

· 综述 ·

肺血栓栓塞症延迟诊断相关因素概述

孔颖颖, 兰学立*, 陈济超

(航天中心医院呼吸科, 北京 100049)

【摘要】 肺血栓栓塞症(PTE)发病率和病死率较高,早期诊断和治疗是改善其预后的关键,但PTE临床表现多样化,缺乏特异性,导致漏诊、误诊情况严重。本文从患者、临床医师、医院三个层面对PTE延迟诊断的发生及原因做一梳理,重点阐述PTE与易混淆疾病(冠心病、肺炎、慢性阻塞性肺疾病)的鉴别思路,以期提高PTE早期诊断率。

【关键词】 肺栓塞;延迟诊断;误诊;漏诊

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.10.173

Related factors for delayed diagnosis of pulmonary thromboembolism

KONG Ying-Ying, LAN Xue-Li*, CHEN Ji-Chao

(Department of Respiratory Diseases, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China)

【Abstract】 Since the incidence and mortality of pulmonary thromboembolism (PTE) are quite high, early diagnosis and treatment become the key to improve the prognosis. However, the diversity and lack of specificity in its clinical manifestations lead to serious misdiagnosis and missed diagnosis. This article sums up and sorts out the occurrence and causes of delayed diagnosis of PTE based on 3 levels, patients, clinicians and hospitals, and focuses on the differential thinking between PTE and confusing diseases (coronary heart disease, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease) in order to improve the early diagnosis rate of PTE.

【Key words】 pulmonary embolism; delayed diagnosis; misdiagnosis; missed diagnosis

Corresponding author: LAN Xue-Li, E-mail: xueli_lan@126.com

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是以各种栓子阻塞肺动脉系统为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞和空气栓塞等。PTE为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。PTE发病率及病死率高,指南推荐PTE诊断流程从临床可能性开始,但前提是医师已考虑到PTE。由于PTE临床表现缺乏特异性,误诊率和漏诊率高达80%^[1]。国外报道16%的PTE患者起病10d以上才被诊断^[2],而国内的报道称46%的患者起病7d以上才被诊断^[3]。研究认为高龄和症状不典型是PTE延迟诊断的主因^[4],考虑老年人多合并心肺基础病,且PTE的症状体征常与心肺疾病混淆或并存,因此不易被识别。本文主要从患者延误、临床医师漏诊、医院延误三方面对可能引起PTE延迟诊断的因素作一综述,以期为临床及早识别PTE提供理论参考。

1 患者诊断延迟

Bulbul等^[5]研究显示31.6%的PTE患者在症状出现24h内就诊,30.4%的患者于症状出现1周后就诊,通过分析发现就诊时间与疾病严重程度明显相关,症状轻者就诊延迟时间增加,症状重者就诊积极,延迟时间较短或未延迟。Walen等^[6]通过调查发现PTE患者诊断延迟时间为(4.2±9.9)d,其早期就诊的主因为胸痛,患者认为胸痛是较危险的心血管疾病而选择及早就医,但因认为呼吸困难、发热、咳嗽等属于轻度症状而忽视就诊导致了诊断延迟。除症状外,患者社会人口学特征(年龄、性别、受教育水平、医疗保险形式、种族、宗教信仰等)也与诊断延迟相关。Aydogdu等^[7]发现单身、独居、养老院、女性、患阿尔兹海默病、教育水平低等PTE患者其延迟诊断的时间较长。总之,PTE患者诊断延迟原因不仅复杂而且很难控制,应加强关于PTE的大众科普教育。

2 临床医师漏诊

2.1 危险因素评价不充分

临床医师对肿瘤、手术或创伤、制动、口服避孕药等 PTE 常见危险因素警惕性高,可早期诊断 PTE。而复发性 PTE 多有难以识别的危险因素,如遗传性因素(生理性抗凝物质缺陷)和获得性因素(抗磷脂抗体综合征)等^[8]。因此,对 PTE 患者进行初始治疗缓解后,应追溯危险因素,评估复发风险。

2.2 症状缺乏特异性

PTE 常见的临床表现有呼吸困难及气促、胸膜炎性胸痛、烦躁不安、咯血、心悸等,这些症状的出现有助于早期识别 PTE^[9],但 PTE 也可有下列医师警惕性不高症状的首发表现^[10]。

2.2.1 发热 欧洲指南表明 PTE 患者发热率为 10%^[11],而我国 PTE 诊治与预防指南^[12]提供的数据为 24%~43%,且患者多为低热,只有少数个案报道^[13]提出 PTE 可出现高热。PTE 出现发热的机制有两个,一是出血性肺不张和肺梗死后,出血坏死物质引起的吸收热,此为主要原因;二是组织损伤后内源性炎性因子参与了急性炎症反应^[14]。因此,临床上遇到低热但无明显感染症状的患者需警惕 PTE。

2.2.2 咳嗽 咳嗽是导致 PTE 延迟诊断的重要原因之一^[15]。目前鲜有 PTE 引起慢性咳嗽机制的相关报道,可能原因为栓塞部位的肺血流量减少后肺泡死腔样通气增大,导致局部肺组织低氧等因素引起了局部肺毛细血管通透性增加、间质和肺泡内液体渗出增多,刺激了肺毛细血管旁感受器(J感受器),从而引起咳嗽。对于慢性咳嗽患者,如伴有不能解释的胸闷症状(尤以活动后明显)并除外可引起胸闷的常见疾病如冠心病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、咳嗽变异性哮喘等时,需警惕 PTE 可能^[16]。

2.2.3 晕厥 既往报道称 PTE 伴发晕厥的发生率为 7%~15%^[17],但最新一项多中心临床前瞻性研究^[18]结果引起全球卫生界广泛关注,也使得晕厥诊治指南进一步提高了对 PTE 的预警程度。该研究显示,在首次晕厥入院的患者中,PTE 的发生率竟高达 17.3%,其中有接近 1/4 的 PTE 患者除了晕厥,没有其他任何一项临床表现使医师怀疑是 PTE。该研究认为既往报道低估了 PTE 的发生率,原因是临床医师只对其认为可能的 PTE 患者采取进一步影像学检查加以确认。该研究采用 Wells 评分联合

D-二聚体阴性分析除外 PTE 患者后,使剩余患者均行肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)或肺通气灌注显像进一步确诊,结果显示 PTE 诊断率提高,因医师主观判断引起的漏诊率减少。尽管如此,该研究仍存在较多疑问:在 PTE 引起晕厥的患者中,有约 50%的患者是因主肺动脉血栓负荷多或双肺灌注缺损>25%引起的血流阻塞严重,从而使心输出量下降导致的晕厥;还有部分患者是因过度换气引起的低碳酸血症以及其他因素(通气/血流比例失调,肺弥散功能受损等)引起的低氧血症等造成的晕厥。但是,仍有 40%的患者血栓负荷并不大却依然产生晕厥,该研究者猜测较小的血栓引起晕厥的机制可能是血栓从静脉系统脱落进入肺循环,流经心脏时引起了心律失常、心肌收缩抑制和迷走神经反射^[19]。文章发表后,有学者质疑该研究高估了 PTE 中晕厥的发生率^[20]。首先,CTPA 发现亚段以下 PTE,但亚段以下的血栓与此次晕厥的相关性尚不可知,可能为假阳性;其次,纳入的观察对象仅仅是因首次晕厥收治入院的患者,还有许多患者可能晕厥后未收入院,因此 PTE 的准确发病率可能不准确。后期更大规模的多中心临床研究^[19]发现 PTE 中晕厥发生率低于 1.4%,研究者认为无需对所有晕厥患者行 PTE 相关检查,当晕厥病因不明时,可基于其他一些临床表现和(或)病史特征进行鉴别诊断。

2.2.4 意识状态改变 PTE 延迟诊断的患者中有 30%存在意识状态改变,包括癫痫、智力下降、失语等,与 PTE 及时就诊患者比较,其意识状态改变发生率增加 3 倍^[21],提示老年患者如突发意识状态改变,需考虑 PTE 可能。

2.3 辅助检查缺乏特异性

(1)D-二聚体无特异性,其在没有纤溶激活的情况下可在 24 h 内迅速下降^[22],如患者不及时就诊,1~3 周后 D-二聚体可恢复较低水平。因此,对“肺栓塞待排”的 D-二聚体阴性患者,具有气促、B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)升高、Wells 临床评估>4 分的临床表现时应警惕 PTE。(2)CTPA 也可能漏诊。有研究^[23]将肺动脉内栓子的 CTPA 表现分为三型,即中心性充盈缺损、偏心性或附壁性充盈缺损、完全性充盈缺损。前两者血栓周围均有高密度的对比剂存在,对比剂和低密度的血栓之间形成明显的黑白对比,使读片过程中漏诊率降低。而完全性充盈缺损血栓由于栓子完全阻塞了血管腔,血管腔内没有对比剂充盈,使得该类血栓在外周小的肺动脉内出现时容易漏诊,其中与扫描

层面平行的小动脉最易漏诊。因此,临床及影像科医师需警惕完全性充盈缺损血栓。

2.4 易混淆疾病

当PTE与心肺基础疾病并存时,因症状重叠,加上医师因习惯性思维易将PTE相关症状当作原发病症状,常导致PTE诊断延迟^[24]。

2.4.1 冠心病和心力衰竭 (1)我国PTE误诊疾病中,冠心病居首位^[25]。区别在于冠心病表现为劳力性心绞痛、无颈静脉怒张;而PTE发生时肺动脉高压及肺-冠状动脉反射可导致心肌缺血,多表现为呼吸困难,胸膜痛,可伴颈静脉怒张等右心功能不全。冠心病心电图多以左心缺血性改变为主,而PTE心电图常见是QRS电轴右偏,顺钟向转位, $V_1 \sim V_4$ 导联及II、III、aVF导联T波倒置,个别出现 $V_1 \sim V_6$ 导联T波倒置,完全或不完全性右束支传导阻滞,新出现的 $S1 > 0.15$ mV,存在SI、QIII、TIII或QIII TIII中的一种或多种表现,P波高尖^[26]。有时PTE心电图改变不典型,仅有 $V_1 \sim V_{3R-5R}$ S波顿挫,轻症患者以窦性心动过速最常见。除此之外,PTE患者心肌酶可升高,但呈现非急性心肌梗死典型酶学改变。且PTE超声心动图表现为肺动脉压增高,右心室压力负荷过重。(2)存在心力衰竭病史的非大面积PTE患者易诊断延迟^[27],鉴别点在于心力衰竭多有憋气,胸痛较少,而PTE胸痛多见。体征上,心力衰竭多为血压升高,而PTE更倾向于血压正常或偏低。如纠正心力衰竭治疗后症状无好转,或出现严重的低氧血症,需警惕PTE。

2.4.2 肺炎 肺炎为影响PTE诊断延迟的第2位疾病^[25]。肺炎与PTE的鉴别如下。(1)症状。PTE以呼吸困难和(或)胸膜性疼痛为主,而肺炎以发热、寒战和(或)咳嗽为主^[28]。PTE胸痛、晕厥发生率更高,咳嗽发生率相对较低^[29]。(2)实验室检查。其一,血栓形成可迅速启动肺动脉的血管炎症及肺间质炎症反应,使PTE患者C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平显著升高^[30]。Ates等^[31]认为PTE与肺炎患者CRP水平均升高,但差异不明显,而Soderberg等^[28]认为PTE与肺炎CRP水平有明显差异(79和257 mg/L)。尽管如此,CRP明显升高并不能排除PTE可能。其二,PTE肺梗死继发炎症细胞释放的降钙素原(procalcitonin, PCT)水平不会因抗凝治疗改变,而肺炎PCT水平会显著升高^[31],且抗感染治疗后PCT水平会下降^[32],因此通过PCT动态变化可鉴别二者。其三,PTE患者D-二聚体水平高于肺炎^[33],但目前尚无准确的临界值来区分二者。当D-二聚体明显升高而无明显

感染征象时应考虑PTE可能。其四,PTE与肺炎均可伴动脉氧分压(partial pressure of artery oxygen, PaO_2)降低。若患者 PaO_2 明显降低而与X线胸片等影像学变化不匹配时,应高度怀疑PTE。(3)影像学。PTE与肺炎CT均可见肺内片状阴影及合并胸腔积液,但典型PTE患者为楔形影,下肺多于上肺,右侧多于左侧,胸腔积液者单侧多于双侧,量少;而肺炎患者影像学形态及胸腔积液分布多样。总之,CTPA对PTE诊断具有很高的临床价值,但在无法完成CTPA的情况下,应仔细询问病史,结合相关危险因素,分析患者呼吸困难严重程度,检测血气分析是否与肺部阴影面积匹配,并根据D-二聚体、CRP、PCT水平进行综合分析,从而正确识别肺炎与PTE。

2.4.3 COPD COPD急性加重患者中PTE发生率为16.1%^[34],二者鉴别如下。(1)血气分析。COPD表现为缺氧或不伴二氧化碳潴留,合并PTE时会因V/Q失调导致低氧血症,且因过度通气会发生低碳酸血症。有研究发现, PaO_2 从基线水平下降 >22 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)是预测PTE发生的重要因子^[35],在原二氧化碳水平升高的基础上出现二氧化碳分压降低 ≥ 5 mmHg提示PTE发生^[36]。(2)症状。COPD患者出现不明原因呼吸困难加重、无呼吸系统感染征象是COPD合并PTE的主要临床特点^[37]。对于COPD急性加重者,如年龄 ≥ 70 岁、卧床 ≥ 3 d、有深静脉血栓或既往卒中发作史、存在肺炎、肺源性心脏病、动脉栓塞、心房颤动、下肢水肿、BNP升高超过1200 pg/ml或D-二聚体 ≥ 2000 mg/L时,应排除伴发PTE^[38]。

3 医院因素

Aydogdu等^[7]首次提出医院相关PTE诊断延迟时间为(0.7 \pm 0.9) d,原因为CTPA、核素肺灌注/通气显像在节假日及非工作时间未能及时完成。Walen等^[6]按医疗地点研究PTE诊断延迟发现,初级保健机构延迟(3.9 \pm 20.1) d,二级卫生保健机构仅延迟(0.5 \pm 1.4) d,前者中26%的PTE患者被延迟诊断^[39]。在我国,基层医疗单位所接诊的患者远远超过三级医疗机构,因此亟需提高基层医师对PTE的诊断水平。

综上所述,PTE延迟诊断较为普遍,尤其在老年、症状不典型或合并心肺基础疾病的患者中,临床医师更加应该综合考虑其危险因素、临床症状、体征,以及辅助检查等多方面因素,避免PTE延迟诊断的发生。

【参考文献】

- [1] Coleman CI, Brunault RD, Saulsbury WJ. Association between weekend admission and in-hospital mortality for pulmonary embolism: an observational study and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 194(1): 72-74. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.098.
- [2] Ageno W, Agnelli G, Imberti D, *et al.* Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: results from the MASTER registry[J]. *Thromb Res*, 2008, 121(6): 751-756. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.08.009.
- [3] Wang Y, Yang Y, Wang C, *et al.* Delay in thrombolysis of massive and submassive pulmonary embolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 381-386. DOI: 10.1177/1076029610368671.
- [4] Smith SB, Geske JB, Morgenthaler TI. Risk factors associated with delayed diagnosis of acute pulmonary embolism[J]. *J Emerg Med*, 2012, 42(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.06.004.
- [5] Bulbul Y, Ozsu S, Kosucu P, *et al.* Time delay between onset of symptoms and diagnosis in pulmonary thromboembolism [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 36-41. DOI: 10.1159/000167409.
- [6] Walen S, Damoiseaux RA, Uil SM, *et al.* Diagnostic delay of pulmonary embolism in primary and secondary care: a retrospective cohort study[J]. *Br J Gen Pract*, 2016, 66(647): e444-e450. DOI: 10.3399/bjgp16X685201.
- [7] Aydogdu M, Dogan NO, Sinanoglu NT, *et al.* Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(4): 402-409. DOI: 10.1177/1076029612440164.
- [8] Berghaus TM, Scheidt WV, Schwaiblmair M, *et al.* Time between first symptoms and diagnosis in patients with acute pulmonary embolism: are patients with recurrent episodes diagnosed earlier? [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(2): 117-119. DOI: 10.1007/s00392-010-0217-8.
- [9] Céline G, Benoit C, Vincent L, *et al.* Determinants and prognostic implication of diagnostic delay in patients with a first episode of pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2018, 171: 190-198. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.015.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.08.037.
- [11] Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(45): 3145-3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu393.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007. Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Diseases Group of Chinese Thoracic Society. Guideline for diagnosis, management and prevention of pulmonary embolism [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [13] 韩振军, 曹珍珍, 刘振, 等. 以高热为主要表现的肺血栓栓塞症一例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(8): 655-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.08.019. Han ZJ, Cao ZZ, Liu Z, *et al.* One case of pulmonary embolism with fever as main manifestation [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41(8): 655-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.08.019.
- [14] Falconnet C. Fever after a pulmonary embolism Dressler-like syndrome[J]. *Eur Geriatr Med*, 2010, 1(1): 29-31. DOI: 10.1016/j.eurger.2010.01.005.
- [15] Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Gimenez A, *et al.* Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(12): 1646-1650. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.08.037.
- [16] 吴挺挺, 陈磊, 虞亦鸣, 等. 以咳嗽为主要表现的肺栓塞一例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(8): 629-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.018. Wu TT, Chen L, Yu YM, *et al.* One case of pulmonary embolism with cough as main manifestation [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(8): 629-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.018.
- [17] Xia P, Gong XY, Wang J. Syncope induced by acute pulmonary embolism in aged patients: a report of four cases [J]. *Intern Med*, 2012, 51(18): 2631-2633. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.8137.
- [18] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1524-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa1602172.
- [19] Altunsoy B, Erboy F, Tanriverdi H, *et al.* Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 27(12): 1023-1028. DOI: 10.2147/TCRM.S105722.
- [20] Verma AA, Masoom H, Rawal S, *et al.* Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients hospitalized with syncope: a multicenter cross-sectional study in Toronto, Ontario, Canada [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(7): 1046-1048. DOI: 10.1001/jamainternmed.
- [21] Kline JA, Jackeline Hernandez-Nino J, Jones AE, *et al.* Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism [J]. *Acad Emerg Med*, 2007, 14(7): 592-598. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2007.tb01841.x.
- [22] Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, *et al.* Triggers of hospitalization for venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2092-2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.
- [23] 朱力, 王建国, 刘敏, 等. 急性肺栓塞患者的血栓分布特征分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(11): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.011. Zhu L, Wang JG, Liu M, *et al.* Anatomic distribution of embolus

- at CT pulmonary angiography in patients suspected acute pulmonary embolism[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35(11): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.011.
- [24] Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, *et al.* The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2011, 29(1): 1-32. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.07.005.
- [25] 肺栓塞诊治多中心协作研究组. 中国不同级别医院肺栓塞诊治状况的调查研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(9): 903-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.09.002. Multicenter collaborative study group on diagnosis and treatment of pulmonary embolism. The survey of the epidemiology of pulmonary embolism in hospitals of different medical levels in China[J]. *Chin J Emerg Med*, 2009, 18(9): 903-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.09.002.
- [26] Wang F, Kang JQ, Chen SY, *et al.* Acute pulmonary embolism with electrocardiographic changes mimicking acute coronary syndrome; a case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11038-11042.
- [27] Alonso-Martínez JL, Sánchez FJ, Echezarreta MA. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(4): 278-282. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.04.005.
- [28] Soderberg M, Hedström U, Sjunnesson M, *et al.* Initial symptoms in pulmonary embolism differ from those in pneumonia; a retrospective study during seven years[J]. *Eur J Emerg Med*, 2006, 13(4): 225-229. DOI: 10.1097/01.mej.0000217980.69459.80.
- [29] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, *et al.* Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Thorax*, 2007, 62(2): 121-125. DOI: 10.1136/thx.2006.065557.
- [30] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 370-372. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.162545.
- [31] Ates H, Ates I, Bozkurt B, *et al.* What is the most reliable marker in the differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia? [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(3): 252-258. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000391.
- [32] Koktiirk N, Kanbay A, Bukan N, *et al.* The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(5): 519-525. DOI: 10.1177/1076029610375425.
- [33] Paparoupa M, Spineli L, Framke T, *et al.* Pulmonary embolism in pneumonia: still a diagnostic challenge? Results of a case-control study in 100 patients[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 8682506. DOI: 10.1155/2016/8682506.
- [34] Aleva FE, Voets LW, 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. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.034.
- [35] Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, *et al.* Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations[J]. *Rev Mal Respir*, 2002, 19(4): 415-423.
- [36] 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. DOI: 10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005.
- [37] 林英翔. 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的问题值得关注[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 253-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.006. Lin YX. The problem of pulmonary embolism combined with chronic obstructive pulmonary disease deserves concern[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2013, 36(4): 253-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.006.
- [38] 李有霞, 郑则广, 刘妮, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴肺动脉栓塞的危险因素分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 298-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.010. Li YX, Zheng ZG, Liu N, *et al.* Risk factors for pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39(4): 298-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.010.
- [39] Hendriksen JM, Koster-Van Ree M, Morgenstern MJ, *et al.* Clinical characteristics associated with diagnostic delay of pulmonary embolism in primary care: a retrospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e012789. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012789.

(编辑: 张美)