

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者合并急性肺动脉栓塞的危险因素分析

陈锦暖, 霍志荣, 吴雷, 周昊, 潘玉婷
东莞市第三人民医院呼吸内科, 广东 东莞 523326

摘要: **目的** 分析慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者合并急性肺动脉栓塞(APE)的相关危险因素。**方法** 选取2014年8月至2015年8月收治的198例AECOPD患者为研究对象,在患者入院当日进行全面检查,包括血液生化指标与非血液指标,根据患者是否合并APE分为合并组50例与非合并组148例,比较两组临床表现及各项相关指标检查结果。**结果** 两组在卧床时间 ≥ 7 d、双下肢不等粗 ≥ 1 cm、DVT以及PaCO₂下降 ≥ 5 mm Hg等4项指标比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01);合并组的D-二聚体(D-D)和血清内皮素-1(ET-1)水平显著高于非合并组(P 均 < 0.01);Pearson相关性分析表明合并组的D-D水平与ET-1水平呈显著正相关性($r = 0.483, P = 0.000$),而PaO₂与ET-1水平呈负相关性($r = -0.668, P = 0.029$)。**结论** 卧床时间 ≥ 7 d、双下肢不等粗 ≥ 1 cm、DVT、PaCO₂下降 ≥ 5 mm Hg以及D-D与ET-1水平升高均为AECOPD合并APE的高危因素,加强这些因素的排查及对症处理是改善AECOPD患者临床治疗预后的重要保障。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 急性肺动脉栓塞; 危险因素; D-二聚体; 内皮素-1

中图分类号: R 563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1356-04

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种以持续性气流受限为典型特征,且病情呈进行性发展的通气阻塞性疾病,世界卫生组织(WHO)的相关报告表明^[1],COPD当前已被确定为全球死亡原因的第4位,并预测至2030年将上升到第3位。肺栓塞(PE)目前亦被界定为一个国际化的健康问题^[2]。欧洲的相关统计数据显示^[3],PE在法国的年发病人数高达100 000例以上,英格兰和威尔士为65 000例,意大利不低于60 000例。但在PE的临床诊断方面,往往可因某些未知因素导致误诊或漏诊,此部分患者在未获得妥善处理的情况下其病死率约为30%,而在明确诊断并给予充分治疗的情况下病死率可降低至2%~8%。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)与急性肺动脉栓塞(APE)则分别为COPD与PE的急性病程状态。研究显示,AECOPD患者合并APE比较普遍^[4],而且“二急”产生的重叠效应将显著增加患者死亡的风险。进一步明确AECOPD患者合并APE的相关危险因素,有望将风险值降到最低。目前国内外相关研究尚少见,本研究通过对我院2014年8月以来收治的AECOPD患者资料进行回顾性分析,重点考察其合并APE的相关高危因素,为临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院于2014年8月至2015年8月收治的198例AECOPD患者作为研究对象,所有患者均符合我国卫生部医政司制定的《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范》(2011年版)^[5]中关于AECOPD的诊断标准。排除标准:(1)合并有严重呼吸道感染或(和)哮喘而安排至呼吸重症监护治疗病房(RICU)接受机械通气等相关治疗者;(2)因碘过敏等禁忌而不能正常接受螺旋CT肺动脉造影(CTPA)检查者;(3)既往双下肢彩超检查有明确血栓栓塞者。共纳入198例患者,其中男159例,女39例;年龄51~82(63.72 \pm 11.36)岁。

1.2 方法

1.2.1 APE病例筛查与分组 所有入选患者均于入院24 h内进行病史收集、一般体格检查、修正Geneva评分、Wells评分、心电图、血浆D-二聚体(D-D)检测等项目。对于APE疑似病例,当从问诊时就注意排查,分析各种易患因素,例如下肢深静脉血栓、环境因素等;同时密切注意患者的各项临床症状与体征,如是否表现有低血压、晕厥、心悸、胸痛、咯血及呼吸困难等。影像学检查:虽然超声心动图对于排查PE价值较低,但有利于危险分层,并可以排除心血管疾病;另外低危险者D-D水平可帮助排除诊断;下肢静脉加压超声可以进一步排除APE;肺通气/灌注核

素扫描特异性高,但不能完全排除;CT 常规剂量(SDCT)扫描对于肺段以上 PE 特异性高,但是灵敏度仅为 70%,急诊多排螺旋 CT(MDCT)的直接征象诊断价值高,可作为一线确诊手段。流程:(1)合并有休克与低血压者,MDCT 或者床边心脏彩超;(2)非高危者,D-D、增强 MDCT。最后总体参考中华医学会呼吸病学分会所制定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南》^[6]中关于 APE 的诊断标准最终确诊。根据是否合并 APE 将 198 例 AECOPD 患者分为合并组 50 例(25.25%)与非合并组 148 例(74.75%)。

1.2.2 危险因素相关指标及检查方法 除在病例筛查中已检查的项目外,本研究危险因素的考察还需进一步检查以下项目。(1)询问患者是否有吸烟史、是否有长期接受氧疗史、入院前的卧床时间以及合并基础疾病情况等。(2)测量并比较患者双下肢的粗细程度。(3)进行肺动脉 CT 血管造影(CTPA)及双下肢彩超两项医学影像检查:①CTPA 检查,仪器选用 64 排探测器螺旋 CT,扫描条件为 120 kV,90~200 mAs,准直 1.25 mm,螺距 1~1.5。对比剂为非离子型碘水溶液(Uhravist 或 Omnipaque,300 mg/ml),总量 120~140 ml,扫描范围为主动脉弓至膈上水平,分别采用肺窗和纵隔窗进行图像分析,观察肺野及肺动脉情况,诊断及分析主要参考横切位图像,必要时行多平面重建法对图像进行分析,若有观察到在增强后的肺动脉腔内出现低密度充盈缺损影,且呈中心性或偏心性,动脉管径正常或稍增宽即可诊断为 PE。②双下肢彩超检查,采用线阵式探头,自腹股沟开始,依次对患者的髂静脉系统、股静脉、股深静脉、股浅静脉、腘静脉、胫前静脉、胫后静脉以及腓静脉进行检查,考察是否有深静脉血栓形成(DVT)。(4)检查动脉血气,主要考察动脉血氧分压(PaO_2)与动脉二氧化碳分压(PaCO_2)两项指标。(5)测定血浆 D-D 和血清内皮素-1(ET-1),采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。为便于进行数据的列表统计,本研究将临床症状、心电图以及上述的(1)、(2)、(3)、(4)定义为非血液指标,(5)定义为血液生化指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件对本研究相关数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行成组 t 检验;非正态分布数据资料以中位数(四分位数间距) [$M(Q_U-Q_L)$] 表示,行 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验;相关性检验采用 Pearson 分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非血液指标检查结果比较 卧床时间 ≥ 7 d、双

下肢不等粗 ≥ 1 cm、DVT 以及 PaCO_2 下降 ≥ 5 mm Hg 等 4 项指标两组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01),其余指标两组间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 血液生化指标水平比较 合并组的 D-D 与 ET-1 水平均显著高于非合并组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 Pearson 相关性分析结果 合并组的 D-D 水平与 ET-1 水平呈正相关($r = 0.483, P = 0.000$); PaO_2 与 ET-1 水平呈负相关($r = -0.668, P = 0.029$)。

表 1 合并组与非合并组非血液指标检查结果比较 例(%)

指标	合并组 (n=50)	非合并组 (n=148)	χ^2 值	P 值
临床症状				
晕厥	5(10.00)	10(6.76)	0.194	0.660
低血压	2(4.00)	6(4.05)	0.000	0.999
胸痛	12(24.00)	40(27.03)	0.177	0.674
心悸	13(26.00)	42(28.38)	0.105	0.745
咳血	2(4.00)	8(5.41)	0.000	0.985
呼吸困难	42(84.00)	132(89.19)	0.945	0.311
有吸烟史	13(26.00)	34(22.97)	0.189	0.664
长期氧疗	16(32.00)	52(35.14)	0.163	0.686
卧床时间 ≥ 7 d	21(42.00)	20(13.51)	18.471	0.000
合并基础疾病				
糖尿病	5(10.00)	15(10.14)	0.000	0.999
高血压	8(16.00)	18(12.16)	0.483	0.487
冠心病	3(6.00)	14(9.46)	0.214	0.643
脑血管病	2(4.00)	8(5.41)	0.000	0.985
房颤	2(4.00)	8(5.41)	0.000	0.985
双下肢不等粗 ≥ 1 cm	17(34.00)	23(15.54)	7.900	0.005
$S_1 Q_{III} T_{III}$	5(10.00)	4(2.70)	3.059	0.080
DVT	19(38.00)	20(13.51)	14.167	0.000
PaO_2 (mm Hg)				
<60	22(44.00)	76(51.35)	0.808	0.369
≥ 60	28(56.00)	72(48.65)		
PaCO_2 (mm Hg)				
<39	19(38.00)	65(43.92)	0.536	0.464
≥ 39	31(62.00)	83(56.08)		
PaCO_2 下降 ≥ 5 (mm Hg)	13(26.00)	15(10.14)	7.748	0.005

表 2 合并组与非合并组的血液生化指标水平比较

指标	合并组 (n=50)	非合并组 (n=148)	t/Z 值	P 值
D-D($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	764.54 \pm 151.37	241.29 \pm 68.15	38.512	0.000
ET-1 [$\text{pg/L}, M(Q_U-Q_L)$]	5.3(1.7~7.1)	1.7(1.2~5.1)	-2.584	0.006

3 讨论

PE 是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉或其分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。PE 的发病率在心血管疾病中,仅次于冠心病和高血压,未经治疗的 PE 病死率高达 30%,但诊断明确并经治疗者病死率可降至 2%~8%,故早期诊断意义重大。

COPD 在当前美国慢性疾病发病率和病死率中,居第 4 位,我国调查显示,COPD 患病率在 >40 岁人群中高达 8.2%,其防治已成为世界性难题。AECOPD 患者因肺功能的损害,易引起呼吸困难,其症状与并发 APE 后引起的临床表现重叠,故 AECOPD 合并 APE 多隐匿而不典型,极易误诊为单纯性 AECOPD^[7]。一旦延误诊断,患者将迅速出现心肺功能恶化,预后极差^[8]。因此,本研究将考察重点放在 AECOPD 合并 APE 的危险因素方面,通过总结比较二者的相关临床表现及实验室检查数据,获得 AECOPD 合并 APE 的高危因子,以期帮助临床医师提高诊断意识并最大程度改善 AECOPD 患者的预后。

本研究结果显示,在纳入的 198 例 AECOPD 患者中有 50 例合并 APE,占总病例数的 25.25%,与国外报道的尸检数据相符。在合并与非合并 APE 的 AECOPD 患者之间,卧床时间 ≥ 7 d、双下肢不等粗 ≥ 1 cm、DVT 及 PaCO₂ 下降 ≥ 5 mm Hg 等 4 项非血液指标在两组间比较差异有统计学意义,也即是说具有上述特征的 AECOPD 患者其合并 APE 的几率明显增大。Fenstad 等^[9]认为,长期制动(卧床)随着时间的延长可造成肌肉泵作用不同程度丢失,制动者的下肢远端尤其是腓肠肌的肌间静脉丛的血流速度会明显降低,在血流处于低流率与低剪切速率的情况下将进一步导致血液黏滞度升高,易在小腿形成血流瘀滞血栓。而血流变缓及血液呈高凝状态又与 DVT 具密切相关,双下肢不等粗也正是 DVT 后期颇为典型的主要症状之一。

COPD 患者的心电图多具有窦性心动过速以及肺型 P 波等特征性改变,当发展到肺源性心脏病阶段时可出现电轴右偏、重度顺钟向转位、右束支传导阻滞以及低电压图形等变化,另在 V₁、V₂ 乃至 V₃ 导联观察到的波形与陈旧性心肌梗死的 QS 波非常相似。虽然绝大多数的 PE 患者其心电图与 COPD 患者并不具有特异性,一般以窦性心动过速较为常见,但可在 V₁~V₄ 导联发生 T 波与 ST 段的异常改变,个别病例可出现 S₁Q_{III}T_{III} 综合征。本研究中合并组 S₁Q_{III}T_{III} 综合征的检出比例较非合并组有所升高,分析其原因,笔者认为 S₁Q_{III}T_{III} 综合征的实质其实为右心室过重负荷的表现,而多数的 APE 患者合并有右心功能不全表现,故其心电图易观察到 S₁Q_{III}T_{III} 综合征的特征^[10]。就 PaCO₂ 下降 ≥ 5 mm Hg 来看, Duvoix^[11] 与 Stuijver 等^[12] 在其研究报告中均指出, PaCO₂ 下降 ≥ 5 mm Hg 可提示 APE 的发生,并认为 COPD 合并 PE 与 AECOPD 均具低氧血症表现,二者在此方面不具有特异性,但 PaCO₂ 水平升高仅出现

在 AECOPD 阶段,一旦合并 APE 后则不会升高反而会下降。动物实验提示,在 APE 的病情进展过程中,肺通气/血流(V/Q)将随着栓塞面积的增大出现严重的比例失调,继而导致机体缺氧,PaO₂ 随之下降,呼吸中枢应激促使呼吸加快,最终出现 PaCO₂ 下降表现^[13]。

除上述特征外,本研究还对患者的 D-D 与 ET-1 两项血液指标进行了检测,结果显示,相对于非合并组,二者水平在合并组中显著增高。其中,D-D 是一种来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白,已有研究证实其在多种血栓性疾病中均显著升高,对血栓事件的早期诊断具有重要参考价值,同时 D-D 水平的升高对 PE 相关疾病的敏感性可高达 95%,当 AECOPD 患者的 D-D 水平达到或超过 500 μg/L 时,合并 APE 的风险系数将显著增大^[14]。ET-1 为一种主要经血管内皮细胞产生的强效 21 氨基酸缩血管肽,是 ET 家族的重要成员之一。在发生 APE 1 h 后,肺泡巨噬细胞 Latexin 表达将明显增高,可对羧肽酶 A3 的酶解作用产生抑制,继而导致 ET-1 水平升高,同时 ET-1 的过量增加又会反过来致使已发生堵塞部位的血管发生痉挛,肺动脉压持续升高,血流速度加快,血管通透性改变,进而表现一系列临床症状。还有研究者发现,ET-1 对血管内皮细胞血管性假性血友病因子(vWF)的表达及纤维蛋白沉积均有促进作用^[15],这也是导致血小板黏附反应增强和继发纤溶亢进的重要原因之一,也造成 D-D 水平的升高。本研究证实,合并组患者的 D-D 水平与 ET-1 水平呈显著正相关性,而 PaO₂ 与 ET-1 水平呈负相关性。

综上所述,卧床时间 ≥ 7 d、双下肢不等粗 ≥ 1 cm、DVT、PaCO₂ 下降 ≥ 5 mm Hg 以及 D-D 与 ET-1 水平升高均为 AECOPD 合并 APE 的高危因素,加强这些因素的排查及对症处理是改善 AECOPD 患者临床治疗预后的重要保障。

参考文献

- [1] 廖晓阳,王伟文,彭大庆,等.成都市城乡社区慢性阻塞性肺疾病流行状况及危险因素研究[J].现代预防医学,2015,42(9):1543-1546.
- [2] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG. 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.
- [3] 张红萍,王蕾,王刚.第 20 届欧洲呼吸学会年会会议纪要[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(1):99-103.
- [4] 吴红霞,程德云.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血液高凝状态危险因素研究进展[J].临床荟萃,2015,30(4):464-468.
- [5] 卫生部医政司.慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011年版)[J].

- 中国医学前沿杂志, 2012, 4(1): 69-76.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-264.
- [7] 杨国珍. 急性肺栓塞的诊断及治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(21): 37, 47.
- [8] Smith BM, Hoffman EA, Barr RG. Author's response: Airway anatomy in COPD: many dimensions to consider[J]. Thorax, 2015, 70(6): 585.
- [9] Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage[J]. Chest, 2013, 144(5): 1530-1538.
- [10] 蒋娅, 李波. 急性肺栓塞合并右心功能不全的诊断及预后评估[J]. 东南国防医药, 2015, 17(5): 520-523.
- [11] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2013, 68(7): 670-676.
- [12] Stuijver DJ, Majoer CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. Chest, 2013, 143(5): 1337-1342.
- [13] 黄培培, 陈旭峰, 吴昊, 等. 急性免肺动脉栓塞时心肌标志物和心肌损伤的变化及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(6): 791-795, 855.
- [14] 韩鹏, 武怀昌, 尹玲. 肺栓塞宝石 CT 能谱成像碘基图联合 D-二聚体病情评估的探讨[J]. 中国医学工程, 2015, 23(9): 198.
- [15] 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, 21(12): 15-16.
- 收稿日期: 2016-06-01 修回日期: 2016-07-04 编辑: 周永彬

· 临床研究 ·

右佐匹克隆联合舍曲林治疗脑梗死后抑郁的临床疗效及对血清 S100 β 和脑源性神经营养因子的影响

尚文鹏, 孙晓路

阜新市第二人民医院 阜新市妇产医院神经内科, 辽宁 阜新 123000

摘要: **目的** 研究脑梗死后抑郁行右佐匹克隆和舍曲林联合治疗对患者临床疗效、血清 S100 β 及脑源性神经营养因子的影响。**方法** 选取 2015 年 5 月至 2016 年 5 月收治的脑梗死后抑郁 103 例患者临床资料予以回顾性分析。按照临床所用不同治疗方案分成两组, 将行单纯舍曲林治疗 46 例患者作为对照组, 将行右佐匹克隆和舍曲林联合治疗 57 例患者作为观察组, 对两组临床疗效、血清 S100 β 及脑源性神经营养因子情况进行对比。**结果** 两组治疗后美国国立卫生院神经功能缺损评分量表(NIHSS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分均较治疗前明显改善(P 均 < 0.01), 且观察组治疗后 NIHSS、HAMD 评分优于对照组(P 均 < 0.01)。治疗后血清 S100 β 和脑源性神经营养因子水平观察组优于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。观察组总不良反应发生率低于对照组(3.51% vs 19.57%, $P < 0.05$)。**结论** 脑梗死后抑郁患者行右佐匹克隆和舍曲林联合治疗能够减少不良反应发生, 改善患者神经功能与抑郁症状, 且优化血清 S100 β 及脑源性神经营养因子水平, 具有较好的临床疗效。

关键词: 脑梗死; 抑郁; 舍曲林; 右佐匹克隆; S100 β ; 脑源性神经营养因子; 神经功能

中图分类号: R 743.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1359-03

脑梗死属于临床一种常见病、多发病, 伴随人口老龄化趋势加剧, 其发病率不断升高^[1]。脑梗死后抑郁为其常见并发症, 不但降低患者治疗依从性, 加重精神负担, 而且不利于患者康复, 致使迁延不愈, 对患者生命安全造成严重威胁, 临床采取积极有效治疗措施对患者预后改善至关重要^[2-4]。本研究通过回顾性分析 103 例脑梗死后抑郁患者的临床资料, 探讨脑梗死后抑郁行右佐匹克隆和舍曲林联合治疗对患

者临床疗效、血清 S100 β 及脑源性神经营养因子的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 5 月至 2016 年 5 月本院收治的脑梗死后抑郁 103 例患者的临床资料, 按照临床所用不同治疗方案分为对照组(46 例)和观察组(57 例)。对照组男性 26 例, 女性 20 例; 年龄 35~66(49.35 \pm 1.20)岁; 病程 5~12(6.55 \pm 2.02)月。观察组男性 30 例, 女性 27 例; 年龄 35~67(49.36 \pm 1.23)岁; 病程 5~13(6.58 \pm 2.12)月。两组性别、年