手术之前, 可尝试用体外膜肺氧合以加强生命支持。

## 7. 总结

COPD 患者合并 PE 的诊断非常重要, 延误诊断将出现不良预后。学者们正在积极寻找能够方便、准

确诊出 COPD 合并 PE 的特异性生物学标志物, 以减少进一步的肺动脉造影检查, 然而由于疾病本身的复杂性, 仅仅通过单一的生物学标志物来诊断 COPD 合并肺栓塞是很难实现的。目前关于 COPD 合并 PE 的研究显示, 许多危险因素、生物学标志物均有助于 COPD 合并 PE 早期识别, 应通过多因素预测 COPD 患者发生 PE 风险, 所以仍需要进一步的研究论证生物学标志物的特异性, 进而帮助临床医师早期识别、早期诊断, 降低患者的死亡率, 改善远期预后。

## 基金项目

青海省科技厅项目, 编号 2020-ZJ-931。

## 参考文献

- [1] Terry, P.D. and Dhand, R. (2020) Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Advances in Therapy*, **37**, 1812-1828. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y>
- [2] Jimenez, D., Agusti, A., Monreal, M., et al. (2019) The Rationale, Design, and Methods of a Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of an Active Strategy for the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism during Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Cardiology*, **42**, 346-351. <https://doi.org/10.1002/clc.23161>
- [3] Wang, J., Wan, Z., Liu, Q., et al. (2020) Predictive Value of Red Blood Cell Distribution Width in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Embolism. *Analytical Cellular Pathology*, **2020**, Article ID: 1935742. <https://doi.org/10.1155/2020/1935742>
- [4] Borvik, T., Braekkan, S.K., Enga, K., et al. (2016) COPD and Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in a General Population. *European Respiratory Journal*, **47**, 473-481. <https://doi.org/10.1183/13993003.00402-2015>
- [5] Zvezdin, B., Milutinov, S., Kojicic, M., et al. (2009) A Postmortem Analysis of Major Causes of Early Death in Patients Hospitalized with COPD Exacerbation. *Chest*, **136**, 376-380. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2918>
- [6] Pourmand, A., Robinson, H., Mazer-Amirshahi, M., et al. (2018) Pulmonary Embolism among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Emergency Medicine. *Journal of Emergency Medicine*, **55**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.05.026>
- [7] Aleva, F.E., Voets, L., Simons, S.O., et al. (2017) Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **151**, 544-554. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.034>
- [8] 华晶, 韩蕙泽, 季颖群. 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的评估及处置[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(10): 800-804.
- [9] Akpinar, E.E., Hosgun, D., Akpinar, S., et al. (2014) Incidence of Pulmonary Embolism during COPD Exacerbation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **40**, 38-45. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100006>
- [10] Rizkallah, J., Man, S. and Sin, D.D. (2009) Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest*, **135**, 786-793. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1516>
- [11] Shapira-Rootman, M., Beckerman, M., Soimu, U., et al. (2015) The Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Suffering from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Emergency Radiology*, **22**, 257-260. <https://doi.org/10.1007/s10140-014-1280-7>
- [12] Pourmand, A., Robinson, H., Mazer-Amirshahi, M., et al. (2018) Pulmonary Embolism among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Emergency Medicine. *Journal of Emergency Medicine*, **55**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.05.026>
- [13] Choi, K.J., Cha, S.I., Shin, K.M., et al. (2013) Prevalence and Predictors of Pulmonary Embolism in Korean Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*, **85**, 203-209. <https://doi.org/10.1159/000335904>
- [14] Dutt, T.S. and Udawadia, Z.F. (2011) Prevalence of Venous Thromboembolism in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Indian Perspective. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, **53**, 207-210. <https://doi.org/10.5005/ijcdas-53-4-207>
- [15] Pang, H., Wang, L., Liu, J., et al. (2018) The Prevalence and Risk Factors of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 2573-2580. <https://doi.org/10.1111/crj.12959>
- [16] Cao, Y.Q., Dong, L.X. and Cao, J. (2018) Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Ob-



- structive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1732-1737. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235865>
- [17] Hassen, M.F., Tilouche, N., Jaoued, O., *et al.* (2019) Incidence and Impact of Pulmonary Embolism during Severe COPD Exacerbation. *Respiratory Care*, **64**, 1531-1536. <https://doi.org/10.4187/respcare.06661>
- [18] 龚娟妮. 《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》解读——诊断策略推荐[J]. 中国医刊, 2018, 53(10): 1072-1076.
- [19] 李积凤, 杨媛华. 《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》——关于静脉血栓栓塞症预防的推荐意见[J]. 中国医刊, 2018, 53(10): 1078-1082.
- [20] Saghazadeh, A. and Rezaei, N. (2016) Inflammation AS A Cause of Venous Thromboembolism. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **99**, 272-285. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.007>
- [21] Nathan, S.D., Barbera, J.A., Gaine, S.P., *et al.* (2019) Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease and Hypoxia. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
- [22] Vaidyula, V.R., Criner, G.J., Grabianowski, C., *et al.* (2009) Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity Is Elevated in Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thrombosis Research*, **124**, 259-261. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.030>
- [23] 邵斌霞, 王玮, 何斌, 等. 吸烟与急性肺栓塞危险分层及严重程度的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(11): 2032-2036.
- [24] Boag, S.E., Das, R., Shmeleva, E.V., *et al.* (2015) T Lymphocytes and Fractalkine Contribute to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Patients. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3063-3076. <https://doi.org/10.1172/JCI80055>
- [25] 韩静, 刘晓宇, 翁军, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 CTRP-5、FKN 水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2020, 60(34): 15-19.
- [26] Szukiewicz, D., Kochanowski, J., Mittal, T.K., *et al.* (2014) CX3CL1 (Fractalkine) and TNF $\alpha$  Production by Perfused Human Placental Lobules under Normoxic and Hypoxic Conditions *in Vitro*: The Importance of CX3CR1 Signaling. *Inflammation Research*, **63**, 179-189. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0687-z>
- [27] 张龙举, 刘晓丽. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 ADAM-17 与趋化因子 FKN 的变化及意义[J]. 吉林医学, 2012, 33(4): 700-702.
- [28] Flierl, U., Bauersachs, J. and Schafer, A. (2015) Modulation of Platelet and Monocyte Function by the Chemokine Fractalkine (CX3 CL1) in Cardiovascular Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **45**, 624-633. <https://doi.org/10.1111/eci.12443>
- [29] Hao, W., Li, M., Zhang, C., *et al.* (2019) High Serum Fractalkine/CX3CL1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship with Emphysema Severity and Frequent Exacerbation. *Lung*, **197**, 29-35. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0176-9>
- [30] Chowdhury, S.R., Ray, U., Chatterjee, B.P., *et al.* (2017) Targeted Apoptosis in Ovarian Cancer Cells through Mitochondrial Dysfunction in Response to Sambucus Nigra Agglutinin. *Cell Death & Disease*, **8**, e2762. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.77>
- [31] Schwarz, N., Pruessmeyer, J., Hess, F.M., *et al.* (2010) Requirements for Leukocyte Transmigration *via* the Transmembrane Chemokine CX3CL1. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **67**, 4233-4248. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0433-4>
- [32] Ostrowski, R.P., Jadhav, V., Chen, W., *et al.* (2010) Reduced Matrix Metalloproteinase-9 Activity and Cell Death after Global Ischemia in the Brain Preconditioned with Hyperbaric Oxygen. In: Czernicki, Z., Baethmann, A., Ito, U., Katayama, Y., Kuroiwa, T. and Mendelow, D., Eds., *Brain Edema XIV*, Springer, Vienna, 47-49. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_7)
- [33] Verhamme, F.M., Freeman, C.M., Brusselle, G.G., *et al.* (2019) GDF-15 in Pulmonary and Critical Care Medicine. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **60**, 621-628. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0379TR>
- [34] Ratnam, N.M., Peterson, J.M., Talbert, E.E., *et al.* (2017) NF- $\kappa$ B Regulates GDF-15 to Suppress Macrophage Surveillance during Early Tumor Development. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3796-3809. <https://doi.org/10.1172/JCI91561>
- [35] Huh, S.J., Chung, C.Y., Sharma, A., *et al.* (2010) Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Regulates Melanoma Vascular Development. *The American Journal of Pathology*, **176**, 2948-2957. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090963>
- [36] 陈丽. 不同病情程度的急性肺栓塞患者血清 GDF-15、BNP 水平变化及临床意义[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(3): 134-135.
- [37] Tsiligianni, I. and Kaplan, A.G. (2018) Are Blood Eosinophils a Prime-Time Biomarker for COPD Management Decisions? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 1889-1891.

- <https://doi.org/10.2147/COPD.S163749>
- [38] David, B., Bafadhel, M., Koenderman, L., *et al.* (2021) Eosinophilic Inflammation in COPD: From an Inflammatory Marker to a Treatable Trait. *Thorax*, **76**, 188-195. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215167>
- [39] Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., *et al.* (2011) Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 662-671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
- [40] Gutmann, C., Siow, R., Gwozdz, A.M., *et al.* (2020) Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1918. <https://doi.org/10.3390/ijms21061918>
- [41] Maritano, F.J., Castro, H.M., De Vito, E.L., *et al.* (2020) Diagnosis of Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *The Clinical Respiratory Journal*, **14**, 1176-1181. <https://doi.org/10.1111/crj.13257>
- [42] Rodriguez, C., Jara-Palomares, L., Tabernero, E., *et al.* (2022) Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule out Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: Results from the SLICE Trial. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00368-0>
- [43] Gunen, H., Gulbas, G., In, E., *et al.* (2010) Venous Thromboemboli and Exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*, **35**, 1243-1248. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120909>
- [44] Sadeghi, S., Emami, A.M., Raofi, E., *et al.* (2020) Diagnostic Value of D-Dimer in Detecting Pulmonary Embolism in Patients with Acute COPD Exacerbation. *Tanaffos*, **19**, 371-379.
- [45] Peng, L., Han, L., Li, X.N., *et al.* (2020) The Predictive Value of MicroRNA-134 and MicroRNA-1233 for the Early Diagnosis of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Pulmonary Embolism. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2495-2503. <https://doi.org/10.2147/COPD.S266021>
- [46] Nafady, A., Rashad, A., Nafady-Hego, H., *et al.* (2022) Clinical Significance of MiRNA-145 and -126 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Embolism. *Clinical Laboratory*, **68**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211113>
- [47] Zhang, Y., Zhang, Z., Wei, R., *et al.* (2020) IL (Interleukin)-6 Contributes to Deep Vein Thrombosis and Is Negatively Regulated by MiR-338-5p. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 323-334. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313137>
- [48] Zhu, Y.Q., Ma, S.P., Dong, W.G., *et al.* (2019) [Correlation between Serum Interleukin-38 and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Embolism]. *Chinese Medical Journal*, **99**, 929-933.