

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.040

阿托伐他汀对老年慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者肺功能、血管内皮功能和炎症因子的影响*

何洁 严玲 杨屹云 贾惊 张永明

(中日友好医院呼吸科 北京 100029)

摘要 目的:探讨阿托伐他汀对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)继发肺动脉高压(PH)患者肺功能、血管内皮功能和炎症因子的影响。**方法:**将我院于2017年3月~2019年9月收治的86例老年COPD继发PH患者按随机数表法分为对照组($n=43$)和研究组($n=43$),对照组给予常规治疗,研究组在其基础上联合使用阿托伐他汀治疗。比较两组患者治疗后临床疗效,治疗前后肺功能、血管内皮功能以及炎症因子水平,统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果:**研究组患者临床总有效率为93.02%,显著高于对照组患者的76.74%($P<0.05$)。两组患者治疗后最大呼气峰流速(PEF)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量之比(FEV_1/FVC)、一氧化氮(NO)均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。内皮素-1(ET-1)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)以及白介素-8(IL-8)较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗期间均未出现不良反应。**结论:**阿托伐他汀治疗老年慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者的疗效令人满意,可显著改善患者肺功能、血管内皮功能,减轻炎症反应,适于临床推广应用。

关键词:阿托伐他汀;老年;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;肺功能;血管内皮功能;炎症因子

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)05-980-04

Effects of Atorvastatin on Pulmonary Function, Vascular Endothelial Function and Inflammatory Factors in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Secondary Pulmonary Hypertension*

HE Jie, YAN Ling, YANG Yi-yun, JIA Liang, ZHANG Yong-ming

(Department of Respiration, China Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of atorvastatin on pulmonary function, vascular endothelial function and inflammatory factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) secondary to pulmonary hypertension (PH). **Methods:** 86 elderly patients with COPD secondary pH admitted to our hospital from March 2017 to September 2019 were divided into control group ($n=43$) and study group ($n=43$) according to the random number table method. The control group was given routine treatment, and the study group was treated with atorvastatin on this basis. The clinical effect, pulmonary function, vascular endothelial function and inflammatory factors levels in the two groups before treatment and after treatment were compared, and the adverse reactions of the two groups during the treatment were counted. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 93.02%, which was significantly higher than that of the control group (76.74%) ($P<0.05$). forced vital capacity(VC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1), peak expiratory flow rate (PEF), forced expiratory volume in the first second (FEV_1/FVC) and nitric oxide(NO) of the two groups were higher than than before treatment, which in the research group were higher than the control group (all $P<0.05$). Endothelin-1 (ET-1), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were lower than before treatment, which in the research group were lower than the control group (all $P<0.05$). There were no adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion:** The therapeutic effect of atorvastatin on elderly patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease is satisfactory, which can improve the pulmonary function, vascular endothelial function and reduce the inflammatory response in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease secondary to pulmonary hypertension, which is suitable to popularize in clinical application.

Key words: Atorvastatin; Elderly; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary hypertension; Pulmonary function; Vascular endothelial function; Inflammatory factors

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

Article ID: 1673-6273(2020)05-980-04

* 基金项目:北京市科技计划项目(D141100004203014)

作者简介:何洁(1969-),女,本科,主治医师,研究方向:气道疾病,E-mail: 18610065760@126.com

(收稿日期:2019-12-06 接受日期:2019-12-30)

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统中常见的以气流阻塞为特征的慢性疾病,临床表现为咳嗽、气短、咳痰以及呼吸困难等症状^[1]。随着疾病的发展,COPD 患者常常伴随着肺动脉高压(PH),PH 会导致 COPD 患者病情不断恶化,增加其住院风险,给患者生活质量以及预后带来严重影响^[2,3]。随着近年来我国人口老龄化进程加快,老年 COPD 继发 PH 发病率显著上升,且老年人身体各项机能退化,其预后效果远不如青壮年患者^[4]。临床治疗老年 COPD 继发 PH 患者主要采取吸氧、止咳、化痰、平喘以及抗感染等基本治疗,但上述基本治疗对于改善患者肺功能、血管内皮功能效果并不十分理想^[5-7]。近年来多项研究报道,他汀类药物具有降脂、抗炎以及改善血管内皮功能等效果^[8,9]。本研究探讨阿托伐他汀对老年 COPD 继发 PH 患者肺功能、血管内皮功能和炎症因子的影响,以期为临床治疗老年 COPD 继发 PH 的方案制定提供参考,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2017 年 3 月~2019 年 9 月期间收治的 86 例老年 COPD 继发 PH 患者。纳入标准:(1)诊断参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中 COPD 继发 PH 的相关标准^[10];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)对本次研究使用药物无禁忌症者;(4)近半个月未使用过糖皮质激素以及支气管扩张剂等药物者。排除标准:(1)伴有自身免疫系统疾病者;(2)伴有严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;(3)伴有肺结核、肺癌等严重肺部疾病者;(4)伴有活动性肝病者。根据随机数表法将患者分为对照组($n=43$)和研究组($n=43$),其中对照组男 27 例,女 16 例,年龄 60~78 岁,平均(69.48 ± 5.52)岁;体质量指数 $18.3 \sim 23.2 \text{ kg/m}^2$,平均(20.18 ± 0.87) kg/m^2 ;病程 6~21 年,平均(12.27 ± 3.01)年;PH 程度:轻度 23 例,重度 20 例。研究组男 25 例,女 18 例,年龄 61~80 岁,平均(68.52 ± 6.21)岁;体质量指数 $17.6 \sim 24.1 \text{ kg/m}^2$,平均(20.48 ± 0.91) kg/m^2 ;病程 5~19 年,平均(11.27 ± 4.35)年;PH 程度:轻度 20 例,重度 23 例。经比较,两组患者一般资料无差异($P>0.05$),可比性佳。患者及其家属均知情本研究并签署同意书,且经我院伦理委员会批准进行。

1.2 治疗方法

对照组给予吸氧、止咳、化痰、平喘以及抗感染等基础治疗,维持 2 周,出院后继续使用止咳、化痰、利尿等药物治疗。研究组在此基础上联合阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H19990258,规格:10 mg)治疗,口服,20 mg/次,1 次/d,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:根据英国医学研究会制定的改良版呼吸困难量表^[11]对所有患者进行分级,随后评价患者治疗效果,疗效判定标准如下^[12]:显效:治疗后临床症状消失,患者呼吸等级下降 ≤ 2 级或者达到 0 级;有效:治疗后临床症状缓解,患者呼吸等级下降 ≤ 1 级;无效:治疗后患者临床症状无变化甚至加重。总有效率=(本组显效病例数+本组有效病例数)/本组总病例数。(2)肺功能:分别于治疗前、治疗后采用国产北京麦邦 MSA99 型肺功能仪检测所有患者的最大呼气峰流速(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量之比(FEV_1/FVC),取 3 次测量值中的最大值。(3)血管内皮功能以及炎症因子水平:分别于治疗前、治疗后抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL 装于 EP 管中,使用上海卢湘仪 LTK72 自动脱帽离心机处理,经 3800 r/min 离心 8 min 后取上清,保存于 -30°C 冰箱中,所有血样均在 12h 内完成相关指标的测验。采用比色法检测一氧化氮(NO),采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1),采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8),采用颗粒增强免疫透射比浊法检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),检测过程严格按照试剂盒操作说明书进行(试剂盒均来源于上海西唐生物科技有限公司)。(4)不良反应:统计患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

统计分析借助 SPSS24.0 软件进行,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用率或绝对数表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者临床总有效率为 93.02%(40/43),高于对照组患者的 76.74%(33/43)($P<0.05$);见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group($n=43$)	14(32.56)	19(44.19)	10(23.26)	33(76.74)
Research group($n=43$)	19(44.19)	21(48.84)	3(6.98)	40(93.02)
χ^2				4.440
P				0.035

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标的比较

治疗前两组患者 FVC、 FEV_1 、PEF、 FEV_1/FVC 比较无差异($P>0.05$);治疗后两组患者 FVC、 FEV_1 、PEF、 FEV_1/FVC 均升高($P<0.05$),且研究组较对照组高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

治疗前两组患者 NO、ET-1 水平比较无差异($P>0.05$);治疗后两组患者 NO 水平升高,ET-1 水平降低(均 $P<0.05$),且研究组 NO、ET-1 水平的改善情况优于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of lung function indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	FVC(L)	FEV ₁ (L)	PEF(L/s)	FEV ₁ /FVC(%)
Control group(n=43)	Before treatment	2.44± 0.52	1.20± 0.22	4.16± 0.52	49.12± 4.17
	After treatment	2.87± 0.75*	1.55± 0.32*	4.55± 0.63*	54.41± 4.21*
Research group(n=43)	Before treatment	2.53± 0.46	1.29± 0.24	4.28± 0.46	50.87± 5.24
	After treatment	3.19± 0.57* [#]	1.81± 0.23* [#]	4.92± 0.48* [#]	60.19± 4.18* [#]

Notes: compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [#] $P < 0.05$.表 3 两组患者治疗前后血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of vascular endothelial function between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	NO(mg/L)	ET-1(pg/mL)
Control group(n=43)	Before treatment	33.69± 7.46	33.47± 5.24
	After treatment	43.04± 6.57*	26.79± 6.05*
Research group(n=43)	Before treatment	32.58± 6.36	32.87± 5.24
	After treatment	49.69± 5.48* [#]	17.19± 4.18* [#]

Notes: compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [#] $P < 0.05$.

2.4 两组患者治疗前后炎症因子比较

治疗前两组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较无差异 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平降低,且研究组较对照组低 ($P < 0.05$),详见表 4。表 4 两组患者治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(pg/mL)
Control group(n=43)	Before treatment	46.39± 9.31	60.93± 15.17	109.23± 20.17	884.62± 62.22
	After treatment	36.41± 10.36*	32.30± 9.85*	63.84± 17.03*	532.73± 71.84*
Research group(n=43)	Before treatment	45.73± 10.51	59.27± 14.61	107.56± 22.26	892.58± 73.21
	After treatment	25.68± 8.47* [#]	21.79± 7.42* [#]	52.16± 14.82* [#]	416.73± 62.78* [#]

Notes: compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [#] $P < 0.05$.

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况

两组治疗期间均未出现不良反应。

3 讨论

目前为止,COPD 继发 PH 发病机制尚不十分明确,但已有相关研究报道,炎症损伤是导致 COPD 继发 PH 的主要病理基础^[13]。COPD 是以 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 以及 IL-8 等多种炎症介质介导的气道、肺组织、血管内皮组织的炎症损伤,这些炎症反应可加重肺损伤,同时刺激血管内皮细胞以及平滑肌细胞分泌 ET-1,抑制 NO 的合成与释放,从而诱发 PH^[14-16]。目前临床针对 COPD 继发 PH 的治疗方式尚未统一,临床常规治疗主要以改善肺功能和临床症状为目标,然而经过大量临床研究证实^[17,18],常规基础治疗对改善 COPD 患者肺功能、血管内皮功能以及炎症因子效果并不十分理想,影响患者预后。相关研究报道^[19],他汀类药物具有抗炎、抑制血管内微血管形成、抗增殖等特点,同时还可促进血管内 NO 表达。另有动物实验研究表明^[20],他汀类药物可能具有逆转肺动脉高压、阻止肺血管重构等作用。

本次研究结果表明,研究组临床疗效优于对照组,且两组治疗期间均未出现不良反应,说明老年 COPD 继发 PH 患者在

吸氧、化痰、止咳等常规治疗基础上采用阿托伐他汀治疗可提高临床疗效,并且具有较高的安全性。这是因为服用阿托伐他汀钙片后,有助于 COPD 患者的气道重塑,同时还可以降低肺动脉压,因而治疗效果更好^[21,22]。本研究还显示两组患者治疗后肺功能指标均得到改善,且研究组改善效果更优,提示此种治疗方法可有效改善患者肺功能,这与蒋佳佳等人研究结果基本一致^[23]。FVC、FEV₁、PEF 以及 FEV₁/FVC 均是检测肺功能损伤诊断及分级的常用指标,当肺功能受损时,通常表现为 FVC、FEV₁、PEF 以及 FEV₁/FVC 指标水平下降^[24,25],本研究中使用阿托伐他汀治疗的患者上述指标均大大改善,这可能与阿托伐他汀抑制肺血管炎性反应有关,同时通过刺激 NO 合成使肺部血管舒张、重建,溶解纤维蛋白改善肺血管内微血栓状态,从而改善肺功能^[26,27]。此外研究组患者治疗后内皮功能相关指标改善情况优于对照组,表明上述治疗方式可有效改善患者血管内皮功能,减轻血管损伤。ET-1 是一种血管活性肽,具有使血管收缩、血管壁增厚等功能,而 NO 则作用于肺部小血管,通过降低肺血管阻力而降低 PH。然而缺氧、炎症环境均可导致肺动脉血管内皮细胞功能受损,使 NO 释放减少,ET-1 释放增多,本研究中阿托伐他汀可显著改善 NO、ET-1 的表达,保护血管内皮

功能,其主要的药效发挥机制可能与抑制血管平滑肌细胞的增殖,同时对基质金属蛋白酶活性具有减弱作用,增加内皮祖细胞数量,进而发挥稳定血管内皮细胞功能的作用有关。另两组患者治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 以及 IL-8 水平均较治疗前降低,且研究组更低,提示阿托伐他汀可有效降低患者炎症因子水平,减轻患者炎症损伤。分析其原因,可能是阿托伐他汀作为一种新型的还原酶抑制剂,通过抑制 RhoA/Rock 信号通路的激活,从而达到抑制核转录因子 NF- κ B 的生物活性,进而降低 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 以及 IL-8 等炎症因子的合成与释放,减轻炎症反应,最终达到降低 PH 的作用。

综上所述,阿托伐他汀治疗老年 COPD 患者继发 PH 的疗效令人满意,可有效改善患者血管内皮功能,缓解患者体内的炎症反应,减少肺损伤,同时还具有较高的安全性,或可作为治疗老年 COPD 患者继发 PH 的重要治疗手段。

参考文献(References)

- [1] Jung HI, Park JS, Lee MY, et al. Prevalence of lung cancer in patients with interstitial lung disease is higher than in those with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(11): e0071
- [2] 王艳,史玉红,李圣,等.阿奇霉素联合辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者肺功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(7): 1328-1330, 1338
- [3] Elif Torun Parmaksız, Ali Inal, Banu Salepci, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine levels with disease severity and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2018, 35(3): 199-203
- [4] Sinem Iliaz, Elif Tanriverdio, Efsun Gonca Ugur Chousein, et al. Importance of pulmonary artery to ascending aorta ratio in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (3): 961-965
- [5] Zhang MZ, Qian DH, Xu JC, et al. Statins may be beneficial for patients with pulmonary hypertension secondary to lung diseases[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(8): 2437-2446
- [6] 夏蕾蕾.慢性阻塞性肺疾病急性加重期凝血相关指标与肺动脉高压的关系研究[J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(6): 331-334
- [7] Sarah K Medrek, Amir Sharafkhaneh, Andrew M Spiegelman, et al. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population[J]. *COPD*, 2017, 14(16): 1-6
- [8] 焦文好,崔志军.不同他汀类药物对老年慢阻肺合并慢性肺心病患者肺功能及生活质量影响研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(8): 1063-1065, 1068
- [9] Yasar M, Erdi I, Kaya B. The preventive effects of atorvastatin and N-acetyl cysteine in experimentally induced ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(3): 167-174
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264
- [11] 刘欣欣,王浩彦,张曼林,等.改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(6): 404-406
- [12] 朱峰,高平,郑建,等.大株红景天与阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压中的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(10): 783-786
- [13] Rosanne J H C G Beijers, Harry R Gosker, Annemie M W J Schols. Resveratrol for patients with chronic obstructive pulmonary disease: hype or hope? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21 (2): 138-144
- [14] Sundbom F, Janson C, Malinovschi A, et al. Effects of Coexisting Asthma and Obstructive Sleep Apnea on Sleep Architecture, Oxygen Saturation, and Systemic Inflammation in Women [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(2): 253-259
- [15] 焦建华,曹秀丽.血清 CD30、CD30L 与慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的相关性研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(22): 1697-1701
- [16] Stoleski S, Minov J, Karadzinska-Bislumovska J, et al. C-Reactive Protein Concentrations Among Crop and Dairy Farmers with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(6): 724-729
- [17] 尹义平,张敏.波生坦治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期合并肺动脉高压的临床效果及对患者右心功能的影响 [J]. *中国医药*, 2019, 14(12): 1788-1791
- [18] Jinelle C Gelinas, Nia C Lewis, Megan I Harper, et al. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(11): 1548-1560
- [19] Shen Z, Li S, Sheng B, et al. The role of atorvastatin in suppressing tumor growth of uterine fibroids[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 53
- [20] 柳国洪,于洪江.他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症及黏液高分泌的作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9): 2117-2119
- [21] Ju-Chi Liu, Tsung-Yeh Yang, Yi-Ping Hsu, et al. Statins dose-dependently exert a chemopreventive effect against lung cancer in COPD patients: a population-based cohort study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59618-59629
- [22] 李文卉.阿托伐他汀对 COPD 稳定期患者气道重塑的影响 [J]. *西南国防医药*, 2019, 29(4): 441-443
- [23] 蒋佳佳,冯婧,代容,等.他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压疗效的 Meta 分析[J]. *医药导报*, 2017, 36(3): 276-287
- [24] Ula Chetty, Gary McLean, Deborah Morrison, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: A large cross-sectional study in primary care [J]. *Br J Gen Pract*, 2017, 67(658): e321-e328
- [25] Yongbin Lu, Ruixia Chang, Jia Yao, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD - A network meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 17
- [26] Anahita Arian, Sayyed Gholamreza Mortazavi Moghadam, Toba Kazemi, et al. The Effects of Statins on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Res Pharm Pract*, 2017, 6(1): 27-30
- [27] Ş ehnaz Olgun Y ild ızeli, Baran Balcan, Emel Eryüksel, et al. Influence of Statin Therapy on Exacerbation Frequency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Turk Thorac J*, 2017, 18(2): 29-32