

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.18.022

阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化临床评价

陈庆贤, 吴海弟, 李定富

(海南西部中心医院, 海南 儋州 571799)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺纤维化的临床价值。方法 选择医院2012年5月至2016年5月收治的COPD合并肺纤维化患者184例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各92例。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上口服阿托伐他汀钙片,治疗8周。结果 治疗后,观察组患者第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、动脉血氧分压(PaO₂)、转化生长因子β₁(TGF-β₁)、结缔组织生长因子(CTGF)水平均显著高于对照组($P < 0.05$),动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)水平均显著低于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(7.61%比6.52%, $P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀能有效提高COPD合并肺纤维化患者的血氧含量,改善呼吸功能,减轻炎症反应,提高患者的生活质量。

关键词:阿托伐他汀;慢性阻塞性肺疾病;肺纤维化;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0068-03

Clinical Evaluation on Atorvastatin in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Fibrosis

Chen Qingxian, Wu Haidi, Li Dingfu

(Western Central Hospital of Hainan, Danzhou, Hainan, China 571799)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of atorvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with pulmonary fibrosis. **Methods** Totally 184 patients with COPD complicated with pulmonary fibrosis admitted to our hospital from May 2012 to May 2016 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 92 cases in each group. The patients in the control group were given conventional treatment, on this basis, the patients in the observation group were given Atorvastatin Calcium Tablets. The two groups were treated for 8 weeks. **Results** After treatment, the levels of FEV₁, FVC, PaO₂, TGF-β₁ and CTGF in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), while the levels of PaCO₂, hs-CRP, TNF-α and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (7.61% vs. 6.52%, $P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can effectively improve the blood oxygen content of patients with COPD complicated with pulmonary fibrosis, improve the respiratory function, reduce the inflammatory response, and improve the quality of life of patients.

Key words: atorvastatin; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary fibrosis; clinical effect

慢性阻塞性肺疾病(COPD)主要特征是不完全可逆性气流受限,临床表现为慢性咳嗽、咳痰、气短、喘息、呼吸困难等,呈慢性加重,患病人数逐年上升,病死率高^[1-2]。肺纤维化是正常组织被损害后经过异常修复而产生结构异常的一种病理改变,可在COPD发展过程中形成,主要发生部位为支气管各分支^[3]。COPD合并肺纤维化为常见呼吸疾病,对患者及其家属均造成沉重负担。调脂药阿托伐他汀能有效改善COPD患者的肺功能^[4]。本研究中观察了阿托伐他汀治疗COPD合并肺纤维化的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会制订的COPD诊断指南^[5];有咳嗽、咳痰、胸闷、喘息、呼吸困难等症状;肺功能检查显示混合性通气功能障碍;出现杵状指(趾),或肺部可闻及Velcro罗音;影像学检查胸部出现点状、结

节状、蜂窝状或网状等阴影。本研究通过我院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:严重肝、肾功能不全;心脑血管疾病;对相关药物过敏;弥漫性支气管炎;放射性或过敏性肺炎;中途放弃治疗。

病例选择与分组:选择我院2012年5月至2016年5月收治的COPD合并肺纤维化患者184例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各92例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者给予常规治疗,给予注射用多索茶碱(黑龙江天龙药业有限公司,国药准字H20080562,规格为每支0.1g)0.3g+5%葡萄糖注射液250mL静脉滴注,每日1次;盐酸氨溴索注射液(浙江康恩贝制药股份有限公司,国药准字H20123225,规格为每支4mL:

表1 两组患者一般资料比较($n=92$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	50/42	53/39	0.199	0.656
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	53.39 $\pm$ 5.48	52.24 $\pm$ 5.62	1.405	0.162
病程($\bar{X} \pm s$,年)	4.15 $\pm$ 1.52	3.81 $\pm$ 1.47	1.542	0.125
肺功能(Ⅱ级/Ⅲ级,例)	41/51	45/47	0.349	0.555
动脉氧分压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	60.85 $\pm$ 6.92	61.40 $\pm$ 7.14	0.531	0.596

注:1 mmHg=0.133 kPa。

30 mg)30 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,2次/日;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时 Pfizer SA,进口药品注册证号 H20080284,规格为每瓶 40 mg)静脉注射,每次 80 mg,每日 1 次;同时行鼻导管给氧。观察组患者在对照组患者治疗基础上加服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20120050,规格为每片 10 mg),每日 1 次,每次 20 mg。两组均治疗 8 周。

1.3 观察指标

肺功能:采用肺功能检测仪检测患者治疗前后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)水平。血气分析:采集患者治疗前后桡动脉血,检测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。炎症因子水平和肺纤维化发展指标:治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平和血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)水平。生活质量:采用 CAT 量表^[6]评估,量表包括咳嗽、咳痰、胸闷、爬坡或上一层楼梯感觉、家务活动、离家外出信心程度、睡眠及精力 8 项,分别计 0~5 分,满分为 40 分,分数越高表明患者生活质量越差。记录治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗后,观察组患者生活质量总评分为(20.36 $\pm$ 3.18)分,明显低于对照组的(24.75 $\pm$ 2.82)分($P<0.05$)。观察组患者出现便秘 3 例,头晕、腹胀各 2 例,对照组患者出现便秘、头晕、皮疹各 2 例,两组患者不良反应发生率相当(7.61%比 6.52%, $P>0.05$),经对症治疗后症状均消失。

3 讨论

COPD 为具有气流受限特征的疾病,其气流受限不完全可逆,且呈进行性发展,疾病的发生与吸入有害气体及肺部有害颗粒异常的炎症反应相关,主要累及肺脏,在疾病发展过程中会发生肺纤维化,肺泡腔和肺间质结构受到损害,细胞外基质过度沉积,导致肺功能改

表2 两组患者肺功能及血气指标比较($\bar{X} \pm s, n=92$)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FEV ₁ (L)	1.68 $\pm$ 0.22	3.54 $\pm$ 0.53**	1.65 $\pm$ 0.23	2.84 $\pm$ 0.31*
FVC(L)	2.74 $\pm$ 0.35	3.98 $\pm$ 0.43**	2.72 $\pm$ 0.32	3.43 $\pm$ 0.41*
PaO ₂ (mmHg)	53.68 $\pm$ 6.22	68.55 $\pm$ 8.55**	52.63 $\pm$ 6.23	63.85 $\pm$ 7.34*
PaCO ₂ (mmHg)	55.76 $\pm$ 6.35	51.98 $\pm$ 5.93**	56.53 $\pm$ 6.42	54.43 $\pm$ 6.11*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。下表同。

表3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=92$)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP(mg/L)	14.87 $\pm$ 2.46	8.01 $\pm$ 1.25**	14.96 $\pm$ 2.39	11.79 $\pm$ 2.11*
TNF- α (pg/mL)	24.78 $\pm$ 3.77	8.16 $\pm$ 1.17**	24.46 $\pm$ 3.68	15.73 $\pm$ 2.89*
IL-6(pg/mL)	907.84 $\pm$ 147.55	63.17 $\pm$ 12.43**	911.69 $\pm$ 150.57	120.89 $\pm$ 18.65*

表4 两组患者血清 TGF- β_1 及 CTGF 水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}, n=92$)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TGF- β_1	51.64 $\pm$ 7.22	31.55 $\pm$ 5.27**	52.76 $\pm$ 7.35	42.18 $\pm$ 6.42*
CTGF	215.43 $\pm$ 30.69	161.47 $\pm$ 22.63**	212.75 $\pm$ 30.32	183.43 $\pm$ 26.41*

变,造成通气和弥散功能障碍^[7-8]。相关研究显示,COPD 时肺部慢性炎症反复发生是导致肺纤维化的重要原因,对反复发生的炎症进行多次修复,可导致Ⅲ型胶原纤维和网织纤维增生,引起持续性气道狭窄和通气障碍^[9]。阿托伐他汀能降低血浆胆固醇和脂蛋白水平,抑制平滑肌细胞增殖、迁移,促进内皮一氧化氮合成酶(eNOS)产生和一氧化氮(NO)的释放及合成,抑制氧自由基的产生,增强内皮细胞的作用,抑制炎症反应,改善患者肺功能和呼吸困难症状^[10]。张芳等^[11]的研究显示,阿托伐他汀可有效抑制患者肺部局部炎症反应,改善预后,且无显著不良反应发生。袁颖等^[12]的研究表明,阿托伐他汀可减少炎性细胞分泌 TNF- α ,减轻博来霉素导致的肺纤维化反应,故本研究中将阿托伐他汀用于治疗 COPD 合并肺纤维化。

COPD 合并肺纤维化患者气流受阻,FEV₁ 及 FVC 水平下降,两者均是肺功能检测指标,其水平上升提示患者呼吸能力增强,肺功能增强^[13]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 FEV₁ 及 FVC 水平较对照组均有显著提升($P<0.05$),表明阿托伐他汀有助于改善患者的肺功能。COPD 患者 PaCO₂ 水平较高,合并肺纤维化时血氧水平较低^[14],本研究的血气分析中,观察组患者 PaO₂ 水平显著高于对照组,PaCO₂ 水平显著低于对照组,提示阿托伐他汀可减轻弥散障碍,提高患者血氧含量,降低其动脉血中 CO₂ 含量。治疗后,观察组患者血清