

阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清炎症因子水平、肺功能及右心室重塑的影响

毛陇军¹, 李英^{2*}, 强华³

1. 宝鸡市中心医院 老年心脑血管病科, 陕西 宝鸡 721008

2. 宝鸡市妇幼保健院 药局, 陕西 宝鸡 721000

3. 西安交通大学第一附属医院 心血管内科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压患者血清炎症因子水平、肺功能和右心室重塑的影响。**方法** 将宝鸡市中心医院自2013年12月—2016年12月收治的COPD合并肺动脉高压患者106例作为研究对象,随机分为研究组和对照组,各53例,对照组患者给予常规基础治疗,研究组患者在对照组治疗的基础上加用阿托伐他汀进行治疗,连续治疗3个月。检测患者肺功能、右心室重塑功能及炎症因子相关指标,评价两组患者的临床疗效。**结果** 研究组患者临床总有效率为94.34%,对照组为79.25%,组间比较差异显著($P < 0.05$)。治疗前两组患者第一秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)水平比较差异不显著,治疗后研究组患者FVC和 FEV_1 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后舒张末期左室内径(LVID)、舒张末期左室后壁厚度(LVPW)、三尖瓣最大反流速度(TRV_{max})、右室射血分数(RVEF)均升高,舒张末期右室内径(RVAD)降低,差异显著($P < 0.05$);治疗后研究组指标LVID、LVPW、 TRV_{max} 、RVEF高于对照组,RVAD低于对照组,差异显著($P < 0.05$)。治疗前两组患者C反应蛋白(CRP)、内皮素(ET)和白细胞介素(IL-6)水平比较差异不显著,治疗后研究组患者CRP、ET、IL-6水平降低程度显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀有效改善COPD联合肺动脉高压患者血清炎症因子水平、肺功能及右心室重塑的影响,临床效果显著,可推广使用。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 血清炎症因子; 右心室重塑; 肺功能

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)09-1323-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.026

Effects of atorvastatin on serum levels of inflammatory factors, pulmonary function and right ventricular remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension

MAO Long-jun¹, LI Ying², QIANG Hua³

1. Senile Cardio-Cerebrovascular Diseases, Baoji Center Hospital, Baoji 721008, China

2. Pharmacy Department, Baoji Maternal and Child Health Care, Baoji 721000, China

3. Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital Of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the effect of atorvastatin on serum levels of inflammatory cytokines, pulmonary function and right ventricular remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension. **Methods** From December 2013 to December 2016, 106 patients with COPD complicated with pulmonary hypertension were randomly divided into treatment and control groups, each with 53 cases. Patients in control group were treated with routine basic therapy for three months, and patients in treatment group were treated with atorvastatin on the basis of control group. The pulmonary function, right ventricular remodeling function and inflammatory factors were detected, and the clinical efficacy of two groups was evaluated. **Results** The total effective rate was 94.34% in the treatment group and 79.25% in the control group, difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). The levels of FEV_1 and FVC were not significantly different between two groups before treatment. The levels of FVC and FEV_1 in treatment group were significantly higher than those in the control

收稿日期: 2017-03-08

作者简介: 毛陇军(1973—),男,陕西人,本科,副主任医师。研究方向为呼吸、心血管。Tel: 15891385331 E-mail: maolongjun_1973@msdthesisonline.cn

*通信作者 李英(1980—),女,陕西宝鸡人,本科,主管药师,研究方向为药物研究。Tel: 18992781028 E-mail: liying_1980@msdthesisonline.cn

group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the LVED, LVPW, TRV_{max} and RVEF of treatment group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. Compared with before treatment, LVID, LVPW and TRV_{max} were increased, RVAD decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CRP, ET and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and difference was statistically significant. **Conclusion** The effect of atorvastatin on serum inflammatory factors, pulmonary function and right ventricular remodeling in patients with COPD combined with pulmonary hypertension is significant and can be popularized.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; serum inflammatory factors; right ventricular remodeling

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是临床上常见的一种呼吸系统疾病^[1], 引起患者肺功能障碍, 严重者危及患者的生命健康, 随着病情的发展有可能损伤肺实质, 降低肺气体交换能力, 最终累及心脏引发右心室重塑等严重并发症^[2]。临床上治疗 COPD 合并的肺动脉高压主要采取氧疗、抗炎、解痉、平喘等措施, 但改善血管内皮功能效果不理想^[3]。他汀类药物可以改善血管内皮的功能, 因此本研究将宝鸡市中心医院收治的 106 例 COPD 合并肺动脉高压患者作为研究对象, 在常规治疗的基础上加用阿伐他汀, 取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月—2016 年 12 月宝鸡市中心医院收治的 106 例 COPD 患者, 随机分为研究组和对照组, 每组 53 例, 其中研究组男 32 例, 女 21 例, 年龄范围为 25~69 岁, 平均年龄 (51.28 ± 3.12) 岁; 病程 1~16 年, 平均病程 (7.44 ± 1.63) 年; 对照组男 30 例, 女 23 例, 年龄范围为 22~70 岁, 平均年龄 (52.42 ± 3.29) 岁; 病程 1~15 年, 平均病程 (7.39 ± 1.71) 年, 两组患者一般资料之间对比, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准^[4]

纳入标准: 一秒用力呼气容积 (FEV_1) / 用力呼气量用力肺活量 (FVC) $< 70\%$, 超声心动图测定肺动脉收缩压 > 36 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 患者同时出现明显的肺动脉高压、呼吸功能障碍等临床症状; 右心室重塑诊断标准: 通过超声心动图检查患者的右心室出现心肌扩张和变薄, 局部室壁变形、内腔扩大等症状; 知情同意。排除标准: 将合并有严重心肝肾功能不全、治疗药物禁忌症、中断治疗的患者排除。

1.3 研究方法

两组患者均给予常规吸氧、止咳、平喘、化痰

等治疗, 必要时可给予糖皮质激素等药物, 研究组在基础治疗的基础上给予阿托伐他汀 (商品名为立普妥, Pfizer Ireland Pharmaceuticals 生产, 批号 1037052、1137056、1237301、1337273) 20 mg/次, 睡前口服 1 次, 连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标

患者在治疗 2 d 后清晨空腹抽取上肢静脉血 6 mL 抗凝处理获得血清, 使用上海船夫生物科技有限公司生产的 C 反应蛋白 (CRP)、内皮素 (ET) 和白细胞介素-6 (IL-6) 试剂盒检测患者各项指标水平, 操作严格按照试剂盒说明书进行; 患者的 FEV_1 和 FVC 等指标使用美国 Sensormedics 公司生产的肺功能仪进行测量; 采用荷兰飞利浦 IE22 彩色 B 超诊断仪, 探头频率为 3~5 MHz, 常规检测患者的右心室重塑功能, 测定舒张末期左室内径 (LVID)、舒张末期左室后壁厚度 (LVPW)、三尖瓣最大反流速度 (TRV_{max})、右室射血分数 (RVEF)、舒张末期右室内径 (RVAD)。

1.5 效果评定^[6]

先按照英国医学研究委员会制定的呼吸困难量表对患者呼吸功能进行分级, 然后评价患者的治疗效果。治疗后患者呼吸等级下降 2 个等级或达 0 级, 临床症状基本消失的判为显效; 治疗后呼吸等级下降 1 级且临床症状得到明显缓解判为有效; 治疗后患者症状和呼吸等级无明显改善甚至加重者判为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 用 t 检验行组间比较, 以百分率表示计数资料, 用 χ^2 检验行组间比较。

2 结果

2.1 两种患者治疗效果

结果显示, 研究组患者临床总有效率为 94.34%, 对照组为 79.25%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表1 两组患者临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	18	24	11	79.25
研究	53	24	26	3	94.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group2.2 两组患者治疗前后 FEV₁ 和 FVC 水平

结果显示, 治疗前两组患者 FVC、FEV₁ 比较差异不显著, 与治疗前比较, 两组治疗后 FVC、FEV₁ 均显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后研究组患者 FVC、FEV₁ 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后右心室重塑指标比较

治疗前 LVID、LVPW、TRV_{max}、RVEF、RVAD 组间差异不显著, 与治疗前比较, 两组治疗后 LVID、LVPW、TRV_{max} 均升高, RVAD 降低, 差异显著 ($P < 0.05$); 治疗后研究组 LVID、LVPW、TRV_{max}、RVEF 指标显著高于对照组, RVAD 显

著低于对照组 ($P < 0.05$); 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平的变化

结果显示, 治疗前两组患者 CRP、ET、IL-6 水平比较差异不显著, 治疗后两组患者 3 个指标均显著降低, 其中研究组患者降低程度显著优于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

3 讨论

COPD 合并肺动脉高压是临床上常见的呼吸系统疾病之一, 呈进行性发展, 以气流受限完全不可逆、肺动脉高压为特点, 患者具有较高的病死率, 对于患者来说右心室重塑是常见的并发症之一^[7],

表2 两组患者治疗前后 FEV₁ 和 FVC 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of FEV₁ and FVC levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FVC/L		FEV ₁ /L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	4.71±1.21	5.01±1.57*	3.62±1.09	3.81±1.29*
研究	53	4.67±1.25	5.40±1.62*#	3.56±1.12	4.12±1.47*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组患者治疗前后右心室重塑指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on right ventricular remodeling indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	LVID/mm	LVPW/mm	TRV _{max} /(m·s ⁻¹)	RVEF/%	RVAD/mm
对照	53	治疗前	12.52±2.25	4.23±1.78	4.60±0.97	38.57±2.76	48.89±5.58
		治疗后	14.11±2.47*	4.58±1.21*	4.88±2.03*	40.46±3.49*	45.18±2.85*
研究	53	治疗前	12.45±2.34	4.23±1.47	4.58±0.85	38.27±2.45	48.67±3.67
		治疗后	16.47±3.17*#	5.89±0.89*#	5.78±1.21*#	46.19±4.78*#	40.47±3.44*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of serum inflammatory factors in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		ET/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	20.51±5.34	17.37±5.12*	32.01±6.71	27.17±6.02*	34.09±7.04	25.05±6.31*
研究	53	20.37±5.21	12.08±4.28*#	31.60±6.62	18.28±5.82*#	33.78±7.19	17.82±5.22*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

心脏的结构、代谢和功能发生改建,极大的提高了患者心力衰竭发生率和死亡率。目前临床上尚未有明显的针对性治疗标准,一般通过吸氧、抗感染、解痉、平喘等基础治疗来改善患者肺功能和临床症状^[8],但是经过大量临床经验证实,基础治疗对患者血管内皮修复作用并不理想,引起整体治疗水平降低^[9]。有文献资料显示,阿托伐他汀治疗这类患者具有较好的效果,可改善患者的肺功能^[10]。

本研究结果显示,在对研究组患者进行常规基础治疗的同时加用阿托伐他汀的临床治疗效果显著高于对照组,患者 FEV₁ 和 FVC 水平明显优于对照组,说明这种治疗方法可有效的改善患者的肺功能,该结果与文献报道一致^[3]。此外研究组患者治疗后血清 CRP、ET、IL-6 等炎症因子水平降低效果明显优于对照组,说明患者的血管内皮功能有明显的改善,血管损伤减轻,同时阿托伐他汀抑制 RhoA/ROCK 信号通路起到抑制血管收缩、增殖的作用,有效的减轻肺血管收缩和引起肺动脉血管的扩张,进而改善患者的状况^[11-12]。治疗后,研究组 LVID、LVPW、TRV_{max}、RVEF 指标高于对照组,RVAD 低于对照组,差异显著;与治疗前相比,两组治疗后 LVID、LVPW、TRV_{max} 均升高,RVAD 降低,说明患者右心室重塑性具有明显好转,有研究表明目前尚无特效的药物抑制心室重塑,仅能降低肺动脉高压逐步降低心脏负荷,间接缓解右心结构重塑^[13],本文研究发现加用阿托伐他汀可以通过抗炎抗氧化应激钙拮抗作用和血小板作用减少肺血管内皮细胞,并且可以重建血管活性因子的平衡等^[14],但是对于其详细的作用机制还要更加深层次的研究^[15]。

综上所述,加用阿托伐他汀有效的治疗 COPD 联合肺动脉高压患者血清炎症因子水平、肺功能及右心室重塑的影响,临床效果显著,可推广使用。

参考文献

- [1] 张远平,钟惠德.阿托伐他汀钙对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压致右心室重塑患者的疗效影响[J].上海医药,2015(17):31-34.
- [2] 刘勇进,张意仲,夏仁瑞,等.阿托伐他汀联合常规治疗方案对老年 COPD 合并肺动脉高压患者 VEGF 水平及肺功能的影响[J].实用药物与临床,2016,19(9):1108-1110.
- [3] 陈丹,王碧瑛.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者白介素 17 的影响及疗效观察[J].医学理论与实践,2016,29(8):989-991.
- [4] Rawy A M, Fathalla D. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), prevalence and association with disease severity: Using tissue Doppler study [J]. Egyptian Journal of Chest Diseases & Tuberculosis, 2015, 87(4): 785-792.
- [5] Soliman M, Heshmat H, Amen Y, et al. Detection of right sided heart changes and pulmonary hypertension in COPD patients [J]. Egyptian Journal of Chest Diseases & Tuberculosis, 2015, 64(2): 335-341.
- [6] 王金东,韩梅.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者慢性炎症反应的影响[J].临床内科杂志,2015,32(1):26-28.
- [7] Hassel E, Berre A M, Skjulsvik A J, et al. Effects of exercise training on pulmonary vessel muscularization and right ventricular function in an animal model of COPD [J]. Respir Res, 2014, 15(1):485-490.
- [8] Ghobadi H, Lari S M, Pourfarzi F, et al. The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial [J]. J Res Med Sci, 2014, 19(2): 99-105.
- [9] 陈英吉.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清及呼出气冷凝液中炎症因子含量检测的临床意义[J].中国现代医学杂志,2015,25(12):61-64.
- [10] Vitlianova K, Georgieva J, Milanova M, et al. Blood pressure control predicts plasma matrix metalloproteinase-9 in diabetes mellitus type II [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(1): 85-91.
- [11] 马航,何海艳,邱海艳,等.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床作用及其机制[J].山西医科大学学报,2014,45(3):204-208.
- [12] Mroz R M, Lisowski P, Tycinska A, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study [J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(1): 111-128.
- [13] 毛丽梅,刘海峰,郝继恒.阿托伐他汀对慢性肺源性心脏病患者血浆白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 的影响[J].中国综合临床,2014,30(3):225-228.
- [14] Wierzbicki A S, Louis R. Lipid-lowering drug therapies and chronic obstructive pulmonary disease: lung failure or just heart failure? [J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(2): 144-151.
- [15] 保彦昕.阿托伐他汀钙对原发性高血压患者血清炎症因子及颈动脉粥样斑块的影响[J].心脑血管病防治,2014,14(5):398-400.