

# 阿托伐他汀对COPD合并肺动脉高压患者炎症因子及肺动脉压的影响

张金花<sup>1</sup>, 魏平<sup>2</sup>, 王文忠<sup>2</sup>, 陈辉<sup>3</sup>

(深圳市松岗人民医院药剂科<sup>1</sup>、心血管内科<sup>2</sup>、呼吸内科<sup>3</sup>, 广东 深圳 518105)

**【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炎症因子及肺动脉压的影响。方法 选择深圳市松岗人民医院呼吸内科于2015年6月至2016年6月期间收治的38例COPD合并肺动脉高压患者为研究对象,根据随机数表法分为观察组与对照组,每组19例,对照组采用常规内科治疗,观察组在对照组治疗的基础上联合应用阿托伐他汀治疗,疗程6个月,比较两组患者治疗前后的超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平及肺动脉收缩压(PASP)的变化。结果 治疗后,观察组患者的血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平分别为(13.94 $\pm$ 3.29) mg/L、(29.43 $\pm$ 6.45) ng/L,明显低于对照组的(17.28 $\pm$ 4.04) mg/L、(35.68 $\pm$ 8.47) ng/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后PASP为(45.36 $\pm$ 5.61) mmHg,较治疗前的(57.36 $\pm$ 8.19) mmHg明显降低,且低于对照组治疗后的(53.24 $\pm$ 8.13) mmHg,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对照组患者治疗后的PASP与治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );Pearson相关性分析显示,血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均与PASP水平呈正相关性( $r=0.534, 0.496, P<0.05$ )。结论 阿托伐他汀治疗COPD合并肺动脉高压可以有效降低患者的肺动脉压,其机制可能与其抑制炎症反应有关。

**【关键词】** 阿托伐他汀;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;炎症因子;疗效

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2781-03

**Effects of atorvastatin on inflammatory factors and pulmonary arterial pressure in patients with COPD complicated with pulmonary hypertension.** ZHANG Jin-hua<sup>1</sup>, WEI Ping<sup>2</sup>, WANG Wen-zhong<sup>2</sup>, CHEN Hui<sup>3</sup>. Department of Pharmacy<sup>1</sup>, Department of Cardiology<sup>2</sup>, Department of Respiratory Medicine<sup>3</sup>, Songgang People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518105, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of atorvastatin on inflammatory factors and pulmonary arterial pressure in patients with COPD complicated with pulmonary hypertension. **Methods** A total of 38 cases of COPD patients with pulmonary hypertension, who admitted to Department of Respiratory Medicine of our hospital from June 2015 to October 2016, were selected and divided into the observation group and the control group according to the ran-

通讯作者:张金花。E-mail:zjhnh69@163.com

Gensini 评分呈正相关( $r=0.682, P=0.000$ ),说明RBP-4与冠心病患者冠状动脉病变严重程度呈正相关。

综上所述,RBP-4参与慢性炎症反应和胰岛素抵抗,通过影响脂质代谢促进动脉粥样硬化的发生和进展,是联系炎症、动脉粥样硬化及代谢的纽带。检测血清RBP-4可对冠心病患者进行危险分层,预测高危急性冠脉综合征,指导临床采取适宜的干预性治疗,使冠心病患者获益更多。而且血清RBP-4检查费用低,操作简便,还可作为心血管病高危人群的筛查指标,为心血管病的预防和治疗提供有价值的参考。

### 参考文献

[1] 徐枫,徐瑞龙. CHD患者血清RBP-4、GMP-140与IL-6的相关性分析[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 173-174.

[2] Ost A, Danielsson A, Liden M, et al. Retin01 binding protein-4 attenuates insulin induced phosphorylation of IRS1 and ERKII/2 in primary human adipocytes [J]. FASEB J, 2007, 21(13): 3696-3704.

[3] 卢文,刘淑华,李婷,等. 老年高血压患者胱抑素C和视黄醇结合蛋白及 $\beta_2$ 微球蛋白的表达和作用[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(5):

487-490.

[4] 李蕊. 血清视黄醇结合蛋白4与冠心病的关系探讨及相关因素分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 219-221.

[5] 张江蓉,袁惠敏,诸培佳,等. 老年2型糖尿病合并冠心病患者阿司匹林抵抗的危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(9): 774-777.

[6] 张建兴,江志忠. 视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白检测诊断糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变程度临床价值[J]. 医学综述, 2015, 21(22): 4152-4154.

[7] 冯俊,高潮,罗春苗,等. 血清视黄醇结合蛋白4和Apelin-12与稳定性心绞痛患者冠状动脉狭窄的相关性研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(12): 2275-2278.

[8] 王贵亮,崔兰. 冠状动脉病变特点与冠心病危险因素的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4812-4814.

[9] 刘悟,谭小青,刘翠中,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9与冠心病影响因素及冠状动脉病变程度的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2797-2799.

[10] 赖仁奎,盛小刚,潘光明,等. 高脂血症合并高尿酸血症与冠状动脉病变的相关性[J]. 广东医学, 2016, 37(6): 895-897.

(收稿日期:2017-02-28)

dom number table method, with 19 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, and the observation group was treated with additional atorvastatin. The course of treatment was 6 months. The changes of serum hs-CRP and TNF- $\alpha$  and pulmonary artery systolic pressure (PASP) before and after the treatment were compared in the two groups.

**Results** After the treatment, the levels of serum hs-CRP and TNF- $\alpha$  in the observation group were (13.94 $\pm$ 3.29) mg/L and (29.43 $\pm$ 6.45) ng/L, respectively, which were significantly lower than (17.28 $\pm$ 4.04) mg/L and (35.68 $\pm$ 8.47) ng/L in the control group ( $P$ <0.05); PASP in the observation group was (45.36 $\pm$ 5.61) mmHg, which was decreased significantly compared with (57.36 $\pm$ 8.19) mmHg before the treatment ( $P$ <0.05), and significantly lower than (53.24 $\pm$ 8.13) mmHg of the control group ( $P$ <0.05). But there was no significant difference in PASP for the control group after treatment and before treatment ( $P$ >0.05). Pearson correlation analysis showed that serum hs-CRP and TNF- $\alpha$  were positively correlated with PASP levels ( $r=0.534, 0.496, P$ <0.05). **Conclusion** Atorvastatin can effectively reduce pulmonary arterial pressure in patients with COPD complicated with pulmonary hypertension, and its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory response.

**【Key words】** Atorvastatin; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Pulmonary hypertension; Inflammatory factors; Efficacy

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种临床常见的以不完全可逆气流受限为特征的呼吸系统疾病,其发病与肺局部及全身慢性炎症反应有关<sup>[1]</sup>。肺动脉高压(PH)是COPD患者常见并发症,也是其发展至肺心病的重要环节,严重影响患者的生存质量及长期生存率<sup>[2]</sup>。目前临床上对于COPD合并肺动脉高压主要针对诱发因素进行治疗,疗效并不明显。近年来,有研究指出他汀类药物可以通过多种途径起到降低肺动脉高压的作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究旨在观察阿托伐他汀对COPD合并肺动脉高压患者炎症因子及肺动脉压的影响,现报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择深圳市松岗人民医院呼吸内科于2015年6月至2016年6月期间收治的38例COPD患者为研究对象,均合并肺动脉高压;其中男24例,女14例,年龄59~76岁;纳入标准:①均符合中华医学会呼吸病学分会制定的COPD诊断标准<sup>[4]</sup>,肺动脉收缩压(PASP)>40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);②同意纳入本研究并签署知情同意书。排除标准:①近期接受过激素或抗生素治疗;②合并肺癌、活动性肺结核、哮喘等呼吸系统疾病,以及肝肾功能不全者;③对研究所用药物过敏者。根据随机数表法分为观察组( $n=19$ )与对照组( $n=19$ ),观察组中男性14例,女性5例,年龄平均(70.52 $\pm$ 9.63)岁,病程平均(11.26 $\pm$ 4.87)年;对照组男性10例,女性9例,年龄平均(71.29 $\pm$ 11.14)岁,病程平均(12.12 $\pm$ 6.24)年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义( $P$ >0.05)。

**1.2 治疗方法** 对照组患者常规给予吸氧、使用抗生素抗感染、氨茶碱解痉平喘、盐酸氨溴索化痰等治疗,观察组在此基础上联合应用阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥,美国辉瑞制药有限公司)治疗,用法:20 mg,口服,每晚1次。疗程均为6个月。

**1.3 观察指标与检测方法** ①血清炎症因子水平:两组患者均于治疗前后抽取肘静脉血5 mL,2 000 r/min离心15 min,分离保存血清待测。分别采用免疫散射比浊法及酶联免疫吸附试验法检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平,操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行;②PASP测定:采用PhilipiE 33彩色多普勒超声仪,频率2.0 MHz,测量三尖瓣口最大反流速度,根据计算公式(简化伯努利方程): $PASP=4V^2$ +右心房压,计算PASP。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计数资料以例表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间均数比较采用 $t$ 检验,相关性采用Pearson相关性分析,均以 $P$ <0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后的血清炎症因子及PASP水平比较** 治疗后,两组患者的血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平均明显降低,且观察组降低更为明显,差异均有统计学意义( $P$ <0.05);观察组患者的PASP治疗后明显降低,且低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ <0.05);对照组患者治疗后的PASP与治疗前比较差异无统计学意义( $P$ >0.05),见表1。

表1 两组患者治疗前后的血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 及PASP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	hs-CRP (mg/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		PASP (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19	31.18 $\pm$ 12.56	13.94 $\pm$ 3.29 <sup>a</sup>	64.22 $\pm$ 21.38	29.43 $\pm$ 6.45 <sup>a</sup>	57.36 $\pm$ 8.19	45.36 $\pm$ 5.61 <sup>a</sup>
对照组	19	30.26 $\pm$ 13.47	17.28 $\pm$ 4.04 <sup>a</sup>	62.43 $\pm$ 22.69	35.68 $\pm$ 8.47 <sup>a</sup>	56.74 $\pm$ 8.37	53.24 $\pm$ 8.13
$t$ 值		0.218	2.561	0.376	2.559	0.752	3.034
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P$ <0.05;1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 与PASP水平的相关性 Pearson相关性分析表明血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均与PASP水平有正相关性( $r=0.534, 0.496, P<0.05$ )。

### 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病的发病机制目前尚未完全被阐明,本病的基本病理特征是一种气道、肺实质、肺血管的慢性炎症,炎症损伤和修复造成气道和血管重塑改变,进而引起慢性气流受限或者受阻<sup>[5]</sup>。肺动脉高压是COPD自然病程中的一种常见并发症,会导致出现一系列肺外表现如骨质疏松、恶液质、骨骼肌萎缩等,并可进行性发展至肺心病,严重影响患者的生活质量、缩短患者的生存时间<sup>[6]</sup>。肺动脉高压的特点是肺血管阻力和肺动脉压力进行性增加,但是目前COPD导致肺动脉高压的机制尚不明确。近年来,研究显示COPD患者普遍存在炎症反应,而炎症反应是引起肺血管重构的重要因素;此外,患者低氧所导致的肺血管收缩作用会加重肺血管重构(如细胞外基质成分增多、平滑肌细胞肥大增生),进而引起肺血管管壁增厚、管腔狭窄,使患者出现肺动脉压力增高<sup>[7]</sup>。

目前临床上肺动脉高压的治疗主要针对其诱因进行,但有研究认为该治疗仅能起到改善症状的作用,无法延缓疾病的进展<sup>[8]</sup>。阿托伐他汀是临床应用最为广泛和有效的调脂药物之一,研究显示他汀类药物可以通过升高NO水平等作用起到改善内皮功能、防止血管重建的作用<sup>[9]</sup>;另外,他汀类还可通过抑制Rho/Rho激酶活性而抑制NF- $\kappa$ B转录,进而下调TNF- $\alpha$ 等炎症因子的转录、抑制炎症因子生成,具有较好的抗炎作用<sup>[10]</sup>。CRP是人类重要的急性期反应蛋白,COPD患者血清CRP水平可显著升高,并且其水平可以反映患者的肺功能情况。临床上采用敏感度更高的检测方法对CRP进行测定即为hs-CRP。TNF- $\alpha$ 是由活化后的单核巨噬细胞分泌产生,是最常见的一种促炎因子,能够促进炎症因子的释放、放大炎症反应<sup>[11]</sup>。本研究对观察组患者应用阿托伐他汀治疗,并与对照组进行比较,结果发现治疗后血清hs-CRP、

TNF- $\alpha$ 水平在观察组明显低于对照组;观察组患者治疗后PASP较治疗前明显降低,且低于对照组治疗后水平,但是对照组患者治疗后PASP与治疗前比较差异无统计学意义。Pearson相关性分析显示,血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均与PASP水平呈正相关性。说明肺动脉高压与炎症反应有关,阿托伐他汀可有效抑制炎症反应,降低肺动脉压。

综上所述,阿托伐他汀治疗COPD合并肺动脉高压可以有效降低患者的肺动脉压,其机制可能与其抑制炎症反应有关。

### 参考文献

- [1] 龙仕居,陈忠仁.慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期与缓解期痰液及血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 表达水平的差异及其临床意义[J].重庆医学,2012,41(19):1970-1972.
- [2] 吴先龙,李宁.前列地尔治疗肺心病肺动脉高压的临床效果观察[J].海峡药学,2012,24(3):172-173.
- [3] 郑泽琪,李宾公,王梦洪,等.阿托伐他汀联合西地那非治疗肺动脉高压的临床研究[J].临床心血管病杂志,2011,27(5):352-354.
- [4] 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(2007年修订版)[S].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [5] 庞军,韦长为,姚剑波.COPD稳定期和加重期炎症因子的变化[J].广西医学,2011,33(10):1267-1269.
- [6] 杨生岳,戴胜归,黄宁侠.肺动脉高压的肺功能改变及临床预后的评估[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(3):239-243.
- [7] 王传博,李泽庚,彭波,等.COPD并发肺动脉高压的研究概况[J].临床肺科杂志,2011,16(10):1577-1579.
- [8] 王生浩,刘双.肺动脉高压药物联合治疗的进展[J].心血管病杂志,2012,31(1):92-94.
- [9] 李雷,杨荣礼,李平静,等.瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(4):281-283.
- [10] 刘亚丽,苏维芳,许晓伟,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀在急性冠状动脉综合征患者PCI围手术期中的应用效果比较[J].海南医学,2016,27(22):3732-3733.
- [11] 王波,韩雪.小剂量糖皮质激素对感染性休克患者血清IL-10、TNF- $\alpha$ 的影响[J].海南医学,2015,26(18):2742-2743.

(收稿日期:2017-02-23)