

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.046

D-二聚体测定在慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及预后意义的研究进展*

石明霞 张薇[△] 刘磊 郭月宁 陈玉龙

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种呼吸科常见病,其并发症多,病死率高。在慢阻肺急性加重期,细胞因子、炎症介质及内毒素首先损伤血管内皮,引发全身凝血功能障碍和负氮平衡。作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一,D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,其反映继发性纤溶活性意义。多项研究表明,D-二聚体水平对慢阻肺的治疗效果的评价及预后有重要意义。本文将通过总结D-二聚体的结构及与吸烟、年龄、血气分析及肺功能等方面的关系来阐述D-二聚体与慢阻肺相关性,并总结D-二聚体相关的慢阻肺的治疗方法及其对慢阻肺预后方面的相关意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;D-二聚体;肺功能;血气分析

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)29-5797-04

Evaluation of Efficacy and Prognostic Significance of D-dimer in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

SHI Ming-xia, ZHANG Wei[△], LIU Lei, GUO Yue-ning, CHEN Yu-long

(The First Affiliated Hospital of Harbin University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease, complications, mortality is high. In acute exacerbation of COPD, endotoxin, inflammatory mediators and cytokines first vascular endothelial injury, caused systemic coagulopathy and negative nitrogen balance. As in vivo coagulation State and fibrinolysis molecular marker of hyperthyroidism, d-dimer is d-dimer is the cross-linking of fibrin in the fibrinolytic enzyme producing a specific degradation product, which reflects the fibrinolytic activity in the secondary meaning. Several studies showed that d-dimer levels in the treatment of chronic obstructive pulmonary evaluation of the effects and prognosis is important. This paper will summarize the d-dimer structure, age and smoking, arterial blood gas analysis and pulmonary function, and so on, instead of an aperture in d-dimer correlation with COPD, and d-dimer in the treatment of COPD and its relevance to the prognosis of chronic obstructive pulmonary.

Key words: COPD; D-dimer; Pulmonary function; Blood gas analysis

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2017)29-5797-04

前言

慢阻肺是一种常见的,以进行性,气流受限为特征的疾病,其并发症多,病死率高^[1],随着疾病发展,常引起机体缺氧及二氧化碳潴留,易引起酸碱平衡紊乱,血液高凝,加速病情发展,导致形成肺动脉高压和肺栓塞,近年来,发病率逐年上升,导致每年超过300万人死亡^[2]。D-二聚体^[3]是近年来反应凝血功能中比较简单易测的指标,此外多项研究表明D-二聚体水平对慢阻肺的治疗效果的评价及预后有重要意义^[4]。慢阻肺往往伴随着各种各样的后果,其中包括全身性炎症^[5]。血液的高凝状态可引发炎症,促进内皮细胞组织因子基因的表达^[6]。D-二聚体反映内源性纤溶活性和炎症过程有关。慢阻肺是炎性病变的特点是血液的高凝状态^[7-9]。在慢阻肺稳定期和急性发作期其D-

二聚体都高于正常健康人,且急性发作期更高。最近的研究表明全身炎症与慢阻肺相关^[10]慢性炎症性疾病可能增加血浆D-二聚体水平^[11]。同时慢阻肺是肺栓塞的危险因素之一。

1 D-二聚体的结构特点,形成及检测方法

1.1 D-二聚体的结构特点

Gaffney 1972年最先指出D-二聚体可用于检测凝血相关疾病。血清D-二聚体是凝血酶及因子XII作用的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用降解作用后的终末产物,其含量增高表明体内有血栓形成和纤溶系统激活。D-二聚体是反应内源性纤溶系统的功能的指标^[12],正常情况下,机体存在微量的D-二聚体,当机体凝血-纤溶失衡时,D-二聚体会增高。能引起D-二聚体升高的疾病很多,除肺栓塞外,还有炎症性疾病如慢性支

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531235)

作者简介:石明霞(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:呼吸内科学,慢性阻塞性肺疾病发病机制、并发症及治疗,

电话:15846519427, E-mail: shi835763833@163.com

[△] 通讯作者:张薇(1976-),女,主任,主任医师,博士生导师,教授,主要研究方向:呼吸病学,慢性阻塞性肺疾病,肺癌,

E-mail: weipoza@163.com, 电话:13030052121

(收稿日期:2017-01-08 接受日期:2017-01-30)

气管炎、肺炎,肺心病和肿瘤性疾病如肺癌等。肺栓塞和肺癌患者 D-二聚体升高程度较其他肺部疾病更明显。此外手术、外伤、妊娠、周围血管性病变和高龄等也可影响 D-二聚体检测结果。临床上常用 D-二聚体的作为疾病排除性诊断的指标。

1.2 D-二聚体的形成

D-二聚体是一种纤维蛋白分解产物是代表内源性纤溶活性的指标^[13]。作为局部纤维蛋白的形成和溶解的一部分的炎症反应,已被证明有不同的炎症反应和急性期反应的影响^[14]D-二聚体的出现是特异性反映体内高凝状况和继发性纤溶亢进的标志。

1.3 D-二聚体检测的方法

D-二聚体抗原分析方法很多,常用的有:①酶联免疫吸附法(ELISA):优点是敏感性高,能定量,但是操作时间长,无法用于急诊检测。②乳胶凝集法:此种方法简单、快速,但其缺点是敏感性较低,检测成本较高,重复性差。③乳胶金免疫渗滤法:临床应用较广泛,它的特点是快速、简单且定量报告,且敏感性较其他方法高^[15],常用于急诊诊断。

2 D-二聚体与慢阻肺的相关性

2.1 D-二聚体与炎症介质

持续的炎症反应可以导致血液的高凝状态,可能通过细胞因子诱导激活内皮细胞或单核细胞诱导表达组织因子^[16,17]。D-二聚体和其他纤维蛋白降解产物可能促进炎症反应和急性期反应,促进中性粒细胞和单核细胞活化,诱导 IL-6^[18,19]活化。研究表明^[20]D-二聚体与白细胞数呈正相关。慢阻肺患者血液处于高凝状态的原因如下:1.慢阻肺长期缺氧及酸性代谢产物的聚集,使血管内膜受损,暴露出基底膜,激活内源性凝血系统;2.长期的缺氧使红细胞代偿性增多和红细胞细胞膜代谢障碍,使血液粘稠性增高,血液瘀滞;3.长期持续缺氧使机体肝脏和肾脏的功能受到不同程度影响,对诸多凝血因子的清除减少;4.慢阻肺急性发作时感染、缺氧及高碳酸血症可通过各种炎症介质激活肝脏及巨噬细胞合成及释放纤维蛋白原增多,刺激血小板粘附及聚集;5.慢阻肺患者肺功能不同程度的减低,影响患者的正常后动,是活动量减少,甚至长期的卧床状态;以上原因均可导致体内凝血-纤溶系统失衡,致肺动脉高压、肺栓塞,加快病情的进展。

2.2 D-二聚体与吸烟

有研究表明长时间抽烟抑制纤溶系统。抽烟在慢阻肺发病机制中必不可缺,抽烟损伤血管内皮细胞,降低纤溶系统的潜在激活能力,增加血小板聚集,增加血液黏稠度,使炎症介质释放增多,加速微血栓形成,使抽烟者体内处于高凝,激活内源性凝血通路,导致凝血-纤溶系统异常。另外何士杰等^[17]研究表明,D-二聚体水平与抽烟指数正相关。

2.3 D-二聚体与年龄

国内外研究结果显示,老年人的凝血、纤溶和内皮系统都有不同程度的改变,既往研究证实 D-二聚体水平随年龄增长而升高,且与年龄正相关^[21]。D-二聚体高低与慢阻肺病情相关。年龄越大,老年患者肺部感染相关性疾病、心血管、脑血管方面疾病及糖尿病等的发病率越高,这些疾病的共同病理生理学特点为内皮细胞的功能性损伤^[22-24],损伤的血管内皮细胞加剧机

体凝血与抗凝血功能的失衡,使老年患者机体原来的高凝状态加剧,更易发生血栓性疾病,加快病情进展。随着年龄的增长,机体的纤溶酶原激活物、血浆凝血因子 V、VII 的活性增高,机体内皮细胞介导的凝血作用加强,抗凝作用、纤溶作用减弱,血小板黏附和聚集作用增强,血液高凝,有利于血栓的形成^[25]。

2.4 D-二聚体与肺功能

在慢阻肺稳定期患者血浆 D-二聚体水平与 FEV1% 预计值($R=0.409, P=0.006$)和 FEV1/FVC($R=0.343, P=0.024$)呈负相关^[20]。慢阻肺患者 D-二聚体水平在急性发作期较稳定期升高更明显。

2.5 D-二聚体与血气分析

研究^[26]显示慢阻肺急性发作期 D-二聚体的含量高低影响患者的 pH 值、PaO₂、PaCO₂, 动脉 PaO₂ 与 D-二聚体水平呈显著负相关($r=-0.66$), 动脉血 PaCO₂ 与 D-二聚体水平呈显著正相关($r=0.74$), 具有明显的差异($P<0.05$), 这表明 PaCO₂ 增高, PaO₂ 降低与患者血浆 D-二聚体的增高密不可分。

2.6 D-二聚体与慢阻肺急性发作期

肺疾病急性加重期炎症介质的大量释放、组织的灌注不良最终导致器官功能障碍的临床表现。其病生机制之一是机体的凝血相关因子活化,抗凝血因子消耗,纤溶相关因子受抑制,内皮损伤,炎症相关介质激活,从而引起凝血的功能紊乱。慢阻肺急性发作期机体的高凝状态^[27],使病情复杂化甚至加重,严重威胁患者的生命。D-二聚体恰是反映慢阻肺急性发作期患者凝血状态的理想的标志。Rizkallah 等^[28]通过检测系统评价和 Meta 分析结果发现,19.9%的慢阻肺急性加重期可能并发肺栓塞。

3 D-二聚体相关性慢阻肺的治疗

近年来临床研究表明,慢阻肺患者急性期常规的治疗的基础上加用抗凝治疗可明显改善慢阻肺患者的高凝状态^[29]。临床常用的抗凝药物有肝素和低分子肝素。普通肝素具有易引起自发性出血,需要定期监测 APTT 的特点,一定程度上阻碍了其在临床上的应用。低分子肝素的特点是对血小板影响小,抗凝作用强,半衰期长,副作用少和无需特殊监测等特点,临床应用安全,方便。黄建辉^[30]研究证实,常规治疗联合低分子肝素钠治疗重度慢阻肺急性发作期的患者,较常规治疗相比,治疗后 Fib 及 D-二聚体含量降低更明显,肺功能改善更显著,对控制病情的及改善预后具有重要意义。杨梅等^[31]对慢阻肺急性发作期患者在常规治疗的基础上联合应用低分子肝素钠,与常规治疗对比,肺功能、血气分析、凝血功能改善更明显,住院天数明显减少。最近研究^[32]表明肝素可抑制血管内皮素释放,降低肺动脉高压,减缓肺功能降低的速度,降低病死率。D-二聚体可作为血栓相关性溶栓是否有效的重要指标。在溶栓过程中,D-二聚体含量变化一般有以下特点^[33]:①如果溶栓后,D-二聚体含量,持续上升或下降较慢,提示溶栓药物的用量不足;②如果溶栓后,D-二聚体含量在短期内明显升高,后又逐渐降低,提示溶栓治疗是有效;③D-二聚体含量降至正常,是停止溶栓的指征,溶栓治疗应该持续到 D-二聚体水平降低至正常标准以下。

4 D-二聚体相关性慢阻肺的预后

大量的临床研究证实,D-二聚体检测对慢阻肺的预后和

效果判断具有重要的意义^[3]。Geersing 等^[34]研究建议将 D-二聚体联合 Wells 评分来进行肺栓塞的预测,其灵敏度及特异度分别可达 94.5%、51.0%,并指出阴性的 D-二聚体检测结合 Wells 评分 ≤ 4 分安全高效除外肺栓塞的诊断。因为细菌和病毒性呼吸道感染被认为在慢阻肺的发病机制中起主要作用,D-二聚体升高可能代表增加炎症负担,因此与死亡率增加相关。文献报道血浆 D-二聚体的含量的高低与慢阻肺患者的预后有明显关系^[4]。有证据表明^[35,36],在慢阻肺稳定期,肺功能减少与增加患者全身炎症标志物水平提高相关的证据。慢阻肺病人肺功能受损程度不同,急性加重期较稳定期明显,且病情愈重,其变化愈显著。慢阻肺急性发作期血液明处于高凝状态,可导致肺小动脉的血栓形成,可形成肺动脉高压及 DIC^[37],这是引起慢阻肺患者病情逐渐恶化及最终死亡重要的原因。李艳^[38]研究指出慢阻肺急性发作期,患者机体内存在凝血-纤溶失衡,且血液的高凝状况与病情发展正相关,同时病情发展越重,D-二聚体含量越高。

5 小结及展望

慢阻肺因为其患病人数多,死亡率高,已成为一个重要的公共卫生难题。在世界范围内慢阻肺是导致当前死亡原因的第四位^[39]。D-二聚体是反映机体凝血-纤溶功能重要的指标,特别是内源性凝血功能,其监测具有方便、廉价的特点,临床可应用价值高。本文通过介绍 D-二聚体结构,及其与慢阻肺患者的肺功能、血气分析等的关系,最后对其在慢阻肺患者疗效评价、预后方面做了较为详细的总结。临床慢阻肺急性发作期患者血液高凝状态的情况非常常见,D-二聚体检查具有实用性强的特点,若对其能进行更深一步的相关研究,可能具有更大的临床应用价值。本文目的在于提醒临床医生提高对 D-二聚体动态检测的重要性的认识,同时结合慢阻肺病情进行评估,以期其对评价慢阻肺治疗效果及最后转归有更深层次的价值。目前的 D-二聚体检测方法有限,其在慢阻肺疗效判断及预后方面的认识还有好多不足的地方,但其仍对以后相关研究有重要的参考价值。

参考文献(References)

- [1] A. Nagai. Guideline for COPD management and prevention [J]. Nihon Rinsho, 2007: 594-598
- [2] Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2000, 343(4): 269-280
- [3] E. Bruinroop, M.A. van de Ree, M. V. Huisman. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20: 441-446
- [4] 崔蓉、王瑞芹、解晓悦,等. D-二聚体与慢阻肺预后关系的研究[J]. 医学临床研究, 2006, 23(5): 745-747
Cui Rong, Wang Rui-qin, Jie Xiao-yue, et al. d-dimer and prognosis of chronic obstructive pulmonary [J]. Journal of Clinical Research, 2006, 23 (5): 745-747
- [5] Stone AC, Nici L. Other systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Chest Med, 2007, 28(3): 553-557
- [6] Libby P, Simon DI. Esmon CT Does inflammation contribute to thrombotic events Inflammation and thrombosis:the clot thickens[J]. Circulation, 2001, 103(13): 1718-1720
- [7] C Alessandri, S Basili, F Violi, et al. Ypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Obstructive Bronchitis and Hemostasis Group, Thromb [J]. Hemost, 1994, 72: 343-346
- [8] J Ashitani, H Mukae, Y Arimura, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Intern, Med, 2002, 41: 181-185
- [9] Arregui M A Aibar, Ezquerria K Laborda, López F Conget, et al. Hypercoagulability state and endotelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Anales del Sistema Sanitario De Navarra, 2010, 33(1): 43-50
- [10] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD[J]. Eur Respir J, 2009, 33: 1165-1185
- [11] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism [J]. Semin Thromb Hemost 2009, 35: 50-59
- [12] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical modelto categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer [J]. Thromb Haemost, 2000, 83: 416-420
- [13] E. Bruinroop, M.A. van de Ree, M.V. Huisman. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20: 441-446
- [14] S.C. Robson, E.G. Shephard, R.E. Kirsch, Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes[J]. British Journal of Haematology, 1994, 86(2): 322-326
- [15] 李婧, 木胡牙提·乌拉斯汉. 血浆 D-二聚体检测及其对心房颤动患者血栓诊断的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 726-729
Jing Li, Han muhuya TI·wulasi. Detection of d-dimer in plasma and its research progress in diagnosis of thrombosis in patients with atrial fibrillation [J]. Medical review, 2012, 18 (5): 726-729
- [16] C.T. Esmon, Does inflammation contribute to thrombotic events?[J]. Hemostasis, 2000,30 (Suppl. 2): 34-40
- [17] P. Libby, D.I. Simon, Inflammation and thrombosis: the clot thickens [J]. Circulation, 2001, 103: 1718-1720
- [18] S. Chung, J.E. Kim, S. Park, et al. Neutrophil and monocyte activation markers have prognostic impact in disseminated intravascular coagulation: in vitro effect of thrombin on monocyte CD163 shedding [J]. Thrombosis Research, 2011, 127(5): 450-456
- [19] 何士杰, 赵志国, 于素敏. 吸烟对健康人群 IL-8、TNF 影响的研究 [J]. 河北医学, 2010, 16(3): 336-337
He Shi-jie, Zhao Zhi-guo, Yu Su-min. Study on the effect of smoking on health IL-8, TNF [J]. Hebei medicine, 2010, 16 (3): 336-337
- [20] Zhang Ming, Zhang Jie, Zhang Qiu-hong, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD [J]. Clinica Chimica Acta, 2016, 455: 55-59
- [21] 李丹丹, 马聪, 马学斌, 等. 影响健康人血浆 D-二聚体的因素[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(4): 63-65
Li Dan-dan, Ma Cong, Ma Xue-bin, et al. factors influencing the healthy human plasma d-dimer [J]. Journal of military medical Institute, 2012, 33(4): 63-65
- [22] Bacon SL, Lavoie KL, Arsenaault A, et al. The research on endothelial

- function in women and men at risk for cardiovascular disease (reward) study: methodology [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011, 11(1): 50
- [23] Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(6): 665-673
- [24] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(1): 61-74
- [25] 陈临溪, 秦旭平, 黄秋林. 血管内皮细胞药理与临床[M]. 北京: 人民军医出版, 2012, 12: 7
Chen Lin-xi, Qin Xu-ping, Huang Qiu-lin. Pharmacology and clinic of vascular endothelial cells [M]. Beijing: people's medical publishing, 2012, 12: 7
- [26] 彭岩, 梁智雄, 胡松. 血浆 D-二聚体及血气分析与慢性阻塞性肺疾病相关性探讨[J]. *西部医学*, 2015, 27(4): 523-525
Peng Yan, Liang Zhi-xiong, Hu Song. D-dimer in plasma and blood gas analysis and study of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Western medicine*, 2015, 27(4): 523-525
- [27] Ashitani, Mukae H, Arimura Y, et al. fibrinolytic markers in patients in atinents with chronic obstructive pulmonary diaease [J]. *Interned*, 2002, 41(3): 181-185
- [28] RizkallahJ, ManSF, SinnDD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD: a systemic review and meta analysis [J]. *Chest*, 2009, 6(135): 786-793
- [29] 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
Hu Xiao-yun, Li Yi, Du Yong-cheng, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease prethrombotic State and anti-coagulant effects[J]. *International Journal of respiratory*, 2009, 29 (9): 519-522
- [30] 黄建辉. 重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗凝干预效果研究[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(8): 197-198
Huang Jian-hui. Severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, anticoagulant effects [J]. *medical science*, 2013, 3 (8): 197-198
- [31] 杨梅, 强丽霞, 金寿德. 低分子肝素早期干预对慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效的影响[J]. *国际呼吸杂*, 2014, 34(11): 827-830
Yang Mei, Qiang Li-xia, Jin Shou-de. Early intervention of low molecular weight heparin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease clinical [J]. *International Journal of respiratory*, 2014, 34 (11): 827-830
- [32] 刘春萍, 刘伟国, 陈念. 急性肺栓塞大鼠血管内皮功能改变及低分子肝素的干预作用 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2007, 7(4): 251-253
Liu Chun-ping, Liu Wei-guo, Chen Nian. Acute pulmonary embolism of rat Vascular Endothelial dysfunction and the effect of low molecular heparin [J]. *Evaluation and analysis of drugs-used in hospitals in China*, 2007, 7(4): 251-253
- [33] 汪效松, 雷惠新, 张旭, 等. 脑梗死患者血浆 tPA、PA I 1 及 D-二聚体含量变化及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2007, 6(8): 483-484
Wang Xiao-song, Lei Hui-xin, Zhang Xu, et al. cerebral infarction patients with tPA, PA I 1 and changes of d-dimer and its clinical significance [J]. *Chinese Journal of difficult and complicated cases*, 2007, 6 (8): 483-484
- [34] Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 345: 1-10
- [35] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive ulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Thorax*, 2004, 59 (7): 574-580
- [36] Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD [J]. *Respir Med*, 2010, 104(2): 275-282
- [37] 李淑芳, 闫国良, 庞辉群. AECOPD 患者凝血功能变化及中医证候特点[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(6): 895-897
Li Shu-fang, Yan Guo-liang, Pang Hui-qun. AECOPD and changes of blood coagulation function in patients with syndrome of traditional Chinese medicine [J]. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2013, 22(6): 895-897
- [38] 李艳. 慢性阻塞性肺病急性加重与凝血功能异常的相关性研究[J]. *四川医学*, 2013, 34(9): 1468-1470
Li Yan. Coagulation function in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and correlation of anomalies [J]. *Sichuan medicine*, 2013, 34 (9): 1468-1470
- [39] 柳涛, 蔡柏蕃. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2012年修订版)介绍[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(1): 1-12
Liu Tao, Cai Bai-qiang. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis, treatment and prevention goals strategy (2012 revision) introduction [J]. *Journal of respiratory and critical care*, 2012, 11(1): 1-12