

阿托伐他汀对 COPD 合并肺动脉高压患者肺功能及氧化应激水平的影响

曾余丰 葛金林 蒋龙翔 陈琼琰 金晨慈

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的肺部疾病^[1]。肺动脉高压(plummonary hypertension, PH)是COPD常见并发症^[2]。COPD合并PH患者,最终会进展至肺源性心脏病,其关键病理环节是氧化应激损伤,及时干预能降低肺动脉压,延缓肺源性心脏病进展和降低病死率^[3,4]。他汀类药物具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用,进而改善肺气肿和肺血管重构^[5-7]。本次研究旨在探究阿托伐他汀对COPD合并PH的肺功能及氧化应激水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2019年5月期间温州市中西医结合医院收治的COPD合并PH患者60例,其中男性38例、女性22例;年龄53~87岁,平均年龄(70.65±7.12)岁。纳入标准为:①符合COPD诊断标准^[8],且肺动脉收缩压≥40 mmHg;②患者及其家属知晓,并对治疗签署知情同意书。排除标准为:①存在支气管哮喘、支气管扩张、肺癌等其他肺部疾病者;②合并其他心血管基础疾病者;③合并其他脏器功能损伤者。随机分为实验组和对照组,各30例。实验组中男性18例、女性12例;平均年龄(71.07±6.73)岁;对照组中男性20例、女性10例;平均年龄(70.05±8.76)岁。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组患者予以消炎、止咳、化痰等对症治疗。实验组患者给予对症支持治疗基础上,加用阿托伐他汀片(由北京嘉林药业股份有限公司生产)20 mg口服,每日一次。两组患者均连续治疗

2个月。

1.3 观察指标 ①肺功能测试:采用MSPAT肺功能仪,对两组患者于入院当日、治疗1个月、治疗2个月测定肺功能,肺功能指标包括一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、第一秒用力呼气量占总呼气量的比例(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(first second forced expiratory volume as a percentage of predicted value, FEV₁%pred)。②氧化应激测试:采集两组患者入院当日、治疗1个月、治疗2个月清晨空腹静脉血3 ml。使用超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒进行检测,提取两组患者静脉血中的血清,根据试剂盒说明书分别检测SOD和MDA的表达水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.00统计学软件分析处理。计量资料采用均数±标准差(\bar{x} ± s)表示,两组间比较采用 t 检验,多组比较用重复测量资料方差分析。双变量相关采用Pearson相关性分析。设 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肺功能指标和氧化应激水平比较见表1

由表1可见,两组患者FEV₁、FEV₁/FVC和FEV₁%pred以及血清SOD表达水平从治疗前、治疗1个月到治疗2个月依次升高,血清MDA表达水平依次降低,差异均有统计学意义(F 分别=8.55、9.13、7.46、5.82、7.45、43.63、12.70、17.68、14.89、4.12, P 均<0.05)。

治疗前,两组患者的FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pred和血清SOD、MDA表达水平比较,差异

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.022

作者单位:325000 浙江温州,温州市中西医结合医院呼吸内科

均无统计学意义(t 分别=0.46、0.78、0.90、0.98、0.99, P 均 >0.05)。治疗1个月时,实验组患者的FEV1、FEV1/FVC、FEV1%pred及血清SOD表达水平均高于对照组,血清MDA表达水平低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.36、5.28、3.93、5.62、

6.37、6.37, P 均 <0.05);治疗2个月时,实验组患者的FEV1、FEV1/FVC、FEV1%pred及血清SOD表达水平均高于对照组,血清MDA表达水平低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.14、6.49、5.03、6.15、8.22、8.31, P 均 <0.05)。

表1 两组患者治疗前后的肺功能指标和氧化应激水平比较

组别	FEV1/L	FEV1/FVC/%	FEV1%pred/%	SOD/U/L	MDA/umol/L
实验组					
治疗前	1.59 ± 0.11	49.37 ± 10.05	48.80 ± 7.97	61.23 ± 12.46	4.78 ± 0.77
治疗1个月	1.74 ± 0.11*	54.53 ± 7.65*	54.57 ± 6.19*	92.67 ± 12.16*	4.27 ± 0.73*
治疗2个月	1.85 ± 0.12*	59.93 ± 6.20*	58.93 ± 5.42*	142.33 ± 16.71*	3.78 ± 0.63*
对照组					
治疗前	1.60 ± 0.10	50.30 ± 7.63	48.70 ± 8.17	60.70 ± 10.99	4.62 ± 0.77
治疗1个月	1.62 ± 0.09	51.60 ± 7.67	49.37 ± 7.57	75.73 ± 11.91	4.37 ± 0.80
治疗2个月	1.67 ± 0.09	52.80 ± 8.00	50.67 ± 7.66	77.40 ± 11.48	4.28 ± 0.77

注: *:与对照组同时点比较, $P < 0.05$ 。

2.2 肺功能指标与氧化应激相关性分析 Pearson分析显示,肺功能指标FEV1、FEV1/FVC和FEV1%pred与血清SOD呈正相关(r 分别=0.38、0.45、0.46, P 均 <0.05),与血清MDA呈负相关(r 分别=-0.31、-0.42、-0.43, P 均 <0.05)。

3 讨论

COPD是发病率相对较高的慢性病^[9],研究数据预测COPD在2020年中成为全球第三位致死病因及第四位社会经济负担^[10,11],严重影响患者的生活质量;另一方面,PH是COPD常见的并发症,是肺源性心脏病发生的主要诱因,只有加以合理的医疗干预措施治疗,才有可能防止COPD进一步发展为肺源性心脏病。目前临床已实践多种COPD合并PH治疗方法,薛静辉等^[12]认为华法林联合中药能够改善平均肺动脉压、氧分压、血氧饱和度等因素,治疗COPD合并PH临床效果显著。刘洁华等^[13]认为中药补肺活血汤配合艾灸的治疗方案具有满意疗效,其通过降低血液黏度提高治疗效果。尽管如此,随着临床研究的不断深入,COPD合并PH发病机制仍未清晰,进一步探讨临床药物的各种疗效机制仍具有重要的意义。

氧化应激是COPD合并PH发生的重要机制,以往研究显示COPD患者的氧化应激增加可降低脂质过氧化和抗蛋白酶活性,进而加重疾病的进展^[14]。此外,氧化应激也能够直接破坏血管内皮细胞,或者协同其他诱发因素加重肺血管重构,导致肺功能

下降,致使COPD合并PH患者进行性发展为右心衰竭^[15]。他汀类药物具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用,可以改善肺气肿和肺血管重构,延缓COPD的进展。阿托伐他汀属于他汀类药,在治疗COPD合并PH中具有一定疗效,而针对其对氧化应激的影响未见相关报道,因此,本次研究重点观察和探讨阿托伐他汀对COPD合并PH患者肺功能和氧化应激的影响。

FEV1、FEV1/FVC和FEV1%pred三种指标能够反应患者肺功能情况。本次研究结果显示,两种治疗方法的患者FEV1、FEV1/FVC和FEV1%pred从治疗前、治疗1个月到治疗2个月依次升高(P 均 <0.05),提示两种治疗方法均能改善COPD合并PH患者的肺功能。与常规对症治疗的患者比较,加用阿托伐他汀的患者治疗1个月和治疗2个月后FEV1、FEV1/FVC和FEV1%pred改善更明显(P 均 <0.05),结果表明了联用阿托伐他汀改善肺功能更为明显。

MDA是反应体内氧化反应的重要指标,能直接反映氧化的水平,而SOD则是抗氧化的指标,反映了体内抗氧化的水平。因此血清MDA和SOD可用于评估体内氧化应激水平。本次研究结果显示,两种治疗方法的患者血清SOD表达水平在治疗前、治疗1个月和治疗2个月依次升高,血清MDA表达水平依次降低(P 均 <0.05),结果提示治疗后COPD合并PH患者抗氧化能力增强,氧化能力减弱。联用阿托伐他汀干预的患者血清MDA表达趋势与肺功

能指标相一致,而血清SOD表达趋势与肺功能指标相反,提示阿托伐他汀更能改善氧化应激状态水平。基于以上结果,本次研究进一步分析肺功能指标与氧化应激指标的关系,发现FEV₁、FEV₁/FVC和FEV₁%pred与血清SOD呈正相关,与血清MDA呈负相关(P 均 <0.05),由此可以推测阿托伐他汀能较好地改善肺功能指标,可能与阿托伐他汀抑制氧化应激相关。

综上所述,COPD合并PH患者治疗后肺功能和氧化应激状态明显改善,联用阿托伐他汀效果更明显。尽管如此,本次研究仍有不足之处,由于研究时间、患者依从性等影响因素,纳入的研究病例较少,因而群体代表性较差。此外,阿托伐他汀除了能抑制氧化应激外,可能还同时对其他COPD合并PH患者危险因素具有一定作用,也有可能通过其他药效机制改善患者的肺功能。因此,上述结论仍需扩大样本量或用动物模型实验进一步证实。

参考文献

- 1 Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- 2 Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2013, 81(4): 390-398.
- 3 Rowan SC, Keane MP, Gaine S, et al. Hypoxic pulmonary hypertension in chronic lung diseases: Novel vasoconstrictor pathways[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(3): 225-236.
- 4 Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273.
- 5 Yildizeli SO, Balcan B, Eryuksel E, 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.
- 6 毛陇军, 李英, 强华. 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[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(9): 1323-1326.
- 7 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.
- 8 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)[S]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67-80.
- 9 Shashank S, Mradul D, Kamei S, et al. Correlation of chronic obstructive pulmonary disease assessment test and clinical chronic obstructive pulmonary disease questionnaire score with BODE index in patients of stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2018, 35(6): 494-498.
- 10 Sita S, Pramod S. Prevalence of dyspnea and its associated factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Indian J Respiratory Care*, 2019, 8(1): 36-41.
- 11 何丽, 刘斋, 贾立镗, 等. 慢性阻塞性肺疾病不同亚型肺气肿与肺功能的相关性研究[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(12): 1419-1423.
- 12 薛静辉, 李志军. 不同抗凝药物联合中药用于COPD合并肺动脉高压治疗的效果观察[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 7(36): 48-50.
- 13 刘洁华, 黄灿均. 补肺活血汤配合艾灸治疗COPD合并肺动脉高压的临床观察[J]. *中西医结合研究*, 2020, 2(12): 91-93.
- 14 Shuto T, Kamei S, Nohara H, et al. Pharmacological and genetic reappraisals of protease and oxidative stress pathways in a mouse model of obstructive lung diseases[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39305.
- 15 Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, et al. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development[J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9(7): 661-667.

(收稿日期 2020-01-22)

(本文编辑 蔡华波)