

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的研究进展

何明旭¹, 韩丽萍^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月17日; 录用日期: 2023年3月13日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)的发病率和死亡率呈上升趋势, 慢阻肺严重危害人类的健康。大约30%的慢阻肺急性加重患者原因不明, 其中相当一部分可能与合并肺栓塞有关。慢阻肺急性加重时临床表现与肺栓塞相似, 确诊肺栓塞主要依靠计算机断层扫描肺血管造影(CTPA), 常规检查不易排除或确认肺栓塞, 易被漏诊或过度检查, 影响患者预后或增加患者负担。目前对慢阻肺合并肺栓塞的研究尚不充分, 为尽早准确的筛查慢阻肺急性加重患者是否合并肺栓塞, 本文从流行病学、危险因素、临床特征、预后及治疗等方面来描述, 使临床医生对慢阻肺合并肺栓塞有系统的认识, 进而规范诊治流程, 减少漏诊、误诊。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺栓塞, 慢性阻塞性肺疾病急性加重

Research Progress of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Embolism

Mingxu He¹, Liping Han^{2*}

¹School of Clinical Medical, Jining Medical University, Jining Shandong

²Pulmonary and Critical Care Medicine, The NO.1 Hospital of Jining, Jining Shandong

Received: Feb. 17th, 2023; accepted: Mar. 13th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

*通讯作者。

文章引用: 何明旭, 韩丽萍. 慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4103-4109. DOI: 10.12677/acm.2023.133589

Abstract

The morbidity and mortality of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are on the rise, and COPD is seriously harmful to human health. About 30% of patients with acute exacerbation of COPD have unknown causes, and a considerable number of them may be associated with pulmonary embolism. The clinical manifestations of acute exacerbation of COPD are similar to those of pulmonary embolism. The diagnosis of pulmonary embolism mainly depends on computed tomography pulmonary angiography (CTPA). Routine examination is not easy to exclude or confirm pulmonary embolism, and it is easy to be missed or overexamined, affecting the prognosis or increasing the burden of patients. At present, the research on COPD with pulmonary embolism is not enough. In order to screen the acute exacerbation of COPD with pulmonary embolism as soon as possible, this paper describes it from the aspects of epidemiology, risk factors, clinical characteristics, prognosis and treatment, so that clinicians have a systematic understanding of COPD patients with pulmonary embolism, standardize the process of diagnosis and treatment, and reduce missed diagnosis and misdiagnosis.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Embolism, Acute Exacerbations Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Copyright © 2023 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(慢阻肺)已成为我国第三大常见慢性疾病[1], 并且未来发病率呈上升趋势, 对我国的医疗系统是重大的负担。慢阻肺急性加重定义为需要额外治疗的呼吸系统症状恶化, 为慢阻肺患者住院治疗的主要原因之一。慢阻肺急性加重常见的病因是感染, 但约 30%急性加重的原因可能与合并肺栓塞有关[2]。慢阻肺患者由于制动、高龄、全身炎症、低氧血症、氧化应激、内皮功能障碍等因素导致下肢静脉血栓及肺栓塞的发病率增高[3]。但是慢阻肺急性加重的患者在症状上和急性肺栓塞相似, 肺栓塞的诊断主要依靠计算机断层扫描肺血管造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA), 肺栓塞的诊断延误时间和预后明显相关[4], 接诊医生很难在不做 CTPA 的情况下判断慢阻肺急性加重患者有无合并肺栓塞, 这可能导致延误治疗或者过度检查, 进而影响患者的预后或者增加患者的负担及承受不必要的辐射。因此, 针对慢阻肺急性加重患者如何能准确且经济的筛查出是否合并肺栓塞尤为重要。临床医生需要对慢阻肺急性加重合并肺栓塞有系统的认识, 进而减少过度诊断或诊断不足的情况, 本文系统的介绍了目前慢阻肺急性加重合并肺栓塞的研究进展。

2. 流行病学

慢阻肺急性加重患者合并肺栓塞的发病率目前还没有明确数据, 有回顾性研究发现, 每年 10,000 名慢阻肺患者中有 12.31 人发生肺栓塞, 发病率大约为非慢阻肺患者的 4 倍[5]。由于研究设计、研究对象、研究方法以及样本量的不同最终得出的患病率也不尽相同, 总的来说慢阻肺急性加重合并肺栓塞的发病率

在 3.3%~29.1% 区间[6]。例如 Akpinar 等人对纳入的所有慢阻肺急性加重患者均行 CTPA 检查, 肺栓塞患病率为 29.1% [7], 而对于慢阻肺急性加重因病情重需入住 ICU 进行机械通气患者, 肺栓塞发生率 13.7% [8]。同时, 慢阻肺合并肺栓塞的患病率是随着慢阻肺严重程度增加而增加[9]。最近一项荟萃分析显示, 对于慢阻肺急性加重患者直接行 CTPA 检查, 肺栓塞的患病率为 19.4% (95% CI: 13.4%~27.4%), 而经过临床医生筛选后的患者(经 Wells、Geneva 评分、下肢静脉超声、超声心动图、D-二聚体水平等评估后)行 CTPA 检查, 肺栓塞的患病率为 7.8% (95% CI: 3.7%~15.4%) [10]。通过对比上述研究显示, 经临床医生评估后患者合并肺栓塞的患病率有所下降, 虽然可以减少 CTPA 的应用, 减少了患者的辐射及经济负担, 但其中可能存在漏诊; 而对于所有入院患者均行 CTPA 检查又不现实, 这就提示临床医师对于接诊慢阻肺急性加重患者时要充分考虑有无肺栓塞的可能, 同时也需要更为准确经济的检查来帮助临床医师诊断或排除肺栓塞。

3. 危险因素

慢阻肺急性加重合并肺栓塞的危险因素目前尚无确切定论, 在一项最近的研究中显示, 对入组 1043 名患者分析, 慢阻肺急性加重患者合并肺栓塞的潜在危险因素包括: 女性、提示深静脉血栓形成的症状和体征、高血压、 $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)、胸部 X 线正常[11]。该研究中的 PaCO_2 、胸部 X 线存在较大争议, 除深静脉血栓形成外, 上述其他因素在无肺栓塞患者中也较为常见。单纯慢阻肺急性加重患者在病理生理上也可以出现 PaCO_2 下降, 胸部 X 线异常提示肺部感染, 感染是慢阻肺急性加重的主要原因[4], 所以在其他不明原因出现慢阻肺急性加重患者中的胸部 X 线正常多见。同样有研究指出慢阻肺患者合并有急性心肌梗死、充血性心力衰竭、外周血管疾病、糖尿病、肝病、肾病、心房颤动、肥胖等疾病时并发肺栓塞的风险较高[12]。最近的一项荟萃分析显示, 近期制动、D-二聚体水平升高、肢体浮肿、高龄和合并深静脉血栓形成是慢阻肺急性加重患者合并肺栓塞的独立危险因素[10]。可以明确随着危险因素的增多, 合并肺栓塞的患病率是上升的, 但对于慢阻肺合并肺栓塞确切的危险因素还需要进一步的研究论证。

4. 临床特征

1) 临床表现慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者中胸痛、咯血、呼吸困难的发生率较高, 呼吸道感染症状较少; 虽然慢阻肺急性加重患者无论是否合并肺栓塞均出现心动过速, 但合并肺栓塞患者的平均心率为 (138.40 ± 10.99) 次/分(平均值 \pm 标准差), 而无肺栓塞患者平均心率为 (111.18 ± 9.75) 次/分(平均值 \pm 标准差) [4] [13] [14]。单独出现的呼吸困难恶化对合并肺栓塞的诊断有较高的敏感性[15]。晕厥、血压下降在合并肺栓塞的患者中更易出现, 并且入院后 7 天内, 合并肺栓塞患者易出现发热、下肢疼痛等[16] [17]。另外, 在慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者中更易出现深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和右心室衰竭(right ventricular failure, RVF)的体征[13]。这些临床表现虽然没有较大的特异性, 但也能提示医生在收治出现上述症状的慢阻肺急性加重患者时注意筛查肺栓塞, 避免漏诊。

2) 动脉血气分析慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者更易出现中、重度低氧血症, 而无肺栓塞患者多数只出现轻度低氧血症, 而二者的 PaCO_2 平均值相似, 无统计学差异[13] [18]。也有研究指出, $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$ 与慢阻肺急性加重合并肺栓塞显著相关[11], 但这一指标对慢阻肺急性加重合并肺栓塞的诊断价值仍存在争议。

3) D-二聚体是肺栓塞的首选检查指标, 一项前瞻性研究显示, 慢阻肺急性加重患者经临床医生评估后, 对于 D-二聚体阳性的患者($n = 299$)行 CTPA 检查后肺栓塞的患病率为 11.7%, 而对 D-二聚体阴性的患者($n = 299$)中肺栓塞的患病率仍有 4.3% [19]。在 Anshika 等人研究中, 71 例慢阻肺急性加重患者的

D-二聚体值在(0.5~2) mg/ml 之间, 但只有 2 例患者被证实合并有肺栓塞, 在无肺栓塞的慢阻肺急性加重患者中只有 18.89% 的患者 D-二聚体为阴性(<0.5 mg/ml), 在合并肺栓塞的患者中有 95% 为阳性。当 D-二聚体临界值 0.5 mg/ml 时, 其敏感性为 95%, 特异性为 74.2% [13]。针对普通人群疑似肺栓塞的患者, 有研究提出使用经年龄调整的 D-二聚体阈值提高对肺栓塞的敏感性, 该研究对入组的 923 名患者, >50 岁且经年龄调整的 D-二聚体阈值阴性的患者 90 天后肺栓塞发生率为 1.5%, 而常规阈值下阴性的 90 天肺栓塞发生率为 0% [20]。而在慢阻肺急性加重患者中, 110 例患者 D-二聚体高于 0.5 mg/ml 并且低于经年龄调整的阈值, 其中有 5 名出现肺栓塞, 虽然在该研究中使用经年龄调整的 D-二聚体阈值减少了 22% 的 CTPA 的使用[19], 但其特异性仍有待提高, 仍需要大量样本来评估其安全性。这些研究表明, 虽然 D-二聚体在诊断肺栓塞上有较好的敏感性及特异性, 但仅依靠 D-二聚体仍会导致 CTPA 的过度适用, 同时仅用其作为排除诊断也有漏诊, 所以需要结合其他指标来提高诊断的准确性, 进而减少 CTPA 的过度应用。

4) 血细胞检查有研究报道, 单核细胞与大血小板比值(MLPR)的诊断价值可以和 CTPA 相媲美, 对于 101 名患者的回顾性研究中, 和 CTPA 相比, MLPR 显示出极好的准确性, AUROC 为 0.945 (95% CI: 0.904~0.986), 而 D-二聚体的准确性较差, AUROC 为 0.564 (95% CI: 0.414~0.713), 在 MLPR 为 1.654 时具有最佳的敏感性(100%)和特异性(85.7%) [21]。红细胞分布宽度(RDW)也可较好的预测肺栓塞的发生, 红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)预测肺栓塞的曲线下面积为 0.737, 以 44.55 作为 RDW-SD 的临界值, 其敏感性为 80%, 特异性为 64.7%。RDW-SD 联合 D-二聚体的预测准确率(AUC = 0.897)高于单独使用 RDW-SD 或 D-二聚体。RDW-SD+D-二聚体预测 PE 的最佳临界值为 0.266, 其敏感性为 87.5%, 特异性为 83.5% [5]。血小板分布宽度(PDW)的增加也与肺栓塞的发生有关[22]。这些血结果在临床可以轻易获得, 简单经济, 并且其特异性及敏感性可能不亚于 D-二聚体, 甚至和 CTPA 的一致性较好, 这些血细胞检查在研究中的不俗表现, 有望成为血栓形成的早期筛查指标, 有助于临床医生早期鉴别患者是否合并了肺栓塞, 但其特异性及敏感性有待进一步验证。

5) 其他指标 Ling Peng 等人指出, 慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者中血清 microRNA-134 和 microRNA-1233 水平明显升高($P < 0.05$), 值得一提的是, 应用 ROC 曲线评价显示, 血清 microRNA-134 的 AUC 为 0.931, microRNA-1233 的为 0.884, 而 D-二聚体的 AUC 为 0.628, 经年龄调整后 D-二聚体的 AUC 为 0.705, 并且这两项联合诊断效率高于单一诊断效率[23]。一项前瞻性提出, 潮气末二氧化碳张力(PET, CO_2)可作为慢阻肺排除肺栓塞的有效工具, 当 $\text{PET, CO}_2 \geq 36 \text{ mmHg}$ 时具有最佳的敏感性(87.2%)和特异性(53.3%), 阴性预测值为 96.6%, 当联合 Wells 评分, 可达到 97.6% [24]。但是这些指标在门诊或急诊不易获得, 虽然有着较高的诊断价值, 但可能无法第一时间获得, 进而延误患者的诊疗时间。

5. 治疗

慢阻肺的共患疾病治疗应在不改变慢阻肺治疗的基础上治疗其共患疾病[25], 需要注意的是口服糖皮质激素也会导致血栓事件的发生[26]。针对肺栓塞的治疗主要是抗凝、溶栓等, 抗凝治疗是肺栓塞的基础治疗, 可以有效的防止血栓再形成和复发, 根据危险分层采取个性化治疗, 包括一般支持、抗凝、溶栓、手术等[27] [28]。有研究提出, 对于血流动力学稳定的慢阻肺合并肺栓塞患者, 低剂量尿激酶治疗(500,000 IU/d, 5~7 天)比单纯抗凝治疗和标准剂量尿激酶治疗可获得更好的疗效和安全性[9]。对于是否行下腔滤器置入也存在争议, 有研究显示对于血流动力学稳定的慢阻肺合并肺栓塞患者预防性行下腔滤器置入也可显著的改善远期的预后[14], 但这仍需进一步验证。在我国的一项研究中, 瑞替普酶联合华法林治疗慢阻肺合并中危肺栓塞较常规抗凝更有效, 安全性也有保障[29]。

6. 预后

慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者较无肺栓塞患者平均住院日长、住院死亡率高、花费高, 住院期间死亡风险是无肺栓塞患者的 3 倍, 并且 1 年内的死亡率也明显升高[10] [12] [13]。但也有研究指出, 虽然慢阻肺急性加重合并肺栓塞患者住院时长和住院死亡率高于无肺栓塞组, 但无统计学差异[11]。同时, 在 一项多中心的研究显示, 对慢阻肺急性加重患者积极的筛查治疗肺栓塞, 并没有显著改善其治疗效果[30], 这一结论引起很大争议, 可能与该研究的入组标准和随访时间有关, 也有可能因为研究对象栓塞部位多位于亚段所以导致治疗效果无明显差异。住院死亡率升高的预测因素为高龄、共病指数高、大面积肺栓塞、心房颤动、入院前需要吸氧, 而肺栓塞是导致患者死亡的独立危险因素, 并且肺栓塞的严重程度可以预测短期死亡率[8] [12] [31]。另外, 合并红细胞增多症、血小板增多也是慢阻肺合并肺栓塞住院全因死亡率的独立危险因素[32] [33]。

7. 总结与展望

综上, 当我们在接诊慢阻肺急性加重患者时, 通过单一实验指标很难诊断有无合并肺栓塞, 应综合考虑患者的高危因素及临床特征, 结合多个检查指标进行评估患者合并肺栓塞的风险, 对于可疑患者及时行 CTPA 检查明确诊断, 以免延误治疗, 对于可疑度较小的患者则避免 CTPA 的应用, 减少患者负担同时也使患者免受造影剂的影响。所以仍需要进一步的研究论证临床检查指标的特异性, 进而帮助临床医师早期识别、早期诊断是否合并肺栓塞, 降低患者的病死率, 改善远期预后。

参考文献

- [1] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [2] Børvik, T., Brækkan, S.K., Enga, K., *et al.* (2016) COPD and Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in a General Population. *The European Respiratory Journal*, **47**, 473-481. <https://doi.org/10.1183/13993003.00402-2015>
- [3] Harenberg, J. and Verhamme, P. (2020) The Dangerous Liaisons between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, **120**, 363-365. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701012>
- [4] 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>
- [5] 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 (Amsterdam)*, **2020**, 1935742-1935748. <https://doi.org/10.1155/2020/1935742>
- [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. *The Journal of Emergency Medicine*, **55**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.05.026>
- [7] Akpınar, E.E., Hosgun, D., Akpınar, 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>
- [8] 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>
- [9] Jing, X., Zhang, G., Zhang, B., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Low-Dose Urokinase for the Treatment of Hemodynamically Stable AECOPD Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 1882-1890. <https://doi.org/10.1111/crj.12751>
- [10] Wang, J. and Ding, Y.M. (2021) Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Impact on Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 2604-2616.
- [11] Denti, F., Pomero, F., Micco, P.D., *et al.* (2020) Prevalence and Risk Factors for Pulmonary Embolism in Patients with Suspected Acute Exacerbation of COPD: A Multi-Center Study. *European Journal of Internal Medicine*, **80**, 54-59.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.006>
- [12] De-Miguel-Diez, J., Albaladejo-Vicente, R., Jimenez-Garcia, R., *et al.* (2021) The Effect of COPD on the Incidence and Mortality of Hospitalized Patients with Pulmonary Embolism: A Nationwide Population-Based Study (2016-2018). *European Journal of Internal Medicine*, **84**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.009>
- [13] Jindal, A., Rathore, Y.S., Joshi, V., *et al.* (2020) A Cross-Sectional Study for the Evaluation of Pulmonary Embolism in Unexplained Dyspnea in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Indian Journal of Respiratory Care*, **9**, 191-195.
- [14] Yang, R., Liu, G. and Deng, C. (2021) Pulmonary Embolism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **7**, 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2021.04.001>
- [15] Joaquín, M.F., Matías, C.H., De Vito Eduardo, 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>
- [16] 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>
- [17] Davoodi, M., Rezvankhah, B., Gohari Moghadam, K., *et al.* (2018) The Prevalence and Predicting Factors of Pulmonary Thromboembolism in Patients with Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2018.0025>
- [18] Fu, X., Zhong, Y., Xu, W., *et al.* (2021) The Prevalence and Clinical Features of Pulmonary Embolism in Patients with AE-COPD: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLOS ONE*, **16**, e256480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256480>
- [19] Couturaud, F., Bertoletti, L., Pastre, J., *et al.* (2021) Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients with COPD Hospitalized with Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA*, **325**, 59-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23567>
- [20] Woller, S.C., Stevens, S.M., Adams, D.M., *et al.* (2014) Assessment of the Safety and Efficiency of Using an Age-Adjusted D-Dimer Threshold to Exclude Suspected Pulmonary Embolism. *Chest*, **146**, 1444-1451. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2386>
- [21] Białas, A.J., Kornicki, K., Ciebiada, M., *et al.* (2018) Monocyte to Large Platelet Ratio as a Diagnostic Tool of Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of COPD—Pilot Study. *Polish Archives of Internal Medicine*, **128**, 15-23. <https://doi.org/10.20452/pamw.4141>
- [22] Wang, M., Zhang, J., Ji, Q., *et al.* (2016) Evaluation of Platelet Distribution Width in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Embolism. *Biomarkers in Medicine*, **10**, 587-596. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.112>
- [23] Peng, L., Han, L., Li, X., *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>
- [24] Hemnes, A.R., Newman, A.L., Rosenbaum, B., *et al.* (2010) Bedside End-Tidal CO₂ Tension as a Screening Tool to Exclude Pulmonary Embolism. *European Respiratory Journal*, **35**, 735-741. <https://doi.org/10.1183/09031936.00084709>
- [25] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- [26] Rastoder, E., Sivapalan, P., Eklof, J., *et al.* (2021) Systemic Corticosteroids and the Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Severe COPD: A Nationwide Study of 30,473 Outpatients. *Biomedicines*, **9**, 874. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080874>
- [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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007>
- [28] Konstantinides, S.V., Meyer, G., Becattini, C., *et al.* (2019) 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS): THE Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- [29] 杜静, 朱述阳. 瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 827-830. <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201195>
- [30] Jimenez, D., Agusti, A., Taberner, E., *et al.* (2021) Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical

Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **326**, 1277-1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14846>

- [31] Gupta, R., Ammari, Z., Dasa, O., *et al.* (2020) Long-Term Mortality after Massive, Submassive, and Low-Risk Pulmonary Embolism. *Vascular Medicine*, **25**, 141-149. <https://doi.org/10.1177/1358863X19886374>
- [32] Guo, L., Chughtai, A.R., Jiang, H., *et al.* (2016) Relationship between Polycythemia and In-Hospital Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 3119-3131. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.31>
- [33] 郭璐, 杨阳, 蒋红丽, 等. 血小板增多与慢性阻塞性肺疾病伴低危肺栓塞患者住院全因死亡的相关性分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(1): 20-26. <https://doi.org/10.7507/1671-6205.201708041>