

瑞舒伐他汀钙治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压

唐冠军¹, 隰威威¹, 李帅²

1. 保定市徐水区人民医院内六科, 河北 保定 072550; 2. 保定市徐水县人民医院妇产科, 河北 保定 072550

摘要: **目的** 观察瑞舒伐他汀钙对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并肺动脉高压(PH)患者炎症因子及肺功能的影响。**方法** 选取2015年12月至2016年12月收治的AECOPD合并PH患者60例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。两组患者均给予抗炎、止咳化痰等常规基础药物治疗,观察组在常规基础药物上加服瑞舒伐他汀钙10 mg,每晚一次,两组均治疗24周。观察治疗前后两组患者肺功能(FEV1、FVC、PEF、FEV1/FVC)、白介素-6(IL-6)、半乳糖凝集素(Gal-3)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)及肺动脉压力的变化。**结果** 治疗前两组患者FEV1、FVC、PEF、FEV1/FVC、IL-6、Gal-3、NE及肺动脉压力比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗24周后,两组患者FEV1、FVC、PEF、FEV1/FVC均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.01$);两组患者IL-6、Gal-3、NE水平均较治疗前明显下降($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者肺动脉压力均较治疗前明显下降($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀钙能明显降低AECOPD合并PH患者肺动脉压力、炎症因子水平,有效改善患者肺功能。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺动脉高压; 瑞舒伐他汀钙; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R 563.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1250-04

Rosuvastatin calcium in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary artery hypertension

TANG Guan-jun*, XI Wei-wei, LI Shuai

* The Sixth Department of Internal Medicine, The People's Hospital of Xushui District, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To observe the impacts of rosuvastatin calcium on inflammatory factors and pulmonary function in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) combined with pulmonary artery hypertension. **Methods** A total of 60 AECOPD patients treated from December 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into control group and study group ($n = 30$, each). The conventional drug treatment was given for anti-inflammatory, cough relieving and expectorant and so on in two groups, rosuvastatin calcium (10 mg, once a night) was added in study group. The therapy was continued for 24 weeks in both two groups. The changes of pulmonary function including forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF), FEV1/FVC, levels of interleukin -6 (IL-6), galactose agglutinin (Gal-3) and neutrophil elastase (NE), pulmonary arterial pressure were observed before and after treatment in two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in FEV1, FVC, PEF, FEV1/FVC, IL-6, Gal-3, NE and pulmonary pressure between two groups (all $P > 0.05$). At 24 weeks after treatment, FEV1, FVC, PEF and FEV1/FVC were significantly higher than those before treatment in both two groups (all $P < 0.05$) and were obviously higher in study group than those in control group (all $P < 0.05$). The levels of IL-6, Gal-3, NE significantly decreased at 24 weeks after treatment compared with those before treatment in both two groups (all $P < 0.05$) and were obviously lower in study group than those in control group (all $P < 0.05$). Pulmonary pressure significantly decreased after treatment in both two groups compared with before treatment (all $P < 0.05$) and was obviously lower in study group than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin calcium can significantly reduce pulmonary artery hypertension and levels of inflammatory factors and improve pulmonary function effectively in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary artery hypertension; Rosuvastatin calcium; Pulmonary function; Inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的主要感染源是细菌或病毒感染,患者短期内出现咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏脓性,可伴发热等炎症明显加重的表现。此外亦可出现全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和精神紊乱等症状^[1],持续的气道慢性炎症引起肺血管床重建,血管阻力增加,肺动脉压力逐渐增高,日久形成慢性肺源性心脏病,严重影响患者生活质量及生存时间^[2]。瑞舒伐他汀钙能降低胆固醇、甘油三酯,升高低密度脂蛋白,联合应用抗血小板聚集药物常用于心脑血管病的预防及治疗^[3],另外还能降低炎症因子水平,治疗慢性阻塞性肺疾病,能明显降低白介素、肿瘤坏死因子等炎症因子水平^[4],但临床上关于治疗 AECOPD 合并肺动脉高压(PH)的研究较少,本研究采用瑞舒伐他汀钙治疗 AECOPD 合并 PH,旨在探讨其对患者肺功能、炎症因子的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月本院收治的 AECOPD 合并 PH 患者 60 例。入组标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[5]诊断标准:气促加重,伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和(或)黏度改变以及发热等。(2)均经超声心动图测定肺动脉收缩压,肺动脉高压的诊断标准为:肺动脉收缩压 ≥ 40 mm Hg^[6]。(3)年龄 60~80 岁。(4)至少在 4 周内未应用肾上腺糖皮质激素及支气管舒张剂。(5)本研究获本院伦理委员会批准,患者充分知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)支气管扩张、肺结核、肺癌;(2)高血压、糖尿病、冠心病;(3)严重肝肾功能不全。(4)自身免疫性疾病。按随机数字表法随机分为对照组 30 例,其中女 17 例,男 13 例;年龄(68.12 ± 7.19)岁;身高(155.37 ± 6.52)cm;体重(71.29 ± 7.37)kg。观察组 30 例,女 16 例,男 14 例;年龄(69.84 ± 7.07)岁;身高(157.21 ± 6.71)cm;体重(73.02 ± 7.88)kg。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均给予低流量持续鼻导管吸氧(2 L/min),根据痰培养+药敏选择敏感抗生素,支气管舒张剂、肾上腺糖皮质激素等。在常规基础药物治疗上,观察组加服瑞舒伐他汀钙(商品名托妥,南京正大天晴制药,批号 150123)10 mg,每晚一

次。两组患者药物治疗至少持续 24 周。

1.3 监测指标 (1)治疗前后采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组患者血清白介素-6(IL-6)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、半乳糖凝集素(Gal)-3 水平(试剂盒均购自北京奥维亚生物技术,批号:201510257、201511788、201405071)。(2)肺功能检测:采用意大利 MIR spirolab III 型肺功能仪[药(械)准字(进)字 2014 第 2214280 号],测定用力肺活量(FVC),正常值为男性约 3 500 ml,女性约 2 500 ml;一秒用力呼气容积(FEV1),计算 FEV1/FVC 比值判断气道阻塞程度,正常值为大于 75%;呼气峰流速(PEF),正常值为大于 80%。(3)肺动脉收缩压测定^[7]:患者取左侧卧位,采用德国西门子公司 ACUSON X300PE 三维彩色多普勒超声诊断系统[苏食药监械(准)字 2013 第 2231475 号]测定心脏三尖瓣最大返流速度(V),测定右心房直径,伯努利公式肺动脉收缩压 $= 4V^2 +$ 右房压,如右心房增大肺动脉收缩压 $= 4V^2 + 10$,右心房正常肺动脉收缩压 $= 4V^2 + 5$,目前国际推荐超声心动图拟诊肺动脉高压的标准为:肺动脉收缩压 ≥ 40 mm Hg。

1.4 统计学方法 所有数据应用 SPSS 17.0 软件统计分析。所有资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料进行正态性检验,符合正态分布,组间比较采用两样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能比较 治疗前两组患者 FEV1、FVC、PEF、FEV1/FVC、肺动脉压力比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 FEV1、FVC、PEF、FEV1/FVC 均升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.01$);两组患者肺动脉压力均降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 1

2.2 炎症因子比较 治疗前两组患者 IL-6、Gal-3、NE 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 IL-6、Gal-3、NE 水平均降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 不良反应 观察组治疗过程中均无肌痛发生,不良反应及副反应均较轻微,未做特殊处理,未出现病例脱落情况。

表 1 两组肺功能、肺动脉压力比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	FVC(L)		FEV1(L)		PEF(L/s)		FEV1/FVC		肺动脉压力(mm Hg)	
	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周
对照组	2.42±0.59	2.87±0.60*	1.29±0.14	1.45±0.15*	4.20±0.43	4.73±0.51*	50.03±4.52	55.70±4.77*	50.41±10.65	45.30±9.87*
观察组	2.53±0.57	3.26±0.61*	1.30±0.13	1.79±0.17*	4.25±0.44	5.31±0.57*	50.31±4.42	60.14±5.78*	52.08±11.17	37.23±9.08*
<i>t</i> 值	0.850	8.831	0.910	8.572	0.720	8.915	0.728	9.302	0.721	9.250
<i>P</i> 值	0.192	0.000	0.177	0.000	0.220	0.000	0.219	0.000	0.223	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 2 两组炎症因子比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(pg/ml)		Gal-3(ng/ml)		NE(pg/ml)	
	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周
对照组	120.23±12.51	104.26±10.27*	34.38±5.17	18.34±3.85*	16.01±4.23	13.25±3.08*
观察组	121.54±13.08	89.14±8.21*	39.79±5.09	12.73±2.64*	15.78±4.37	10.06±2.69*
<i>t</i> 值	0.855	9.876	0.701	8.880	0.860	8.934
<i>P</i> 值	0.190	0.000	0.231	0.000	0.188	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以不完全性气流受限的呼吸道慢性炎症性疾病,细菌或病毒感染是 COPD 加重的重要原因,患者短期内出现气促加重,伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和(或)黏度改变以及发热等^[8]。呼吸道长期的慢性炎症,分泌大量炎症因子,使气道充血、水肿,呼吸道管腔逐渐狭窄,逐渐出现缺氧,平滑肌细胞、内皮细胞大量增殖,刺激肺动脉内膜弹性纤维增生,肺血管壁内膜增厚、变硬,肺组织弹性降低,局部血栓形成,最终导致 PH^[9],随着右心室负荷增大,心室壁张力也逐渐增大,使心肌耗氧量增加,使右心室扩大,最终形成慢性肺源性心脏病,严重影响患者日常生活^[10]。

IL-6 由 T 淋巴细胞、巨噬细胞和内皮细胞共同生成,参与中性粒细胞炎症反应过程,反映急慢性炎症水平,在 COPD 患者血液中表达水平显著高于健康人群,能反映肺损伤程度,与肺动脉收缩压呈正相关,参与肺动脉高压形成的全过程^[11]。中性粒细胞弹性蛋白酶由中性粒细胞分泌,调节体内炎症反应,能降解胶原蛋白、气道表面活性物质及内皮组织内基质,增加组织细胞膜通透性,促进炎症因子分泌,加重炎症反应,还能与核转录因子 NF- κ B 结合,增加 IL-6、IL-8 表达水平,加重炎症反应,诱导细胞凋亡,加重 COPD 病情^[12]。Gal 是凝集素家族中一种促炎因子,参与细胞黏附、增殖、分化、凋亡及免疫等过程,呼吸道黏膜上皮细胞中明显高于正常健康人群,尤其是慢性疾病、恶性肿瘤其水平更高^[13]。

本研究发现治疗 24 周后,两组患者肺功能均较治疗前改善,肺动脉压力降低,血清 IL-6、Gal-3、NE 表达水平下降,但观察组比对照组肺功能改善更明

显,肺动脉压力、血清 IL-6、Gal-3、NE 下降更明显,观察组患者咳嗽、咳痰、喘憋等不适症状明显改善。瑞舒伐他汀钙具有降脂调脂、抗氧化、抗炎、改善血管内皮功能及调节机体免疫等作用,能减少白介素、NE 及 TNF- α 等炎症因子的合成,抑制机体炎症反应,减轻肺血管及气道损伤,减轻肺血管重构,改善肺功能,降低肺动脉压力^[14]。此外瑞舒伐他汀钙还能增加内皮型一氧化氮合酶的活性,抑制内皮素活性,松弛肺血管平滑肌,降低肺动脉压力^[15]。毛琴等^[16]测定 COPD 患者血清炎症因子水平肺动脉压力的关系,发现 COPD 合并 PH 患者血清 IL-1、IL-6 表达水平明显高于肺动脉压力正常患者,提示 IL-1、IL-6 与 PH 形成有密切关系,并对 PH 患者加服瑞舒伐他汀治疗 1 月后,IL-1、IL-6 明显下降,提示瑞舒伐他汀能发挥抗炎作用及保护血管内皮功能。本研究发现常规治疗基础上加用他汀类药物,能进一步降低体内炎症因子水平,COPD 患者肺功能得到有效改善,这与以往研究结果相一致^[17]。

综上所述,瑞舒伐他汀钙能降低 AECOPD 患者炎症因子水平,明显改善患者预后,联合应用常规药物治疗,对预防和治疗 AECOPD 有积极的意义,但目前仍缺乏更有力的证据,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(14): 1249-1256.
- [2] Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298(6): L715-L731.

能异常血小板减少 1 例,对照组出现霉菌感染 1 例,皮疹 1 例,WBC $< 4 \times 10^9/L$ 1 例。两组患者均未出现其他严重不良反应。

综上所述,英夫利昔单抗单药治疗或联合免疫抑制剂均可有效控制克罗恩病患者的炎性反应活动,并有效维持临床缓解、黏膜愈合及深度缓解,具有较好的远期疗效。而英夫利昔单抗联合免疫抑制剂的治疗方案在控制炎性反应方面及维持深度缓解方面具有更好的治疗效果。

参考文献

[1] Yokota Y, Shikano A, Kuda T, et al. Lactobacillus plantarum AN1 cells increase caecal L. reuteri in an ICR mouse model of dextran sodium sulphate-induced inflammatory bowel disease[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 56: 119 - 127.

[2] Limketkai BN, Wolf A, Parian AM. Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47(1): 155 - 177.

[3] El-Matary W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(10): 536 - 542.

[4] Heimann TM, Swaminathan S, Greenstein AJ, et al. Incidence and factors correlating with incisional hernia following open bowel resection in patients with inflammatory bowel disease: A review of 1000

patients[J]. Ann Surg, 2018, 267(3): 532 - 536.

[5] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61 - 75.

[6] Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al. Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction [J]. mSystems, 2018, 3(1): e00188 - e00117.

[7] Gupta E, Paul M, Jain P, et al. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease [J]. J Lab Physicians, 2018, 10(1): 38.

[8] 刘芳, 李靖涛, 宋振梅, 等. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤对克罗恩病患者免疫功能和细胞因子的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 586 - 588.

[9] Xu S, Zou H, Zhang H, et al. Investigation of inflammatory bowel disease risk factors in 4 families in central China [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1367 - 1375.

[10] 刘占举. 我国炎症性肠病的基础研究现状和临床转化挑战 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(2): 81 - 83.

[11] Nowacki TM, Bettenworth D. When to operate Crohn's disease patients with ileocaecal manifestation? [J]. Z Gastroenterol, 2018, 56(2): 165 - 167.

[12] Palma Rios H, Goulart A, Leão P. Abdominal catastrophe in Crohn's disease surgery [J]. Wounds, 2018, 30(1): E1 - E4.

收稿日期: 2018 - 03 - 10 编辑: 王国品

(上接第 1252 页)

[3] 张振芳. C 反应蛋白等因子与 COPD 合并肺动脉高压的关系 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.

[4] 周曦, 严峻海, 赵春柳, 等. 瑞舒伐他汀钙对慢性阻塞性肺疾病不同高分辨 CT 表型的疗效分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(12): 1759 - 1762.

[5] 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)(一) [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5): 484 - 491.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979 - 987.

[7] 何方李. 舒利迭治疗 COPD 伴有肺动脉高压患者的疗效观察 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(4): 333 - 334.

[8] 薛华, 李满祥, 施大为. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺动脉高压患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(6): 158 - 160.

[9] 贾佳, 程德云. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压发病机制 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(3): 345 - 348.

[10] 赵考昌, 陈国忠. 他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病患者治疗作用的 Meta 分析 [J]. 海南医学, 2015, 26(2): 272 - 276.

[11] 张松, 李小波, 张蓉映, 等. 辛伐他汀对 COPD 合并肺心病患者肺功能肺动脉压力及 CRP 的影响 [J]. 浙江临床医学, 2017, 19(2): 298 - 299.

[12] 赵杰, 杨立民, 张震, 等. 半乳糖凝集素 3 在 COPD 和肺癌中的表达及其意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(8): 51 - 54.

[13] 南景龙, 贺文帅, 韩雪峰, 等. 瑞舒伐他汀治疗慢阻肺合并肺动脉高压的临床观察及机制研究 [J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(1): 47 - 49.

[14] 田昌荣, 聂毛晓, 申潇竹. 瑞舒伐他汀钙对慢性阻塞性肺病急性发作期患者炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4297 - 4298.

[15] 周曦, 张柏膺, 严峻海. 他汀类药物对 AECOPD 患者炎症因子影响作用研究 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1770 - 1772.

[16] 毛琴, 方芳, 屈晓雯, 等. 慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压与炎症因子的关系及疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(35): 6936 - 6937.

[17] 潘阳新, 陈人生, 李艳丽, 等. 他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(2): 188 - 189, 192.

收稿日期: 2018 - 04 - 20 修回日期: 2018 - 05 - 03 编辑: 周永彬