

· 论 著 ·

阿托伐他汀对低氧性肺动脉压的影响

曲昌华, 于凤霞, 杨海燕, 范民忠, 康丽君

[摘要] **目的** 研究他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的疗效和机制。**方法** 选择 2007 年 1 月至 2010 年 5 月在我院诊治的 COPD 合并 PH 100 例,随机分为治疗组和对照组各 50 例。对照组给予常规治疗;治疗组在常规治疗基础上加用阿托伐他汀,首剂 10~20 mg/d,若无不良反应,则维持剂量 10 mg/d,疗程 6 个月,观察一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)、肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PAP)、6 分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD)的变化。**结果** 治疗后,两组 6MWD、NO 较治疗前升高,PAP、ET 降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),但治疗组较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Spearman 相关分析:ET 与 PAP 呈正相关($r = 0.452$),NO 数值与 PAP 呈负相关($r = -0.557$)。**结论** 阿托伐他汀能降低 COPD 合并 PH 患者肺动脉压,改善患者心肺功能及运动耐量。其机制可能与阿托伐他汀能增加 NO 含量,降低 ET 的分泌,改善内皮功能有关。

[关键词] 阿托伐他汀;肺动脉高压;内皮素;一氧化氮

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)02-0120-03

Effects of atorvastatin on pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease

QU Chang-hua, YU Feng-xia, YANG Hai-yan, FAN Min-zhong, KANG Li-jun. Yantaishan Hospital, Yantai, Shandong 264001, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects and mechanism of atorvastatin treatment on patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) combining with pulmonary hypertension(PH). **Methods** One hundred patients with COPD combining with PH from January 2007 to May 2010 were assigned randomly to two groups: treatment group($n = 50$) and control group($n = 50$). Patients in the control group were given with oxygen therapy, vasodilator, anticoagulant, anti-infection and so on. Patients in the treatment group were given with atorvastatin in addition to the treatment on control group for 6 months. The first dose was 10~20 mg/d and sustained dose was 10 mg/d. The changes of PAP, 6MWD, NO, and ET were measured. **Results** After 6 month treatment, ET, PAP in the two groups decreased significantly(all $P < 0.01$) while NO, 6MWD increased significantly(all $P < 0.01$). However, the change of the indexes in treatment group was more obvious than that in control group. **Conclusion** Atorvastatin can reduce PAP and improve exercise tolerance of COPD patients combining with PH. The mechanism may be that atorvastatin can reduce ET, improve NO and the function of vascular endothelial.

[Key words] atorvastatin; pulmonary artery pressure; endothelin; nitric oxide

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者产生肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)后,其生存率及生活质量迅速恶化^[1]。而目前治疗 PH 的方法不能令人满意,不能阻止 PH 的进展并加重^[2]。研究新的治疗方法实有

必要。近来大量的动物实验研究表明他汀类药物对低氧性肺动脉高压的各个环节都有抑制作用,可明显缓解肺动脉压,前景看好。本研究拟对其治疗效果和作用机制探讨如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2007 年 1 月至 2010 年 5 月在我院收治的 COPD 100 例,入选标准:符合 2007《指南》中的诊断标准^[3],肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PAP) > 30 mmHg。排除标准:活动

基金项目:烟台市科技发展计划项目(2010314)

作者简介:曲昌华(1970-),女,山东烟台人,本科,副主任医师,从事心血管疾病的研究

作者单位:264001 山东烟台,烟台市烟台山医院

通讯作者:于凤霞, E-mail: ytgqzhy@163.com

性肝病或原因不明的转氨酶持续升高患者;对本品的任何成分过敏者;已知伴其他原因的心脏病及肺动脉高压。随机分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组:男 42 例,女 8 例,年龄 56~88 岁,平均 64.79 岁;对照组:男 44 例,女 6 例,年龄 55~89 岁,平均 63.99 岁,两组间的性别、年龄、体重、身高、病史等差异无统计学意义。

1.2 治疗方法 对照组患者给予吸氧、消炎祛痰、抗凝、强心、利尿、降压等常规治疗;治疗组在常规治疗基础上加用阿托伐他汀(辉瑞公司生产),首剂 10~20mg/d,维持剂量 10 mg/d,疗程 6 个月。

1.3 指标观察与测定 治疗前及治疗后 6 个月监测两组一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endotheli, ET)、PAP、6 分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD)等指标。6MWD 按照 6 分钟步行实验的标准程序^[4]进行测定,病情危重不能活动者,计 6MWD 为零,由各自主管医师负责。NO、ET 的测定:采用固相夹心法酶联免疫吸附法,晨起空腹取全血 2 ml,分离血清,用美国 VWR 贝克曼多功能酶标仪测定。试剂由上海亚培生物科技有限公司提供。PAP 测定:用 Sequoia512 型多普勒超声仪测量三尖瓣口最大反流速度 V,根据简化伯努利方程计算公式: $PAP = 4V^2 + \text{右房压}$,数据的采集由专人负责。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析,正态分布的计量数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义,相关性用 Spearman 分析。

2 结 果

2.1 阿托伐他汀对 NO、ET 的影响 治疗前两组

ET、NO 差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 6 个月后,两组 ET 明显降低,NO 明显升高,但治疗组较对照组更明显,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 阿托伐他汀对 PAP、6MWD 的影响 治疗前两组 PAP、6MWD 差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 6 个月后,两组 6MWD 明显升高,PAP 降低,但治疗组较对照组更明显,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 NO、ET 与 PAP 的相关性 Spearman 相关分析显示,血 ET 与 PAP 呈正相关(*r* = 0.452),NO 数值与 PAP 呈负相关(*r* = -0.557)

3 讨 论

阿托伐他汀是当前最有效的降低胆固醇的药物,不仅能够降低胆固醇,还能改善内皮功能、抗炎氧化、诱导凋亡和抗凝等一系列多效性作用^[5],其在肺动脉高压中的治疗作用亦日益受到重视^[6]。随着对 COPD 所致肺动脉高压发病机制的研究深入,发现肺动脉高压形成涉及多种血管活性物:其中一氧化氮和内皮素的变化引起肺血管的收缩和重构,是引起肺动脉高压的关键因素^[7]。NO 是血管内皮功能正常的主要指标,对维持正常肺血管紧张度和逆转低氧诱导的肺血管收缩及血管重构具有关键性的作用^[8]。这是因为 NO 不仅直接或间接松弛血管平滑肌细胞,产生明显的舒血管作用,还可以抑制肺动脉血管平滑肌细胞增殖^[9]。有研究^[6]证实在大鼠肺动脉高压模型中,应用辛伐他汀治疗可以逆转肺动脉高压及肺血管重构。

ET 是强力血管收缩剂,刺激血管平滑肌细胞合成 DNA 和促进细胞发生有丝分裂,引起血管重构,因而在肺动脉高压的形成中具有重要的调节作用^[10]。

表 1 两组 NO、ET 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NO(mg/L)		ET(ng/ml)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
治疗组	50	33.59 ± 4.01	48.56 ± 4.95 *	99.84 ± 10.21	54.49 ± 6.14 *
对照组	50	32.94 ± 5.53	46.34 ± 4.57 *	97.98 ± 11.02	58.31 ± 10.30 *

注:与治疗前比较,**P* < 0.01

表 2 两组 PAP、6MWD 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PAP (mmHg)		6MWD(m)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
治疗组	50	58.33 ± 8.95	48.80 ± 7.01 *	251.80 ± 50.20	318.50 ± 44.40 *
对照组	50	56.04 ± 8.51	52.50 ± 8.53 *	241.50 ± 56.00	286.50 ± 51.10 *

注:与治疗前比较,**P* < 0.01

动物实验发现他汀类药物可通过多种机制有效的抑制 ET 介导的血管收缩。Lee 等^[11]结果显示,他汀类药物可通过减少内皮素的产生而抑制肺动脉高压的形成和发展。本研究结果显示:应用阿托伐他汀治疗 COPD,治疗组血清 ET 较对照组明显下降;而 NO 则明显增高,差异有统计学意义,证实了阿托伐他汀能提高 COPD 患者的 NO 浓度、降低 ET 水平,对 PAP 的产生有抑制作用。

6 分钟步行试验主要用于评价中、重度心肺疾病患者对治疗干预的疗效,是患者生存率的预测指标之一,已被广泛应用于评价 COPD、肺动脉高压等患者的肺功能,成为监测各种肺疾病的重要手段^[12]。本研究结果显示:应用阿托伐他汀治疗 COPD,治疗组 PAP 较对照组明显下降;而 6MWD 则明显增高,差异有统计学意义,证实阿托伐他汀可以降低 COPD 患者的肺动脉压、改善右心功能,增加病人的运动耐量。Spearman 相关分析显示,血 ET 与 PAP 呈正相关($r = 0.452$),NO 数值与 PAP 呈负相关($r = -0.557$),说明阿托伐他汀降低 COPD 患者的肺动脉压、改善右心功能的机制可能与提高 NO 浓度、降低 ET 的分泌有关。

目前,阿托伐他汀类药物已广泛应用于临床,具有高效而安全的特点,已在临床长期应用。阿托伐他汀有望成为治疗 COPD 患者重要的药物。但由于样本量偏小,对此还需进一步进行临床验证。

【参考文献】

- [1] 张珍祥. 肺动脉高压诊断和治疗进展[J]. 实用医院临床杂志, 2007, 4(1): 5-8.
- [2] 荆志成, 胡大一. 肺动脉高压康复指南[M]. 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2006: 69-70.
- [3] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
- [4] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [5] 李琦, 余志龙, 郑大东. 他汀类药物在心血管疾病中的临床应用进展[J]. 东南国防医药, 2011, 14(5): 438-439, 474.
- [6] Reed RM, Iacono A, DeFilippis A, et al. Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD[J]. COPD, 2011, 8(2): 96-102.
- [7] Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives[J]. Circ J, 2010, 74(5): 818-826.
- [8] Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management[J]. Respirology, 2002, 7(1): 3-13.
- [9] Laufs U, Gertz K, Dimagli U, et al. Rosuvastatin, a new HMG CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice[J]. Brain Res, 2002, 942(12): 23-30.
- [10] Carratu P, Scoditti C, Maniscalco M, et al. Exhaled and arterial level of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension[J]. BMC Pulm Med, 2008, 8: 20.
- [11] Lee SD, Lee JH, Kim EK, et al. Effects of simvastatin on cigarette smoking-induced structural and functional changes in rat lungs[J]. Chest, 2005, 128(6 Suppl): 574S.
- [12] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1): 487-492.

(收稿日期: 2011-12-15; 修回日期: 2012-02-03)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)