

• 论 著 •

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞血液相关风险分析*

李有霞,王红嫒,杨茂祥,范绍辉,陆 莎
(遵义医学院第五附属(珠海)医院,广东珠海 519100)

摘 要:目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重(AECOPD)合并急性肺栓塞血液相关风险因素及其相关性分析,为发病机制研究、治疗提供参考。方法 纳入 2015 年 5 月至 2016 年 4 月入院的 AECOPD 可疑肺栓塞患者 73 例,检测其血常规、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、内皮素-1(ET-1)、D-二聚体、纤维蛋白原、心肌酶、动脉血气、乳酸脱氢酶(LDH)等指标,并进行胸部肺动脉造影(CTPA)检查,分析 AECOPD 合并肺栓塞患者与未合并肺栓塞患者血液相关风险因素的关系。结果 73 例患者中,有 15 例为 AECOPD 合并肺栓塞,58 例为 AECOPD 未合并肺栓塞。AECOPD 合并肺栓塞患者的 Neu%、PCT、NT-proBNP、D-二聚体、LDH、cTnI、CRP、IL-8、ET-1 水平整体高于未合并肺栓塞患者($P<0.05$)。AECOPD 合并肺栓塞患者血 CRP 与 IL-8 相关系数为 0.457($P=0.087$),与 ET-1 相关系数为 0.598($P=0.019$),IL-8 与 ET-1 相关系数为 0.695($P=0.004$)。结论 AECOPD 合并肺栓塞与体内炎症严重程度相关,炎症反应越重,对心肌损伤也相应增加,发生肺栓塞的风险增加。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺栓塞; 组织因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2829-03

Study on the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation complicated with pulmonary embolism*

LI Youxia, WANG Hongman, YANG Maoxiang, FAN Shaohui, LU Sha

(The Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medicine College, Zhuhai, Guangdong 519100, China)

Abstract: Objective To analyze the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in acute exacerbation(AE-COPD)complicated with pulmonary embolism, and to provide reference for the pathogenesis and treatment. **Methods** A total of 73 patients with COPD suspected PE admitted to our hospital from May 2015 to April 2016 were enrolled in this study. All patients were examined including WBC, Neu%, CRP, IL-8, ESR, PCT, ET-1, D-dimer, fibrinogen, NT-proBNP, myocardial enzyme, arterial blood gas, lactic acid, CT pulmonary angiography(CTPA) within 48 h of admission. The risk factors of AECOPD with PE or without PE were analyzed. **Results** There were 15 cases with PE, 58 cases without PE in all objects. Neu%, PCT, NT-proBNP, D-dimer, LDH, cTnI, CRP, IL-8, ET-1 in patients with PE were significant higher than those in patients without PE($P<0.05$). In the PE group, the correlation coefficient between CRP and IL-8 was 0.457($P=0.087$), the correlation coefficient between CRP and ET-1 was 0.598($P=0.019$), the correlation coefficient between IL-8 and ET-1 was 0.695($P=0.004$). **Conclusion** Acute exacerbation of COPD combined with PE is associated with the severity of inflammation in the body, the more serious the inflammatory reaction, the corresponding increase in myocardial injury, the higher the risk of PE.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary embolism; tissue factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD),简称慢阻肺,已成为静脉血栓的独立危险因素,且发生肺栓塞的频率高于深静脉血栓形成^[1]。多项研究发现 COPD 急性加重(AECOPD)合并肺栓塞临床特征不典型,容易导致漏诊^[2-3]。在医院条件或患者病情不容许的情况下,难以执行 CTPA 时,需要进行血液相关风险因素检查,积极寻找肺栓塞相关血液风险因素。任何可以导致静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态的因素都将是肺栓塞危险因素^[4]。白久武等^[5]研究发现 COPD 继发血栓性疾病存在显著的炎症反应。本研究选择 AECOPD 临床特征可疑肺栓塞患者进行研究,探讨 AECOPD 合并肺栓塞与未合并肺栓塞血液相关风险因素的关系,为肺栓塞机制研究及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对本院 2015 年 5 月至 2016 年 4 月住院的

AECOPD 可疑肺栓塞患者 73 例进行肺 CTPA 检查,男 70 例,女 3 例,平均年龄(70.5±7.5)岁。所有患者 COPD 的诊断符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》。肺栓塞的诊断标准为 CTPA 显示肺动脉阻塞或充盈缺损。

1.2 方法 可疑肺栓塞入选标准:有近期卧床史、出现咯血或血痰、胸痛、气促加重吸氧不能缓解、发热、下肢水肿、既往静脉栓塞史、合并肿瘤、高血压、糖尿病、血 D-二聚体浓度大于 500 ng/mL 等,满足其中 1 项即可。对入选患者进行胸部 CTPA 检查,查血常规、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、内皮素-1(ET-1)、D-二聚体、纤维蛋白原、心肌酶、动脉血气、乳酸脱氢酶(LDH)等,并相应进行心脏彩超、心电图、腹部彩超检查。排除合并气胸、心功能衰竭(3~4 级)、肝肾衰竭、既往结缔组织病患者。将 IL-

* 基金项目:广东省珠海市医学科研基金项目(2015J037)。

作者简介:李有霞,女,讲师,主要从事临床医学研究。

8、ET-1 血标本储存于-20℃冰箱(5 mL 清晨空腹静脉血),待标本收集完毕统一进行酶联免疫吸附试验测定,试剂盒来自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,中位数比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,关联性分析采用 Pearson 积距相关系数或 Spearman 秩相关系数,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AECOPD 合并肺栓塞患者与未合并肺栓塞患者一般资料比较 AECOPD 合并肺栓塞患者血中性粒细胞百分比(Neu%)、PCT、N 末端-脑钠肽前体(NT-proBNP)、LDH、心肌钙蛋白 I(cTnI)、CRP、IL-8、ET-1、D-二聚体等整体高于 AE-COPD 未合并肺栓塞患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 AECOPD 合并肺栓塞患者与未合并肺栓塞患者相关因素比较

项目	AECOPD 合并肺栓塞(<i>n</i> =15)	单纯 AECOPD(<i>n</i> =58)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	73.5±6.5	69.8±7.6	1.74	0.593
FEV1(L)	0.975±0.307	0.894±0.484	0.086	0.555
WBC(×10 ⁹ /L)	10.2	8.0	0.140	>0.05
Neu%	79.6±12.3	72.3±12.2	2.057	0.043
ESR(mm/h)	23.8±22.1	24.9±28.1	0.12	0.905
PCT(ng/mL)	0.07	<0.05	0.02	
NT-proBNP(pg/mL)	1 302.5±1 104.2	465.6±1 143.4	2.535	0.014
D-二聚体(ng/mL)	4 544	543	0.00	
纤维蛋白原(g/L)	4.35±1.72	3.90±1.95	0.873	0.386
AST(U/L)	20.9	20	0.45	>0.05
CK(U/L)	107.5±135.4	104.2±109.4	0.086	0.932
CK-MB(U/L)	10.0±4.45	11.32±5.0	0.781	0.438
LDH(U/L)	243.2	168	0.004	
cTnI(μg/L)	0.058±0.055	0.024±0.039	2.344	0.022
肌红蛋白(μg/L)	55.3	35.3	0.185	>0.05
乳酸(mmol/L)	1.85±0.74	1.47±0.43	1.024	0.330
pH	7.375±0.049	7.417±0.053	2.921	0.005
Pco ₂ (mmHg)	43.6±15.2	50.7±13.7	1.757	0.083
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	27.05±7.95	28.58±5.77	0.849	0.399
IL-8(pg/mL)	161.53±61.83	123.26.44±51.89	2.447	0.017
ET-I(pg/mL)	32.20±8.01	16.24±7.41	7.316	0.000
CRP(mg/L)	33.51±24.40	12.16±17.45	3.875	0.000

2.2 AECOPD 合并肺栓塞患者与 AECOPD 未合并肺栓塞患者血 CRP、IL-8、ET-1 相关性分析 AECOPD 合并肺栓塞患者 CRP 与 IL-8 相关系数为 0.457($P = 0.087$),CRP 与 ET-1 相关系数为 0.598($P = 0.019$),IL-8 与 ET-1 相关系数为 0.695($P = 0.004$);AECOPD 未合并肺栓塞患者 CRP 与 IL-8 相关系数为 0.522($P = 0.000$),CRP 与 ET-1 相关系数为 0.351($P = 0.007$),IL-8 与 ET-1 相关系数为 0.260($P = 0.049$)。

3 讨 论

COPD 目前已经成为全球第四大致死性疾病,预测到 2020 年可能上升为第三位^[6]。2007 年对我国 7 个地区 20 245 例样本进行的调查显示,COPD 患病率占 40 岁以上人群的 8.2%^[7]。频繁急性加重使得 COPD 患者病情不断进展恶化,死亡风险增加^[8]。2017 年指南明确指出 AECOPD 的治疗根据病情需要使用抗凝剂,急性加重发生静脉血栓栓塞症的风险增加,应该采取预防措施^[3,9-10]。多项研究发现,机体内炎症程度可能是静脉血栓形成的促成因素^[5,11]。本研究通过血液检测发现,COPD 合并肺栓塞患者在 Neu%、PCT、CRP 及 IL-8 水平上高于未合并肺栓塞患者,差异具有统计学意义($P <$

0.05)。炎症诱发肺栓塞可能机制:中性粒细胞可产生氧自由基、弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等多种炎性介质,大量的炎性介质造成组织损伤释放 IL-8 等组织因子,而 IL-8 又为中性粒细胞的强力趋化因子,IL-8 还可上调 CD11b/CD18 和 CD11c/CD18 两种整合因子的表达,活化中性粒细胞,促进肺血管内中性粒细胞的黏附效应^[12],导致血栓栓塞事件的发生。Iwakia 等^[4]研究发现,过度机械牵拉可使肺微血管内皮细胞产生 IL-8,从而激活中性粒细胞导致炎症的发生,由此体内炎症一旦激活则容易在血管内形成微血栓。王辰等^[13]对 49 例死于 AE-COPD 的患者遗体进行尸检,发现其中 89.9%存在多发细小肺动脉血栓,所有检出的血栓均与血管内膜紧密粘连,提示为原位血栓形成。肺栓塞发生时存在血管内皮损伤可能导致 ET-1 的高表达。研究发现,AECOPD 合并肺栓塞时体内出现 ET-1 明显升高^[14-15]。刘芳芳等^[16]通过研究发现 CRP、Neu%、ESR 等临床常用的炎症相关指标在静脉血栓栓塞症患者中高于正常参考范围,提示炎症反应与静脉血栓栓塞症的发生、发展过程可能存在一定的相关性。本研究通过对 CRP、IL-8 及 ET-1 的相关性分析发现 AECOPD 合并肺栓塞患者血

CRP 与 IL-8 相关系数为 0.457 ($P=0.087$), 与 ET-1 相关系数为 0.598 ($P=0.019$), IL-8 与 ET-1 相关系数为 0.695 ($P=0.004$); AECOPD 未合并肺栓塞患者血 CRP 与 IL-8 相关系数为 0.522 ($P=0.000$), CRP 与 ET-1 相关系数为 0.351 ($P=0.007$), IL-8 与 ET-1 相关系数为 0.260 ($P=0.049$)。本研究验证了 AECOPD 合并肺栓塞患者体内存在更强的炎症反应, 且各炎症指标间具有一定相关性。同时本研究发现合并肺栓塞的 AECOPD 患者心肌酶学指标 LDH、cTnI 及 NT-proBNP 更高, 提示肺栓塞一定程度上损伤心肌, 这与既往文献研究结果一致^[17-18]。

综上所述, AECOPD 若出现血 D-二聚体明显升高, 或者患者体内存在明显的炎症反应时, 需考虑肺栓塞或体内静脉微栓塞, 对于无条件进行肺动脉造影检查的患者, 可根据临床需要给予抗凝剂治疗, 达到治疗或预防的目的。

参考文献

[1] Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD [J]. Eur Respir J, 2012, 39(4): 862-868.

[2] 李有霞, 郑则广, 刘妮, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴肺动脉栓塞的危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 298-303.

[3] Rizkallah J, Man S, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD A systematic review and metaanalysis[J]. Chest, 2009, 135(3): 786-793.

[4] Iwaki M, Ito S, Morioka M, et al. Mechanical stretch enhances IL-8 production in pulmonary microvascular endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(3): 531-536.

[5] 白久武, 高蓓兰, 徐金富, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺栓塞和/或深静脉血栓的机制研究[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(6): 448-451.

[6] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.

[7] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China; a large, population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176

(8): 753-760.

[8] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2005, 60(11): 925-931.

[9] Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry[J]. Respir Res, 2013, 14: 75.

[10] Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD [J]. Eur Respir J, 2010, 35(6): 1243-1248.

[11] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S.

[12] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 38-44.

[13] 王辰, 杜敏捷, 曹大德. 慢性肺源性心脏病急性发作期肺细小动脉血栓形成的病理观察[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(2): 123.

[14] 解玉东. IL-8 和 ET-1 在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的表达及临床意义[J]. 中国医学工程, 2013(12): 15-16.

[15] 王同生, 毛毅敏, 孙瑜霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的临床特征与高危因素研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(19): 2163-2166.

[16] 刘芳芳, 翟振国, 杨媛华, 等. 血液中炎症相关指标的动态变化及其与静脉血栓栓塞症的相关性[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(24): 1860-1863.

[17] 张蕴, 杨媛华, 庞宝森, 等. 急性肺血栓栓塞患者血清心肌酶的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(12): 1296-1300.

[18] Gutte H, Oxbol J, Kristoffersen US, et al. Gene expression of ANP, BNP and ET-1 in the heart of rats during pulmonary embolism[J]. PLoS One, 2010, 5(6): e11111.

(收稿日期: 2017-04-15 修回日期: 2017-06-19)

(上接第 2828 页)

[9] 谭艳平, 杨玖英, 朱英国, 等. 琼脂糖电泳凝胶中回收微量 DNA 片段的新方法[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2004, 23(1): 10-14.

[10] 杨麒麟. 选择性扩增孕妇血浆中游离胎儿 DNA 方法建立及其在 21-三体综合征无创性产前检测中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

[11] Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneu-

ploidies; updated meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 45(3): 249-266.

[12] Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, et al. Effects of Maternal and Fetal Characteristics on Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma [J]. Reprod Sci, 2015, 22(11): 1429-1435.

(收稿日期: 2017-04-21 修回日期: 2017-06-25)