

AECOPD患者并发肺栓塞的生物学标志物研究进展

李欣, 张彩莲*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年1月28日; 录用日期: 2023年2月21日; 发布日期: 2023年3月1日

摘要

慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是肺栓塞(PE)的独立危险因素, 同时, PE也是AECOPD患者预后不良的重要因素, AECOPD合并PE导致患者住院时间延长和病死率增加。由于AECOPD与PE的临床表现极为相似, 极易造成AECOPD合并PE的漏诊及误诊。目前, CT肺动脉造影是确诊AECOPD合并PE的金标准, 但由于无法覆盖基层医院及危重患者, 因此, 临床工作中仍迫切需要开展低风险、便捷的筛查手段。本文将对AECOPD合并PE患者生物学标志物的研究进展进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病急性加重, 肺栓塞, 生物标志物

Research Progress on Biological Markers of Pulmonary Embolism in Patients with AECOPD

Xin Li, Cailiang Zhang*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 28th, 2023; accepted: Feb. 21st, 2023; published: Mar. 1st, 2023

Abstract

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is an independent risk factor for pulmonary embolism (PE), and PE is also an important factor in the poor prognosis of

*通讯作者。

patients with AECOPD, and AECOPD combined with PE leads to longer hospital stay and increased case fatality. Because the clinical manifestations of AECOPD and PE are very similar, it is easy to cause missed diagnosis and misdiagnosis of AECOPD combined with PE. At present, CT pulmonary angiography is the gold standard for the diagnosis of AECOPD and PE, but because it cannot cover primary hospitals and critically ill patients, there is still an urgent need for low-risk and convenient screening methods in clinical work. This article will review the research progress of biological markers in patients with AECOPD and PE.

Keywords

AECOPD, Pulmonary Embolism, Biomarker

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(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是呼吸系统常见的慢性气道炎症疾病,据统计,慢性阻塞性肺病的全球患病率约 11.7%,每年约有 300 万人死亡。COPD 的急性加重是 COPD 患者死亡的重要原因,COPD 急性加重可导致呼吸功能急剧恶化,且增加 COPD 相关性死亡的发生风险,同时使并发症的发生率升高,其中,肺栓塞是慢阻肺急性加重期(Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)的严重并发症之一,其发生率在 5%~29%。反之,PE 也导致 AECOPD 患者的预后不良,包括病情恶化,住院时间延长,甚至意外死亡[1]。目前,CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)是确诊 PE 的金标准,对于肺动脉血栓的部位、形态、栓塞程度等均具有较高敏感度及特异度,但对于危重症患者无法耐受及基层医院无法推广应用其检查[2]。因此,本文就慢阻肺急性加重期合并肺栓塞患者的生物学标志物的研究进展进行综述。

2. D-二聚体

血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为特异性继发性纤溶标志物,是静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)诊断的重要参考指标。有研究表明,AECOPD 患者因为处于血栓前状态,导致血清中 D-二聚体呈上升趋势[3]。造成此种现象的原因可能是由于以下方面:① 慢阻肺急性加重期患者持续性缺氧造成内皮受损,增加组织型纤溶酶原激活物分泌情况,进一步增加纤溶酶生成;② 由于经过多种炎症介质作用,增加释放纤维蛋白原,聚合细胞以及肝脏合成等,并且参与血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损害等,对血小板聚集和粘附造成刺激影响[4]。近年来的研究证明单独使用 D-二聚体浓度不能做出良好的 PE 诊断,但将该测试与 Wells 标准同时组合:D-二聚体水平 $> 990 \mu\text{g/l}$ 和 Wells 评分 > 3 ,特异性和敏感性分别为 88.17%和 47.37%,可作为 PTE 的可靠诊断标准[5]。但最近,Zhou C 等[6]人通过一项多中心队列研究评估 D-二聚体和帕多瓦预测评分(PPS)两种方法对 AECOPD 患者发生 VTE(包括 PE 和 DVT)的预测价值,结果显示 D-二聚体的预测价值显著优于 PPS 及两者的结合,且通过计算 Youden 指数,确定 D-二聚体的最佳临界值为 0.96 mg/L ,AUC 为 0.689,敏感性和特异性分别为 76.67%和 61.12%,因此确定 D-二聚体可能是预测 AECOPD 住院患者 VTE 发生的独立因素。但由于纳入的患者没有常规进行 VTE 筛查以及没有考虑无症状性静脉血栓栓塞必要性,因此仍需进一步研究证实。

3. 单核细胞与大血小板比值(Ratio of Monocytes to Large Platelets, MLPR)

研究证实单核细胞在一定条件下可以释放组织因子, 促进外源性凝血过程, 单核细胞能够发挥迁移机制聚集至炎症聚集部位, 形成单核细胞-血小板聚集体(Monocyte Platelet Aggregation, MPA), 是血栓形成的关键环节; 同时血栓栓塞一般是纤维蛋白与凝血因子介导的多肽、血小板混合而成。有大量证据支持血小板功能与血小板体积的相关性, 凝血酶刺激后血清素的定量释放在大血小板中明显大于小血小板, 血小板聚集、致密体含量、LDH 活性及血清素摄取和释放的差异性提示, 大血小板的功能可能更重要[7]。BIALAS AJ 等[8]首次研究发现, 对于 AECOPD 中疑似肺栓塞的患者, 与 CTPA 结果相比, MLPR 显示出出色的准确性: ROC 曲线下面积 0.945, 且具有高灵敏度(100%; 95% CI, 79.6~100)和特异性(85.7%; 95% CI, 75.9~92.6)。杨军等[9]研究也显示了 MLPR 对 AECOPD 合并 PE 的 ROC 曲线下面积为 0.881, 当临界值取 1.035%时, 灵敏度为 82.1%、特异度为 85.3%。以上提示外周 MLPR 可能是 AECOPD 患者合并 PE 的简单筛选方法之一, 但仍需要前瞻性对照研究进一步证实。

4. 血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)

Hcy 是人体内一种含硫氨基酸, 为甲硫氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物。AECOPD 患者全身氧化应激反应增强, 促使肺内炎症细胞聚集, 释放炎性介质, 导致体内含硫氨酸不能正常代谢, 其中间产物 Hcy 在血液中积聚, 形成高同型半胱氨酸血症(HHCY) [10]。HHCY 通过抑制血管内皮细胞表面凝血酶调节蛋白的表达, 降低抗凝血酶的活性, 促进血小板活化、聚集和血小板-白细胞结合, 进而加重 AECOPD 慢性缺氧所致的血管内皮细胞损伤, 加速血栓的形成[11]。另外, 近期国外一项系统评价和荟萃分析指出, HHCY 是由与 Hcy 合成和代谢相关的酶系统缺陷以及营养缺乏引起的, 例如叶酸和维生素 B12, AECOPD 患者由于消耗增加和摄入不足, 导致体内维生素 B 长期缺乏, 使得 Hcy 水平更加升高[12]。Yang F 等[13]研究证实, Hcy 通过抑制细胞色素 c 氧化酶(COX)活性, 降低 COX17 的表达水平, 从而提高细胞内活性氧(ROS)水平, 最终导致内皮细胞凋亡率升高。现有的相关研究也证实 HHcy 是 PE 的独立危险因素[14]。王峥华通过回归分析发现血浆 Hcy 水平高可能是老年慢阻肺患者肺栓塞发生的影响因素[15]。但是, HCY 是否可用于 COPD 急性加重期合并 PE 患者的诊断尚未完全得到证实。

5. 嗜酸性粒细胞及活化标志物

嗜酸性粒细胞(Eosinophil, BEC)在参与正常免疫防御反应的同时也能造成组织细胞的损伤, 嗜酸性粒细胞特异性颗粒含有过氧化物酶(EPX)、主要碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)及乙二醇二硝酸酯(ECP)均具有细胞毒性, 可破坏细胞, 激活血小板和 XII 因子, 引起血管和组织损伤, 同时, 这些物质集聚于细胞表面并抑制蛋白 C 和血栓调节蛋白的功能, 从而造成高凝状态, 最终导致静脉血栓[16]。相关研究也已经证实嗜酸性粒细胞增多(无论潜在疾病如何)是有效的血栓形成因素的事实[17]。有学者通过大规模流行病学方法研究确定 ECP 是血栓时间的独立预测性危险因素[18], 另有学者通过病例对照研究中观察到 ECP 是区分 AECOPD 或 AECOPD 合并 PE 患者与对照组的最佳标志物, 但与 AECOPD 组相比, AECOPD 合并 PE 患者血浆中嗜酸性粒细胞分泌蛋白无差异升高, 提示嗜酸性粒细胞激活与 AECOPD 到 AECOPD 合并 PE 的进展无关, 表明慢性阻塞性肺病急性期嗜酸性粒细胞被激活, 然后嗜酸性粒细胞激活可能停滞, 即使在 AECOPD 合并 PE 恶化和发展的情况下也是如此[19]。Cui Y 等[20]的前瞻性队列研究发现入院期间 BEC 持续升高与 AECOPD 患者未来加重的风险较高有关, 将 300 个细胞/ μL 的阈值用于定义嗜酸性粒细胞增多, 按照入院及出院 BEC 大小将受试者分为 LL、LH、HL、HH 四组, 结果显示嗜酸性粒细胞在预测未来加重方面的价值仅在 BEC 持续低(LL)或高(HH)的患者中有意义。Cox 回归分析显示, 对于加重的风险, 只有 LL 组和 HH 组之间的差异具有统计学意义, 并且与 LL 组相比, HH 组

的风险更高(HR = 2.00, 95% CI, 1.30~3.08, P = 0.002)。但是目前 BEC 增多在 AECOPD 合并 PE 患者中的预测价值尚缺少证据, 可能 BEC 在该类患者中的诊断作用有限。

6. 红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width, RDW)

红细胞分布宽度是红细胞大小变异的标志[21], RDW 增加表明红细胞存活率和红细胞生成受损[22]。近年来的研究表明, RDW 升高是心血管疾病[23]、肺栓塞[24]和糖尿病患者发病率增加且独立的预测指标[25]。Epstein D 等研究证明了 AECOPD 患者的早期再入院和死亡风险增加与 RDW 水平升高有关[26]。相关综述表示, 认为在 COPD 合并肺栓塞患者中 RDW 水平升高可能与缺氧的长期反应导致内源性促红细胞生成素对低氧血症的强烈反应相关[27], 此外, 氧化应激[28]、营养状况差[29]、炎症活动水平也被认为是其重要决定因素[26]。Wang J 等通过回顾性分析发现在 COPD 合并 PE 患者中红细胞分布宽度标准差(Standard Deviation Of Erythrocyte Distribution Width, RDW-SD)联合 D-二聚体的预测精度高于单独使用 RDW-SD 或 D-二聚体, 因此 RDW 可能有助于预测 COPD 患者 PE 的发生[30]。但是, 截至目前, RDW 在 AECOPD 合并 PE 患者中研究仍然较少。

总之, AECOPD 患者罹患 PE 风险极高, 若延误诊断及治疗, 将导致患者的病情加重, 因此积极寻找出可靠、简单及准确的实验室指标, 对病情监测、治疗及预后均有着重要意义。随着分子免疫学的飞速发展, 相信将有更多生物学标志物被发现, 为 AECOPD 合并 PE 的早期诊断提供依据。

参考文献

- [1] Zinellu, A., Zinellu, E., Mangoni, A.A., *et al.* (2022) Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Exacerbations of COPD: Present and Future. *European Respiratory Review*, **31**, Article ID: 220095. <https://doi.org/10.1183/16000617.0095-2022>
- [2] 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.
- [3] Polosa, R., Malerba, M., Cacciola, R.R., *et al.* (2013) Effect of Acute Exacerbations on Circulating Endothelial, Clotting and Fibrinolytic Markers in COPD Patients. *Internal and Emergency Medicine*, **8**, 567-574. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0636-1>
- [4] 张凤秋, 张惠, 刘莽. 慢阻肺急性加重期患者血浆 C-反应蛋白及 D-二聚体水平变化分析[J]. 当代医学, 2018, 24(32): 121-123.
- [5] Sadeghi, S., Ardestani, M.E., Raofi, E. and Esfandabadi, A.J. (2020) Diagnostic Value of D-Dimer in Detecting Pulmonary Embolism in Patients with Acute COPD Exacerbation. *Tanaffos*, **19**, 371-379.
- [6] Zhou, C., Guang, Y., Luo, Y., *et al.* (2022) Superior Predictive Value of D-Dimer to the Padua Prediction Score for Venous Thromboembolism in Inpatients with AECOPD: A Multicenter Cohort Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 2711-2722. <https://doi.org/10.2147/COPD.S380418>
- [7] 乔助民, 王钧平, 刘晓玲, 张洪月, 高福生. MLPR 联合 D-二聚体检测对于慢阻肺急性加重合并肺血栓栓塞的预测价值[J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(6): 464-466.
- [8] Bialas, A.J., Kornicki, K., Ciebiada, M., *et al.* (2018) Monocyte to Large Platelet Ratio as a Diagnostic Tool for Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Polish Archives of Internal Medicine*, **128**, 15-23.
- [9] 杨军, 袁开芬, 张婷玉, 王异雨, 曹丽娇. 单核细胞/大血小板比率对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺血栓的诊断价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(9): 957-962.
- [10] 胡萍, 王娟, 张运剑. 慢性阻塞性肺疾病患者同型半胱氨酸及血脂水平分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1711-1713+1751.
- [11] 曲梦蕊, 赵卉. 高同型半胱氨酸血症与慢性阻塞性肺疾病急性加重期血栓形成的相关性研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(7): 1100-1103.
- [12] Zinellu, A., Zinellu, E., Pau, M.C., *et al.* (2022) A Systematic Review and Meta-Analysis of Homocysteine Concentrations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical and Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00833-0>

- [13] Yang, F., Qi, X., Gao, Z., *et al.* (2016) Homocysteine Injures Vascular Endothelial Cells by Inhibiting Mitochondrial Activity. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 2247-2252. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3564>
- [14] 蒋容, 邢柏. 同型半胱氨酸水平与肺血栓栓塞症的相关性研究进展[J]. 中国医药, 2018, 13(12): 1906-1909.
- [15] 王峥华. 老年慢阻肺患者肺血栓栓塞症发生的相关因素[J]. 临床医学, 2022, 42(5): 50-52.
- [16] 谭政, 许小毛, 杨鹤, 柯会星, 方保民. 特发性嗜酸性粒细胞增多症合并静脉血栓栓塞症 2 例并文献复习[J]. 中国医刊, 2017, 52(5): 19-23.
- [17] Réau, V., Vallée, A., Terrier, B., *et al.* (2021) Venous Thrombosis and Predictors of Relapse in Eosinophil-Related Diseases. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6388. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85852-9>
- [18] Uderhardt, S., Ackermann, J. A., Fillep, T., *et al.* (2017) Enzymatic Lipid Oxidation by Eosinophils Propagates Coagulation, Hemostasis, and Thrombotic Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 2121-2138. <https://doi.org/10.1084/jem.20161070>
- [19] Yang, Q.-F., Lu, T.-T., Shu, C.-M., *et al.* (2017) Eosinophilic Biomarkers for Detection of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with or without Pulmonary Embolism. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 3198-3206. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4876>
- [20] Cui, Y., Zhang, W., Ma, Y., Zhan, Z. and Chen, Y. (2021) Stability of Blood Eosinophils in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relationship to Clinical Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01888-5>
- [21] Hammons, L., Filopei, J., Steiger, D. and Bondarsky E. (2019) A Narrative Review of Red Blood Cell Distribution Width as a Marker for Pulmonary Embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **48**, 638-647. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01906-w>
- [22] Cheng, X., Fan, L., Hao, J., *et al.* (2022) Red Cell Distribution Width-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (RHR): A Promising Novel Predictor for Preoperative Deep Vein Thrombosis in Geriatric Patients with Hip Fracture. *Clinical Interventions in Aging*, **17**, 1319-1329. <https://doi.org/10.2147/CIA.S375762>
- [23] Song, S.-Y., Hua, C., Dornbors 3rd, D., *et al.* (2019) Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1237. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01237>
- [24] Ozsu, S., Abul, Y., Gunaydin, S., Orem, A. and Ozlu, T. (2014) Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Patients with Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **20**, 365-370. <https://doi.org/10.1177/1076029612464901>
- [25] Xanthopoulos, A., Giamouzis, G., Melidonis, A., *et al.* (2017) Red Blood Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Patients with Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0563-1>
- [26] Epstein, D., Nasser, R., Mashlach, T., Azzam, Z.S. and Berger, G. (2018) Increased Red Cell Distribution Width: A Novel Predictor of Adverse Outcome in Patients Hospitalized due to Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*, **136**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.011>
- [27] Yčas, J.W. (2017) Toward a Blood-Borne Biomarker of Chronic Hypoxemia: Red Cell Distribution Width and Respiratory Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, **82**, 105-197. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.002>
- [28] Montagnana, M., Cervellin, G., Meschi, T. and Lippi, G. (2011) The Role of Red Blood Cell Distribution Width in Cardiovascular and Thrombotic Disorders. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **50**, 635-641. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.831>
- [29] Braun, E., Domany, E., Kenig, Y., *et al.* (2011) Elevated Red Cell Distribution Width Predicts Poor Outcome in Young Patients with Community Acquired Pneumonia. *Critical Care*, **15**, Article No. R194. <https://doi.org/10.1186/cc10355>
- [30] 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>