中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症/肺原位血栓形成的危险因素

罗 震，刘诗琼，陈世谋，杨婼玲，林 火，赖星月，邓朝胜

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0280

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

社区中老年心血管疾病高危人群危险因素暴露特征

中华高血压杂志. 2025, 33(7): 647-652 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0373

原发性醛固酮增多症患者无症状颅内动脉狭窄的危险因素及临床特征

中华高血压杂志. 2023, 31(4): 347-352 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.04.009

河南省郸城县农村年龄≥35岁常住居民心血管病危险因素聚集情况及发病风险评估

中华高血压杂志. 2023, 31(7): 655-660 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.07.010

低氧通过抑制HectH9介导的肺动脉平滑肌细胞己糖激酶2泛素化和降解诱导肺血管重塑

中华高血压杂志. 2025, 33(12): 1176-1186 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0118

郑州市年龄≥18岁居民正常高值血压流行状况与相关危险因素

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 61-66 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.01.013

Stanford A型主动脉夹层患者术后院内死亡的危险因素:基于23项队列研究的荟萃分析

中华高血压杂志. 2025, 33(2): 145-151 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.02.008

关注微信公众号，获得更多资讯信息

• 临床经验交流 •

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症/肺原位血栓形成的危险因素

罗震[1,2,3]，刘诗琼[4]，陈世谋[1]，杨婼珍[5]，林火[6]，赖星月[1]，邓朝胜[1]

1. 福建省老年医院呼吸科，福建 福州 350003；2. 福建医科大学附属第一医院呼吸科；3. 上杭县医院呼吸科；4. 上杭县妇幼保健院妇产科；5. 福建医科大学附属第一医院感染科；6. 石狮市医院呼吸科

摘要：目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并肺血栓栓塞症/肺原位血栓形成(PTE/PTS)的关联因素。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2023 年 12 月期间福建医科大学附属第一医院诊断为 AECOPD 且完善 CT 肺动脉造影(CTPA)或核素肺通气/灌注显像(V/Q 显像)的 121 例患者资料。根据影像学结果，将确诊 PTE/PTS 的 44 例患者作为 PTE/PTS 组，其余 77 例作为非 PTE/PTS 组。采用 SPSS 27.0 统计软件对两组患者的基础信息、合并症、临床表现及辅助检查结果进行对比分析。通过二元 Logistic 回归模型筛选 PTE/PTS 组的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对 PTE/PTS 组的诊断效能。**结果** 两组在女性、年龄、高血压、下肢不对称肿胀、D-二聚体、肌钙蛋白 I(cTnI)、脑利尿钠肽(BNP)、血红蛋白、下肢深静脉血栓形成(DVT)、右心扩大、肺动脉高压、胸腔积液方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示，女性(*OR*=5.777，95%*CI*：1.667～20.027)、D-二聚体(*OR*=1.158，95%*CI*：1.015～1.322)、BNP(*OR*=1.001，95%*CI*：1.000～1.002)与 AECOPD 合并 PTE/PTS 相关。ROC 曲线分析结果显示，D-二聚体的最佳临界值为 0.565 mg/L(灵敏度 86.4%，特异度 49.4%)，曲线下面积(AUC)为 0.717(95%*CI*：0.626～0.808，$P<0.001$)；BNP 的最佳临界值为 222 ng/L(灵敏度 56.8%，特异度 20.8%)，AUC 为 0.702(95%*CI*：0.605～0.800，$P<0.001$)；D-二聚体和 BNP 联合可提高预测效能(敏感度 65.9%，特异度 27.3%，AUC：0.753)。**结论** 女性、D-二聚体与 BNP 升高是 AECOPD 患者合并 PTE/PTS 的独立相关因素，具有诊断价值。对于疑似患者，联合检测 D-二聚体和 BNP 可有效辅助筛查 PTE/PTS，从而避免漏诊并及时启动抗凝治疗。

关键词： 慢性阻塞性肺疾病急性加重； 肺原位血栓形成； 肺血栓栓塞症； 危险因素

Risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary thromboembolism/in situ pulmonary thrombosis

LUO Zhen[1,2,3], LIU Shiqiong[4], CHEN Shimou[1], YANG Chuohan[5], LIN Huo[6], LAI Xingyue[1], DENG Chaosheng[1]

1. Department of Respiratory Medicine, Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou, Fujian 350003; 2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; 3. Department of Respiratory Medicine, Shanghang County Hospital; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghang County Maternal and Child Health Hospital; 5. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; 6. Department of Respiratory Medicine, Shishi City Hospital

Abstract: Objective To investigate the associated factors of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated by pulmonary thromboembolism/pulmonary thrombus formation (PTE/PTS). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 121 patients diagnosed with AECOPD at the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University between January 2013 and December 2023, who underwent complete computed tomography pulmonary angiography (CTPA) or radionuclide ventilation/perfusion (V/Q) imaging. Based on imaging findings, 44 patients diagnosed with PTE/PTS were assigned to the PTE/PTS group, while the remaining 77 patients formed the non-PTE/PTS group. aseline characteristics, comorbidities, clinical manifestations, and auxiliary examination results between the two groups SPSS 27.0 statistical software was used to compare baseline characteristics, comorbidities, clinical manifestations, and auxiliary examination results between the two groups. Binary logistic regression models5 were employed to identify independent risk factors for PTE/PTS group. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis evaluated the diagnostic performance of

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0280

基金项目(Fund program)： 福建省老年医院老年医学科国家临床重点专科建设项目【2026】支持

通信作者(Corresponding author)： 邓朝胜(DENG Chaosheng)

relevant indicators for PTE/PTS group. **Results** Significant differences existed between groups in female gender, age, hypertension, asymmetric lower limb edema, D-dimer, troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP), hemoglobin (HGB), lower limb deep vein thrombosis (DVT), right heart enlargement, pulmonary hypertension, and pleural effusion ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed significant associations between female gender (*OR* = 5.777, 95%*CI*: 1.667 to 20.027), D-dimer (*OR* = 1.158, 95%*CI*: 1.015 to 1.322), BNP (*OR* = 1.001, 95%*CI*: 1.000 to 1.002), and AECOPD with PTE/PTS ($P < 0.05$). ROC curve analysis results indicated that the optimal cutoff value for D-dimer was 0.565 mg/L (sensitivity 86.4%, specificity 49.4%), with an area under the curve (AUC) of 0.717 (95%*CI*: 0.626 to 0.808, $P < 0.001$); The optimal cutoff for BNP was 222 ng/L (sensitivity 56.8%, specificity 20.8%), with an AUC of 0.702 (95%*CI*: 0.605 to 0.800, $P < 0.001$). Combining D-dimer and BNP improved predictive performance (AUC = 0.753, 95%*CI*: 0.662 to 0.843), however, both sensitivity (65.9%) and specificity (27.3%) were limited. **Conclusion** Female gender, elevated D-dimer, and elevated BNP may be independent predictors of AECOPD complicated by PTE/PTS and hold diagnostic value. In patients with AECOPD, D-dimer serves as a sensitive screening marker for PTE/PTS, while BNP acts as an independent complementary predictor. Combined assessment of both markers improve predictive performance, however, the combined model exhibited low specificity and therefore cannot yet be directely applied for clinical stratification.

Keywords: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; in situ pulmonary thrombosis; pulmonary thromboembolism; risk factors

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive lung disease, COPD)是肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)的独立危险因素，PTE 是 COPD 常见的一种合并症[1]。COPD 患者发生 PTE 的风险是非 COPD 患者的 4 倍[2]。尸检资料显示，COPD 患者并发 PTE 的发病率为 28%～51%；若合并慢性肺源性心脏病，则肺原位血栓形成(in situ pulmonary thrombosis, PTS)的发生率高达 89.8%，尤其是多发性肺细小动脉原位血栓[3]。PTE 和 PTS 的血栓来源不同，但临床症状相似，可导致肺动脉血流受阻，甚至右心衰竭或死亡。

PTE/PTS 是心血管疾病死亡的常见原因，具有死亡率高和预后差的特点[4]。随着我国医疗水平的提高，PTE/PTS 的漏诊率明显减少，但在慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者中 PTE/PTS 的诊断率仍有提升空间[5]。PTE/PTS 无特异性症状，与 AECOPD 的症状高度重叠，临床医师常难以鉴别，易导致 PTE/PTS 被漏诊、误诊[6]。目前，PTE/PTS 的诊断主要依靠 CTPA 和肺通气灌注显像明确，因存在肾功能下降、碘造影剂过敏、医疗条件及费用等原因，无法作为常规筛查项目。本研究通过回顾性分析 AECOPD 合并 PTE/PTS 患者的住院资料，探究其发生的相关风险因素，期望找到能及早预测 PTE/PTS 的指标，从而及早诊断并及早给予充分抗凝等干预以尽快改善症状、减少住院日，甚至降低其病死率、改善预后。

1　对象与方法

1.1　对象　回顾性分析 2013 年 1 月至 2023 年 12 月期间福建医科大学附属第一医院诊断为 AECOPD 且完善 CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)或核素肺通气/灌注显像(ventilation/perfusion scintigraphy, V/Q 显像)的 121 例患者资料。纳入标准：(1)符合 2025 年《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》的 COPD 诊断标准，在 AECOPD 期间[7]；(2)PTE/PTS 符合《中国肺血栓栓塞症诊治、预防和管理指南(2025 版)》中关于 PTE 的诊断标准[8]。排除标准：(1)6 周内有手术史/骨折史；(2)近期有使用抗凝药物。本研究为回顾性病例对照研究，已获福建医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批件号：[2015]084-3 号)。鉴于所有病例资料均通过临床电子病历系统匿名提取，仅对既往留存数据进行统计分析，不再额外采集患者个人信息或生物样本，且研究结果不会对受试者造成额外风险，伦理委员会依据《赫尔辛基宣言》的相关规定，同意豁免患者知情同意，并出具书面豁免意见。

1.2　临床资料收集　收集纳入患者的临床资料。(1)基本信息：性别、年龄、吸烟史、合并症、体重指数(body mass index, BMI)和症状。吸烟史定义：曾规律吸烟(每日 1 支以上)并持续至少 6 个月。合并症定义：本次 AECOPD 入院前已确诊的任何慢性疾病。通过核查病历记录中既有的诊断与治疗史予以确认，并计算合并症总数用于分析。BMI = 体重(kg)/身高^2(m^2)。肺动脉高压定义：心脏彩超检查测肺动脉收缩压 ≥ 50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。双下肢不对称肿胀定义：大、小腿的周径测量点分别是髌骨上缘以上 15 cm 处、髌骨下缘以下 10 cm 处，两侧周径差值＞1 cm 即为不对称肿胀。(2)血液指标：白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白、脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和肌钙蛋白 I(troponin I, cTnI)；(3)影像

学检查结果：下肢静脉彩超、心脏彩超、CTPA、放射性肺通气灌注显像。患者的临床资料均来自病例系统，为减少入院后治疗对辅助检查结果的影响，已尽可能采用入院当天首次实验室数据(约占 90%)，其余 10% 因记录不全无法完全排除治疗干扰。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。计量资料首先进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示，两组间比较采用 Man-Whitney U 检验。计数资料用例(%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验。AECOPD 合并 PTE/PTS 的危险因素分析采用二元 logistic 回归方法。在构建模型前，为避免自变量间多重共线性对结果稳定性的影响，对所有纳入模型的连续变量与分类变量进行共线性诊断，采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)作为判断标准，设定 VIF < 5 为不存在严重多重共线性。模型建立后，采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的校准度(拟合优度)，以 P > 0.05 表示模型预测值与观测值之间差异无统计学意义，即模型拟合良好。通过受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 D-二聚体和 BNP 对 AECOPD 合并 PTE/PTS 的预测效能。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 与非 PTE/PTS 组比较，PTE/PTS 组的平均年龄更大，女性、有高血压史者占比更高，差异有统计学意义(P < 0.05)。两组在吸烟史、糖尿病、BMI、脑血管病、恶性肿瘤、冠心病、心房颤动和风湿免疫方面差异无统计学意义(P > 0.05)，见表 1。PTE/PTS 组双下肢不对称肿胀的人数比例高于非 PTE/PTS 组(P < 0.05)。两组在胸痛、咯血、呼吸频率方面差异无统计学意义(P > 0.05)，见表 1。与非 PTE/PTS 组比较，PTE/PTS 组的血红蛋白水平更低，D-二聚体和 BNP、cTnI 水平更高，有下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)、右心扩大、肺动脉高压、胸腔积液的人数比例更多(P < 0.05)。两组 WBC 对比差异无统计学意义(P > 0.05)，见表 1。

表 1 两组的一般资料

Table 1 Baseline characteristics between the two groups

组别	例数	性别[例(%)]		年龄	吸烟史	BMI	高血压
		男	女	(岁)	[例(%)]	(kg/m^2)	[例(%)]
PTE/PTS	44	32 (72.73)	12 (27.27)	75.00 (68.25, 81.75)	33 (75.00)	22.69±3.79	26 (59.09)
非PTE/PTS	77	71 (92.21)	6 (7.79)	72.00 (65.50, 76.00)	58 (75.32)	21.32±3.49	30 (38.96)
$t/Z/\chi^2$值		8.391		−2.174	0.002	−1.708	4.564
P值		0.004		0.030	0.968	0.088	0.033

组别	糖尿病 [例(%)]	冠心病 [例(%)]	脑血管病 [例(%)]	恶性肿瘤 [例(%)]	风湿免疫疾病 [例(%)]	心房颤动 [例(%)]	胸痛 [例(%)]
PTE/PTS	7 (15.91)	7 (15.91)	2 (4.55)	5 (11.3)	4 (9.09)	8 (18.18)	4 (9.09)
非PTE/PTS	16 (20.78)	5 (6.49)	5 (6.49)	6 (7.79)	1 (1.30)	6 (7.79)	7 (9.09)
$t/Z/\chi^2$值	0.431	1.825	0.001	0.108	2.199	2.954	0
P值	0.511	0.177	0.971	0.742	0.138	0.086	1.000

组别	咯血 [例(%)]	呼吸频率 (次/min)	双下肢不对称肿胀 [例(%)]	WBC ($10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)	D-二聚体 (mg/L)
PTE/PTS	1 (2.27)	22 (20, 24)	9 (20.45)	7.61 (6.03, 10.13)	123.00 (111.25, 133.75)	1.60 (0.74, 3.83)
非PTE/PTS	2 (2.60)	22 (20, 25)	6 (7.79)	7.66 (6.20, 11.08)	137.00 (122.50, 147.50)	0.55 (0.26, 1.85)
$t/Z/\chi^2$值	<0.001	0.309	4.134	0.237	2.727	−3.963
P值	>0.999	0.758	0.042	0.813	0.006	<0.001

组别	cTnI (μg/L)	BNP (ng/L)	下肢DVT [例(%)]	右心扩大 [例(%)]	肺动脉高压 [例(%)]	胸腔积液 [例(%)]
PTE/PTS	0 (0, 0.02)	235.50 (40.75, 988.25)	14 (31.82)	20 (45.45)	18 (40.91)	28 (63.64)
非PTE/PTS	0 (0, 0)	42.60 (16.50, 193.50)	10 (12.99)	21 (27.27)	15 (19.48)	26 (33.77)
$t/Z/\chi^2$值	−2.742	−3.697	6.245	4.132	6.482	10.110
P值	0.006	<0.001	0.012	0.042	0.011	0.001

注：正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。BMI为体重指数；PTE/PTS为肺栓塞/肺原位血栓形成；WBC为白细胞计数；cTnI为肌钙蛋白I；BNP为脑利尿钠肽；DVT为深静脉血栓形成。

2.2　AECOPD 合并 PTE/PTS 影响因素的二元 logistic 回归分析　以是否 PTE/PTS 为因变量(PTE/PTS = 1，非 PTE/PTS = 0)，将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(女性、年龄、下肢不对称肿胀、高血压、血红蛋白、D-二聚体、cTnI、BNP、胸腔积液、下肢 DVT、右心扩大、肺动脉高压)为自变量，采取二元 logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE/PTS 的影响因素。计数资料中的阳性项赋值为 1，阴性项赋值为 0，计量资料则直接录入模型中。共线性诊断确认所有自变量间不存在多重共线性(VIF 范围为 1.45～3.67)，胸水、cTnI 及高血压因事件完全分离(计算数值过大)未纳入最终模型，其余变量未见多重共线性。结果显示，女性、D-二聚体、BNP 是 AECOPD 合并 PTE/PTS 的影响因素($P<0.05$)，见表 2。模型的拟合优度良好(Hosmer-Lemeshow 检验，$P > 0.05$，McFadden 伪 $R^2 = 0.215$)。

表 2　AECOPD 合并 PTE/PTS 影响因素的二元 logistic 回归分析($n = 121$)

Table 2　Binary logistic regression analysis of factors associated with PTE/PTS in patients with AECOPD

自变量	β	*SE*	Wald χ^2值	*OR*(95%*CI*)	*P*值
女性	1.754	0.634	7.646	5.777 (1.667～20.027)	0.006
D-二聚体	0.147	0.067	4.743	1.158 (1.015～1.322)	0.029
BNP	0.001	＜0.001	5.884	1.001 (1.000～1.002)	0.015
年龄	0.018	0.030	0.366	1.018 (0.960～1.081)	0.545
下肢DVT	2.033	1.325	2.354	7.635 (0.569～102.476)	0.125
下肢不对称肿胀	−0.428	0.987	0.188	0.652 (0.094～4.514)	0.665
血红蛋白	−0.017	0.012	2.036	0.983 (0.961～1.006)	0.154
右心扩大	−0.140	1.226	0.013	0.870 (0.079～9.608)	0.909
肺动脉高压	−0.773	1.466	0.278	0.462 (0.026～8.172)	0.598

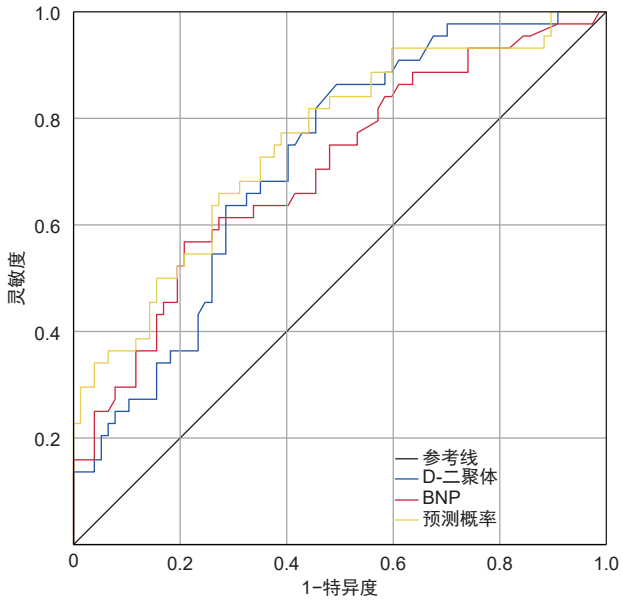
注：AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重；PTE/PTS为合并肺血栓栓塞症/肺原位血栓形成；BNP为脑利尿钠肽；DVT为深静脉血栓形成。

2.3　D-二聚体和 BNP 预测 AECOPD 合并 PTE/PTS 的效能分析　ROC 曲线分析结果显示，D-二聚体和 BNP 对 AECOPD 合并 PTE/PTS 均有一定预测价值($P< 0.05$)，D-二聚体截断值为 0.565 mg/L［灵敏度 86.4%，特异度 49.4%，AUC：0.717(95%*CI*：0.626～0.808)］，BNP 截断值为 222 ng/L［灵敏度 56.8%，特异度 20.8%，AUC：0.702 (95%*CI*：0.605～0.800)］。为探索二者联合应用的潜力，本研究采用二元 logistic 回归构建了包含 D-二聚体与 BNP 的联合预测模型，并以模型预测概率绘制 ROC 曲线。联合模型的 AUC 为 0.753 (95%*CI*：0.662～0.843)，虽显著高于单独使用 BNP (ΔAUC = 0.051，$P = 0.021$)，但与单独使用 D-二聚体相比，AUC 的差异仅呈边缘性显著(ΔAUC = 0.036，$P = 0.038$，经 Bonferroni 校正后 α=0.017)。在根据约登指数确定的预测概率最佳截断值(0.305)下，联合模型的灵敏度为 65.9%，特异度为 27.3%，预测价值有限，见图 1。

3　讨　论

因 AECOPD 并发 PTE/PTS 引起的临床表现与 AECOPD 症状相似，临床上常出现漏诊，引起抗凝治疗不充分，导致死亡率升高[9]。目前认为 COPD 并发 PTE/PTS 的发生机制与 COPD 患者存在 Virchow 三联征有关[10]。AECOPD 患者，尤其是病情较重者，常伴有低氧血症，长期低氧可导致血红蛋白水平升高及血液浓缩，进而引发高凝状态；AECOPD 常由感染等因素引发，可导致全身性炎症反应，进而促进血液高凝状态的形成，增加血栓事件的发生风险[11]。此外，COPD 患者的肺结构改变和慢性炎症可引起缺氧、血管内皮损伤，进而促进 PTS 的发生[12]。有研究表明，AECOPD 患者的肺部组织结构破坏程度与肺血栓形成和栓塞的发生存在密切相关，且血栓的发生部位主要为肺组织结构破坏较明显的部位[13]。若 AECOPD 患者无条件进行 CTPA 检查时，可根据 CT 等影像学检查结果，评估是否进行预防性抗凝[13]。相较于 AECOPD 患者，合并 PTE/PTS 的 COPD 患者的全因死亡率明显更高，预后更差[14-15]。关于 AECOPD 患者发生 PTE/PTS 的危险因素，现有研究结论尚不一致，虽有学者指出肥胖、制动、性别、吸烟、年龄、外周血管疾病、心力衰竭等因素会增加其风险[16-17]，但其他研究并未证实性别、年龄等部分因素与 PTE/PTS 风险存在关联[18]，有必要对其进一步研究。本研究的核心价值在于，通过回顾性分析提示“女性”可能是 AECOPD 合并 PTE/PTS 的独立预测因素，为性别分层筛查提供了初步依据。同时客观评估了 D-二聚体与 BNP 在此场景下的预测能力与局限。尽管二者的简单联合未能产出理想的诊断工具，但这一探索强调了开发整合多维度临床信息的综合预测模型的必要性。在更优的工具问世前，对高

危人群保持警惕,并谨慎解读生物标志物,适时采用影像学确诊,仍是避免漏诊的关键。



注:BNP 为脑利尿钠肽;AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重;PTE 为肺血栓栓塞症;PTS 为肺原位血栓形成;ROC 为受试者操作特征。

图 1 D-二聚体、BNP 及其联合预测 AECOPD 合并 PTE/PTS 的 ROC 曲线 (n = 121)

Figure 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves of D-dimer, brain natriuretic peptide (BNP), and their combination for predicting pulmonary thromboembolism/pulmonary thrombus formation (PTE/PTS) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)

本研究发现,女性可能是 AECOPD 患者合并 PTE/PTS 的独立关联因素。这一发现与 Jin 等[19]的研究一致。其机制可能涉及多层面:在生物学层面,性别特异的激素环境和潜在的炎症反应差异,可能使女性患者处于更易形成血栓的病理生理状态[20]。在临床表型层面,这些生物学差异可能部分解释了为何女性 COPD 患者常表现为更频繁的急性加重、更快的肺功能下降及更明显的症状负担[21-23]。而更严重的临床病程又会通过导致活动减少、反复系统性炎症及慢性缺氧等进一步加剧高凝风险,形成恶性循环。尽管如此,目前针对 AECOPD 患者血栓风险的性别差异机制研究仍显不足,未来需要从基因组学、蛋白组学及临床表型等多维度进行深入探索。

D-二聚体因其高灵敏度,其阴性结果对排除 VTE 价值显著。临床常用临界值为 0.5 mg/L,高龄患者推荐使用年龄校正值(年龄 × 0.01 mg/L)以提高特异度[24],但 80 岁以上患者假阳性率过高,不推荐用于排除诊断[25]。本研究显示,D-二聚体与 AECOPD 合并 PTE/PTS 相关,ROC 曲线确定的最佳临界值为 0.565 mg/L(灵敏度 86.4%,特异度 49.4%),AUC 为 0.717。该值介于传统固定临界值(0.5 mg/L)与针对本组人群平均年龄的校正值之间,提示单一通用临界值在 AECOPD 这一炎症高发群体中可能导致假阳性增多。更重要的是,其阳性预测价值受限于较低的特异度(49.4%),这与既有研究结论相似[26],反映 D-二聚体在该人群中主要用于排除而非确诊。D-二聚体升高的原因多样,包括炎症、癌症等[27],这恰好是 AECOPD 患者常合并的状态,构成了其特异度低的根本原因。虽然联合临床评分(如 Geneva 或 Wells 评分)与 D-二聚体是安全策略,但仍有超 70% 患者需行 CTPA[28],效率有待提升。因此,未来方向应是超越单一标志物,构建整合临床风险、更特异的生物标志物及早期影像线索的多维评估模型,以实现对 AECOPD 合并 PTE/PTS 的精准识别,并最大限度减少不必要的 CTPA 检查。

心力衰竭是静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的明确危险因素,其风险在慢性心力衰竭及出院后早期阶段尤为突出[29-31]。该关联的病理生理基础在于心力衰竭所致血液瘀滞、炎症状态、高凝及血管内皮损伤[32]。内皮损伤会减少一氧化氮生成,促进血小板聚集[33];同时,增多的炎症细胞因子也协同促进了 VTE 的发生[34]。本研究发现,BNP 是 AECOPD 合并 PTE/PTS 的独立关联因素。这一关联不仅得到了文献支持[6],其背后也存在明确的病理生理学解释。PTE 可直接导致肺动脉压力急剧升高,增加右心室后负荷,引起右心室壁张力增加和心肌牵张。这种血液动力学改变是刺激心室肌细胞合成和释放 BNP 的核心机制。因此,在 AECOPD 患者中,显著升高的 BNP 水平可能不仅仅反映了潜在的心力衰竭或感染状态,也可能是已发生无症状或亚临床 PTE 导致右心负荷增加的一个敏感信号。这解释了为何在本研究人群中,BNP 虽然特异度不高(20.8%),但其异常升高仍具有重要的临床警示价值。它提示我们对这类患者,需要高度警惕合并 PTE 的可能,并综合考虑在住院期间启动预防性抗凝治疗,以应对由血栓事件可能引发的连锁性右心功能受累风险。

本研究结果显示,D-二聚体与 BNP 联合检测虽提高了 AUC 值,但特异度低,其阳性预测价值仍不理想。其根本原因在于,这两个指标在 AECOPD 患者中均受到大量非血栓因素的显著干扰:D-二聚体受炎症、运动等因素影响[27],而 BNP 易因心功能不全、缺氧等状态升高。简单的指标叠加,实质上是放大了共同混杂因素所致的假阳性信号,未能有效提升对 PTE/PTS 的特异性识别。因此,该联合策略在临床上面临“排除效力尚可,但确诊价值不足”的困境,难以实

质性减少对 CTPA 的依赖。未来应致力于开发特异度更高的整合工具，如采用临床评分进行风险分层后，再对高危人群应用生物标志物，或寻找并验证对血栓形成更具特异度的新型标志物，以构建真正高效、精准的诊断路径。

值得注意的是，单因素分析中差异有统计学意义的下肢 DVT、右心扩大、肺动脉高压及胸腔积液，并未进入最终的多因素 logistic 回归模型，这可能有其合理的统计学与临床解释：首先，下肢 DVT 与 PTE/PTS 结局存在直接的因果或包含关系，将其作为预测因子可能掩盖其他独立危险因素的作用；其次，右心扩大和肺动脉高压很可能是血栓栓塞事件导致的后果，或是通过升高 BNP 水平这一中介路径来发挥作用，因此当 BNP 被纳入模型后，它们便失去了独立的预测价值；最后，胸腔积液作为 AECOPD 的非特异性表现，其诊断信息可能被更具特异性的指标所取代。因此，多因素分析的结果并非否定这些指标的临床意义，而是帮助聚焦于那些在控制其他因素后仍保持独立关联的变量(女性、D-二聚体、BNP)，这些变量可能更适用于未来的风险预测模型构建。此外，单因素分析显示年龄、高血压史、cTnI、血红蛋白水平及胸腔积液在两组间亦存在差异，这些指标作为疾病严重程度或常见合并症的体现，虽未成为独立预测因素，但仍具有重要的临床提示价值。

本研究存在一些局限性。首先，本研究为回顾性、单中心研究，样本量有限，导致多因素 logistic 回归中的事件数/变量数之比偏低(≈3.7)，可能增加模型过拟合的风险。为评估此风险，通过 Bootstrap 内部验证发现，模型区分度的乐观校正值较小(下降约 0.02)，且核心预测因子(女性、D-二聚体、BNP)在超过 95% 的样本中保持稳定。尽管如此，较低的 EPV 仍可能高估关联强度，模型的预测性能需在独立队列中进一步验证。其次，纳入患者有无家庭氧疗、激素使用等因素不明，存在选择偏倚、混杂偏倚和信息偏倚。最后，大部分 AECOPD 患者未完成肺功能检查，无法对 COPD 严重程度进行量化，也可导致混杂偏倚。上述偏倚可能影响结论的稳健性。本文未在研究前估算样本量，事后效能分析提示当前样本对检测主要结局指标具有统计效力。综合以上局限性，未来需要开展多中心、大样本量、前瞻性研究，并预先进行样本量估算，以对本研究的发现进行外部验证和进一步论证。目前尚无筛选 AECOPD 合并 PTE/PTS 的理想评分表，未来需进一步优化 AECOPD 合并 PTE/PTS 的诊断策略。

综上所述，女性、D-二聚体及 BNP 可能是 AECOPD 合并 PTE/PTS 的独立预测因素。尽管探索性地将 D-二聚体与 BNP 联合并未能显著提升诊断效能，但这恰恰揭示了在此复杂临床背景下构建诊断工具的挑战。当前，对具备上述危险因素的患者保持高度警惕并适时进行影像学检查，仍是防漏诊的关键。未来构建有效的预测工具，需纳入更特异的临床与影像学指标。

利益冲突声明　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　罗震：酝酿和设计研究、实施研究；刘诗琼、陈世谋：采集数据；杨婼玲、林火、赖星月：分析数据；邓朝胜：技术支持、经费支持、研究指导

参考文献

[1] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD Science Committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164.

[2] 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.

[3] Wang C, Du M, Cao D, et al. A pathological study of in situ thrombosis of small pulmonary arteries and arterioles in autopsy cases of chronic cor pulmonale[J]. Chin Med J (Engl), 1998, 111(9): 771-774.

[4] Götzinger F, Lauder L, Sharp ASP, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(10): 670-684.

[5] Bertoletti L, Couturaud F, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(8): 809-815.

[6] Mismetti V, Couturaud F, Sanchez O, et al. Predictors of pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary diseases patients admitted for worsening respiratory symptoms: an individual participant data meta-analyses[J]. Eur J Intern Med, 2025, 131: 65-70.

[7] GOLD. 2025 global initiative for chronic obstructive lung disease report[EB/OL]. (2024-11-11)[2025-02-14]. https://goldcopd.org/2025-gold-report/.

[8] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 中国肺血栓栓塞症诊治、预防和管理指南(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(26): 2162-2194.

[9] Yeh J, Wang Y, Kao C. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome associated with risk of pulmonary embolism[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162483.

[10] Cao Y, Dong L, Cao J. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(14): 1732-1737.

[11] Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution[J]. Br J Haematol, 2008, 143(2): 180-190.

[12] Cao Y, Geng C, Li Y, et al. In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 671589.

[13] Wu D, Chen S, Pan Y, et al. Imaging of lung structure destruction for predictive diagnosing acute exacerbation of chronic obstructive lung disease complicated with pulmonary thromboembolism or pulmonary thrombosis in situ[J]. Eur J Intern Med, 2024, 122: 126-129.

[14] Fu X, Zhong Y, Xu W, et al. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: a meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0256480.

[15] 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.
[16] Akpinar EE, Hoşgün D, Akpinar S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation[J]. J Bras Pneumol, 2014, 40(1): 38-45.
[17] Kim V, Goel 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.
[18] 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.
[19] Jin C, Hu Y, Liu F. Clinical characteristics, clinical laboratories, and risk factors of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary embolism[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1421169.
[20] DeMeo Dawn L. Sex, gender, and COPD[J]. Annu Rev Physiol, 2025, 87(1): 471-490.
[21] DeMeo DL, Ramagopalan S, Kavati A, et al. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3021-3029.
[22] Han MK. Chronic obstructive pulmonary disease in women: a biologically focused review with a systematic search strategy[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 711-721.
[23] Zysman M, Raherison-Semjen C. Women's COPD[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 8: 600107.
[24] De Pooter N, Brionne-François M, Smahi M, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out venous thromboembolism in patients with non-high pre-test probability: clinical performance and cost-effectiveness analysis[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(5): 1271-1282.
[25] Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications[J]. Adv Clin Chem, 2015, 69: 1-46.
[26] 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.
[27] Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, et al. How we manage a high D-dimer[J]. Haematologica, 2024, 109(4): 1035-1045.
[28] Rambaud G, Mai V, Motreff C, et al. Pulmonary embolism diagnostic strategies in patients with COPD exacerbation: post-hoc analysis of the PEP trial[J]. Thromb Res, 2023, 231: 58-64.
[29] Fanola CL, Norby FL, Shah AM, et al. Incident heart failure and long-term risk for venous thromboembolism[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(2): 148-158.
[30] Smilowitz NR, Zhao Q, Wang L, et al. Risk of venous thromboembolism after new onset heart failure[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17415.
[31] Xu T, Huang Y, Liu Z, et al. Heart failure is associated with increased risk of long-term venous thromboembolism[J]. Korean Circ J, 2021, 51(9): 766-780.
[32] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in heart failure patients: pathophysiology, predictability, prevention[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(2): 159-162.
[33] Kim JH, Shah P, Tantry US, et al. Coagulation abnormalities in heart failure: pathophysiology and therapeutic implications[J]. Curr Heart Fail Rep, 2016, 13(6): 319-328.
[34] Chaudhury P, Alvarez P, Michael M, et al. Incidence and prognostic implications of readmissions caused by thrombotic events after a heart failure hospitalization[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(10): e025342.

收稿日期: 2025-09-05 **修回日期**: 2025-12-26
录用日期: 2026-01-07 **责任编辑**: 罗晓惠

· 简 讯 ·

年轻心房颤动患者血压水平与脑卒中风险的关系

Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Kim BS, Han KD, Oh S, Lip GYH. Blood pressure and the risk of stroke in young patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2026, 23(8): e1465-e1473.

心房颤动患者血压水平升高与脑卒中风险升高相关。然而，目前关于收缩压、舒张压和脉压对心房颤动年轻患者缺血性脑卒中风险影响的数据有限。本研究旨在评估年轻心房颤动患者血压水平与新发缺血性脑卒中的关系。方法：研究使用韩国健康保险服务数据库，筛选 2009 年 1 月至 2016 年 12 月期间新诊断为心房颤动的 20～39 岁患者，研究主要终点为缺血性脑卒中事件。结果：共纳入 15 980 例患者，平均年龄(32.4±4.8)岁，男性占 66.9%。受试者平均 CHA2DS2-VASc 评分为(0.7±0.8)，口服抗凝药患者占 5.6%。在中位随访 5.2(3.1, 7.3)年期间，73 例患者发生缺血性脑卒中，发病密度为 0.9 / 1000 人年。经多因素校正后，与收缩压＜100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)相比，收缩压 140～159 mmHg(*HR*=8.39; 95%*CI*: 1.02～68.73)和≥160 mmHg(*HR*=11.59; 95%*CI*: 1.14～118.05)者缺血性脑卒中的风险更高。与舒张压＜65 mmHg 相比，舒张压≥95 mmHg 者缺血性脑卒中的风险增加(*HR*=4.18; 95%*CI*: 1.26-13.87)。与脉压 40～49 mmHg 相比，脉压＜30, 50～59 和≥60 mmHg 者缺血性脑卒中风险更高(分别 *HR*=3.96, 95%*CI*: 1.36～11.53; *HR*=1.82, 95%*CI*: 1.04～3.18; *HR*=3.15, 95%*CI*: 1.49～6.64)。结论：对于年龄 20～39 岁的年轻心房颤动患者，收缩压、舒张压升高和极端脉压值与缺血性脑卒中风险增加相关。

袁源(译)，郑武洪(审校)