

肺栓塞—從病理機轉到診斷治療策略

陳郁安¹ 張坤正²

¹ 中國醫藥大學 醫學系

² 中國醫藥大學附設醫院 心臟內科

摘要

肺栓塞大多是深部靜脈栓塞的併發症，與深部靜脈栓塞同為靜脈血栓症的臨床表現，因此擁有共同的危險因子。在臨床上面對懷疑是肺栓塞的病患時，評估計畫應包括詳細回顧靜脈血栓症的相關病史及確實的理學檢查，而非將肺栓塞和靜脈栓塞視為兩類獨立的病症。肺栓塞的臨床症狀和徵象變化範圍廣，常不具特異性。目前診斷策略主要還是先評估血液動力學狀態，確定穩定後，可再藉由臨床風險評估系統(Wells score和Geneva score)預測肺栓塞的可能性，之後才是進入實驗室檢查和影像學診斷。在美國醫界的研究報告指出，肺栓塞是心肌梗塞和腦中風後導致血管性死亡最常見的原因，同時也是對住院病患而言，居首位能預防死亡發生的疾病。換言之，雖然肺栓塞有其高致命的危險性，但若能及早做出診斷與治療，並落實預防性評估工作，相信此可避免的死亡風險應能降低。

關鍵詞：肺栓塞 (Pulmonary embolism)
Virchow 氏三合症 (Virchow's triad)
臨床檢測前機率 (Clinical pre-test probability)
血栓溶解治療 (Thrombolytic therapy)

前言

靜脈栓塞(venous thromboembolism, VTE)是指血栓發生於靜脈而造成栓塞。較深部之靜脈產生的血栓栓塞，稱為深部靜脈血栓症(deep vein thrombosis, DVT)，通常位於下肢，但也可能發生在上肢、腸繫膜及大腦靜脈¹⁻²。當這些血栓破裂脫落，則可能隨著血流通過右心到肺動脈，造成肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。大約90%的肺動脈血栓來自小腿靜脈，最常見的是膕靜脈(popliteal vein)等近側靜脈³。肺栓

塞的臨床症狀和徵象不具特異性(non-specific)，從輕微的無症狀到嚴重發生心因性休克都有可能，且隨著病患本身的心肺功能缺損程度而有所差異，加上其誘發因子廣泛，因此在診斷上有其困難度。在美國醫界的研究報告指出，肺栓塞是心肌梗塞和腦中風後導致血管性死亡最常見的原因之一，同時也是對住院病患而言，能預防死亡發生的疾病中居首位³⁻⁴。換言之，雖然肺栓塞有其高致命的危險性，但若能及早做出診斷與治療，並落實預防性評估工作，相信此可避免的死亡風險應能降低。

病生理學與危險因子

一、血栓的分類

血栓可分為動脈血栓(arterial thrombus)與靜脈血栓(venous thrombus)。動脈血栓的成分主要為血小板、纖維蛋白、變性白血球和少量紅血球，它們共同形成網狀結構而疊附於受傷的動脈壁上。其常發生在血流較快的地方，主要影響為阻止動脈血流動，因此可能導致細胞缺血或梗塞。相對地，靜脈血栓的成分主要為紅血球、纖維蛋白及少量血小板，較常出現於血流緩慢的地方，尤其好犯於下肢靜脈。靜脈血栓與血管壁的黏附較不穩定，容易被血流沖走而形成栓子(embolus)。

二、血栓形成的機制

促使血栓形成的機制，可由德國病理學家Rudolph Virchow提出的Virchow氏三合症(Virchow's triad)來解釋。此假說描述促使血栓形成的三個主要因素為：血管內皮傷害(vascular endothelial injury)、血流的改變(alterations in blood flow)，包括血液滯留或亂流(stasis or turbulent blood flow)、以及高凝血性(hypercoagulability)，其中以血管內皮傷害的影響最大。

(一) 血管內皮傷害 (Vascular endothelial injury)

血管內皮傷害對動脈血栓形成的影響尤其重要⁵。在正常血流較快之處，如心臟腔室內或動脈循環中，因血小板不易黏附，加上活化凝血因子(activated coagulation factors)隨血流被沖洗掉，而不易發生凝血現象。當血管內皮發生損傷時，其內皮下胞外基質(extracellular matrix, ECM)會暴露出來，引起血小板的黏附與活化，而內皮細胞產生的von Willebrand氏因子(von Willebrand factor, vWF)則做為內皮下膠原和血小板受體糖蛋白Iba次單元間的黏附橋⁶，促使凝血作用表現以及血栓形成。

(二) 血流的改變 (Alterations in blood flow)

血液滯留是促成靜脈血栓的重要因素⁷⁻⁸。國外研究發現，抗凝血路徑(anticoagulant pathway)的啟動和內皮蛋白質C受器(endothelial

cell protein C receptor, EPCR)及凝血酶調節素(thrombomodulin)等內皮細胞表面成份有關⁹⁻¹¹。因此，當血液從大血管流入微循環時，由於內皮細胞暴露於血液的面積大幅增加，抗凝血作用也跟著提升。相對地，當血液滯留而延長在大血管內的時間，微循環的抗凝血作用也會受限，進而提高血栓形成的可能性。

(三) 高凝血性 (Hypercoagulability)

高凝血性不是常見促成血栓的因素，但仍具重要性，其泛指任何容易造成血栓症之凝血路徑的改變，可分成遺傳性和後天性兩類病症(表一)¹²⁻¹⁴。遺傳性病因中，以第五因子(Factor V)和凝血酶原(prothrombin)基因突變最為常見，蛋白C、蛋白S和抗凝血酶(antithrombin)缺乏則較罕見。然而研究發現，比起第五因子和凝血酶原突變，蛋白C和抗凝血酶缺乏引發靜脈栓塞或肺栓塞的危險強度更高¹⁴⁻¹⁵。後天性病因如長期臥床、外傷或手術傷害、罹患惡性腫瘤、使用口服避孕藥、懷孕及肥胖等，大多也會造成血液滯留或高凝血狀態。

上述所提的Virchow's triad之血栓形成三要素，是可以相互促成的，而非獨立存在。血管內皮損傷可造成局部血流改變及影響凝血

表一：高凝血狀態之遺傳性與後天性因素

遺傳性	後天性
** 第五因子突變 (Factor V Leiden, FVL)	++ 長期臥床/不動
** 凝血酶原突變 (Prothrombin G20210A)	++ 外傷或手術造成之組織損傷
** 5,10-甲烯基四氫葉酸還原酶突變 (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T)	++ 抗凝脂症候群 (Antiphospholipid antibodies syndrome)
蛋白C缺乏 (Protein C deficiency)	++ 惡性腫瘤
蛋白S缺乏 (Protein S deficiency)	++ 肥胖
抗凝血酶缺乏 (Antithrombin deficiency)	使用口服避孕藥 接受賀爾蒙替代療法 懷孕
	貝塞特氏病 (Behçet disease)

** 較常見的遺傳性因素。

++ 較高危險的後天性因素。

功能。血流的改變則可能使血小板被帶到血管內皮細胞，促進內皮活化。再者，由於內皮細胞主要的氧灌流直接來自血管腔的血液，所以血液滯留使血紅素去飽和的作用，將造成內皮缺氧損傷，進而誘發一連串凝血和血栓形成反應¹⁶。總而言之，血栓栓塞症的危險因子可依Virchow's triad做一歸類(圖一)。

臨床表現與診斷

一、肺栓塞的臨床症狀和徵象

肺栓塞在不同病患的臨床表現上差異性頗大，從無症狀到發生猝死都有可能，其嚴重程度主要決定於肺血液動力學的衝擊，也和病患本身的心肺功能缺損與否有關。血栓栓塞會使肺動脈血管阻力上升導致肺高壓(pulmonary hypertension)。研究發現，過去沒有心肺疾病的病患，其肺血管床阻塞程度須達30-50%才會引起肺高壓，相對地，有心臟或肺臟疾病史的患者，肺循環中只要些微阻塞，就足以造成肺高壓¹⁷⁻¹⁸。

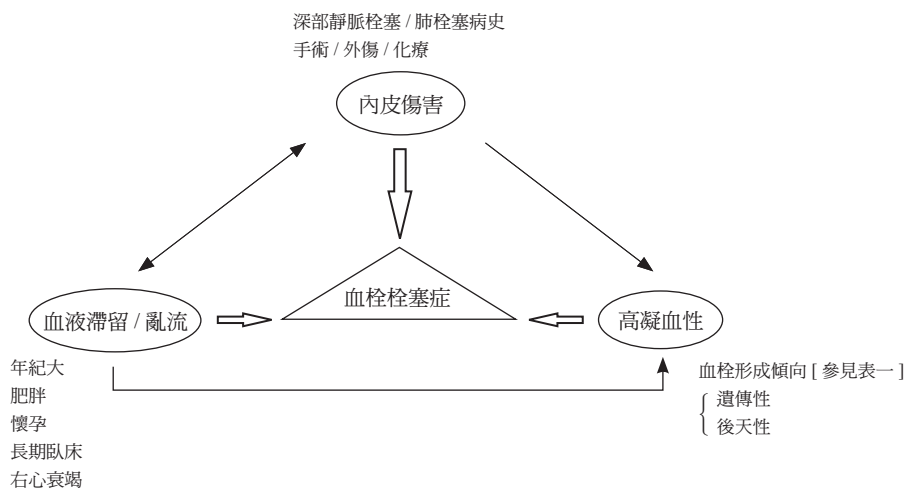
超過80%的肺栓塞病患會抱怨有突發性呼吸困難(sudden-onset dyspnea)的情況，但也有可能是活動引起的漸進性呼吸困難¹⁸。胸痛也是常見症狀之一，雖然有時候的確不容易與心絞痛區分，但肺栓塞造成的胸痛是源於肺動脈擴張或梗塞的肋膜刺激，而產生胸骨下銳痛(sharp pain)，偶爾會伴隨咳嗽或少量咳血。心

搏過快(tachycardia)和呼吸急促(tachypnea)也暗示著肺栓塞的可能性。在更嚴重的情況下，灌注差會導致低血壓，心輸出量驟降則會引發昏厥(syncope)，最後甚至造成心跳停止(cardiac arrest)。

在身體診查方面，美國在2011年一篇收錄1880名肺栓塞確診病患的研究統計報告指出，深部靜脈栓塞徵象(signs)如腳腫是肺栓塞確診病患在急診室中最常見的發現，約佔所有確診病患的23.5%，其次分別為呼吸窘迫(respiratory distress)，佔16.4%、胸部聽診囉音(rales)，佔8.4%、以及發汗(diaphoresis)，佔7.1%¹⁹。

二、肺栓塞的臨床風險評估系統

肺栓塞的症狀和徵象變化範圍廣，常不具特異性。雖然急性呼吸困難和肋膜性胸痛等是較常見的臨床表現，但也是許多心肺疾病的共同症狀，因此增加不少診斷困難度。為了增加臨床評估客觀度，醫界提倡以臨床檢測前機率(clinical pre-test probability)做為診斷肺栓塞的初步評估。從過去二十年起，陸續有學者提出各式罹患肺栓塞的風險評分系統，其中以Wells score和修改版Geneva score兩套評分系統最為廣泛使用(表二)²⁰⁻²¹。Wells score和Geneva score是以深部靜脈栓塞或肺栓塞的症狀、徵象及危險因子等三大主軸做分項評估。這兩種計算罹患肺栓塞可能性的方式，原先都是將受



圖一：以Virchow's triad分類血栓栓塞症的危險因子。

表二：常用肺栓塞臨床評分系統

Wells score		Revised Geneva score	
評估項目	分數	評估項目	分數
心跳速率 > 100 (次/分)	1.5	心跳速率 ≥ 95 (次/分)	5
咳血	1	心跳速率 75-94 (次/分)	3
深部靜脈栓塞的徵象	3	咳血	2
深部靜脈栓塞/肺栓塞病史	1.5	單側下肢疼痛	3
近四週內接受手術/連續三天以上不動	1.5	下肢深部靜脈觸痛/單側下肢水腫	4
惡性腫瘤(過去六個月內曾接受治療)	1	年紀 > 65 歲	1
排除其他可能診斷	3	深部靜脈栓塞/肺栓塞病史	3
		近四週內骨折/接受手術	2
		未治癒之惡性腫瘤	2
總分		總分	
可能是肺栓塞	> 4	可能是肺栓塞	> 5
較不可能是肺栓塞	≤ 4	較不可能是肺栓塞	≤ 5

評病患依得分歸入“高機率”、“中等機率”及“低機率”等三族群。後來為了提升臨床決策便利性，將得分結果分群改良為“可能是肺栓塞”和“較不可能是肺栓塞”等兩類(two-level rules)²¹。

三、肺栓塞的心電圖表現

十二導程心電圖中，在導程 I 出現 S 波，導程 III 出現 Q 波以及 T 波倒置，是 1935 年首次由 McGinn 和 White 提出用以描述肺栓塞引起之急性肺心症(acute cor pulmonale)的心電圖表現²²。這種特殊 S1Q3T3 型態，常被誤認為肺栓塞的特異性診斷。事實上，只有大約不到 25% 最終確診為肺栓塞的病患在心電圖上表現 S1Q3T3 型態²³⁻²⁴。肺栓塞病患最常見的心電圖異常是竇性心搏過速(sinus tachycardia)，其心率可達 100-125 次/分，如果嚴重到發生明顯右心室阻塞或低血氧，則心率可能更快^{23, 25}。也有大約不到 10% 的肺栓塞病患是以心房顫動(atrial fibrillation)呈現²⁵。另外，因右心室過勞(strain)造成的短暫不完全或完全右束枝傳導阻滯(right bundle branch block, RBBB)則可在一些大片急性肺栓塞(massive acute pulmonary embolism)病患的心電圖發現²⁶。ST 節段小幅下降也是常見

的異常表現，表示可能因肺栓塞促使心臟生理性過勞而造成心肌缺血²³。研究報告也曾提出少數肺栓塞在 V1-V4 導程呈現 ST 節段上升的案例²⁷⁻²⁸。針對 ST 節段上升的原因有兩種可能機轉^{27,29,30}：一為肺栓塞造成突然升高的右心壓力，導致栓子通過開放性卵圓孔(patent foramen ovale)或心房中膈缺損(atrial septal defect)進入左心，引起奇異栓塞(paradoxical embolism)；另一為肺栓塞所致的右心室過勞或低血氧，誘發兒茶酚胺急遽上升(catecholamine surge)，造成冠狀動脈痙攣(coronary spasm)。

肺栓塞的心電圖異常變化，在嚴重栓塞(massive embolism)或次嚴重栓塞(submassive embolism)的病患中較容易測出³¹，但大體而言並不具特異性，甚至有一部分病患其心電圖結果完全正常。這些暫時性的心電圖非特異性變化，並不足以使之做為肺栓塞的單一診斷工具。儘管如此，這些檢測結果在預後上仍扮演著重要的角色。有研究顯示，心電圖若呈現右心室過勞特徵如 S1Q3T3 型態和右束枝傳導阻滯等，則有較高危險的死亡率或短期內病情惡化，另外也提高了右心室功能異常在心臟超音波證據上的預後價值³²。

四、肺栓塞的胸部X光表現

國際肺栓塞合作登錄(International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, ICOPER)在一大型臨床研究報告指出，所有被收錄可判讀胸部X光影像的肺栓塞病例中，將近25%其胸部X光表現為正常，而常見的異常變化依次為心臟擴大(27%)、肋膜積水(23%)、單側橫膈上升(20%)、肺動脈擴大(19%)以及肺塌陷(18%)等³³。雖然能從胸部X光檢查發現異常變化的肺栓塞個案還是佔多數，不過這些異常變化多不具特異性³⁴，因此，胸部X光檢查結果並不被建議做為診斷或排除肺栓塞的依據，但是可用來排除其他原因引起的急性呼吸困難和胸痛，尤其是一些潛在具生命威脅的疾病如氣胸等。

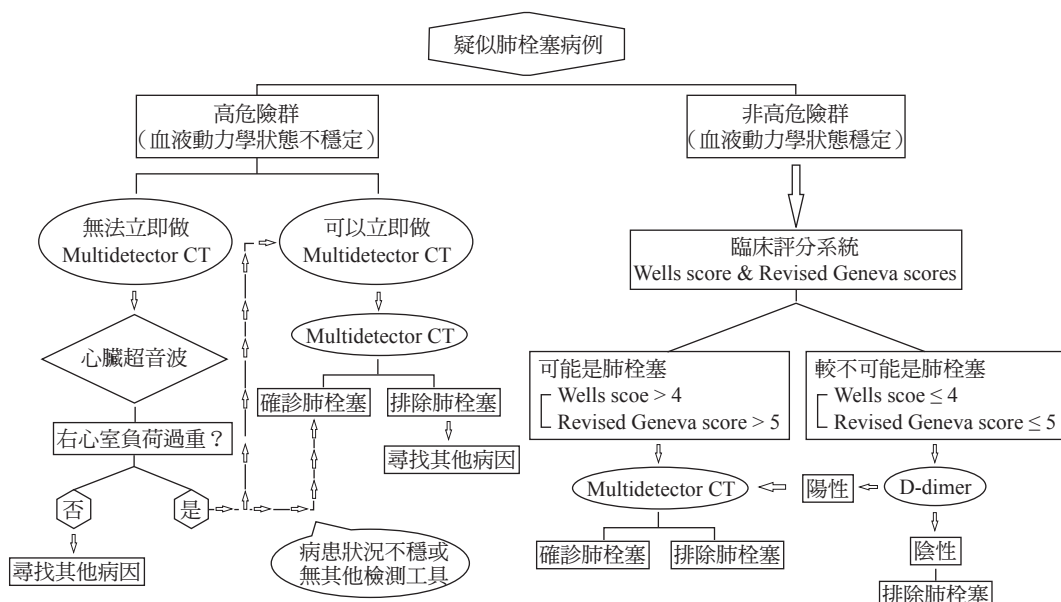
五、肺栓塞的診斷流程

欲進行肺栓塞的診斷，首先必須考慮病患的血液動力學狀態是否穩定，若發生休克或收縮壓小於90mmHg或血壓掉40mmHg以上的情況已持續15分鐘，則視為不穩定狀態，應列入肺栓塞高危險群；若無上述情況則視為穩定狀態，列入非高危險群。這兩群病患的診斷策略不同，須再各自接受進一步檢查與處理(圖二)³⁵⁻³⁶。

(一) 肺栓塞非高危險群的診斷原則

面對血液動力學穩定的肺栓塞非高危險群病患，第一步是先依臨床檢測前機率評分系統Wells score和revised Geneva score評估肺栓塞的可能性。若評分結果較不可能是肺栓塞，則進行D-二聚體(D-dimer)檢測。由於肺栓塞主要為深部靜脈栓塞引起之併發症，而D-dimer是纖維蛋白的降解產物，會在發生肺栓塞時自行分解，因此血中D-dimer升高可視為一項指標。當D-dimer落在正常值範圍內($< 500 \mu\text{g/L}$)²，即可免除不必要的進階檢查。不過這項檢測在一些特定族群如老年人、懷孕婦女、住院病人、近期動過手術和癌症患者等也會測到升高的數值，因而降低了特異性(specificity)^{18,37,38}。所以有上述情況的病患，若懷疑肺栓塞時，不宜以D-dimer檢測做為診斷依據。

若D-dimer檢測發現數值偏高，則應安排多探頭電腦斷層掃描(multi-detector computed tomography, MDCT)進一步檢查。MDCT血管攝影擁有較佳觀察肺段動脈和肺亞段動脈(segmental and subsegmental pulmonary arteries)的優點，因此對於肺小動脈栓塞的診斷率較高^{21,39}。根據歐洲心臟學會2008年急性肺栓塞臨床指引³⁶，針對臨床評估較不可能是肺栓塞



圖二：肺栓塞的診斷流程。

的病患，若MDCT結果正常，就足以排除肺栓塞。至於臨床評估可能是肺栓塞，但MDCT結果正常，是否須另做其他檢查包括下肢靜脈壓迫超音波(compression venous ultrasonography, CUS)或/和換氣攝影(V/Q scintigraphy)或肺動脈攝影(pulmonary angiography)，則仍有爭議。不過如果在臨床評估為肺栓塞中高度可能性，且MDCT發現在肺段動脈或更近端動脈分支有血栓，則可確診肺栓塞。

(二) 肺栓塞高危險群的診斷原則

研究顯示，MDCT應用於血液動力學不穩定的肺栓塞高危險群病患上，其偵測肺主動脈(main pulmonary artery)栓塞的敏感度(sensitivity)約達97%，因此建議這群高危險病患在狀況允許之下，應接受MDCT檢查^{35,40}。這類高危險群病患若在肺循環中確實有血栓情形，則多為較嚴重的栓塞，通常都能從MDCT檢查中得到確診。

由於這些病患的血液動力學處於不穩定狀態，如果因故無法立即做MDCT檢查，則必須安排床邊心臟超音波，盡快和其他心血管急症如主動脈剝離、急性嚴重瓣膜疾病或心包膜填塞(tamponade)等做鑑別診斷。若心臟超音波沒有發現右心室負荷過重(overload)或功能受損，則可排除肺栓塞，另尋造成血液動力學不穩定的病因。相對地，當心臟超音波顯示右心室負荷過重或功能受損時，雖大部分血液動力學不穩定的肺栓塞病患，都能於經食道心臟超音波檢查中看到肺主動脈血栓³⁵，還是建議待病患狀況穩定後，再接受MDCT以確診。如果病患狀況仍不適合做MDCT檢查，或者醫療院所沒有其他檢測工具供進一步診斷，則以該心臟超音波結果做為肺栓塞診斷。

治療計畫

肺栓塞病患的血液動力學穩定與否和短期預後有強烈相關性，一般而言，非高危險群的預後較好^{36,41}。因此內科治療計畫主要是依據血液動力學穩定度，大致上分成抗凝血治療(anticoagulation therapy)和血栓溶解治療(thrombolytic therapy)等方式。

一、抗凝血治療 (Anticoagulation therapy)

肺栓塞的初期治療目標是盡快使肺血管床恢復足夠血流，並且避免再復發。針對臨床評估可能是肺栓塞的病患，一般建議在診斷階段過程中就開始抗凝血治療。初期治療的標準抗凝血劑包括傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)、靜脈注射型傳統肝素、第Xa因子抑制劑Fondaparinux以及皮下給藥之低分子量heparin(low-molecular-weight heparin, LMWH)等⁴²。對於肺栓塞中低危險群病患，傾向選擇LMWH治療，相對地，已出現週邊灌流損傷而導致皮下吸收能力變差之嚴重栓塞者，則直接接受注射型傳統肝素治療⁴¹，最短5天後才能停藥。此外，這些療程尚須搭配維生素K拮抗劑(vitamin-K antagonists, VKAs)治療，確保國際標準化比值(international normalized ratio, INR)達2.0且持續至少1天³。

Rivaroxaban和Dabigatran是新一代口服抗凝血劑。Rivaroxaban的作用機轉是直接抑制凝血因子Xa，Dabigatran則是一種前驅藥(prodrug)，其活性代謝物為競爭性的直接凝血酶抑制劑(direct thrombin inhibitor, DTI)。這些藥物的共通特性包括：低分子量、半衰期短(約8-16小時)、以口服方式給藥，且和warfarin相比，藥物交互作用較少，也不需常規監測凝血參數。研究顯示，這些新型口服抗凝血劑在預防和治療靜脈栓塞上也有不錯的效果⁴³。

所有肺栓塞病患都應接受長期抗凝血治療，以避免栓子在全身蔓延，同時也降低復發可能性。長期抗凝血治療中最常使用的藥物為VKAs，通常於肺栓塞確診後即可馬上開始給藥。對於知道誘發因素(provoked)的肺栓塞患者，建議治療3個月；不明原因(unprovoked)且無易出血危險因子之肺栓塞患者，建議治療3-12個月；若為復發性肺栓塞，則直接接受無限期待治療⁴⁴⁻⁴⁵。

二、血栓溶解治療 (Thrombolytic therapy)

血栓溶解治療和單獨使用抗凝血劑治療相比，擁有更快溶解血栓以改善肺部組織灌流的優點，因此常用於血液動力學不穩定這類急

需移除栓子的肺栓塞高危險群病患⁴⁶。為避免發生不可逆的心因性休克，對於血液動力學不穩定的病患，不應延遲施行全身性血栓溶解治療⁴⁷。至於出現急性右心室功能受損及心肌損傷，但沒有明顯血液動力學阻礙的病患，可能是早期預後不佳的中度危險群，也建議須及早接受再灌注治療^{36,48,49}。雖然全身性血栓溶解治療可以改善血液動力學的不穩定性以及促進右心室功能恢復，不過可能出現高達20%的大出血和3%的顱內出血等併發症^{36,50}。最近一項利用超音波輔助加速肺栓塞血栓溶解治療的多中心隨機對照試驗(Ultrasound accelerated thrombolysis of pulmonary embolism, ULTIMA)，針對肺栓塞中度危險群病患，以固定劑量(fixed-dose)、超音波輔助(ultrasound-assisted)、導管介入(catheter-directed)方式，給予血栓溶解劑(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)，發現在治療24小時的右心室功能改善效果勝於單獨給予肝素抗凝血劑(heparin)，而且不會增加出血併發症的機率⁵¹。不過這項研究缺少無超音波輔助之血栓溶解治療對照組，因此超音波在血栓溶解治療中扮演的角色仍有待更多研究來釐清。

對於這些血液動力學不穩定的嚴重肺栓塞病患，美國心臟學會在2011年的肺栓塞治療準則中建議⁴⁶，若對血栓溶解劑有使用禁忌症或是血栓溶解劑治療失敗，可選擇以外科栓塞切除術(surgical embolectomy)或導管式血栓清除(catheter embolectomy)作為替代或進階處置。

結語

肺栓塞大多是深部靜脈栓塞的併發症，兩者同為靜脈血栓症的臨床表現，因此擁有共同的危險因子。在臨床上面對懷疑是肺栓塞的病患時，評估計畫應包括詳細回顧靜脈血栓症的相關病史及確實的理學檢查，而非將肺栓塞和靜脈栓塞視為兩類獨立的病症。肺栓塞的臨床症狀和徵象變化範圍廣，常不具特異性。目前診斷策略主要還是先評估血液動力學狀態，確定穩定再由臨床檢測前機率計算肺栓塞的可能性，之後才是進入實驗室檢查和影像學診斷。

由於D-二聚體檢測在一些特定族群如老年人也會測到升高的數值而降低特異性，因此近年陸續有以年齡校正D-二聚體臨界值(age adjusted D-dimer cut-off point)配合臨床檢測前機率來排除肺栓塞可能性的研究發表⁵²⁻⁵⁴，希望藉此可排除較多肺栓塞低風險的老年病患。雖然急性肺栓塞是可致命的心血管急症，但若能及早診斷處理，不僅可使缺損的右心室功能回復，也能降低死亡風險。

參考文獻

1. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364: 861-9.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-46.
3. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013; 346: f757.
4. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370-2.
5. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-65.
6. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 2007; 120: S5-9.
7. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2051-3.
8. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009; 23: 225-9.
9. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348-52.
10. Fuentes-Prior P, Iwanaga Y, Huber R, et al. Structural basis for the anticoagulant activity of the thrombin-thrombomodulin complex. *Nature* 2000; 404: 518-25.
11. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124: 26S-32S.
12. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-31.
13. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 301-4.
14. Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 485-93.
15. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756-61.
16. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 1: 439-56.
17. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior

- cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 288-94.
18. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18: 129-38.
 19. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-6.
 20. Ceriani E, Combesure C, Le GG, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 957-70.
 21. den Exter PL, Klok FA, Huisman MV. Diagnosis of pulmonary embolism: Advances and pitfalls. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 295-302.
 22. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *J Am Med Assoc* 1935; 104: 1473-80.
 23. Ullman E, Brady WJ, Perron AD, et al. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 514-9.
 24. Panos RJ, Barish RA, Depriest WW, et al. The Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1988; 6: 301-7.
 25. Bajaj N, Guillot J, Appalaneni S, et al. Clinical features of patients with acute pulmonary embolism: four year data of 334 patients. *Chest* 2012; 142: 855A.
 26. Zhong-qun Z, Nikus KC, Pérez-Riera AR, et al. Electrocardiographic findings in accessory right precordial leads in adults and seniors with notched S waves in lead V1 - A preliminary study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19: 234-40.
 27. Falterman TJ, Martinez JA, Daberkow D, et al. Pulmonary embolism with ST segment elevation in leads V1 to V4: case report and review of the literature regarding electrocardiographic changes in acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001; 21: 255-61.
 28. Lin JF, Li YC, Yang PL. A case of massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1-4. *Circ J* 2009; 73: 1157-9.
 29. Mohsen A, El-Kersh K. Variable ECG findings associated with pulmonary embolism. *BMJ Case Rep* 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-008697
 30. Cheng TO. Mechanism of ST-elevation in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2005; 103: 221-3.
 31. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 537-43.
 32. Vanni S, Polidori G., Vergara R, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med* 2009; 122: 257-64.
 33. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism results from the international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest* 2000; 118: 33-8.
 34. Zubairi AB, Husain SJ, Irfan M, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19: 29-31.
 35. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 266-74.
 36. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
 37. Haase C, Joergensen M., Ellervik C, et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: Evidence for a marked increase by age. *Thromb Res* 2013; 132: 676-80.
 38. Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 441-6.
 39. Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724-31.
 40. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9.
 41. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part II: Management. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18: 139-47.
 42. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419-94S.
 43. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-28.
 44. Van Es J, Douma RA, Gerdes VE, et al. Acute pulmonary embolism. Part 2: treatment. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 613-22.
 45. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
 46. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-830.
 47. Stein PD, Matta F. Acute pulmonary embolism. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 314-76.
 48. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014-22.
 49. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
 50. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, et al. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 127-9.
 51. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86.

52. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117-24.
53. Douma RA, Le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: c1475.
54. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492.

Pulmonary Embolism: from Pathogenesis to Diagnosis and Treatment

Yu-An Chen¹, and Kuan-Cheng Chang²

¹*School of Medicine, China Medical University;*

²*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, China Medical University Hospital*

Both pulmonary embolism and deep venous thrombosis are clinical manifestations of venous thromboembolism and are associated with the same predisposing factors. When approaching a patient with suspected pulmonary embolism, the evaluation plan should include a complete venous thromboembolism history and physical examination instead of considering pulmonary embolism and deep venous thrombosis as independent diseases. The symptoms and signs of pulmonary embolism range widely and are often non-specific. The current diagnostic strategy of pulmonary embolism is to evaluate hemodynamic status first. In patients with hemodynamic stability, the diagnosis should follow a sequential diagnostic workup consisting of clinical pre-test probability, d-dimer testing, and diagnostic imaging by such techniques as multidetector computed tomography. Pulmonary embolism is one of the most common causes of vascular death after myocardial infarction and stroke; it is also the leading preventable cause of death in hospitalized patients in the United States. Therefore, the rapid diagnosis, effective management, and preventive assessment of pulmonary embolism may lower the risk of lethal complications, despite its high mortality rate. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 307-315)