

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.001

## D-二聚体与排除肺栓塞的 AECOPD 患者预后的相关性研究

王 艳<sup>1</sup>, 王 萌<sup>2</sup>, 侯冬梅<sup>3</sup>, 王 辉<sup>1</sup>, 沈 艳<sup>1</sup>, 王 霆<sup>1</sup>, 倪松石<sup>4</sup>, 张 霞<sup>1</sup>

(1. 南通大学附属医院急诊科, 江苏南通 226000; 2. 江苏省江阴市人民医院急诊科 214400; 3. 南通大学附属医院影像科, 江苏南通 226000; 4. 南通大学附属医院呼吸内科, 江苏南通 226000)

**[摘要]** **目的** 探讨血浆 D-二聚体水平对排除肺栓塞(PE)的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者预后的评估意义。**方法** 收集 2007~2011 年南通大学附属医院呼吸科及急诊内科学普通病区收治的 AECOPD 患者, 35 例血浆 D-二聚体阳性且 CT 血管造影排除 PE 及下肢深静脉血栓(DVT)患者作为试验组, 35 例血浆 D-二聚体阴性 AECOPD 患者作为对照组, 比较两组患者首次住院的住院时间、GOLD 分级、病死率及 4 年内再住院次数、ICU 入住次数、气管插管次数、再住院及院外死亡的差异。应用 ROC 曲线评价 D-二聚体的近期和远期预后评估能力。随访终点应用 *t* 检验对死亡组、存活组的 D-二聚体水平进行分析。**结果** 试验组与对照组 D-二聚体水平、住院时间、首次住院死亡人数、再住院次数、ICU 入住次数、插管次数、再住院及院外病死率、总病死率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间年龄、性别、GOLD 分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。D-二聚体大于 1 165  $\mu\text{g/L}$  预测首次住院期间病死率的灵敏度为 87.5%, 特异度为 80.6%。D-二聚体大于 865  $\mu\text{g/L}$  预测再住院及院外病死率的灵敏度为 78.9%, 特异度为 74.5%。两组患者随访期间生存曲线图显示随访期间, 两组患者生存时间及生存率差异均有统计学意义。死亡组 D-二聚体水平明显高于存活组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** D-二聚体水平是影响 AECOPD 近期及远期预后的独立危险因素。

**[关键词]** D-二聚体; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺栓塞; 预后**[中图分类号]** R563.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4609-03**Study on D-dimer and prognosis of AECOPD excluding pulmonary embolism**Wang Yan<sup>1</sup>, Wang Meng<sup>2</sup>, Hou Dongmei<sup>3</sup>, Wang Hui<sup>1</sup>, Shen Yan<sup>1</sup>, Wang Ting<sup>1</sup>, Ni Songshi<sup>4</sup>, Zhang Xia<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China;

2. Department of Emergency, Jiangyin Municipal People's Hospital, Jiangying, Jiangsu 214400, China;

3. Department of Respiration, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China;

4. Department of Radiological, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the evaluation significance of plasma D-dimer level for the prognosis in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) excluding pulmonary embolism(PE). **Methods** The patients with AECOPD were collected from the respiration department and emergency internal medicine department of the Affiliated Hospital of Nantong University during 2007—2011. Thirty-five AECOPD cases of D-dimer positive and excluding PE and lower extremity deep venous thrombus(DVT) by CT angiography served as the experimental group and 35 cases of D-dimer negative as the control group. The differences in the first time hospitalization duration, GOLD grade, mortality rate, re-hospitalization times within 4 years, times of admission to ICU, times of intracheal intubation, rehospitalization and outside-hospital mortality rate were compared between the two groups. The receiver operating characteristic(ROC)curve was applied to evaluate the short-term and long-term prognostic capacity of D-dimer. The *t* test at the follow up end point was used to analyze the D-dimer level in the death group and the survival group. **Results** The D-dimer level, length of hospital stay, death number of first time hospitalization, times of re-hospitalization, times of admission to ICU, times of intubation, re-hospitalization and outside-hospitalization mortality rate and total mortality rate had statistical differences between the experimental group and the control group( $P < 0.05$ ); but the differences in the age, gender and GOLD grade between the two groups had no statistical significance( $P > 0.05$ ). The sensitivity of D-dimer  $> 1\ 165\ \mu\text{g/L}$  for predicting the death number of the first time hospitalization was 87.5%, and the specificity was 80.6%. The sensitivity of D-dimer  $> 865\ \mu\text{g/L}$  for predicting the mortality rate of re-hospitalization and outside-hospital was 78.9%, and the specificity was 74.5%. The survival curve graph during the follow up period in the two groups revealed that the survival time and survival rate had statistical difference between the two groups. The D-dimer level in the death group was significantly higher than that in the survival group with statistical difference( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The D-dimer level is an independent risk factor affecting the short-term and long-term prognosis of AECOPD.

**[Key words]** D-dimer; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary embolism; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的常见病、多发病,其发病率、病死率逐年上升,据权威估计,该病至 2020 年可能成为全球第三大死因。COPD 病程特点为持续性气流受限并反复发作、进行性加重,急性加重期需住院治疗<sup>[1]</sup>。COPD 急性加重期反复发生直接影响住院率、病死率等

预后情况,临床方面尚缺乏能反映预后的简便、有效的检测指标<sup>[2-3]</sup>。研究表明,慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者存在全升高凝状态,可发生微血栓栓塞影响生存。血浆 D-二聚体作为纤维蛋白降解后的特异性产物对 AECOPD 患者预后评估有一定意义<sup>[4-5]</sup>。但对于已排除急性血栓栓塞症的

AECOPD 患者检测血浆 D-二聚体的意义,国内外鲜有报道。本研究就此方面进行探索,旨在发现影响 AECOPD 预后的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007~2011 年南通大学附属医院呼吸科及急诊内科普通病区收治的 35 例 AECOPD 患者作为试验组,测定血浆 D-二聚体阳性(截断值为 500  $\mu\text{g/L}$ )并行 CT 血管造影排除肺栓塞(pulmonary embolism, PE)及超声排除下肢深静脉血栓(DVT);选择同期 35 例 D-二聚体阴性 AECOPD 患者作为对照组。全部病例均符合 2006 年 COPD 全球防治管理战略(Gold)诊断标准<sup>[6]</sup>,有抗血小板、抗凝、其他系统器官原发性疾病及损害的患者(如急性冠状动脉综合征、心力衰竭、肺炎、肾功能不全、风湿免疫性疾病等)均被排除,长期应用家庭氧疗的患者亦被排除。

1.2 研究方法 所有患者皆住院治疗,观察两组患者的临床特点及生存情况,包括首次住院时间、GOLD 分级、D-二聚体水平、生存情况及随访 4 年内再住院、ICU 入住次数、气管插管次数、生存情况,随访期间死亡则视为随访终止,并将首次住院的生存情况定为近期预后,出院后随访 4 年内生存情况定为远期预后。4 年内通过电话、门诊随访、院内电子信息查看等方法了解研究对象病情变化。随访终点对死亡患者死亡原因进行简单调查分析。

1.3 血浆 D-二聚体测定 采集静脉血,由本院急诊检验室应用散射光比浊法检测 D-二聚体水平,所用试剂及仪器均购自 Siemens 公司,D-二聚体水平以国际公认的 500  $\mu\text{g/L}$  作为截断值。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)表示,采用秩和检验。计量资料比较采用  $t$  检验,若预期值小于 5,采用确切概率法。计数资料用百分率表示采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。AECOPD 患者采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)评价 D-二聚体分组的预后价值,并应用 Log Rank 检验比较两组的生存率。

2 结果

2.1 两组患者的基本特征对比 首次入院时,试验组患者 D-二聚体水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组患者住院时间、首次住院病死率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者年龄、性别、GOLD 分级差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在 4 年随访观察中,试验组患者再住院次数、ICU 住院次数、插管次数、病死率及总病死率大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );具体数据见表 1。

表 1 两组患者临床情况比较

项目	试验组(n=35)	对照组(n=35)	P
性别(女/男)	12/23	13/22	0.803
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	73.30 $\pm$ 7.80	72.23 $\pm$ 7.60	0.548
D-二聚体水平( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	1 494.14 $\pm$ 786.13	326.57 $\pm$ 100.85	0.000
首次住院时间( $\bar{x} \pm s$ ,d)	15.63 $\pm$ 3.47	13.80 $\pm$ 2.62	0.015
再住院次数( $\bar{x} \pm s$ ,次)	4.31 $\pm$ 3.3	2.63 $\pm$ 1.4	0.007
ICU 住院次数[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	1(0,3)	1(0,1)	0.030
气管插管次数[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	1(0,2)	0(0,1)	0.019
GOLD I/II[n(%)]	24(68.6)	26(74.3)	0.597
GOLD III/IV[n(%)]	11(31.4)	9(25.7)	
首次住院期间死亡[n(%)]	7(20.0)	1(2.6)	0.025
再住院及院外死亡[n(%)]	15(42.9)	4(11.4)	0.003
总死亡病例[n(%)]	22(62.9)	5(14.2)	0.000

2.2 预后能力的评价 D-二聚体大于 1 165  $\mu\text{g/L}$  预测首次住院期间病死率的灵敏度为 87.5%,特异度为 80.6%。D-二聚体大于 865  $\mu\text{g/L}$  预测再住院及院外病死率的灵敏度为 78.9%,特异度为 74.5%,见表 2 及图 1、2。

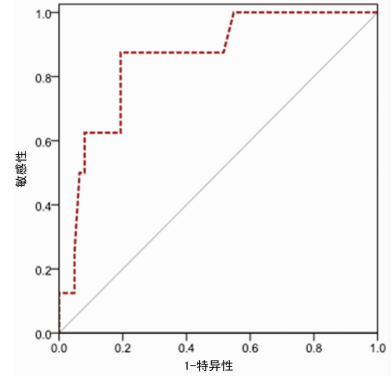


图 1 D-二聚体水平对于近期预后的预测能力

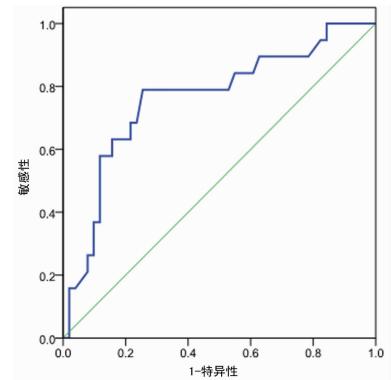


图 2 D-二聚体水平对于远期预后的预测能力

表 2 首次住院 D-二聚体水平对于病死率的预测价值

项目	首次住院期间病死率	再住院及院外病死率
D-二聚体水平界值( $\mu\text{g/L}$ )	1 165	865
AUC	0.855	0.762
95%CI	0.72~0.98	0.629~0.894
灵敏度	0.875	0.789
特异度	0.806	0.745
阳性似然比	4.5	3.1
阴性似然比	0.155	0.283

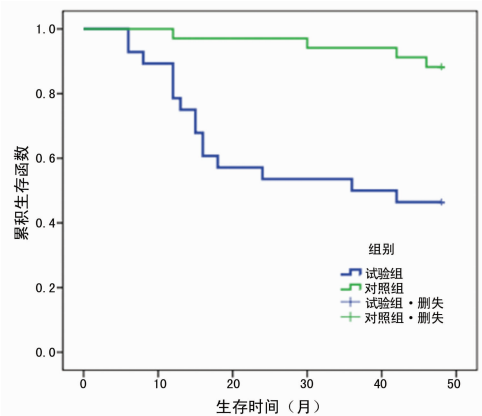


图 3 两组患者随访期间生存曲线

2.3 两组患者随访期间生存情况 试验组平均生存时间为

31 个月,而对照组为 46 个月,两组的生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3。

**2.4 存活组与死亡组 D-二聚体水平差异对比** 随访终点,两组患者存活者共 43 例(试验组 11 例,对照组 30 例),死亡者共 27 例(试验组 22 例,对照组 5 例),分别称为存活组、死亡组。死亡组 D-二聚体水平 $[(498.260 \pm 328.546) \mu\text{g/L}]$ 明显高于存活组 $[(1\ 566.670 \pm 914.587) \mu\text{g/L}]$ , $t$  检验显示两组的 D-二聚体水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 试验组与对照组死因对比** 随访终点,对试验组与对照组患者死亡原因进行调查,试验组死亡原因为肺部感染及呼吸衰竭(10 例)、心脏缺血及心力衰竭(7 例)、脑血管疾病(3 例)、其他(2 例),对照组死亡原因为肺部感染及呼吸衰竭(3 例)、心脏缺血及心力衰竭(1 例)、其他(1 例),具体见表 3。

表 3 两组患者死亡原因分析 $[n(\%)]$

死亡原因	试验组	对照组
肺部感染及呼吸衰竭	10(45.5)	3(60.0)
心脏缺血及心力衰竭	7(31.8)	1(20.0)
脑血管疾病	3(13.6)	0(0)
其他	2(9.1)	1(20.0)

### 3 讨 论

传统观点认为,AECOPD 患者 D-二聚体水平增高提示预后不良,原因与 COPD 具有高凝状态(hypercoagulable state, HCT)或血栓前状态(prethrombotic state, PTS)有关。也有研究提出,急性 VTE/PE 是 COPD 急性加重的潜在原因,也是重要的死亡原因<sup>[7-10]</sup>。Agkun 等<sup>[9]</sup>发现,COPD 患者 VTE 发病率高达 13.3%,而 Tillie-Leblond 等<sup>[10]</sup>统计 COPD 患者 PE 发病率达到 22%。本研究纳入样本时虽排除了急性 VTE/PE,但 AECOPD 的高凝状态或血栓前状态是客观存在的,在 AECOPD 病情变化过程中,仍有发生 VTE/PE 的可能。事实上,D-二聚体升高并不只见于 VTE/PE,亦常见于临床许多疾病,如肿瘤、白血病、慢性肝病、严重感染、创伤、近期手术、弥散性血管内凝血、妊娠、先兆子痫、运动、血管炎、镰刀细胞性贫血、心肌梗死、不稳定型心绞痛,也见于高龄、吸烟者及伴有高凝状态的稳定期 COPD 患者。很多研究显示,D-二聚体水平与肺炎的严重程度呈正相关,是炎症加重的重要指标,D-二聚体水平升高使炎症相关的病死率增加<sup>[11-12]</sup>。众所周知,细菌和病毒感染在 COPD 的发病机制中起主要作用,AECOPD 患者 D-二聚体升高代表炎症加重,相关病死率增加<sup>[12]</sup>。随着研究的深入,人们越来越认识到,缺血性心脏病及心脏并发症也是 AECOPD 患者死亡的主要因素。研究显示,COPD 患者炎症反应引起血管内皮功能障碍促进动脉粥样硬化斑块炎症升级,导致冠状动脉血管进一步狭窄、硬化斑块破裂及随后的心肌缺血事件,D-二聚体升高对 AECOPD 患者心血管事件和死亡发生有提示意义<sup>[13-14]</sup>。

本研究发现,对于排除急性 VTE/PE 的 AECOPD 患者,D-二聚体对其近、远期预后都有明显的提示意义,D-二聚体升高者首次住院时间、再次住院次数、ICU 住院次数、插管次数、首次住院期间死亡、再住院及院外死亡都明显增高。

为了进一步明确 D-二聚体对 AECOPD 近期及远期预后的预测能力,笔者绘制了 ROC 曲线,结果显示 D-二聚体大于  $1\ 165 \mu\text{g/L}$ ,曲线下面积 0.855,预测首次住院期病死率的灵敏度为 87.5%,特异度为 80.6%,阳性似然比为 4.5。D-二聚体大于  $865 \mu\text{g/L}$ ,曲线下面积 0.762,预测再住院及院外死亡的

灵敏度为 78.9%,特异度为 74.5%,阳性似然比为 3.1。有回顾性研究显示,D-二聚体大于  $1\ 520 \mu\text{g/L}$  对排除急性 VTE/PE 的 AECOPD 患者当时住院死亡有预测能力,曲线下面积为 0.862,灵敏度为 100%,特异度为 63.3%,对远期死亡也有预测能力,曲线下面积为 0.671,灵敏度为 65.3%,特异度为 68.7%<sup>[15]</sup>。两篇研究都显示 D-二聚体有独立评估 AECOPD 近期及远期预后的能力,但所得出的截断值有一定差别,究其原因,与两篇研究方法不同(前瞻性与回顾性)、样本量差异等因素有关。同时,两组患者随访期间生存曲线图也显示两组患者生存情况差异有统计学意义,D-二聚体对此类患者的预后具有独立评估能力。而且,在本研究随访终点,笔者对存活组和死亡组进行 D-二聚体水平的统计分析,发现死亡组 D-二聚体水平显著高于存活组,这与目前研究相符<sup>[1,5,7-8]</sup>,也证明了 D-二聚体对 AECOPD 预后的预测意义。结合 D-二聚体的临床意义及 AECOPD 缺氧、炎症活动、酸中毒的特殊病理生理变化,参考目前研究,笔者以为,对于这些排除急性 VTE/PE 的 AECOPD 患者的死亡,原位微血栓形成是不可忽略的因素,但原位微血栓形成临床不易诊断,很多是尸检发现,而对于冠心病患者,动脉粥样硬化斑块更易破裂、血管堵塞也是重要因素。因此,目前临床上已建议对于这类患者进行血栓风险评估及预防性抗凝治疗。另外,笔者还对死亡组死因进行了简单分析,发现肺部因素、心脏因素是 AECOPD 的主要死因,由于例数有限,未再进行深入分析。

综上所述,D-二聚体对 AECOPD 近、远期预后皆有预测价值,D-二聚体可作为反映 AECOPD 患者预后的独立指标,在发病早期即用来评估病情。本研究虽然是前瞻性研究,但样本量有限,未来笔者计划扩大样本量,延长随访时间,对于再次入院的患者,进行更详细的资料跟踪,希望更科学、更精确地定位 D-二聚体在 AECOPD 早期病情评估中的地位。

### 参考文献

- [1] Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD[J]. Chest, 2003, 124(2): 459-67.
- [2] Karadag F, Karul AB, Cildag O, et al. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD[J]. Lung, 2008, 186(6): 403-409.
- [3] Snell N, Newbold P. The clinical utility of biomarkers in asthma and COPD[J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8(3): 222-235.
- [4] 潘磊, 杨渝浩, 董德琼, 等. 血管细胞黏附分子-1 在检测慢性阻塞性肺疾病中的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(4): 291-293.
- [5] Akpinar EE, Hosgun D, Akpinar S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation[J]. J Bras Pneumol, 2014, 40(1): 38-45.
- [6] 何权瀛, 陈琳. 2006 版 gold 评价及 copd 诊疗进展: 2006 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议评价[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(16): 1235-1237.
- [7] Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Intern Med, 2002, 41(3): 181-185.
- [8] 胡晓芸, 李毅, 杜永成, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期血栓前状态及抗凝干预效果[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(9): 519-522.

氧造成的运动神经元损伤降至最低。本实验结果证实 H/R 损伤后 eIF2 $\alpha$  的磷酸化水平升高以减少未折叠蛋白及错误蛋白的合成, ApoJ 高表达后 eIF2 $\alpha$  的磷酸化水平进一步升高使此保护作用增强, 提示 ApoJ 是通过 PERK/ eIF2 $\alpha$  通路来减轻心肌细胞内质网应激反应。

Salubrinal 是一种由细胞合成的, 诱导 eIF2 $\alpha$  磷酸化和抑制其去磷酸化的选择性抑制物, 能通过抑制 eIF-2 $\alpha$  去磷酸化和 JNK 磷酸化, 减轻 ERS 和细胞凋亡。Mn(III)TBAP 是 SOD 的类似物、ROS 的清道夫, 可通过减少 ROS 而减轻内质网应激。本研究发现, H/R 损伤导致 LDH 漏出量和 caspase-3/7 活性明显升高, ApoJ 高表达、Mn(III)TBAP、Salubrinal 可显著降低心肌细胞 LDH 的漏出量和 caspase-3/7 活性。表明抑制 H/R 损伤诱导的氧化应激和内质网应激可减轻细胞损伤和凋亡。以上这些结果为 ApoJ 减轻 H/R 损伤诱导的心肌损伤提供了直接证据。

综上所述, ApoJ 通过抗氧化应激和抗内质网应激减轻 H/R 引起的心肌细胞损伤。

### 参考文献

[1] Wilson MR, Easterbrook SB. Clusterin is a secreted mammalian chaperone[J]. Trends Biochem Sci, 2000, 25(3): 95-98.

[2] Jeong S, Ledee DR, Gordon GM, et al. Interaction of clusterin and matrix metalloproteinase-9 and its implication for epithelial homeostasis and inflammation[J]. Am J Pathol, 2012, 180(5): 2028-2039.

[3] Chaiwatanasirikul KA, Sala A. The tumour-suppressive function of CLU is explained by its localisation and interaction with HSP60[J]. Cell Death Dis, 2011, 2(4): e219.

[4] Li Y, Sagar MB, Wassler M, et al. Apolipoprotein-J prevention of fetal cardiac myoblast apoptosis induced by ethanol[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(1): 157-161.

[5] Jun HO, Kim DH, Lee SW, et al. Clusterin protects H9c2 cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis via Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway[J]. Exp Mol Med, 2011, 43(1): 53-61.

[6] Ma Y, Kong L, Nan K, et al. Apolipoprotein-J prevents angiotensin II-induced apoptosis in neonatal rat ventricular cells[J]. Lipids Health Dis, 2015(14): 114.

[7] 庞勇军, 孙莉, 谢文娟, 等. 新生大鼠心肌细胞分离、纯化及培养方法的改进[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 4(4): 520-523.

[8] Ji L, Fu F, Zhang L, et al. Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrative stress[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(4): E871-E880.

[9] Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70(2): 181-190.

[10] Schröder M, Sutcliffe L. Consequences of stress in the secretory pathway: The ER stress response and its role in the metabolic syndrome[J]. Methods in Molecular Biology, 2010, 648: 43-62.

[11] Groenendyk J, Sreenivasaiah PK, Kim do H, et al. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart[J]. Circ Res, 2010, 107(10): 1185-1197.

[12] Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M, et al. C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 1124-1132.

[13] Ron D, Walter P. Signal interaction in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(7): 519-529.

[14] Higa A, Chevet E. Redox signaling loops in the unfolded protein response[J]. Cell Signal, 2012, 24(8): 1548-1555.

[15] Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(2): 89-102.

[16] Belaidi E, Decorps J, Augeul L, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to heart protection induced by cyclophilin D inhibition[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(4): 363.

[17] Zhu Y, Fenik P, Zhan G, et al. Eif-2 $\alpha$  protects brainstem motoneurons in a murine model of sleep apnea[J]. J Neurosci, 2008, 28(9): 2168-2178.

(收稿日期: 2016-05-18 修回日期: 2016-07-13)

(上接第 4611 页)

[9] Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism; Respiration 2006; 73: 428-33[J]. Respirat Med, 2006, 2(3): 103.

[10] 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.

[11] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. Chest, 2004, 126(4): 1087-1092.

[12] 阎昱升, 胡成平. 重症肺炎患者的机械通气脱机的影响因

素[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(1): 107-111.

[13] Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, et al. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2008, 3(1): 89-96.

[14] Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. Respiration, 2008, 75(2): 145-154.

[15] Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. American J Med Sci, 2015, 349(1): 29-35.

(收稿日期: 2016-02-19 修回日期: 2016-06-07)