

· 老年人肺血管疾病专栏 ·

## 老年慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症诊治进展

胡 萍, 张运剑\*

(北京积水潭医院, 北京大学第四临床医学院呼吸与危重症医学科, 北京 100035)

**【摘要】**肺血栓栓塞症(PTE)是老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的重要并发症, 发病率、病死率和复发率均较高。COPD和PTE临床表现均缺乏特异性并相互重叠, 易导致延迟诊断或漏诊。因此, 提高诊断意识在临床上非常重要。对老年COPD合并PTE患者选择溶栓或抗凝时应充分考虑老年人的病理生理特点以及其他合并症的影响, 慎重权衡病情轻重与出血风险。

**【关键词】**肺血栓栓塞症; 肺疾病, 慢性阻塞性; 老年人

**【中图分类号】** R563.5; R562; R592

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.216

## Progress in diagnosis and treatment for pulmonary thromboembolism in the elderly with chronic obstructive pulmonary disease

HU Ping, ZHANG Yun-Jian\*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Clinical Medical College of Peking University, Beijing 100035, China)

**【Abstract】** Pulmonary thromboembolism (PTE) is a major complication in the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and is of high incidence, mortality and recurrence. The clinical manifestations of COPD and PTE were nonspecific and might overlap, and this may lead to delayed diagnosis or misdiagnosis for PTE. Therefore, it is very important to increase awareness of PTE diagnosis in clinical practice. For the elderly COPD patients complicated with PTE, physicians should give full consideration on the elderly's pathophysiological characteristics and the impact of their complications to select thrombolytic or anticoagulant treatment, and carefully weigh the severity and risk of bleeding.

**【Key words】** pulmonary thromboembolism; pulmonary disease, chronic obstructive; aged

*This work was supported by the Project of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z141107002514153).*

*Corresponding author: ZHANG Yun-Jian, E-mail: zhangyjian@126.com*

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是老年人常见病,也是全球位列第4的重要致死性疾病<sup>[1]</sup>。肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是美国仅次于缺血性心脏病和脑卒中的第3位致死原因,其发病率随着年龄增高而上升<sup>[2]</sup>。COPD是PTE的独立危险因素<sup>[3]</sup>,老年COPD患者合并PTE是值得重视的临床问题。由于老年人的病理生理特点,COPD合并PTE时在临床特征、治疗策略的选择以及预后等方面具有特殊性。

### 1 老年COPD患者PTE发病率高

COPD患者本身易合并细小动脉原位栓塞,红细

胞增多、血液高凝和(或)因心肺功能下降导致活动减少以及静脉回流障碍等都是血栓形成的危险因素<sup>[4]</sup>。尸检资料显示COPD患者的PTE发病率从28%~51%不等<sup>[5]</sup>。我国台湾地区对70余万人调查发现,COPD患者中PTE发病率为非COPD组的4倍[1.37/(万人·年) vs 0.35/(万人·年)],且随着COPD患者年龄增长PTE患病率也进一步上升<sup>[6]</sup>,这也说明COPD是PTE的高发群体。对于因COPD急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)住院的PTE患者的发病率报道相差较大,有报道可达24.7%~29.1%<sup>[5,7]</sup>。王同等<sup>[8]</sup>观察208例因不明原因急性加重而入院

收稿日期: 2015-09-21; 修回日期: 2015-11-05

基金项目: 北京市科学技术委员会资助课题(Z141107002514153)

通信作者: 张运剑, E-mail: zhangyjian@126.com

的COPD患者,最终确诊为PTE者占33%;而梁立荣等<sup>[9]</sup>对北京地区17家医院的636例住院AECOPD患者调查发现,静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)发病率为14.5%,而PTE仅发现2例。韩国的1项研究显示PTE占AECOPD病因的5%<sup>[10]</sup>。造成这种发病率差异的原因可能与研究纳入人群标准不同有关。虽然目前老年COPD群体PTE发病率方面的数据有限且差异较大,由于年龄本身就是PTE的危险因素之一,可以推测老年COPD患者PTE实际发病率可能比现有报道数据高。

## 2 老年COPD合并PTE诊断难度大

COPD和PTE临床表现的非特异性和相互重叠会导致诊断困难、延误诊断或漏诊,这在老年COPD患者中尤甚。Torres-Macho等<sup>[11]</sup>回顾性地分析了436例最终确诊为PTE的急诊就诊患者,初诊时有33.5%患者被误诊或漏诊,而合并COPD或哮喘是导致误诊及漏诊的主要原因。另有研究发现,>75岁PTE老年患者PTE合并COPD的比例显著高于≤75岁患者。并且,两组临床表现也有所不同,老年PTE患者晕厥发生率高于非老年组,而胸痛发生率低于非老年组;仅有47%的老年患者初诊时首先疑诊PTE,但非老年组这一比例是72%<sup>[12]</sup>。无论是COPD还是PTE,呼吸困难都是最常见的症状,而胸痛在COPD患者中并不常见,仅有约1/3的PTE患者发生胸痛。老年COPD患者往往对呼吸困难和疼痛耐受性较强。因此,当老年COPD患者发生PTE时更易被认为是AECOPD,从而导致延误诊断。有研究显示在不明原因的AECOPD患者中VTE发生率是明确COPD加重原因患者的3倍<sup>[13]</sup>,所以对不明原因的AECOPD应考虑PTE的可能。老年COPD患者肺血管床少,当发生PTE时对血流动力学影响更大,相对更易出现晕厥。临床医师应高度重视晕厥这一症状,因为晕厥往往是预后不良的标志。另外,双下肢不对称水肿是AECOPD患者出现PTE的独立危险因素<sup>[7]</sup>,对老年COPD呼吸困难加重同时伴有双下肢不对称者应高度怀疑PTE,应及时行下肢深静脉加压超声检查以明确是否有深静脉血栓形成。

当疑诊患者合并PTE时应常规筛查D-二聚体(D-dimer, DD)、X线胸片、心电图和动脉血气分析以简化诊断流程,但由于老年人COPD患者生理和病理生理特殊,使这些筛查措施的应用更加复杂化。目前关于COPD患者DD水平的研究尚存在分歧。Silva等<sup>[14]</sup>观察到DD水平在稳定期COPD患者和非COPD对照组没有差别,然而也有稳定期COPD患者

DD水平升高的报道<sup>[15]</sup>。在COPD急性加重期DD水平常因感染等因素而升高,若合并PTE则进一步升高。因此,有研究者提出若将DD的界值设定为0.95ng/L,则判断AECOPD患者是否合并PTE的敏感度为70%,特异度升高至71%<sup>[16]</sup>。另外,随着年龄增长,DD诊断的特异性降低,近年来很多学者建议用年龄矫正的DD界值以提高其特异性,其中最多采用的是DD界值=年龄×0.01ng/L<sup>[17]</sup>。因此,在应用DD判断老年COPD患者是否合并PTE时应综合考虑年龄、感染以及是否有其他合并症等影响DD水平的因素。适用于老年COPD(尤其是AECOPD)患者的DD界值水平也需要进一步研究。

X线胸片、心电图多反映的是基础疾病,并无特异性,常用于排除某些疾病如气胸、急性冠状动脉综合征等。动脉血气改变在老年COPD人群中缺乏特异性,多表现为低氧血症和二氧化碳潴留,可以有慢性呼吸性酸中毒;但合并PTE患者常有过度通气,呼吸性碱中毒和低碳酸血症更常见<sup>[7]</sup>。

## 3 老年COPD合并PTE治疗决策难,溶栓率低而出血风险高

老年COPD患者中致命性PTE发生率较高,客观上要求有更多的患者需要溶栓,但全身溶栓颅内出血发生率约为2%~5%,老年患者颅内出血及大出血的风险更高,从而限制了对老年患者全身溶栓的实施。

面对高出血风险的致命性PTE如何选择治疗方案对临床医师是重大挑战。美国1项纳入440 370例COPD合并PTE患者的大规模研究发现,置入下腔静脉滤器可降低>50岁患者的住院病死率,尤其是>80岁患者获益更大<sup>[18]</sup>。最近两项研究采用低剂量组织型纤溶酶原激活物(tissue-plasminogen activator, t-PA)或尿激酶经导管溶栓,可显著改善右心功能,降低肺动脉压,而无大出血(包括颅内出血)发生<sup>[19,20]</sup>。无论是下腔静脉滤器置入抑或导管下低剂量药物溶栓对老年COPD合并高危PTE患者的安全性需要更多循证医学证据支持。

抗凝是PTE的基础治疗,老年COPD合并PTE患者的抗凝需注意以下问题:(1)抗凝药物的选择需根据患者年龄、各器官功能、合并用药以及依从性等因素综合考虑。若合并肾功能不全,应用低分子肝素时出血风险加大。口服华法林虽然是目前大多数PTE患者维持治疗的主要选择,但对于老年AECOPD患者往往需要抗菌药物,而大多

数抗菌药物会影响华法林代谢,使其剂量调整颇为困难。(2)新型抗凝药物如因子Xa拮抗剂利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)以及凝血酶抑制剂达比加群(dabigatran)的应用及安全性问题。从Ⅲ期临床结果来看这些新型抗凝药物用于预防VTE的有效性不低於常规低分子肝素序贯剂量调节的华法林方案,总出血率和颅内出血率却低於常规方案,体现出新型抗凝药物的安全性。目前已有研究显示新型口服抗凝药物利伐沙班用于中高危PTE患者大出血发生率低於常规皮下注射依诺肝素序贯剂量调整华法林抗凝方案(2.1% vs 5.4%)<sup>[21]</sup>。

#### 4 老年COPD合并PTE具有更高的病死率和VTE高复发率

早期研究显示10%的COPD患者死于PTE<sup>[22]</sup>。Polo Friz等<sup>[23]</sup>报道>80岁老年PTE患者30d及90d病死率分别为14.2%和20.8%。2014年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)《急性PTE诊断和管理指南》中推荐对血流动力学稳定的急性PTE首先使用简化sPTE严重度指数(simplified PTE severity index, sPESI)进行危险分层,高龄(≥80岁)或合并COPD使PTE患者30d病死率由1%上升至10.9%<sup>[2]</sup>。

PTE的复发与COPD密切相关<sup>[24]</sup>。1项国际多中心前瞻性队列研究显示,COPD合并急性PTE事件后3个月致命性PTE复发率达3.1%,病死率为12.5%,大出血(颅内、脊髓、致命性大出血)发生率为2.5%。COPD合并PTE患者的高病死率可能与其后复发的很多致命性PTE被误认为AECOPD所导致的呼吸衰竭有关<sup>[25]</sup>。

#### 5 展 望

目前指南均是基于整个PTE群体建立,对老年COPD这一PTE高发群体尚存诸多问题有待解决:(1)加强老年COPD易合并PTE的诊断意识,减少漏、误诊;(2)建立更适合于老年COPD合并PTE这一群体病理生理特点的危险分层体系;(3)探索对老年COPD患者更有效且出血风险低的溶栓及抗凝方案;(4)新型抗凝药物在老年COPD合并PTE群体中的安全性研究。但近10年来很多专业相继发布抗栓指南,这对PTE规范化诊治、危险分层以及预防起到很大促进作用,使PTE的发病率、病死率均有大幅下降。相信随着相关研究的增加和深入,PTE对老年COPD患者的危害会逐渐下降。

#### 【参考文献】

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [2] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej, Konstantinides S, Torbicki A, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(11): 997-1053.
- [3] Poulsen SH, Noer I, Møller JE, *et al.* Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients[J]. *J Intern Med*, 2001, 250(2): 137-143.
- [4] Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta analysis[J]. *Chest*, 2009, 135(3): 786-793.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, *et al.* Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation[J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(1): 38-45.
- [8] Wang TS, Mao YM, Sun YX, *et al.* Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations of unknown origin: clinical characteristics and risk factors[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35(4): 259-263. [王同生, 毛毅敏, 孙瑜霞, 等. 非显性因素所致慢性阻塞性肺疾病急性加重合并PTE的临床特征与相关因素分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(4): 259-263.]
- [9] Liang LR, Zhang Z, Wang H, *et al.* Proportion and prevention of venous thromboembolism among hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing[J]. *Natl Med J China*, 2013, 93(30): 2337-2340. [梁立荣, 张竹, 王虹, 等. 北京地区慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者静脉血栓栓塞症发生及预防情况[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(30): 2337-2340.]
- [10] 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.

- [11] Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Giménez A, *et al.* Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(12): 1646–1650.
- [12] Tisserand G, Gil H, Méaux-Ruault N, *et al.* Clinical features of pulmonary embolism in elderly: a comparative study of 64 patients[J]. *Rev Med Interne*, 2014, 35(6): 353–356.
- [13] Gunen H, Gulbas G, In E, *et al.* Venous thromboembolism and exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6): 1243–1248.
- [14] Silva DR, Coelho AC, Gazzana MB, *et al.* D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study[J]. *COPD*, 2012, 9(4): 426–431.
- [15] Arregui MA, Ezquerro KL, López FC, *et al.* Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *An Sist Sanit Navar*, 2010, 33(1): 43–50.
- [16] Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, *et al.* Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD[J]? *J Thorac Dis*, 2013, 5(4): 430–434.
- [17] Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism[J]. *JAMA*, 2015, 313(16): 1668–1669.
- [18] Stein PD, Matta F. Vena cava filters in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary embolism[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(5): 897–900.
- [19] Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, *et al.* Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry[J]. *Chest*, 2015, 148(3): 667–673.
- [20] Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, *et al.* A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: The SEATTLE II Study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(10): 1382–1392.
- [21] Fermann GJ, Erkens PM, Prins MH, *et al.* Treatment of pulmonary embolism with rivaroxaban: outcomes by simplified Pulmonary Embolism Severity Index score from a post hoc analysis of the EINSTEIN PE study[J]. *Acad Emerg Med*, 2015, 22(3): 299–307.
- [22] Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, *et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1997, 52(1): 43–47.
- [23] Polo Friz H, Molteni M, Del Sorbo D, *et al.* Mortality at 30 and 90 days in elderly patients with pulmonary embolism: a retrospective cohort study[J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(4): 431–436.
- [24] Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 664–667.
- [25] Bertolotti 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.

(编辑: 刘子琪)