

可能是 IL-13 诱导 MUC5AC 表达调控的关键因子, SPDEF 的下调降低了 IL-13 诱导的 MUC5AC 表达。众所周知, siRNA 发挥作用的原理是靶向并降解 mRNA。由于 mRNA 的不断产生, 新生的 dsRNA 需要反复合成与降解, 从而持续形成新的 siRNA, 因此, siRNA 的沉默作用一般是短暂的, 无法有效评估脱靶效应, 这也是本研究的不足之处, 在未来临床研究及应用之前, 使用 CRISPR/Cas9 系统结合特异性和靶细胞特异性进一步评估脱靶效应十分必要。

综上所述, 采用 IL-13 刺激 NHBE 细胞构建哮喘模型, 转录因子 SPDEF 和粘蛋白 MUC5AC 均明显上调, 而抑制 SPDEF 表达后, NHBE 细胞中杯状细胞的数量和黏液分泌均明显减少, 粘蛋白 MUC5AC 的表达明显下调, 而对 MUC5B 的表达无明显影响, 提示 SPDEF 是调控 IL-13 诱导 MUC5AC 过表达的关键转录因子, 可能参与了哮喘气道黏液过度分泌的发病机制, IL-13 通过诱导 SPDEF 上调, 促进气道粘蛋白 MUC5AC 的高表达, 引起哮喘气道黏液高分泌。

参 考 文 献

- [1] Button B, Anderson WH, Boucher RC. Mucus Hyperconcentration as a Unifying Aspect of the Chronic Bronchitic Phenotype[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13 Suppl 2: S156-S162.
- [2] Song JW, Seo CS, Cho ES, et al. Meso-Dihydroguaiaretic acid attenuates airway inflammation and mucus hypersecretion in an ovalbumin-induced murine model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 31: 239-247.

- [3] Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, et al. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2367-2371.
- [4] Ni ZH, Tang JH, Chen G, et al. Resveratrol inhibits mucus overproduction and MUC5AC expression in a murine model of asthma[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 287-294.
- [5] Qin Y, Jiang Y, Sheikh AS, et al. Interleukin-13 stimulates MUC5AC expression via a STAT6-TMEM16A-ERK1/2 pathway in human airway epithelial cells[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 106-114.
- [6] Rajavelu P, Chen G, Xu Y, et al. Airway epithelial SPDEF integrates goblet cell differentiation and pulmonary Th2 inflammation[J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 2021-2031.
- [7] Sung JE, Lee HA, Kim JE, et al. Saponin-enriched extract of Asparagus cochinchinensis alleviates airway inflammation and remodeling in ovalbumin-induced asthma model[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(5): 1365-1376.
- [8] Whitsett JA. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance[J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(Supplement 3): S143-S148.
- [9] Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F, et al. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6281.
- [10] Yamauchi K. Airway remodeling in asthma and its influence on clinical pathophysiology[J]. Tohoku J Exp Med, 2006, 209(2): 75-87.
- [11] Suzuki I, Kawano S, Komiya K, et al. Inhibition of IL-13-induced periostin in airway epithelium attenuates cellular protein expression of MUC5AC[J]. Respirology, 2017, 22(1): 93-100.
- [12] Song J, Cano-Rodriguez D, Winkle M, et al. Targeted epigenetic editing of SPDEF reduces mucus production in lung epithelial cells[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(3): L334-L347.
- [13] Yu H, Li Q, Kolosov VP, et al. Interleukin-13 induces mucin 5AC production involving STAT6/SPDEF in human airway epithelial cells[J]. Cell Commun Adhes, 2010, 17(4-6): 83-92.

(收稿日期: 2019-07-08)

(本文编辑: 周三凤)

· 论著摘要 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症 12 例临床分析

李晓晨 刘先胜

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 肺血栓栓塞症; 诊断

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 在我国 40 岁以上人群中的患病率高达 14%。慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是 COPD 患者死亡的重要原因, 对患者的疾病进程、活动耐力、生活质量及社会经济负担均产生严重负面影响。急性肺血栓栓塞症(PTE)是常见的三大致死性心血管疾病之一^[1]。COPD 患者处于高凝状态、因慢性缺氧致血管内皮损伤且合并细小动脉原位血栓, 是 PTE 的独立危险因素。

AECOPD 患者 PTE 的发病率和病死率显著增高。我们通过分析 12 例 AECOPD 合并 PTE 患者的临床资料, 旨在探讨其临床特征和诊治策略。

对象与方法

1. 对象: 2015 年 1 月 ~ 2018 年 8 月于我科住院且确诊为 AECOPD 合并 PTE 的患者 12 例。根据 2018 年《中国肺血栓栓塞症诊治与预防指南》, PTE 的诊断标准如下: 在临床表现和初步检查提示 PTE 的情况下, 完善以下 4 项 PTE 确诊检查, 其中 1 项阳性即可明确诊断: CT 肺动脉造影(CTPA)、核素肺通气/灌注显像、磁共振肺动脉造影、肺动脉造影。AECOPD 的诊断标准参照 2017 年《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识》: 既往确诊 COPD 患者, 主要症状[基线呼吸困难、咳嗽和

DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.017

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2016YFC1304500); 国家自然科学基金资助项目(81700052)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科

通讯作者: 刘先胜, E-mail: doctorliu@126.com

(或)咳痰情况]的突然变化超过日常变异范围。

2. 方法:收集所有患者的性别、年龄、实验室检查结果及治疗方案等资料。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验对计量资料进行正态性分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数和百分比表示。

结 果

1. 12 例患者的病史、症状及体格检查结果:12 例患者中 4 例患者入院前 1 个月内曾应用全身糖皮质激素,8 例用药史不详。11 例患者以咳嗽、咳痰和气促为主要临床表现,2 例患者表现为胸痛。体格检查以肺部湿啰音为主(6 例),2 例患者伴双下肢水肿,1 例患者为单侧下肢水肿,且左右下肢周径差 >3 cm。7 例(58.3%)患者伴随合并症,其中以深静脉血栓形成(DVT)和高血压为主。12 例患者的 Wells 评分为 4.5(3.4,6.8)分,简化 Wells 评分为 2.0(1.3,2.8)分,Wells 评分 >4 分及简化 Wells 评分 ≥ 2 分的患者均为 9 例(75%)。

2. 12 例患者的临床资料:12 例患者中,男 11 例,女 1 例,平均年龄(64.1 ± 10.5)岁。单核细胞计数与大血小板计数比值(MLPR) $>1.654\%$ 的患者 10 例(83.3%)。11 例患者完善 D-二聚体检查,其中 9 例患者 D-二聚体 $>0.5 \mu\text{g/ml}$,8 例患者 D-二聚体 $>1.0 \mu\text{g/ml}$ 。12 例患者的高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)为(78.62 ± 59.77)mg/L;降钙素原(PCT)为(0.16 ± 0.06)ng/ml;红细胞沉降率为(34.64 ± 22.15)mm/h。心电图检查结果提示右心室功能不全(3 例,25.0%)、心脏超声检查结果提示右心室功能不全(3 例,25.0%)和肺动脉/升主动脉直径 >1 (3 例,25.0%)的患者比例均不高。12 例患者均完善 CTPA 检查确诊 PTE,栓塞部位以左下肺动脉为主(75.0%),累积双肺的 PTE 为 6 例(50.0%),二级及以上肺动脉栓塞患者 7 例(58.3%)。11 例患者进行求因相关检查,包括原发(抗凝血酶、纤溶酶原缺乏、凝血酶原基因变异蛋白 C、蛋白 S、抗心磷脂抗体综合征)及继发病因(肿瘤、风湿结缔组织疾病等),其中完成肿瘤标志物检查者 11 例,完成风湿全套(包含抗核抗体、抗 Ro-52 抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 nRNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝点 B 蛋白抗体、抗组

蛋白抗体、抗核小体抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体)及抗中性粒细胞胞浆抗体检查者 3 例,完成抗磷脂抗体综合征相关检查者 2 例,完成抗凝血蛋白检查者 1 例,结果均为阴性。见表 1。

3. 治疗方案:12 例患者均进行了抗凝治疗,采用皮下注射依诺肝素 40 mg 每 12 h 1 次,3~11 天后改为华法林/新型抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班),华法林剂量根据国际标准化比值(INR)调整。12 例患者住院期间均未出现出血事件及 PLT 计数下降等不良反应。

讨 论

肺栓塞是外源性栓子堵塞肺动脉引起肺循环障碍的临床综合征,其中 PTE 是最常见的类型。美国每年约 5~20 万人死于 PTE,占全部疾病死亡原因的第 3 位。AECOPD 患者 PTE 的发病率和病死率明显增高。诱因不明的 AECOPD 患者更易发生 PTE^[2]。一项纳入 880 例患者的 Meta 分析结果显示,诱因不明的 AECOPD 患者中 PTE 发病率为 16.1%^[3],住院患者罹患 PTE 的比例高达 29.1%^[4]。同时,PTE 合并 COPD 患者的预后更差,30 天全因死亡率明显增加^[5]。

我科近 3 年诊断 AECOPD 患者 1 066 例,疑诊合并 PTE 患者 135 例,18 例完善 CTPA 检查,16 例确诊 PTE,其中 2 例患者存在其他病因(分别为蛋白 S 缺乏症和骨折,未纳入病例分析),14 例考虑 AECOPD 相关 PTE(2 例为治疗后复诊者,未纳入病例分析),仅 2 例 CTPA 提示无 PTE。我科 AECOPD 合并 PTE 的诊断率明显低于既往文献报道^[3],与 CTPA 等确诊检查的完成率较低相关。

由于 COPD 和 PTE 的主要临床症状存在重叠,且临床标志物特异性低,AECOPD 患者诊断 PTE 面临巨大挑战。目前 PTE 的诊断主要基于疑诊、确诊、求因、危险分层的策略。2018 年《中国肺血栓栓塞症诊治与预防指南》推荐基于临床经验或应用临床可能性评分(简化 Wells 评分和修订版 Geneva 评分)对急性 PTE 患者进行疑诊。对于诱因不明的 AECOPD 患者,出现胸闷、急性右心衰、双下肢不对称性水肿、与 COPD 严重程度不匹配的呼吸困难^[2-3]及存在肥胖、使用全身糖皮质激素^[6]等高危因素时,应考虑 PTE 可能。尤其是在积极平喘、抗炎、抗感染等治疗过程中,患者出现难以纠正的缺氧时,应积极排查 PTE。既往研究结果显示,Wells 评分和简化 Wells 评分诊断 PTE 的有

表 1 12 例患者的临床资料

编号	性别	年龄	MLPR(%)	D-二聚体($\mu\text{g/ml}$)	cTnI(ng/ml)	NT-proBNP(pg/ml)	肺动脉直径(mm)	肺动脉/升主动脉直径
1	男	72	2.45	9.26	14.3	1 455	25.77	0.80
2	男	43	4.31	0.36	0	1 693	52.29	1.32
3	男	81	2.21	3.97	0	2 345	29.58	0.79
4	男	68	2.27	6.29	63.9	5 982	31.25	0.60
5	男	58	1.60	2.57	33.1	900	26.88	0.74
6	男	65	6.80	16.65	3.8	87	-	-
7	女	73	2.87	0.87	89.0	394	29.28	0.79
8	男	59	6.09	1.03	0	41	33.54	1.03
9	男	50	0.31	6.84	87.6	6 807	33.75	1.02
10	男	63	2.07	0.40	7.1	341	30.00	0.74
11	男	66	2.82	11.31	-	-	25.21	0.61
12	男	71	1.98	-	-	-	28.33	0.76

注:MLPR=单核细胞计数/(血小板计数 \times 大血小板比率),单核细胞计数正常参考值范围:0.1~0.6 $\times 10^9/\text{L}$;血小板计数正常参考值范围:125~350 $\times 10^9/\text{L}$;大血小板比率正常参考值范围:13%~46%;D-二聚体正常参考值范围: $<0.5 \mu\text{g/ml}$;心肌肌钙蛋白 I(cTnI)正常参考值范围: $\leq 34.2 \text{ pg/ml}$;氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)正常参考值范围: $<241 \text{ pg/ml}$;肺动脉直径测量选择肺动脉直径最大层面,取肺动脉与升主动脉相切点到肺动脉另一缘的最短距离

效率及失败率相当^[7],与本研究结果一致。

临床疑似患者推荐采用临床评估联合 D-二聚体检测进一步筛查。在 COPD 患者中,临床评估低度可能(Wells 评分 ≤ 4 分)结合 D-二聚体阴性可基本排除 PTE^[8]。采用年龄校正截断值(50 岁以上患者为年龄 $\times 0.05 \mu\text{g/ml}$)较固定截断值($0.5 \mu\text{g/ml}$)的特异性更高,而漏诊风险未增加^[9]。值得注意的是,COPD 稳定期患者 D-二聚体水平明显高于健康对照者,而明显低于 AECOPD 患者($P < 0.001$)。国内的统计学资料显示,AECOPD 住院患者的 D-二聚体 $> 1.245 \mu\text{g/ml}$,肺动脉与升主动脉直径比值 > 0.903 或肺动脉直径 $> 33.845 \text{ mm}$ 时,需行 CTPA 检查排查 PTE^[10]。国外研究认为 AECOPD 患者 D-二聚体的截断值应调整至 $0.95 \mu\text{g/ml}$,诊断 PTE 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.752 ± 0.040 (95% CI $0.672 \sim 0.831$),敏感度为 70%,特异度为 71%^[11]。本研究中 2 例患者 D-二聚体阴性,遗憾的是,这 2 例患者未进行复测,不能排除血标本及检测过程异常,且并未进一步排除获得性/先天性的纤溶缺陷可能。

此外,嗜酸性粒细胞阳性蛋白被认为可鉴别 AECOPD 是否合并 PTE^[12]。血常规中 MLPR $> 1.654\%$ 诊断 AECOPD 合并 PTE 具有较好的敏感性(100.0%,95% CI $79.6\% \sim 100.0\%$)及特异性(85.7%,95% CI $75.9\% \sim 92.6\%$)^[13],与本研究 12 例 AECOPD 合并 PTE 患者的阳性率相符(83.3%)。

临床评估高度怀疑 PTE 或 D-二聚体阳性患者建议行确诊检查(CTPA、核素肺通气/灌注显像、磁共振肺动脉造影、肺动脉造影)。CTPA 因具有较高的敏感性和特异性,且无创、便捷,是目前确诊 PTE 的首选方法。值得注意的是,不同研究中 PTE 在 AECOPD 患者中的发病率相差近 10 倍(3.3%~29.1%)^[4,14],这可能与各项研究中 AECOPD 患者的 CTPA 检查率相关。然而,有资料显示 COPD 患者中 CTPA 检查阴性患者比例(14.9%,26/175)明显高于阳性患者比例(5.4%,4/74),即 COPD 与 CTPA 诊断的 PTE 呈负相关^[15]。因此,有些专家认为在尚无高质量的循证学证据前,不应扩大 CTPA 在 AECOPD 患者中的应用。2017 年发表在《Lancet》上的一项前瞻性多中心队列研究结果显示,采用 YEARS 法(YEARS 项目结合预先设计截断值的 D-二聚体检查)对可疑急性 PTE 患者进行评估,较传统 Wells 法联合 D-二聚体固定截断值($0.5 \mu\text{g/ml}$)可安全排除 PTE,且大大降低 CTPA 的检查率(分别是 52% 和 66%)^[16]。综上,CTPA 在 AECOPD 患者中的启用不是简单的非题,而是基于医师的临床经验、患者的临床可能性评估,结合 D-二聚体等疑诊相关检查后的个体化选择。

PTE 的危险分层主要基于患者的血流动力学状态、心肌损伤标志物及右心室功能等指标综合评估。急性 PTE 一旦确诊,如无抗凝禁忌,推荐尽早启动抗凝治疗,标准疗程为 3 个月。对于血流动力学稳定的中低危 AECOPD 合并 PTE 患者,有研究者进行了低剂量尿激酶溶栓治疗的探索,结果显示较单纯抗凝组患者的安全性及有效性更高^[17]。急性高危患者(出现休克或低血压)如无溶栓禁忌,推荐溶栓治疗。预防是降低 PTE 发病率的关键环节,此项工作任重道远。AECOPD 住院患者卧床 > 3 天,如无出血风险,即可考虑药物预防的可能性。

PTE 并非少见病,过去 10 余年我国 PTE 诊治工作取得重

大进展,2018 年《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》的制定有力地促进我国 PTE 的诊断和防治规范化。但是,PTE 发病隐匿、临床症状不典型、无特异性分子标志物、诊断流程复杂、CTPA 检查未普及等,使我国临床医师仍然面临极大的挑战。临床可能性评估结合年龄校正截断值的 D-二聚体检查可更好地预测急性 PTE 可能,并将 CTPA 检查率控制在合理范围。未来还需更多大样本多中心的随机对照研究指导 AECOPD 合并 PTE 患者的特异性诊断及治疗。目前因 COPD 是呼吸科常见疾病,AECOPD 患者罹患 PTE 风险极高,临床医师应提高警惕,把握 CTPA 检查时机,及时介入预防干预。

参 考 文 献

- [1] 薛菲,周超,魏丽.呼吸内科肺血栓栓塞症 68 例临床分析[J].临床内科杂志,2018,35(2):125-126.
- [2] Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J, 2010, 35(6):1243-1248.
- [3] 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.
- [4] Akpinar EE, Hosgun D, Akpinar S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation[J]. J Bras Pneumol, 2014, 40(1):38-45.
- [5] Konstantinides SV. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45):3145-3146.
- [6] Stuijver DJF, Major 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.
- [7] van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, et al. The original and simplified wells rules and age-adjusted d-dimer testing to rule out pulmonary embolism: An individual patient data meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4):678-684.
- [8] Sohne M, Kruij MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, d-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(5):1042-1046.
- [9] van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells rule and d-dimer testing to rule out pulmonary embolism: A systematic review and individual-patient data meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(4):253-261.
- [10] 徐佩佩,陈玉玲.慢性阻塞性肺病急性加重伴肺栓塞的危险因素[J].临床肺科杂志,2017,22(8):1375-1379.
- [11] Akpinar EE, Hosgun D, Doganay B, et al. Should the cut-off value of d-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? [J]. J Thromb Dis, 2013, 5(4):430-434.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis[J]. Chest, 2009, 135(3):786-793.
- [15] Walen S, de Boer E, Edens MA, et al. Mandatory adherence to diagnostic protocol increases the yield of CTPA for pulmonary embolism [J]. Insights Imaging, 2016, 7(5):727-734.
- [16] van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the years study): A prospective, multicentre, cohort study [J]. Lancet, 2017, 390(10091):289-297.
- [17] Jing X, Zhang G, Zhang B, et al. Efficacy and safety of low-dose urokinase for the treatment of hemodynamically stable AECOPD patients with acute pulmonary thromboembolism [J]. Clin Respir J, 2018, 12(5):1882-1890.

(收稿日期:2019-04-08)

(本文编辑:周三凤)