文章编号:1000-5404(2013)11-1141-03

论著

辛伐他汀改善高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的临床观察

刘 茜,程 莉,李 华,甘 丹 (400014 重庆,重庆市第三人民医院老年科)

[摘要] **目的** 探讨辛伐他汀对高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者肺功能、全身及气道炎症反应的治疗效应。**方法** 将80例AECOPD患者分为联合辛伐他汀组和对照组各40例,对照组给予常规治疗方案,联合辛伐他汀组在对照组治疗基础上加用辛伐他汀。采用肺功能检测仪检测2组患者FEV_1、FEV_1%、FEV_1/FVC的变化;采用ELIAS方法检测2组患者诱导痰、血清中IL-8水平的变化。**结果** 联合辛伐他汀组治疗2周后患者各项肺功能指标(FEV_1、FEV_1%、FEV_1/FVC)均较治疗前显著改善($P<0.01$),且与对照组各项肺功能指标比较差异有统计学意义($P<0.01$)。联合辛伐他汀组治疗2周后诱导痰、血清IL-8水平均较治疗前显著降低($P<0.01$),且与对照组诱导痰、血清IL-8的水平比较差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 在常规治疗方案基础上联合辛伐他汀能够显著改善高龄AECOPD患者肺功能、降低全身及气道局部的高炎症反应状态。

[关键词] 辛伐他汀;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;高龄;白细胞介素-8;肺功能指数
[中图法分类号] R332.2; R563.9; R974 [文献标志码] A

Simvastatin improves lung functions of senile patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary diseases

Liu Xi, Cheng Li, Li Hua, Gan Dan (Department of Geriatrics, Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the therapeutic effects of simvastatin on the pulmonary function, respiratory tract and systematic inflammation in acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in elderly patients. Methods Eighty elderly patients suffering from AECOPD who hospitalized in our department from January 2009 to August 2012 were randomly and prospectively divided into experimental group (with an average age of 78.67 ± 3.25, $n=40$) and control group (with an average age of 83.25 ± 5.50, $n=40$). The control group was given conventional treatment for 2 weeks, meanwhile, the experimental group was added a simvastatin therapy (20 mg/d) beside the conventional treatment. ELISA was performed to assess the level of IL-8 in the sputum and blood sputum obtained before and after the 2 weeks' treatment. A pulmonary function detector was used to analyze the pulmonary function indices, such as FEV_1, FEV_1%, and FEV_1/FVC at above time points group. Results Only 70 patients finished our study, including 33 in experimental group and 37 in the control. Simvastatin therapy resulted in a significant improvement in the pulmonary function indices compared with those before treatment ($P<0.01$), which were also obvious better than control group after 2 weeks' treatment ($P<0.01$). Simvastatin therapy also remarkably reduced the sputum and sputum levels of IL-8 than those before treatment ($P<0.01$), and these levels were also significantly lower than those in the control after treatment ($P<0.01$). Conclusion Combining conventional treatment with simvastatin therapy significantly improves lung function, and alleviates respiratory tract and systematic inflammation in elderly patients suffering form AECOPD.

[**Key words**] simvastatin; acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease; elderly patients; IL-8; pulmonary function indices

Supported by the Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-2-218). Corresponding author: Cheng Li, E-mail: 13908358266@139.com

[基金项目] 重庆市卫生局课题(2012-2-218)
[通信作者] 程 莉,E-mail:13908358266@139.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130321.1424.040.html(2013-03-21)

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可以预防和治疗的常见疾病,其特征是持续存在的气流受限。其气流受限呈进行性发展,反复的急性加重是影响患者整体疾病严重程度和预后的重要因素。该病患病率、病死率高,目前居全球死亡原因的第4位。

我国的流行病学调查表明,40岁以上人群COPD患病率为8.2%。近年来有研究发现以辛伐他汀为代表的他汀类药物通过4年以上的使用可降低COPD患者30%左右的病死率[1],并能有效改善COPD患者的生活质量、降低COPD急性加重的发作频率[2]。

目前认为辛伐他汀对COPD患者的治疗机制主要与其抑制呼吸道炎症、降低呼吸道结构重塑和异常有关,老年特别是高龄COPD患者由于其机体生理、免疫状态、代谢功能明显下降,加之其局部呼吸道解剖学结构由于病情反复发作已具有一定程度的重塑和异常,因此其治疗模式往往与其他人群具有明显差异。目前为止,他汀类药物对高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者是否具有改善或治疗作用尚少见报道,因此,本研究以近年来我科收治的高龄AECOPD患者为研究对象,初步探讨辛伐他汀对该类患者的治疗效应。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2009年1月至2012年8月在本院老年科住院的80例AECOPD患者,均符合中华医学会呼吸病学分会制定《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007修订版)》。所有患者本次急性加重前3个月内无使用抗生素药物和全身糖皮质激素或免疫抑制剂史。所有患者签署知情同意书。

排除标准:①对他汀类药物过敏者;②入选评估前24 h吸入糖皮质激素或β_2受体激动剂、M受体阻滞剂;③严重呼吸性酸中毒患者,$p(CO_2)>60$ mmHg,pH值<7.25;④合并结缔组织疾病;⑤不能配合肺功能检测者;⑥有严重心、脑血管疾病及肝、肾功能损害者;⑦近期正参与其他药物临床研究者。

1.2 标本提取及材料

痰液、血液标本来源于80例老年AECOPD患者。使用德国耶格Master Screen肺功能仪测定肺功能;ELISA试剂盒购自深圳炬英生物科技有限公司;辛伐他汀为默沙东制药公司产品。

1.3 分组与治疗

将80例患者分成对照组和联合辛伐他汀治疗组。

对照组:40例,完成试验者37例。其中男性25例,女性12例;年龄(83.25±5.50)岁;按照诊疗常规予以COPD常规治疗,包括抗生素药物、茶碱制剂、全身激素(甲基泼尼松龙40~80 mg,每天1次,5~7 d)、低流量持续吸氧(1~1.5 L/min,每日时间>15 h)治疗。

联合辛伐他汀治疗组:40例,完成试验者33例。其中男性29例,女性4例;年龄(78.67±3.25)岁;在常规治疗基础上加用辛伐他汀20 mg/d,每晚顿服,治疗2周。

1.4 方法

1.4.1 血、痰标本的收集和处理 2组患者均于确诊后常规治疗前(入院第1天)和治疗2周后的清晨卧位抽取抗凝静脉血2 mL,留取血清于-70 ℃冰箱保存待测。同时进行诱导痰检测,诱导痰参照Nightingale方法:受试者吸入200 μg沙丁胺醇15 min后,雾化吸入3.5%高渗盐水15 min,每隔5 min嘱患者擤鼻涕、漱口后用力深咳,用带有刻度的无菌干燥杯留取深部痰2 mL,加入0.1%二硫苏糖醇(DTT) 1 mL于标本中振荡混匀,再加入磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至4倍,2层纱布过滤,2 000 r/min离心20 min,留取上清液于-20 ℃冰箱保存待测。

1.4.2 肺功能测试 采用德国耶格Master Screen肺功能仪测定第1秒用力呼气容积(FEV_1)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)。2组肺功能均于入院第1天和治疗2周后各测试1次,测试在诱导痰前进行。

1.4.3 诱导痰、血清中IL-8浓度测定 从-20 ℃低温冰箱中取出诱导痰上清液、血清标本,在规定的时间和温度进行温育,试剂在使用前达到室温20~25 ℃。采用ELISA方法测定痰、血清中IL-8含量。操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件,数据以$\bar{x}\pm s$表示,分别行配对样本t检验和独立样本t检验比较2组治疗前后、组间诱导痰、血中IL-8水平、肺功能的变化。

2 结果

2.1 2组AECOPD患者治疗前后肺功能变化

联合辛伐他汀治疗组治疗2周后各项肺功能指标(FEV_1、FEV_1%、FEV_1/FVC)均较治疗前显著升高($P<0.01$),且与对照组比较,各项肺功能指标明显升高($P<0.01$)。见表1。

2.2 2组AECOPD患者治疗前后痰、血清中IL-8水平变化

联合辛伐他汀治疗组治疗2周后诱导痰、血清中IL-8水平均较治疗前显著降低($P<0.01$),且与对照组比较,诱导痰、血清中IL-8的水平显著降低($P<0.01$)。见表2。

表1 2组AECOPD患者治疗前后肺功能各项指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前			治疗后		
		FEV_1	FEV_1%(%)	FEV_1/FVC	FEV_1	FEV_1%(%)	FEV_1/FVC
联合辛伐他汀治疗组	33	0.84±0.16	42.71±8.71	33.64±10.05	1.10±0.28[ab]	43.31±7.54[ab]	44.95±9.74[ab]
对照组	37	0.82±0.18	41.38±7.36	32.80±8.77	0.92±0.19[a]	37.32±6.99[a]	36.80±8.77[a]

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.01$,与对照组比较

表2 2组AECOPD患者治疗前后痰IL-8和血清IL-8水平的比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		痰	血清	痰	血清
联合辛伐他汀治疗组	33	879.38±180.36	27.78±9.26	105.09±54.15[ab]	8.61±2.30[ab]
对照组	37	869.48±196.45	29.51±9.46	226.38±77.41[a]	12.61±3.95[a]

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.01$,与对照组比较

3 讨论

COPD是以进行性气流受限及肺功能下降为特征的肺部炎症性疾病,目前已证实呼吸道管腔内中性粒细胞的聚集、管壁T淋巴细胞及巨噬细胞的浸润是导致COPD患者气道炎症的病理学基础。这些炎症细胞分泌产生的大量细胞因子或活性物质则是导致COPD患者气道炎症的生理学基础。局部呼吸道反复的病理、生理学反应致使COPD患者呼吸道解剖学结构重建和异常,最终导致不可逆的肺功能损伤。

他汀类药物系羟基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,最早由北欧辛伐他汀生存研究项目发现长期应用他汀类药物可通过显著减轻患者心脏病变处的动脉局部炎症而降低冠心病患者的病死率和心肌梗死的发生率[3],提示他汀类药物具有抗炎效应。最近,国外陆续有研究发现长期使用他汀类药物可降低COPD患者病死率和住院率,推测其主要机制可能与抑制呼吸道炎症、降低呼吸道结构重塑和异常有关[4-5]。老年特别是高龄COPD患者,机体生理、免疫状态、代谢功能明显下降,长期的反复急性发作导致其呼吸道结构已存在一定程度的结构重建和解剖学异常。同时,由于老年COPD患者大多同时合并多种基础疾病、经济状况差,过多的药物治疗、经济负担可导致其焦虑抑郁而加重COPD病情,因此,通过本研究我们期望能够明确他汀类药物对该部分人群是否真正具有治疗效应,以避免不必要地增加老年COPD患者的经济、心理负担。

本研究以近年来我科收治的高龄AECOPD患者为研究对象,观察了联合应用他汀类药物对COPD患者肺功能的影响。结果表明,与对照组相比,联合应用他汀类药物2周可更加明显地改善患者肺功能各项指标。IL-8是一种多细胞来源、具有多种生物学功能的细胞因子,诸多研究证实IL-8通过趋化和促进炎症因子释放等途径参与COPD的发生和发展[6-9],是导致COPD患者肺功能下降的重要因素之一。为进一步探讨他汀类药物改善患者肺功能的治疗效应,我们对治疗前后患者诱导痰和外周血的IL-8水平进行了检测。本研究结果显示,联合辛伐他汀组治疗后老年患者诱导痰、血清IL-8水平均显著低于对照组($P<0.01$),提示系统应用他汀类药物能够降低AECOPD患者局部气道和全身的高炎症反应状态,从而改善COPD患者的预后。通过本研究,我们可以初步明确高龄COPD患者虽然由于其机体生理、免疫状态、代谢功能明显下降,且局部呼吸道解剖学结构已具有一定程度的重塑和异常,但在其急性发作期应用他汀类药物仍可通过抑制炎症反应而发挥一定的治疗效应。由于时间较短,对临床更为关心的长期他汀类药物干预能否降低高龄COPD患者急性发作频率、降低病死率和住院率仍需要进一步研究。

参考文献:

[1] Lawes C M, Thornley S, Young R, *et al*. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study[J]. Prim Care Respir J, 2012, 21(1): 35-40.

[2] Janda S, Park K, FitzGerald J M, *et al*. Statins in COPD: a systematic review[J]. Chest, 2009, 136(3): 734-743.

[3] Pedersen T R, Tobert J A. Simvastatin: a review[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(12): 2583-2596.

[4] Davis B B, Zeki A A, Wang L, *et al*. Simvastatin reduces tobacco smoke-induced lung inflammation, airway remodeling and abnormal pulmonary function characteristic of COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185: A1280.

[5] Ganesan S, Unger B L, Comstock A T, *et al*. Elevated EGFR activation increases IL-8 expression in COPD airway epithelial cells by reducing nuclear foxO3A[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185: A6770.

[6] Sethi S, Eberhardt E, Wrona C, *et al*. Bacterial pathogen induction of interleukin-8 (IL-8) and adherence to primary bronchial epithelial cells obtained from patients with COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181: A2898.

[7] Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease[J]. Ther Adv Respir Dis, 2011, 5(3): 217-224.

[8] Cazzola M, Page C P, Calzetta L, *et al*. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD[J]. Eur Respir J, 2012, 40(3): 724-741.

[9] Wouters E F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(1): 26-33.

(收稿:2012-11-28;修回:2013-03-07)

(编辑 邓强庭)