

慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺栓塞的患病率及临床特征分析

焦小净 龚娟妮 邱士光 李积凤 张一笑 杨媛华

(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科, 北京 100020)

【摘要】目的 评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)中肺栓塞(PE)的患病率,比较 AECOPD 合并 PE 的辅助检查及临床特征。**方法** 一项前瞻性、多中心研究纳入 2016 年 12 月—2023 年 1 月在中国 8 所医院呼吸科住院的 AECOPD 患者,行 CT 肺动脉造影明确是否合并 PE,收集并比较患者临床资料。**结果** 共纳入 731 例 AECOPD 患者,PE 患病率为 15.3%。AECOPD 合并 PE 者少痰(81.3% vs 42.0%, $P < 0.01$)、胸痛(24.1% vs 9.2%)、咯血(11.6% vs 2.0%)、心悸(24.1% vs 0.5%)和晕厥(6.3% vs 0.2%)的发生率均明显高于单纯 AECOPD 者($P < 0.001$)。AECOPD 合并 PE 组与单纯 AECOPD 组相比, PaO_2 为 (76.27 ± 26.22) mm Hg vs (76.01 ± 25.67) mm Hg, PaCO_2 为 (45.63 ± 15.13) mm Hg vs (47.23 ± 13.11) mm Hg,两组未见统计学差异($P > 0.05$)。多因素逻辑回归分析显示 D-二聚体($OR = 52.608, 95\% CI 10.610 \sim 206.068$)、N 末端脑钠肽前体($OR = 3.013, 95\% CI 1.532 \sim 4.013$)和少痰($OR = 5.103, 95\% CI 2.953 \sim 8.635$)是 AECOPD 发生 PE 的相关因素。影像学方面,112 例 PE 患者中,双侧 PE 有 69 例(61.6%),多发 PE 有 73 例(65.2%)。血栓位置在主肺动脉干者有 5 例(4.5%),在左、右肺动脉干以上的有 16 例(14.3%),在叶支肺动脉及以上者有 44 例(39.3%),在段、亚段及以下肺动脉者的有 13 例(11.6%)。按照 PE 危险分层,高危 PE 有 0 例;中危 PE 有 44 例(39.3%),其中,中高危 PE 有 15 例(13.4%),中低危 PE 有 29 例(25.9%);低危 PE 有 68 例(60.7%)。**结论** AECOPD 合并 PE 的比例很高,出现胸痛、咯血、心悸和晕厥需考虑到合并 PE 的可能性;D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平升高和少痰是 AECOPD 患者发生 PE 的重要相关因素,提示住院 AECOPD 合并 PE 患者可能无明显的咳痰症状,导致慢性阻塞性肺疾病急性加重的原因并非感染,可能是合并了 PE。AECOPD 患者合并 PE 的血栓位置符合一般 PE 的解剖学特点,危险分层以低危为主,高危少见。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺栓塞;患病率;临床特征

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.021

Incidence Rate and Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

JIAO Xiaojing, GONG Juanni, KUANG Tuguang, LI Jifeng, ZHANG Yixiao, YANG Yuanhua

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the prevalence of pulmonary embolism (PE) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to compare the auxiliary examinations and clinical features of AECOPD combined with PE. **Methods** A prospective, multicenter study was conducted on AECOPD patients admitted to the respiratory department in 8 Chinese hospitals from December 2016 to January 2023. Computed tomographic pulmonary angiography was performed to determine whether PE was present, and clinical data of patients were collected and compared. **Results** A total of 731 AECOPD patients were included, with a PE prevalence rate of 15.3%. The incidence of reduced sputum (81.3% vs 42.0%, $P < 0.01$), chest pain (24.1% vs 9.2%), hemoptysis (11.6% vs 2.0%), palpitations (24.1% vs 0.5%) and syncope (6.3% vs 0.2%) in AECOPD patients with PE were significantly higher than those in AECOPD patients alone ($P < 0.001$). Compared with the AECOPD group with PE alone, the PaO_2 was (76.27 ± 26.22) mm Hg vs (76.01 ± 25.67) mm Hg and PaCO_2 was (45.63 ± 15.13) mm Hg vs (47.23 ± 13.11) mm Hg, and there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that D-dimer ($OR = 52.608, 95\% CI 10.610 \sim 206.068$), N-terminal pro-brain natriuretic peptide ($OR = 3.013, 95\% CI 1.532 \sim 4.013$), and reduced sputum ($OR = 5.103, 95\% CI 2.953 \sim 8.635$) were related factors for the occurrence of PE in AECOPD. In terms of imaging, among the 112 cases of PE, there were 69 cases (61.6%) of bilateral PE and 73 cases (65.2%) of multiple PE. There were 5 cases (4.5%) with thrombus located on the main pulmonary artery trunk, 16 cases (14.3%) above the left and right pulmonary artery trunk, 44 cases (39.3%) above the lobar pulmonary artery, and 13 cases (11.6%) above

the segmental, subsegmental and lower pulmonary arteries. According to the risk stratification of PE, there were 0 case of high-risk PE; 44 cases of medium risk PE (39.3%), among them, there were 15 cases of medium high risk PE (13.4%) and 29 cases of medium low risk PE (25.9%); 68 cases of low risk PE (60.7%). **Conclusion** The proportion of AECOPD combined with PE is high, and the possibility of PE should be considered when chest pain, hemoptysis, palpitations and syncope occur. D-dimer, elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and reduced sputum are important factors related to the occurrence of PE in AECOPD. This suggests that hospitalized AECOPD patients with PE may not have obvious sputum symptoms, and the cause of chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation is not infection, but may be combined with PE. The location of thrombosis in AECOPD patients with PE conforms to the anatomical characteristics of general PE, and the risk stratification is mainly low risk, with high risk being rare.

【Keywords】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary embolism; Incidence rate; Clinical features

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统最常见的气道慢性炎症性疾病之一, 其发病率在全球范围内居高不下^[1-2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指 COPD 症状急剧恶化, 短期内出现气短、咳嗽、咳痰加重、痰量增多, 需要改变原有治疗^[3-4]。大多数由 COPD 引起的院内死亡发生在急性加重期^[5]。有研究表明, COPD 急性加重的患者中有 50 ~ 70% 是由呼吸道感染引起^[6], 10% 由空气污染所致^[7], 另有 30% 的 AECOPD 病因不明^[8], 在原因不明的 AECOPD 中, 25% 与肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 有关^[9]。由于制动、全身炎症反应、红细胞增多症和心功能不全等因素^[10], AECOPD 患者发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的风险明显增加^[11-12]。有文献^[13]报道, COPD 患者发生 PE 的风险比普通人群高 2 ~ 4 倍。因此, AECOPD 中 PE 的早期识别非常关键。然而, 由于 AECOPD 和 PE 的临床表现极为相似, 且化验指标无特异性, 导致 AECOPD 中的 PE 难以识别, 极易漏诊和误诊。本研究纳入 AECOPD 住院患者, 入组者行 CT 肺动脉造影 (computed tomographic pulmonary angiography, CTPA) 明确是否合并 PE, 比较 AECOPD 合并 PE 患者的临床特征, 目的在于提高对 AECOPD 中 PE 的认识, 早期识别 AECOPD 患者中的 PE。

1 资料与方法

1.1 一般资料

一项前瞻性、多中心研究纳入 2016 年 12 月—2023 年 1 月在中国 8 所医院呼吸科住院的 AECOPD 患者, 入组者行 CTPA 检查明确有无 PE。入院后 24 h 内完成外周血动脉血气分析、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血清心肌肌钙蛋白 I、纤维蛋白原、D-二聚体、血常规及生化全项检测, 48 h 内完成下肢血管超声、心脏彩超和肺功能检查。纳入标准: (1) 因 AECOPD 住院; (2) 年龄 ≥ 40 岁; (3) 签署书面知情同意书。排除标准: (1)

有 COPD 病史, 但因其他原因 (气胸、外伤和上呼吸道阻塞) 导致呼吸系统症状加重而住院; (2) 既往诊断为 VTE 且入院时仍在进行抗凝治疗者; (3) 存在 CTPA 检查禁忌; (4) 严重肝肾功能不全; (5) 活动性肿瘤 (6 个月内接受过治疗或姑息治疗的恶性肿瘤); (6) 存在精神疾病, 无法参与研究。

1.2 方法

1.2.1 基本资料的收集

采集患者的性别、年龄、身高、体重、VTE 家族史、COPD 病史、COPD 急性加重次数、PE 的危险因素。采集内容如下: (1) 人口学特征; (2) 合并疾病史; (3) 家族史; (4) 过去 1 年 COPD 急性加重次数及既往住院次数; (5) 临床症状; (6) 体格检查; (7) PE 危险因素: 年龄、性别、肥胖、卧床/制动 ≥ 3 d、吸烟、下肢静脉曲张、行走困难、口服避孕药 (育龄妇女)、1 个月内深静脉置管以及激素替代治疗。

1.2.2 实验室检查及辅助检查

入院后 24 h 内完成外周血动脉血气分析、NT-proBNP、血清心肌肌钙蛋白 I、纤维蛋白原、D-二聚体 (酶联免疫吸附试验)、血常规及生化全项检测。

1.2.3 CTPA 结果判读

入院后 48 h 完成 CTPA 检查, CTPA 判读需 2 名副高级以上影像科医师和 1 名副高以上呼吸科医师共同阅片, 存在以下征象判定为 CTPA 阳性: 直接征象 1 项伴或不伴间接征象。直接征象: (1) 管腔部分性充盈缺损; (2) 管腔梗阻; (3) 漂浮征; (4) 马鞍征; (5) 管壁不规则; (6) 血栓钙化。间接征象: (1) 肺血管分布不均匀; (2) 肺实质灌注不均匀形成“马赛克”征; (3) 肺梗死征象; (4) 主肺动脉增粗、右心室扩大等肺动脉高压征象; (5) 右心功能不全表现。

1.2.4 伦理

本研究由首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准及各分中心伦理委员会批准 (NCT03185377), 所有患者在纳入研究前均签署书面知情同意书。

1.3 统计学方法

AECOPD 患者化验和检查指标以及正态分布的连续变量用均值 \pm 标准差表示,并使用 t 检验进行比较;非正态分布变量使用 *Mann-Whitney* 检验进行比较。对于临床特征,如症状、既往史、合并症等分类变量,以百分比表示,使用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。将变量年龄、COPD 病史、吸烟史、使用利尿剂、少痰、胸闷、胸痛、咯血、心悸、晕厥、干啰音、行走困难、静脉曲张、制动、深静脉置管、纤维蛋白原、血红蛋白、NT-proBNP、D-二聚体、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)、FEV₁%

(FEV₁ 占预计值百分比)、右心房横径、右心室前壁运动幅度指标纳入单因素逻辑回归分析, $P < 0.05$ 的指标纳入多因素逻辑回归分析,使用多元逻辑回归逐步向前法进行分析。使用 SPSS 12.0 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 患病率及基本资料

共收集 944 例 AECOPD 患者,其中,既往合并 VTE 96 例,活动性肿瘤 57 例,碘造影剂过敏 29 例,住院期间死亡 8 例,拒绝签署知情同意书 23 例。最终,有 731 例患者符合入组标准,被纳入研究。入选流程图见图 1。

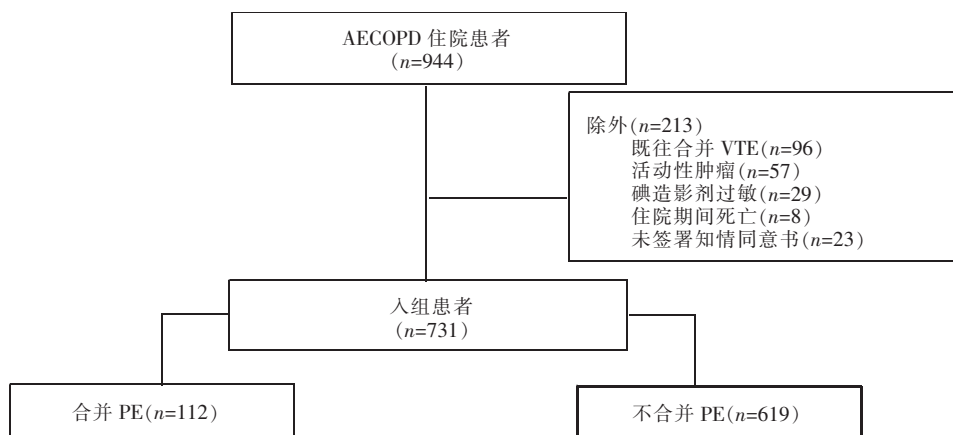


图 1 入选流程图

在 731 例 AECOPD 患者中,112 例经 CTPA 诊断为 PE,本研究中 PE 的患病率为 15.3%。排除 20 例 AECOPD 合并单纯下肢静脉血栓患者后,在 711 例入组患者中,男性 575 例 (80.9%),女性 136 例 (19.1%);年龄为 41~92 岁,平均年龄为 (68.79 \pm 8.83) 岁;有吸烟史者 517 例 (72.7%)。与单纯 AECOPD 组相比,AECOPD 合并 PE 组患者的年龄更大 [(71.20 \pm 8.08) 岁 vs (68.41 \pm 8.72) 岁, $P < 0.01$],两组在体重指数、COPD 病史、过去 1 年 COPD 急性加重次数、血压、心率、呼吸频率、制动及深静脉置管方面均无统计学差异 ($P > 0.05$)。合并或不合并 PE 的 AECOPD 两组患者在合并冠心病和糖尿病方面均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.2 合并与不合并 PE 的两组患者临床特征比较

AECOPD 合并 PE 组患者中胸闷、肺部干啰音分别有 19 例 (17.0%)、42 例 (37.5%),单纯 AECOPD 组患者中分别有 227 例 (37.9%)、294 例 (49.1%)。AECOPD 合并 PE 组患者中胸闷、干啰音的发生率均明显低于单纯 AECOPD 组 ($P < 0.001$)。在 AECOPD 合并 PE 组患者中少痰、胸痛、咯血、心悸和晕厥分别有 47 例 (81.3%)、27 例 (24.1%)、13 例 (11.6%)、

27 例 (24.1%) 和 7 例 (6.3%);在单纯 AECOPD 组患者中分别为 487 例 (42.0%)、55 例 (9.2%)、12 例 (2.0%)、3 例 (0.5%) 和 1 例 (0.2%)。AECOPD 合并 PE 组患者中少痰、胸痛、咯血、心悸和晕厥的发生率均明显高于单纯 AECOPD 组 ($P < 0.001$) (见表 1)。

外周血动脉血气分析 AECOPD 合并 PE 组 PaO₂ 为 (76.27 \pm 26.22) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),单纯 AECOPD 组为 (76.01 \pm 25.67) mm Hg;AECOPD 合并 PE 组 PaCO₂ 为 (45.63 \pm 15.13) mm Hg,单纯 AECOPD 组为 (47.23 \pm 13.11) mm Hg。两组中 PaO₂ 和 PaCO₂ 均未见统计学差异 ($P > 0.05$)。

AECOPD 合并 PE 组外周血中 NT-proBNP 和 D-二聚体分别为 (497.79 \pm 477.64) pg/mL 和 (122 9.45 \pm 501.00) ng/mL,单纯 AECOPD 组外周血中 NT-proBNP 和 D-二聚体分别为 (210.09 \pm 250.15) pg/mL 和 (626.30 \pm 441.76) ng/mL,AECOPD 合并 PE 组较单纯 AECOPD 组外周血中 NT-proBNP 和 D-二聚体水平均明显升高 ($P < 0.001$)。AECOPD 合并 PE 组外周血纤维蛋白原和血红蛋白水平分别为 (536.16 \pm 938.71) mg/dL 和 (130.97 \pm 22.61) g/L,单纯 AECOPD 组外周血中纤维蛋白原和血红蛋白水平分别为 (419.75 \pm

580.02) mg/dL 和 (137.89 ± 19.62) g/L, 两组间比较均有显著统计学差异 ($P < 0.001$)。AECOPD 合并和 不合并 PE 组两组外周血中白细胞计数、红细胞比容、血小板计数均未见统计学差异 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 入组患者的基线资料

指标	合并 PE (n=112)	不合并 PE (n=599)	P 值
年龄/岁	71.20±8.08	68.41±8.72	<0.010
男性/[n(%)]	84 (75.0)	491 (82.0)	0.270
血压/mm Hg	131.9±18.4	131.4±18.8	0.810
心率/(次·min ⁻¹)	87.00±17.00	87.47±15.35	0.760
呼吸频率/(次·min ⁻¹)	20.74±2.41	20.66±3.12	0.790
体重指数/(kg·m ⁻²)	23.64±6.16	23.50±3.57	0.780
COPD 病史/年	12.97±12.22	10.76±11.53	0.080
过去 1 年 COPD 急性加重次数/次	1.11±0.98	0.97±0.96	0.180
NT-proBNP /(pg·mL ⁻¹)	497.79±477.64	210.09±250.15	<0.001
D-二聚体/(ng·mL ⁻¹)	1 229.45±501.00	626.30±441.76	<0.001
纤维蛋白原/(mg·dL ⁻¹)	536.16±938.71	419.75±580.02	<0.001
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	130.97±22.61	137.89±19.62	<0.001
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	7.87±4.39	7.88±4.42	0.406
红细胞比容/%	37.49±10.27	42.31±27.17	0.081
血小板计数/(×10 ⁹ /L)	221.35±93.92	216.38±78.02	0.617
C 反应蛋白/(mg·dL ⁻¹)	2.29±12.24	2.67±21.39	0.930
红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)	16±46	18±37	0.360
FEV ₁ %/%	53.28±20.97	46.14±31.54	0.030
FEV ₁ /FVC (%)	55.38±16.58	48.24±13.00	<0.010
下肢静脉曲张/[n(%)]	9 (8.0)	33 (5.3)	0.170
制动/[n(%)]	7 (6.3)	52 (8.7)	0.450
深静脉置管/[n(%)]	1 (0.9)	3 (0.5)	0.380
行走困难/[n(%)]	11 (9.8)	38 (6.1)	0.210
吸烟史/[n(%)]	50 (44.6)	467 (77.9)	<0.010
冠心病/[n(%)]	61 (54.5)	328 (54.8)	0.770
糖尿病/[n(%)]	32 (28.6)	187 (31.2)	0.720

2.3 合并与不合并 PE 两组患者的肺功能和超声心动图之间的比较

AECOPD 合并 PE 组 FEV₁%、FEV₁/FVC 分别为 53.28% ± 20.97% 和 55.38% ± 16.58%, 单纯 AECOPD 组 FEV₁%、FEV₁/FVC 分别为 46.14% ± 31.54% 和 48.24% ± 13.00%, 两组间比较均有显著统计学差异 ($P < 0.05$)。AECOPD 合并 PE 组有 60 例 (53.6%) 肺功能分级为 I ~ II 级, 有 52 例 (46.4%) 肺功能分级为 III ~ IV 级; 单纯 AECOPD 组有 218 例 (36.4%) 肺功能分级为 I ~ II 级, 有 401 例 (67.0%) 肺功能分级为 III ~ IV 级, 单纯 AECOPD 组肺功能差于 AECOPD 合并 PE 组, 两组间比较均有统计学差异 ($P < 0.001$)。

AECOPD 合并 PE 组右心房横径和右心室前壁运动幅度分别为 (36.70 ± 8.11) mm 和 (5.20 ± 1.48) mm, 单纯 AECOPD 组右心房横径和右心室前壁运动

幅度分别为 (33.53 ± 6.06) mm 和 (12.31 ± 11.62) mm, 两组间比较均有统计学差异 ($P < 0.05$)。AECOPD 合并 PE 组和单纯 AECOPD 组在右心室前后径、右心室横径、右心室/左心室横径、右心室前壁厚度和主肺动脉内径之间均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.4 AECOPD 合并 PE 的相关因素

使用单因素逻辑回归分析纳入年龄、COPD 病史、吸烟史、使用利尿剂、少痰、胸闷、胸痛、咯血、心悸、晕厥、干啰音、行走困难、静脉曲张、制动、深静脉置管、纤维蛋白原、血红蛋白、NT-proBNP、D-二聚体、FEV₁%、FEV₁/FVC、右心房横径和右心室前壁运动幅度。 $P < 0.05$ 的指标纳入多因素逻辑回归分析 (见表 2)。

多因素逻辑回归分析显示 D-二聚体 ($OR = 52.608$, 95% CI 10.610 ~ 206.068)、NT-proBNP ($OR = 3.013$, 95% CI 1.532 ~ 4.013) 和少痰 ($OR = 5.103$, 95% CI 2.953 ~ 8.635) 是 AECOPD 发生 PE 的相关因素 (见表 2)。

表 2 AECOPD 合并 PE 单因素及多因素逻辑回归分析

指标	单因素			多因素		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.12	1.064 ~ 1.211	0.002	1.000	1.000 ~ 1.065	0.057
COPD 病史	1.04	0.821 ~ 1.129	0.064			
吸烟史	1.63	0.334 ~ 2.372	0.069			
少痰	6.17	4.07 ~ 11.045	<0.001	5.103	2.953 ~ 8.635	<0.001
胸闷	1.02	0.624 ~ 1.812	0.092			
胸痛	1.21	1.014 ~ 1.638	<0.001	1.031	0.318 ~ 1.426	0.732
咯血	1.43	1.021 ~ 1.638	<0.001	1.260	0.021 ~ 1.395	0.304
心悸	2.06	1.014 ~ 3.127	<0.001	1.021	0.025 ~ 2.923	0.270
晕厥	1.18	1.065 ~ 3.327	<0.001	1.041	0.102 ~ 2.912	0.537
干啰音	1.12	1.003 ~ 2.126	0.057			
静脉曲张	1.32	0.096 ~ 2.012	0.125			
制动	1.21	1.461 ~ 2.281	0.365			
深静脉置管	1.76	0.721 ~ 2.618	0.184			
行走困难	1.02	0.672 ~ 2.671	1.010			
使用利尿剂	1.34	0.651 ~ 3.067	0.763			
NT-proBNP	3.41	1.820 ~ 4.231	<0.001	3.013	1.532 ~ 4.013	<0.001
D-二聚体	54.60	12.804 ~ 213.196	<0.001	52.608	10.610 ~ 206.068	<0.001
纤维蛋白原	1.00	1.000 ~ 1.000	0.024	1.000	1.000 ~ 1.000	0.953
血红蛋白	0.99	0.982 ~ 1.003	0.150			
FEV ₁ %	1.01	0.999 ~ 1.013	0.084			
FEV ₁ /FVC	1.04	1.020 ~ 1.053	<0.001	1.014	1.002 ~ 1.042	0.124
右心房横径	1.06	1.029 ~ 1.103	<0.001	0.950	0.701 ~ 1.268	0.155
右心室前壁运动幅度	2.03	1.927 ~ 4.316	<0.001	1.549	0.702 ~ 2.923	0.078

在 112 例经 CTPA 诊断的 PE 中,双侧 PE 有 69 例 (61.6%),多发 PE 有 73 例(65.2%)。血栓位置在主肺动脉干者有 5 例(4.5%);血栓位置在左、右肺动脉干以上的有 16 例(14.3%);血栓位置在叶支肺动脉及以上者有 44 例(39.3%);血栓位置在段、亚段及以

下肺动脉者的有 13 例(11.6%)。根据 PE 的危险分层,高危 PE 有 0 例;中危 PE 有 44 例(39.3%),其中,中高危 PE 有 15 例(13.4%),中低危 PE 有 29 例(25.9%);低危 PE 有 68 例(60.7%)。部分患者血栓情况见图 2。

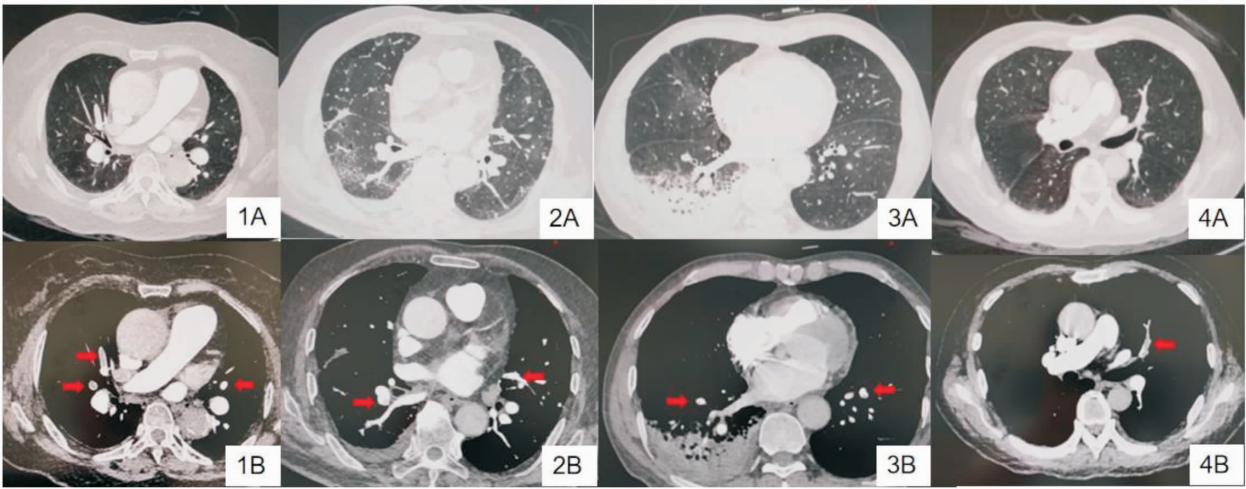


图 2 AECOPD 合并 PE 的影像学表现

注:1A 图患者,女,81 岁,COPD 病史 13 年,1B 图示双肺多发段及以上血栓(红色箭头);2A 图患者,男,75 岁,COPD 病史 9 年,2B 图示双肺亚段以上血栓(红色箭头);3A 图患者,女,63 岁,COPD 病史 7 年,3B 图示双肺亚段以上血栓(红色箭头);4A 图患者,男,87 岁,COPD 病史 18 年,4B 图示左上叶舌段血栓(红色箭头)。

3 讨论

本研究发现,在住院 AECOPD 患者中 PE 患病率为 15.3%。一项研究^[14]发现急诊 COPD 患者 PE 的患病率为 3.3%。一项荟萃分析^[15]发现在 AECOPD 患者中 PE 的总体患病率为 16%。另一项研究^[9]分析了 211 例 AECOPD 患者中 PE 的患病率为 25%。Hassen 等^[16]发现在入住 ICU 机械通气的 AECOPD 患者中 PE 患病率为 13.1%。此外,国内一项研究^[17]显示 COPD 患者 PE 患病率为 22%。本研究中 AECOPD 患者的 PE 患病率高,考虑 COPD 的急性加重和住院均是 VTE 的危险因素,会导致其患病率增加,因此, AECOPD 住院患者需格外注意 VTE 的筛查。

本研究发现 AECOPD 合并 PE 患者表现为咳嗽、少痰,提示 AECOPD 患者合并 PE 时可能并无明显的咳痰,导致 COPD 急性加重的原因并非感染,有可能是 PE 引起的急性加重。AECOPD 和 PE 患者的临床症状和体征不易区分,本研究通过分析发现胸痛、咯血、心悸和晕厥对 AECOPD 中的 PE 有一定提示意义,而咳痰在不合并 PE 的 AECOPD 患者中较为多见,这与 Rutschmann 等^[14]的研究结果一致。相反, Tillie-Leblond 等^[9]发现 COPD 合并与不合并 PE 患者在咳嗽、呼吸困难、胸痛、咯血及心悸方面未显示出统计学差异,这可能与该研究中入组患者(211 例)及合并 PE 患者(48 例)样本量较少有关。本研究结果提示,若 AECOPD 患者出现胸痛、咯血、心悸、晕厥和少痰等症状,需警惕 PE。

本研究发现 AECOPD 合并 PE 患者与不合并 PE 患者的动脉 PaO_2 水平均有下降,且程度相当,提示两组均存在相当程度的缺氧,但 AECOPD 合并 PE 患者的动脉 PaCO_2 水平较不合并 PE 的 AECOPD 患者略降低。当 COPD 急性加重时,气道分泌物明显增多,形成严重的死腔通气和肺通气/血流比例不匹配,会出现明显的二氧化碳潴留,此时患者动脉 PaCO_2 水平大多会升高。但 PE 患者的动脉血气表现则不同,PE 因栓子机械性阻塞肺动脉导致肺通气/血流比例失调,血栓刺激炎症反应,释放炎症介质,引起气道痉挛、气道阻力升高及肺顺应性下降,同时肺泡上皮通透性增加,引起局部或弥漫性肺水肿,最终,患者出现低氧血症和肺泡-动脉血氧分压差升高,从而导致血气中 PO_2 水平降低和二氧化碳含量减少。Lippmann 等^[11]报道了 3 例 COPD 患者,发现在原有 PaCO_2 水平升高的基础上新出现了 PaCO_2 水平下降 ≥ 10 mm Hg,提示发生了 PE。Tillie-Leblond 等^[9]对 197 例“不明原因的 AECOPD”分析后发现 PaCO_2 水平下降 ≥ 5 mm Hg 对 PE 有提示作用。本研究纳入的是 AECOPD 患者,此

类患者因存在严重气道阻塞及气流受限,可能是导致本研究中 AECOPD 合并 PE 患者 PaCO_2 水平未明显降低的原因。

在本研究中, AECOPD 不合并 PE 患者肺功能明显差于 AECOPD 合并 PE 患者, VTE 风险并不随肺功能严重程度的增加而增加。然而,有研究发现 COPD 患者肺功能严重程度与 VTE 风险和预后相关。Børvik 等^[18]的研究显示,肺功能在 III ~ IV 级的 COPD 患者发生 VTE 的风险比正常气流者高 2 倍($HR = 2.05$, 95% CI 1.02 ~ 4.10),且合并 VTE 的患者年死亡率明显高于不合并 VTE 的患者(50.2% vs 5.6%)。本研究的结果不能印证既往的结论,分析可能是在本研究中, $\text{FEV}_1\%$ 虽然是 PE 的危险因素,但并不是独立的危险因素,因而气流受限的严重程度必须与其他危险因素同时存在时方可导致 PE 的发生。另外,随着对 VTE 预防意识的提高,对于 VTE 高风险患者可能已在住院时即开始进行了 VTE 的预防抗凝治疗,可能导致重度气流受限的 AECOPD 患者合并 VTE 的发生率降低。

在本研究中,单因素逻辑回归分析发现胸痛、咯血、心悸和晕厥是 AECOPD 患者发生 PE 的相关因素,虽然进行了多元回归分析后上述指标未显示出统计学意义,但仍需考虑 PE 的可能性,从而进行 PE 的临床可能性判断,决定是否需进一步检查。D-二聚体是临床上最常用的筛查 VTE 的指标之一^[19-20],其敏感性高、特异性低^[21-22]。在 COPD 患者中,高龄、感染、制动、II 型呼吸衰竭和右心衰竭等常引起 D-二聚体水平异常升高。本研究排除了可能影响 D-二聚体水平的多种因素,如活动性肿瘤、VTE 病史、严重肝肾功能不全等,发现 AECOPD 合并 PE 患者外周血 D-二聚体水平明显升高, NT-proBNP 水平明显升高和少痰也是 AECOPD 合并 PE 患者的主要临床特点。除此之外, COPD 患者因长期用药可能会导致 VTE 风险增加,本研究纳入了患者的用药情况,包括吸入药物、化痰药物和利尿剂等,结果发现合并 PE 与不合并 PE 两组患者间未见统计学差异,但 COPD 患者长期用药或合并其他疾病的用药对 VTE 的影响仍需收集更详细的数据,以进一步研究。

AECOPD 合并 PE 的血栓以双侧、多发为主,段及亚段以上位置多见,符合一般 PE 的临床特点。一项研究^[15]表明, AECOPD 合并 PE 患者中, 68% 的栓塞位于肺动脉主干、肺叶动脉或肺叶间动脉,根据美国胸科医师学会指南^[23],这些位置的栓塞有明确的抗凝治疗指征,合并 PE 对 AECOPD 病情的控制及预后有严重影响,需积极治疗,及时改善肺通气/血流比例失调。

4 结论

AECOPD 合并 PE 的比例很高,患者出现胸痛、咯血、心悸和晕厥需考虑合并 PE 的可能性。另外,D-二聚体、NT-proBNP 与少痰是 AECOPD 发生 PE 的相关因素,提示 AECOPD 合并 PE 时患者可能无明显的咳嗽症状,导致 COPD 急性加重的原因并非感染,可能是合并了 PE。AECOPD 合并 PE 患者的血栓符合一般 PE 的解剖学特点,危险分层以低危为主,高危少见。

参考文献

- [1] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study[J]. *Lancet*, 1997, 349(9061):1269-1276.
- [2] Cao YQ, Dong LX, Cao J. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(14):1732-1737.
- [3] Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3):508-515.
- [4] Celli BR. Dissecting COPD exacerbations: time to rethink our definition[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3):1701432.
- [5] Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114866.
- [6] Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(7):543-559.
- [7] Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology[J]. *Thorax*, 2006, 61(3):250-258.
- [8] Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(4 Pt 1):959-967.
- [9] Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(6):390-396.
- [10] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):1165-1185.
- [11] Lippmann M, Fein A. Pulmonary embolism in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. A diagnostic dilemma[J]. *Chest*, 1981, 79(1):39-42.
- [12] Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors diagnosis, and management[J]. *ISRN Hematol*, 2011, 2011:124610.
- [13] Schneider C, Bothner U, Jick SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(4):253-260.
- [14] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Thorax*, 2007, 62(2):121-125.
- [15] Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(3):544-554.
- [16] Hassen MF, Tilouche N, Jaoued O, et al. Incidence and impact of pulmonary embolism during severe COPD exacerbation[J]. *Respir Care*, 2019, 64(12):1531-1536.
- [17] Xiong W, Du H, Xu M, et al. An authoritative algorithm most appropriate for the prediction of pulmonary embolism in patients with AECOPD[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):218.
- [18] Børvik T, Brækkan SK, 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.
- [19] Crichlow A, Cuker A, Mills AM. Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2012, 19(11):1219-1226.
- [20] Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13):1247-1256.
- [21] Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176(6):1385-1388.
- [22] Stein PD, Terrin M, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease[J]. *Chest*, 1991, 100(3):598-603.
- [23] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.

收稿日期:2023-12-06