

老年社区获得性肺炎合并静脉血栓栓塞症的研究进展*

汪薇 原源 田巍**

首都医科大学附属北京积水潭医院老年医学科, 北京 100035

[摘要] 随着全球人口老龄化的加剧, 老年相关疾病的防治成为了医学研究的重要领域。社区获得性肺炎 (CAP) 作为老年人常见且严重的呼吸道感染, 其在老年人群中的发病率及并发症风险尤为突出。静脉血栓栓塞症 (VTE), 包括深静脉血栓 (DVT) 和肺栓塞 (PE), 是肺炎常见的并发症之一, 极大地增加了老年 CAP 患者的治疗难度和死亡风险。本文旨在系统回顾近年来老年 CAP 合并 VTE 研究进展, 包括流行病学特征、危险因素、实验室指标、影像学特征及预测模型的最新发展, 以为临床实践提供指导。

[关键词] 社区获得性肺炎, 静脉血栓栓塞症, 深静脉血栓, 肺栓塞

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.018

Current insights into venous thromboembolism in elderly patients with community-acquired pneumonia

Wang Wei, YuanYuan, Tian Wei**

Department of Geriatrics, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035

** Corresponding author: Tian Wei, email: twtdd@163.com

[Abstract] With the intensification of global population aging, the prevention and management of age-related diseases have emerged as critical priorities in medical research. Community-acquired pneumonia (CAP), a prevalent and severe respiratory infection, poses significant challenges among the elderly, characterized by heightened incidence rates and an increased likelihood of complications. Venous thromboembolism (VTE), encompassing deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a frequent and grave complications of pneumonia, that exacerbates the complexity of treatment and elevates mortality risk in elderly patients with CAP. This review aims to synthesize recent advancements in the understanding of CAP coexisting with VTE in older patients. It explores the epidemiological trends, risk factors, laboratory biomarkers, imaging characteristics and the latest development in predictive models, providing valuable insights to inform and enhance clinical practice.

[Key words] Community-acquired pneumonia; Venous thromboembolism; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism

老年社区获得性肺炎 (Community-acquired pneumonia, CAP) 指年龄 ≥ 65 岁人群发生的医院外感染性肺炎, 是我国老年人的主要疾病之一, 特别是在高龄 (80 岁以上) 老年人群中达到峰值^[1]。老年 CAP 患者各器官功能逐渐退化, 且因为感染、卧床、多种基础疾病并存, 下肢静脉血栓和肺动脉血栓的发生并不少见。静脉血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE) 是老年 CAP 常见并发症, 常导致 CAP 治疗失败, 增加病死率。

VTE 的发病率同样存在年龄相关性, 在年龄 < 50 岁的人群中的年增长率 $< 1\%$, 而在年龄 > 80 岁的人群中的年增长率达到 $6\% \sim 8\%$ ^[2]。老年人 VTE 的 30 天和五年死亡率较高, 结合尸检数据后, 老年人 VTE 的死亡率更高, 死因大多为肺栓塞 (Pulmonary embolism, PE)。老年人 PE 的临床表

现多样化, 典型症状和体征较少见, 通常高龄 PE 患者具有实验室化验结果较差、临床症状及体征不典型、病死率高、合并基础疾病多等特点^[3]。老年 CAP 临床表现同样并不典型, 特别是高龄 CAP 老人常出现肺外不典型症状, 且易出现隐匿性呼吸衰竭。老年 CAP 合并 PE 时死亡率明显增加, 易出现漏诊或误诊。本文就老年 CAP 合并 VTE 的研究进展作一综述。

1 流行病学与危险因素

老年 CAP 患者合并 VTE 的风险显著高于普通人群, 老年 CAP 患者伴发 PE 的总发病率为 16.8% , 病死率为 7.4% , 高于不伴发 PE 的患者 (病死率 1.1%)^[4]。老年 CAP 合并心脏病或风湿免疫系统疾病人群属于高危患者, 有呼吸困难表现或发现动脉血 pH 值升高、动脉血二氧化碳分压

收稿日期: 2024-07-02 修回日期: 2024-08-20 录用日期: 2024-08-26

* 北京市中医药科技发展项目 (BJZYB-2023-34)

** 通信作者: 田巍, 电子邮箱 twtdd@163.com

(Arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 降低、脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 升高、D-二聚体 (D-dimer, DD) 升高或者下肢静脉血栓的 CAP 患者, 均应警惕是否合并 PE 的可能。老年 CAP 患者合并卧床时间 ≥ 3 d, 有慢性阻塞性肺疾病病史, 并且有下肢水肿, DD ≥ 2 000 μg/L, N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-pro BNP) ≥ 1 200 pg/mL, 需考虑存在 PE 的可能性。PE 合并肺炎的发病率为 8%, 常合并脑卒中、发热、血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 明显升高等。吸烟、卧床 > 5 d, 发热 > 3 d, 合并 COPD、呼吸衰竭, 高 DD 水平, 体质指数 ≥ 24 kg/m², 伴随并发症为冠心病、高脂血症、糖尿病等慢性疾病, 以及使用利尿剂等老年肺炎患者发生 VTE 风险增高, 当高龄 CAP 患者出现胸痛、呼吸困难及咯血, 合并冠心病及脑卒中, 氧合指数偏低时, 需考虑合并 PE 可能。对于初诊 CAP 合并 DD 升高的患者, 若年龄 > 60 岁, 患有冠心病、COPD、下肢静脉曲张等, 出现胸痛、气短、咯血、肌钙蛋白 I 升高、低热等需考虑合并 PE^[5]。在医院诊断或在社区治疗的急性感染与 VTE 的风险显著增加相关, 这种相关性在感染开始后 2 周内最强, 随后逐渐减弱^[6]。在长达 1 年的随访中, 几乎所有类型的感染 VTE 发生风险高出无感染患者约两倍, 与呼吸道感染相关的风险增加最高^[7]。呼吸道感染后发生 VTE 的风险增加 2~3 倍, 在感染后的 4 周内 VTE 的风险增加, 随着时间推移, 风险会降低, 但感染 1 年后风险仍很明显, 且 VTE 风险可能与感染的严重程度有关^[8]。

2 发病机制

老年 CAP 出现 VTE 的可能机制是炎症导致凝血失衡, 包括凝血系统活化、生理性抗凝机制下调以及纤溶系统抑制, 损伤血管内皮功能, 血流状态改变和血液凝固性增加等, 增加血栓形成风险, 这种风险随着炎症程度的加重而增高。CAP 患者存在凝血异常, 且血浆 DD 水平显著升高, 与病情严重程度呈正相关^[9]。急性感染和全身的炎症反应可通过影响 1 种或多种 Virchow 血栓形成三要素增加静脉血栓形成的风险。其机制可能是由于急性感染引发局部或全身性炎症反应, 从而影响内皮细胞功能并导致血管壁损伤。在细菌和病毒感染中, 宿主促凝反应的机制是复杂的, 已知有多种因素可以触发炎症反应并激活全身凝血功能。宿主的防御机制包括促炎细胞因子, 它们都能引起凝血功能紊乱。在血栓形成的发展中起关键作用的是组织因子 (Tissue factor, TF), 感染侵入到体内导致组织因子-f (Tissue factor f, TF-f) 的形成, 细菌脂多糖刺激内皮细胞和单核细胞上 TF 的合成和表达。TF 的表达使单核/巨噬细胞、中性粒细胞和血小板活化, 血栓形成。这种血栓炎症反应, 连同细胞外囊泡, 引起内皮损伤, 进一步

增加凝血酶的产生。细胞表面和血液中的复合物, 通过激活凝血因子 IX 和 X 启动凝血的初始阶段。此外, 炎症可使血管收缩, 血流速度减慢, 导致血液黏稠度增加, 甚至血流停滞^[10]。

3 实验室检测指标

3.1 DD

DD 为继发性纤溶标志物, 血浆 DD 水平与血栓负荷或纤溶激活活动度有关。老年 CAP 和 PE 患者 DD 均可增加, DD 水平与 CAP 及 PE 严重程度均呈正相关^[11]。DD 诊断 PE 的灵敏度高但特异度差, DD 阴性具有排除价值, 并且引起 DD 升高的因素众多, 单一的血清学指标在 PE 中的诊断意义有限。DD 和纤维蛋白原联合对 CAP 合并 PE 诊断价值较高, 灵敏度达 87%, 特异度达 85%, 曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 为 0.914。超敏 C 反应蛋白 (High-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、DD、DD/hs-CRP 比值对诊断 CAP 合并 PE 均有一定意义, DD/hs-CRP 比值的诊断价值更高, 超过 0.11 时, CAP 合并 PE 的可能性大。DD、心肌肌钙蛋白 I (Cardiac troponin I, cTnI)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 及肺炎 CURB-65 评分对 CAP 合并 PE 有较好的预测价值。

3.2 CRP

CRP 是一种急性期反应物, CRP 在感染早期即可升高, 感染一旦得到控制, CRP 水平可迅速下降, 且不受抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素等影响, 是较好的反应炎症程度的指标, 有研究显示, 重症肺炎组 CRP 水平显著高于非重症肺炎组, 不稳定的 CRP 亚型具有促炎和促血栓形成的特性^[12]。目前认为 VTE 是一种典型的免疫血栓反应, 因此在与炎症和血浆 CRP 水平升高相关的情况下, VTE 风险显著增加。急性 VTE 通常伴有典型的炎症反应, 循环 CRP 水平可以了解 CRP 作为生物标志物在临床诊断中的效用, 并了解炎症和血栓形成之间的潜在因果关系^[13]。急性 VTE 患者循环 CRP 水平较未合并 VTE 患者的 CRP 水平高, 而较高水平 CRP 与 VTE 诊断概率显著增高呈正相关。较高的基线 hsCRP 水平与 VTE 风险增加呈正相关, 但长期低水平 CRP 升高可否像预测心血管疾病一样预测未来 VTE 事件仍有争议^[14]。循环 CRP 水平与血小板-单核细胞聚集显著相关, 支持 CRP 和炎症之间的相互作用。在未经选择的一般人群中, 循环 CRP 水平作为 VTE 预测因素的数据仍然不一致。然而, 在既往有 VTE、肥胖、癌症和 COVID-19 病史的患者中, 累积数据支持 CRP 升高可能有助于预测 VTE 风险。有研究表明, 有 VTE 病史患者循环血 CRP 水平高于无 VTE 病史者, 尤其是无诱因 VTE 患者中 CRP 水平高于有诱因 VTE 患者^[15]。DD 和 (或) CRP 水平升高的患者与 CRP 和 DD 水平低的患者相比, 复发风险更

高。循环 CRP 水平较高与癌症患者首次发生 VTE 风险增加有关,如果在抗凝停止后 CRP 水平仍然较高,则肿瘤相关 VTE 治疗后的复发风险增加。

3.3 免疫炎症指标

血栓的形成与免疫因素密切相关,在血栓形成的过程中涉及多种炎症细胞及细胞因子,近年来免疫炎症指标在不同疾病诊断中的作用受到广泛重视。免疫炎症指标主要包含血小板与淋巴细胞比值 (Platelet/lymphocyte ratio, PLR)、NLR、平均血小板体积 (Mean platelet volume, MPV)、平均血小板体积与淋巴细胞比值 (Mean platelet volume/lymphocyte ratio, MPVLR) 及全身免疫炎症指数 (Systemic immune-inflammatory index, SII)。中性粒细胞升高、淋巴细胞降低、NLR 升高、MPV 升高、SII 升高和 MPVLR 升高是急性下肢 DVT 的独立危险因素。炎症标志物水平变化对于 PE 病情评估、指导治疗以及预测预后均具有重要作用^[16]。在 CAP 中, NLR 的应用价值优于传统炎症指标如 C-反应蛋白、白细胞计数等,对于评估病情严重程度及药物疗效检测均有作用。CAP 合并 PE 组中 NLR 高于单纯 CAP 组,提示 NLR 具有预测 CAP 后伴发 PE 的可能性。

4 影像学特点

CT 肺动脉造影 (Computed tomography pulmonary angiogram, CTPA) 对 PE 诊断灵敏度和特异度均较高,目前已成为确诊 PE 的首选方法。然而老年人因肾小球滤过率低下,对碘造影剂过敏等原因不能完成常规 CTPA 检查。因此,可通过常规胸部 CT 检查结果提示发生 PE 的风险。急性 PE 时多种炎症因子被激活和释放,这些炎症因子可导致易感患者的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征,在胸部 CT 上主要表现为肺间质改变和伴磨玻璃影 (Ground-glass opacity, GGO) 的肺泡渗出、网状 GGO、混合 GGO、斑片影或实变影等肺炎样损伤。这些局限于肺部影像学表现的 PE 很难与 CAP 区别。此外,急性 PE 患者的常见临床症状与肺炎相似,因此,有上述临床症状的患者如果在胸部 CT 图像上表现为渗出性病变,则更有可能被诊断为 CAP,导致治疗延误,甚至增加死亡风险。多肺叶浸润时需警惕 PE 的可能性。PE 后的肺炎称为梗死性肺炎,肺梗死引起的肺实变与 CAP 肺实变无法区分,PE 相关的胸腔积液与 CAP 相关的肺炎旁积液也难以区分^[17]。综上所述,影像学有时无法提供确切结论,需要结合更多的信息才能进行疾病诊断。

5 预测模型

肺炎 CURB-65 评分是临床上常用的 CAP 严重程度和预后评估的工具,是老年 CAP 患者预后的独立影响因素, CURB-65 评分越高表明并发症越多,病情越重,预后越差^[18]。重症患者常处于卧床制动状态,伴有多病共存、感染、需镇静、中

心静脉置管、机械通气等, VTE 风险更高。年龄越大, VTE 发生率越高,大于 65 岁的老年患者 VTE 发病率占全部 VTE 的 60% 以上。CURB-65 中的“年龄大于等于 65 岁”这一项也间接反映了这一点。虽然 CURB-65 主要关注肺炎本身的严重程度,但它所包含的年龄因素及反映的整体病情严重性间接提示了老年 CAP 患者发生 VTE 的风险增加,强调了在这些患者中采取预防措施的重要性。有大型研究认为, CURB-65 评分有助于识别发生院内不良事件风险较高的 PE 患者, CURB-65 评分的高危组 (≥ 1 分) 与高达 5.5 倍的院内死亡率独立相关^[19]。CURB-65 是一种有前景的、简单的危险分层方法/工具,可以识别院内死亡和不良事件风险较高的 PE 患者,并可能与简化版肺栓塞严重程度指数评分具有相似的预测价值,尤其是在急性呼吸困难患者明确诊断 PE 或肺炎之前。老年 CAP 患者合并 PE 时,尽管临床症状可能不特异,但死亡率有明显增加。关于老年 CAP 合并 VTE 的临床预测模型研究较少,建立有效的风险评估模型,对住院老年 CAP 患者进行早期识别和分层管理,是减少 VTE 发生的关键。

6 小结

老年 CAP 伴发 VTE 并不少见,严重增加死亡率,尤其 CAP 合并 PE 因其临床症状与单纯 CAP 极为相似,单一指标很难及早、准确地诊断,肺炎 CURB-65 评分、DD、免疫炎症指标、感染累及肺叶数量、胸腔积液等指标综合在一起,可为 PE 早期筛查提供有力证据。良好的 PE 风险预测模型能够更加准确地进行危险分层,从而实现早期干预、改善预后的目的。未来的研究可能会更加侧重于精准医疗,有望利用遗传学、生物标志物和临床特征的组合,来优化这类患者的早期识别和个性化治疗。

参考文献

- [1] Sun Y X, Li H, Pei Z C, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: a national population-based study [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (52): 8362–8370.
- [2] Naess I A, Christiansen S C, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (4): 692–699.
- [3] Zhou X, Yang Y, Zhai Z, et al. Clinical characteristics and mortality predictors among very old patients with pulmonary thromboembolism: a multicenter study report [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24 (1): 26.
- [4] 杜永杰. 老年社区获得性肺炎伴发肺动脉栓塞危险因素分析 [J]. *临床医学*, 2017, 37 (10): 1–3.
Du Y J. Analysis of risk factors of pulmonary embolism in elderly patients with community acquired pneumonia [J].

- Clin Med, 2017,37(10):1-3.
- [5] Zhang Y, Zhou Q, Zou Y, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients preliminarily diagnosed with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(4):619-627.
- [6] Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen R W, et al. Acute infections and venous thromboembolism[J]. *J Intern Med*, 2012, 271(6):608-618.
- [7] Musil D. Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis[J]. *Vnitr Lek*, 2020, 66(8):17-23.
- [8] Clayton T C, Gaskin M, Meade T W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):819-827.
- [9] 庄其宏,史永红,刘群. 凝血异常在社区获得性肺炎病情评估中的应用价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(2):200-204.
- Zhuang Q H, Shi Y H, Liu Q. The value of application of coagulopathy in assessing patients with community-acquired pneumonia[J]. *Chin J Emerg Med*, 2016, 25(2):200-204.
- [10] Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. [J]. *Lancet*, 2006, 367(9516):1075-1079.
- [11] 李锐,陈宏海,马跃,等. D-二聚体鉴别诊断急性肺栓塞、急性心肌梗死和社区获得性肺炎及评估其严重程度临床价值[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20):2756-2758.
- Li R, Chen H H, Ma Y, et al. The clinical value of D-dimer in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism, acute myocardial infarction and community acquired pneumonia and the evaluation of their severity [J]. *Chongqing Med*, 2018, 47(20):2756-2758.
- [12] McFadyen J D, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1351.
- [13] 陈惠. C反应蛋白及降钙素原与老年哮喘合并社区获得性肺炎的相关性及其特异性诊断价值[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(3):284-287.
- Chen H. The correlation of C-reactive protein and procalcitonin with community-acquired pneumonia in elderly patients with asthma and its specific diagnostic value[J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43(3):284-287.
- [14] 袁志敏, Kunutsor S K, Seidu S, 等. 他汀药或许可预防静脉血栓栓塞的发生[J]. *国际老年医学杂志*, 2017, 38(4):193.
- Yuan Z M, Kunutsor S K, Seidu S, et al. Statins may prevent venous thromboembolism [J]. *Int J Geriatr*, 2017, 38(4):193.
- [15] Vormittag R, Vukovich T, Schönauer V, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(3):488-493.
- [16] Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 99:272-285.
- [17] Jolobe O. Similarities between community-acquired pneumonia and pulmonary embolism [J]. *Am J Med*, 2019, 132(12):e863.
- [18] Lim W S, van der Eerden M M, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study [J]. *Thorax*, 2003, 58(5):377-382.
- [19] Kaplan D, Casper T C, Elliott C G, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Chest*, 2015, 148(5):1224-1230.