

慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的研究进展

陈保安,黄慧,马景耀,钟伟宁,陈曦,张海涛,伍俊

广东医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所,广东 湛江 524000

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称慢阻肺,COPD急性加重期(AE-COPD)的肺栓塞(PE)患者越来越多,而临床上因为PE与AE-COPD的症状相似,往往与是否合并发生PE难以鉴别,容易发生漏诊、误诊,严重影响患者的治疗和预后,对社会造成了巨大的经济负担,因此正确认识COPD合并PE的特点并能早期准确做出诊断具有重要临床意义,本文就COPD合并PE的流行病学、发病潜在机制、危险因素、临床表现及体征、风险评估、生物标志物、诊断及治疗管理、预后等方面进行阐述。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;肺栓塞;危险因素;风险评估;生物标志物

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)16—2146—05

Progress in research on chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary embolism. CHEN Bao-an, HUANG Hui, MA Jing-yao, ZHONG Wei-ning, CHEN Xi, ZHANG Hai-tao, WU Jun. Institute of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease is abbreviated as COPD. There are more and more patients with pulmonary embolism (PE) in the acute exacerbation of COPD (AE-COPD). Clinically, PE and AE-COPD have similar symptoms, it is often difficult to identify whether PE has been combined, which is prone to missed diagnosis and misdiagnosis, seriously affecting the treatment and prognosis of patients, and causing huge economic burden to society. Therefore, it is of great clinical significance to correctly understand the characteristics of COPD combined with PE and to make accurate diagnosis at an early stage. This article aims to review the epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations and signs, risk assessment, biomarkers, diagnosis and treatment management, and prognosis of COPD with PE.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbations; Pulmonary embolism; Risk factors; Risk assessment; Biomarkers

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见而严重的疾病,它影响着超过10%的40岁以上人群^[1],COPD不仅是全球发病的重要原因,而且也是当今世界第四大死因,预计到2020年将成为第三大死因^[2]。COPD急性加重期(acute exacerbation of COPD, AE-COPD)是指一种急性起病的过程,其特征是患者呼吸系统症状恶化,超出日常的变异范围,导致额外治疗。AE-COPD合并肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的发病率越来越高,它们的临床症状和体征可以是相同的,而临床上又缺乏临床标记物来鉴别AE-COPD与PE,这使得临床医生很难认识到AE-COPD并发PE。研究表明,COPD病史可导致最初出现在急诊科拥有与AE-COPD症状相同的PE患者诊断延误^[3],因此,AE-COPD患者PE的诊断是一项临床挑战。鉴于COPD合并PE的患者逐渐增加及诊断困难,COPD合并PE的发病情况值得深入探讨,以提高COPD合并PE的诊断意识,早期明确诊断,及时进行规范化治疗,改善患者的预后,降低漏诊率、误诊率、致残率和病死率。

1 流行病学

在COPD加重中,呼吸道感染占50%~70%,环境污染占10%,在30%的AE-COPD患者中没有发现明确的病因^[2]。AE-COPD是COPD患者住院治疗的主要原因之一,对COPD患者的死亡率有显著影响^[4],AE-COPD的住院治疗与5%~10%的住院死亡率相关,在出院后的第一年上升到>20%^[5]。值得注意的是,COPD不仅显著增加心血管疾病的风险,而且还被证明与深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和PE有关^[6],PE是COPD患者中静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)最常见的临床表现^[5]。目前关于AE-COPD期间PE患病率的文献存在显著差异,临床诊断为AE-COPD的患者中PE的患病率为3.3%~29.1%^[7]。一项系统回顾性分析,在AE-COPD患者中,PE和DVT的总体患病率分别为19.9%和12.4%^[8]。一项荟萃分析研究也发现,AE-COPD不明原因的患者中,DVT的总患病率(10.5%)低于PE(16.1%)^[9]。VTE是COPD患者,尤其是重度COPD患者全因死亡率的一个强预测因子,与正常气流的受试

基金项目:国家自然科学基金(编号:81772634,81770034)

通讯作者:伍俊,主任医师,博士,研究生导师,E-mail:630206363@qq.com

者相比,COPD III/IV期患者继发VTE的风险增加了两倍,COPD患者合并VTE的死亡风险比没有合并VTE的死亡风险高5倍,COPD III/IV期合并VTE患者的死亡率为每年50.2%,死亡风险比无VTE患者高11倍^[5]。

2 发病潜在机制

COPD患者血栓栓塞风险增加的机制有很多,包括全身炎症、低氧血症、氧化应激、内皮功能障碍和血栓形成前状态^[10]。COPD患者的PE患病率较高,与COPD的全身性炎症相关,COPD急性加重的急性炎症反应,是内皮凝血系统激活促成血栓形成的原因^[11]。全身炎症和血栓形成是密切相关的,急性期炎症标志物如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和纤维蛋白原有助于血栓事件的发生^[12]。此外,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种促炎性细胞因子,通过诱导组织因子和抑制抗凝血蛋白C而导致前凝血状态^[13]。MILBRANDT等^[14]认为肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞表达的组织因子可能是引起肺部感染时全身凝血功能障碍的原因,组织因子介导的局部凝血激活可能是导致肺炎D-二聚体浓度升高的原因。SABIT等^[15]则认为,缺氧和全身炎症是COPD患者促凝血状态的原因,主要表现为凝血酶-抗凝血酶复合物的增加,而不是D-二聚体浓度的增加。血清炎症标志物如CRP、纤维蛋白原、白细胞介素-6、白细胞介素-8和TNF- α 水平的升高参与血栓形成事件的发生,因为炎症可通过多种方式参与高凝状态,COPD加重期全身炎症可进一步加重,体外和体内研究均发现COPD存在凝血异常,但凝血功能的改变与COPD的严重程度、CRP和白细胞介素-6的浓度无关^[16]。生长分化因子-15 (growth differentiation factors-15, GDF-15)水平与全身炎症有明显相关性,GDF-15被认为是COPD加重患者不良预后的独立预测因子^[17]。此外,GDF-15也是一种新发现的PE危险分层的生物标志物^[18]。然而,还需要进一步研究GDF-15是否可以预测AE-COPD患者的血栓栓塞风险。此外,PARK等^[19]认为,除气道和肺实质异常外,COPD的特征还在于肺血管改变,包括血管内壁增厚和非肌性小动脉的肌化,COPD患者肺动脉高压患病率较高,可能导致肺血管床血管阻力增加、血流停滞,因此,肺血管床的改变可能参与PE与DVT的形成。

3 危险因素

COPD被认为是VTE的中度危险因素^[20]。COPD患者的PE发病率远高于非COPD患者,COPD患者并发PE的发生率约为非COPD对照患者的4倍,这可能是与COPD患者相关的呼吸困难、呼吸衰竭、静止不动、肌肉萎缩和血管功能障碍增加了继发VTE和PE的风险^[21]。COPD加重的易感性和加重频率可能是PE发生发展的重要决定因素^[9],其次,AE-COPD患者经

常使用糖皮质激素治疗,这增加了VTE的风险^[22]。COPD患者的VTE风险,尤其是PE的风险,被认为是由伴随的危险因素介导的,固定不动、静脉血液淤滞、反复支气管感染、右心室衰竭和反复住院被认为是诱发VTE的危险因素^[5]。KIM等^[23]认为,有几个因素增加了COPD患者,尤其是AE-COPD患者的PE风险,如固定、吸烟、较高的体重指数(BMI)、医学合并症、周围血管疾病、充血性心力衰竭和较差的运动能力。许多研究表明,由于全身性炎症、红细胞增多、血液呈高凝状态和卧床休息等多种原因,COPD是PE的独立危险因素^[2]。一项回顾性研究对629例COPD和低危PE患者进行了10多年的跟踪调查,发现其中21%的患者出现了红细胞增多症^[24],另一项研究表明,更高的血小板分布宽度(PDW)可显著增加COPD患者发生PE的风险^[11]。吸烟与COPD和癌症都有关系,22.0%的COPD患者患有癌症^[6],癌症是VTE的一个重要危险因素,是VTE最常见的诱因,30.9%的VTE患者有与癌症相关的VTE^[5]。PE在有血栓栓塞史、恶性肿瘤和二氧化碳分压低的患者中更为常见,风险更高^[7]。此外,COPD患者通常是老年人,可能无法活动,经常有全身炎症和共病条件,所有这些都增加了VTE的易感性,有些病情加重可延长恢复期,并发呼吸衰竭和合并症,此时肺栓塞的风险可能变得更大^[25]。COPD患者出现其他合并症、并发症的风险增加,如高血压、糖尿病、中风和癌症,这些疾病在老年人中更为普遍,都是VTE的危险因素^[26]。然而CHEN等^[21]的研究表明,COPD患者发生PE的风险随着年龄的增长而增加,癌症可诱发血栓形成,而糖尿病、中风和高脂血症并没有增加COPD患者PE的风险。同时,最近的一项荟萃分析显示,一般情况、年龄、性别、是否合并高血压、糖尿病和冠状动脉疾病、吸烟习惯以及体重指数(BMI)并没有增加AE-COPD患者发生PE的风险^[9]。

4 临床表现及体征

COPD加重的临床表现包括呼吸困难加重、咳嗽和痰量增加,痰液性质变化及喘息、胸闷等;PE的临床表现是非特异性的,主要包括呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥、咳嗽、心悸等。COPD合并PE患者的气流受限较COPD无PE患者更为严重^[27]。COPD加重患者应考虑PE,尤其是那些不能活动、胸痛、D-二聚体、NT-pro-BNP和pH水平高、PaCO₂水平低的患者,血清NT-pro-BNP水平升高是发生PE的危险指标,肥胖和下肢不对称是COPD加重合并PE的独立预测因素,低血压、晕厥、急性右心功能衰竭等心衰征象与PE相关,而呼吸道感染征象在PE中较少见^[2]。与其他患者相比,胸膜胸痛在PE患者中更为常见,但这种差异不显著,其余临床表现如呼吸困难、咯血等对鉴别诊断无帮助^[28]。临床怀疑有PE的患者中有42%存在胸痛,而

没有怀疑的患者中有19%存在胸痛,怀疑有PE时咳嗽较轻(75% vs 93%)、痰液较少(54% vs 77%),但两组胸痛、痰液特征相似^[29],严重低氧血症在怀疑有PE的患者中更为常见,48%怀疑有PE的患者动脉氧分压低于8 kPa,而在没有怀疑有PE的患者中这一比例为20%^[29]。AKPINAR等^[2]也发现,在AE-COPD合并PE患者中胸痛比无PE患者更常见,PE组胸痛的发生率是非PE组的两倍。不明原因的AE-COPD患者发生PE的风险显著增加,与其他住院人群相比,PE的患病率为5.7%~6.0%,PE可能是COPD患者发生AE-COPD或症状加重的诱因,因为血管阻塞会导致支气管收缩,不明原因的AE-COPD患者应提高对PE的认识,特别是当胸痛和心衰征象出现,而没有明确的感染源时^[9]。

5 风险评估

Wells评分和修订后的Geneva评分是两种最常用的排除PE的临床预测工具。Wells评分已得到广泛验证,然而由于存在主观标准,如“替代诊断的可能性是否小于PE”一直受到批评,相比之下,修订后的Geneva评分完全基于临床变量^[30]。在PE诊断背景下对风险评估的评估存在争议。GRUETTNER等^[31]逻辑回归分析发现,Wells评分与PE诊断之间存在高度显著的相关性,修订后的Geneva评分与PE诊断也有着良好的相关性。Wells评分的敏感性为63.8%~79.3%、特异性为48.8%~90.0%,经修订的Geneva评分敏感性为55.3%~73.6%,在可疑PE患者中,Wells评分比修订后的Geneva评分更有效^[32]。老年人群中Wells评分的阳性预测值高于修订后的Geneva评分,同时D-二聚体在排除PE时,与Wells评分或修订的Geneva评分相结合更有价值,当正常D-二聚体与Wells评分 ≤ 4 时,阴性预测值达到100%,同样,当正常D-二聚体结合修订后的Geneva评分 ≤ 3 时,阴性预测值达到100%^[33]。同时,MA等^[30]认为在评估住院老年患者的PE预测概率时,Wells评分比修订后的Geneva评分更准确,Wells评分更适合于住院患者,而修订后的Geneva评分作为一个完全标准化的模型,适合作为急诊科的筛查工具。然而,YOUNG等^[34]发现,在创伤队列中,Wells评分与CT检测PE之间没有相关性。同时WANG等^[35]对脊柱外科患者的进一步研究发现,Wells评分与PE诊断也没有相关性。即使COPD已被证明是VTE发展的独立危险因素,Wells评分和修订后的Geneva评分在确定PE风险时都没有考虑COPD病史,无论如何,由于AE-COPD患者PE的患病率相对较高,医生了解这一相关性对于降低住院期间AE-COPD患者PE的死亡率非常重要。

6 生物标志物

血浆D-二聚体是最常用的PE筛选试验,它的灵敏度高、特异性差。GUNEN等^[36]报道,在COPD加重

合并VTE住院患者中,95%的患者D-二聚体水平较高,阴性预测值为0.98。在另一项研究中,使用D-二聚体水平预测COPD加重患者PE的敏感性为88.9%、特异性为42.5%、阴性预测值为94%^[27]。CHOI等^[37]发现血浆D-二聚体升高 >500 g/L和无呼吸道感染症状是COPD加重患者PE的重要预测因子。血浆D-二聚体检测对排除PE的发生具有重要作用,在大多数情况下,D-二聚体浓度 <500 ng/mL被认为是排除PE的标准,然而,一些临床条件可以增加D-二聚体浓度,如感染、癌症和外科手术,在AE-COPD中发生的高凝状态也可增加D-二聚体水平,因此,仅通过D-二聚体水平很难区分PE与COPD急性加重^[16]。同时,D-二聚体水平与年龄有关,并在50岁以上的患者中增加^[38]。最近,SCHOUTEN等^[39]提出年龄调整D-二聚体水平切断为(年龄 $\times 10$ ng/mL)。ADJUST-PE研究的作者发现年龄校正的D-二聚体阈值,可以提高其特异性,而不会降低对PE预测模型的敏感性^[40]。年龄调整后的D-二聚体切断值结合VTE风险评估排除了急诊室疑似PE患者的PE诊断比例增加,并且被排除的患者与随后症状性VTE的可能性低相关,这在老年患者中尤为明显,75岁或以上患者的年龄校正D-二聚体阈值检测结果为阴性时,无需进一步影像学检查即可排除PE的比例增加了5倍^[40]。然而,根据WOLLER等^[41]的研究,最终批准这种诊断方法还需要进一步的验证。D-二聚体仍是排除VTE最有效的检测方法,其阳性预测值为98%,有研究结果建议COPD加重组排除PE的D-二聚体的截断值为0.95 pg/mL^[2]。而在一项研究队列中,D-二聚体值 $2\ 348$ $\mu\text{g/mL}$ 被确定为排除PE的新截止值^[42]。此外,BIA等^[43]首次报道外周血单核细胞与大血小板比率(monocyte to large platelet ratio, ML-PR)似乎是诊断COPD患者PE的一种简单、廉价的诊断工具,然而这一发现需要在未来的研究中得到进一步的证实,嗜酸性粒细胞增多与血栓栓塞有关,嗜酸性粒细胞活化增加血栓形成的可能性,然而嗜酸性粒细胞活化标志物能否预测COPD加重患者的PE仍不清楚。YANG等^[44]探索了伴有或不伴有PE的AE-COPD患者嗜酸性粒细胞活化的生物标志物,如嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)、嗜酸性粒细胞源性神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin, EDN)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPX),与正常对照组相比,伴有和不伴有PE的AE-COPD患者血浆ECP、EDN、EPX、MBP水平均明显升高,但两组间差异无统计学意义。

7 诊断及治疗管理

对所有COPD严重加重伴有不明原因低氧血症和/或休克伴右心衰征象的患者,应系统地怀疑PE的

诊断^[45]。在进行检查之前,临床医生应该使用特定的标准来评估患者患有PE的可能性,这些标准包括病史和症状,如果标准提示风险较低,临床医生不应再进行任何检测,对于中等可能发生PE的患者,则应进行血液学检测,D-二聚体测试有助于确定是否存在血凝块,临床医生在检查D-二聚体结果时应考虑患者的年龄,如果血液学检测没有显示可能存在血凝块,则不需要额外的检查,如果血液学检测显示血凝块的风险增加,则应进行影像学检查,对于极有可能发生PE的患者,应进行影像学检查,而不需要进行D-二聚体测试^[46]。PE患者的治疗管理需要对风险和益处进行临床评估,不必要的抗凝治疗也可能增加出血的风险。血栓栓塞性疾病需要抗凝治疗,而治疗的显著延迟与不良预后相关。2/3的栓塞是临床相关的肺动脉栓塞,栓子位于肺动脉近端,根据新的美国胸科医师学会(American College of Clinical Pharmacology, ACCP)指南,这些较近位置的栓塞有明确的抗凝治疗指征,对于分离的亚节段性栓子,临床监测优于抗凝治疗^[47]。PE可加重COPD患者的症状,甚至导致部分患者死亡,与单纯DVT患者相比,伴有PE的COPD患者发生复发性和致命性PE的风险更高,这种亚型的患者需要更有效的治疗^[6]。

8 预后

PE被认为是COPD加重患者预后不良的独立预测因子。由于肺储备功能不足,如果发生PE,COPD患者可能会承受更严重的后果和更高的死亡率^[21]。在COPD加重期,这些患者的住院时间比没有PE的患者更长,其中近一半患者有一种或多种合并症^[2]。COPD合并PE患者的死亡风险增加,BAHLOUL等^[45]表明,重度COPD患者PE死亡风险的增加和住院时间有关。栓塞定位与AE-COPD临床结局之间的关系尚未被仔细描述。PE在不治疗的情况下可导致多达30%的患者死亡^[48],但经充分治疗后死亡率可降至2%~8%^[49]。由于AE-COPD合并PE的发病率和死亡率的增加,而PE的早期诊断可改善预后、降低死亡率,因此,及时的诊断和治疗是降低COPD患者合并PE死亡率的关键。

9 总结

COPD被认为是VTE的中度危险因素,AE-COPD合并PE的发病率和死亡率越来越高,其临床表现是非特异性的,在COPD加重期可被低估,从而导致病情恶化。因此,临床医生应提高对该病临床特点的认识,任何患有COPD和肺心病的患者,如果呼吸困难突然加重,对传统的支气管扩张剂治疗方案没有疗效,都应怀疑存在PE,尤其是在没有感染、病因不明、有恶性肿瘤史或其他可能增加PE临床可能性的附加危险因素的患者中,这对及时的诊断COPD患者合并PE和降低漏诊率、误诊率、致残率和病死率具有重要意义。

参考文献

- [1] BUIST AS, MCBUINIE MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9589): 741-750.
- [2] AKPINAR EE, HOSGUN D, AKPINAR S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation [J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(1): 38-45.
- [3] BACH AG, BANDZAUNER R, NANSALMAA B, et al. Timing of pulmonary embolism diagnosis in the emergency department [J]. *Thromb Res*, 2016, 137: 53-57.
- [4] LIMA FV, YEN TY, PATEL JK. Trends in In-hospital outcomes among adults hospitalized with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2015, 12(6): 636-642.
- [5] BORVIK T, BRAEKKAAN 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.
- [6] BERTOLETTI L, QUENET S, LAPORTE S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4 036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry [J]. *Respir Res*, 2013, 14: 75.
- [7] POURMAND A, ROBINSON H, MAZER-AMIRSHAH M, et al. Pulmonary embolism among patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: implications for emergency medicine [J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(3): 339-346.
- [8] RIZKALIAH J, MAN S, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2009, 135(3): 786-793.
- [9] ALEVA FE, VOETS L, 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.
- [10] MEJZA F, LAMPRECHT B, NIZANKOWSKA-MOGILNICKA E, et al. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2015, 83(6): 485-494.
- [11] 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.
- [12] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 99: 272-285.
- [13] ALKIM H, KOKSAL AR, BOGA S, et al. Etiopathogenesis, prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(6): 501-510.
- [14] MILBRANDT EB, READE MC, LEE M, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia [J]. *Mol Med*, 2009, 15(11-12): 438-445.
- [15] SABIT R, THOMAS P, SHALE DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD [J]. *Chest*, 2010, 138(1): 47-51.
- [16] 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.
- [17] FREEMAN CM, MARTINEZ CH, TODT JC, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4⁺ & CD8⁺ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood [J]. *Respir*

- Res, 2015, 16: 94.
- [18] DURAN L, KAYHAN S, GUZEL A, et al. The prognostic values of GDF-15 in comparison with NT-proBNP in patients with normotensive acute pulmonary embolism [J]. Clin Lab, 2014, 60(8): 1365-1371.
- [19] PARK SH. PULMONARY embolism is more prevalent than deep vein thrombosis in cases of chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1777.
- [20] KONSTANTINIDES SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3146.
- [21] CHEN WJ, LIN CC, LIN CY, et al. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study [J]. COPD, 2014, 11(4): 438-443.
- [22] JOHANNESDOTTIR SA, HORVATH-PUHO E, DEKKERS OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study [J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(9): 743-752.
- [23] KIM V, GOEI N, GANGAR J, et al. Risk factors for venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2014, 1(2): 239-249.
- [24] GUO L, CHUGHTAI AR, 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.
- [25] WEDZICHA JA, HURST JR. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and risk of pulmonary embolism [J]. Thorax, 2007, 62(2): 103-104.
- [26] SIPOLA P, HEDMAN M, JAKALA P, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with suspected cardioembolic ischemic stroke [J]. J Thorac Imaging, 2011, 26(1): 32-35.
- [27] 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.
- [28] SZTURMOWIZZ M, KACPRZAK A, WYROSTKIEWICZ D, et al. Non-high risk PE in the patients with acute or exacerbated respiratory disease: the value of the algorithm based on D-dimer evaluation and Revised Geneva Score [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(6): 445-452.
- [29] 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.
- [30] MA Y, HUANG J, WANG Y, et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism in hospitalized elderly patients [J]. Eur J Intern Med, 2016, 36: e18-e19.
- [31] GRUETTNER J, WALTER T, LANG S, et al. Importance of Wells score and Geneva score for the evaluation of patients suspected of pulmonary embolism [J]. In Vivo, 2015, 29(2): 269-272.
- [32] SHEN JH, CHEN HL, CHEN JR, et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(3): 482-492.
- [33] GUO DJ, ZHAO C, ZOU YD, et al. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(8): 1052-1057.
- [34] YOUNG MD, DANIELS AH, EVANGELISTA PT, et al. Predicting pulmonary embolism in orthopedic trauma patients using the Wells score [J]. Orthopedics, 2013, 36(5): e642-e647.
- [35] WANG JH, CHRISTINO MA, THAKUR NA, et al. Evaluation of the utility of the Wells score in predicting pulmonary embolism in patients admitted to a spine surgery service [J]. Hosp Pract (1995), 2013, 41(1): 122-128.
- [36] GUNEN H, GULBAS G, IN E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD [J]. Eur Respir J, 2010, 35(6): 1243-1248.
- [37] CHOI KJ, CHA SI, SHIN KM, et al. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respiration, 2013, 85(3): 203-209.
- [38] HAASE C, JOERGENSEN M, ELLERVIK C, et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age [J]. Thromb Res, 2013, 132(6): 676-680.
- [39] SCHOUTEN HJ, GEERSING GJ, KOEK HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2013, 346: f2492.
- [40] RIGHINI M, VAN ES J, DEN EXTER PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study [J]. JAMA, 2014, 311(11): 1117-1124.
- [41] WOLLER SC, STEVENS SM, ADAMS DM, et al. Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism [J]. Chest, 2014, 146(6): 1444-1451.
- [42] ABDELHALIM HA, HEBA HA. Acute exacerbation of COPD with pulmonary embolism: A new D-dimer cut-off value [J]. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2017, 66: 227-230.
- [43] BIALAS AJ, KORNICKI K, CIEBIADA M, et al. Monocyte to large platelet ratio as a diagnostic tool for pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(1): 15-23.
- [44] YANG QF, LU TT, SHU CM, et al. Eosinophilic biomarkers for detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary embolism [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3198-3206.
- [45] 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 J, 2015, 9(3): 270-277.
- [46] RAJA AS, GREENBERG JO, QASEEM A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(9): 701-711.
- [47] 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.
- [48] WOOD KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism [J]. Chest, 2002, 121(3): 877-905.
- [49] GOLDBERGER SZ, VISANI L, De ROSA M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. Lancet, 1999, 353(9162): 1386-1389.

(收稿日期:2019-06-09)