

· 论 著 ·

瑞舒伐他汀对 COPD 患者血清白介素 8 及生活质量的影响

龚正华^{1,2}, 黄建安²

[摘要] **目的** 探讨对于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期患者给予口服瑞舒伐他汀 16 周后血清白介素 8(IL-8)水平、肺功能及生活质量的影响,并观察使用他汀类药物干预后对患者远期(1 年)COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)次数的影响。**方法** COPD 门诊及出院患者随机分组,分为治疗组 40 例,对照组 42 例。治疗组 40 例在常规治疗的基础上口服瑞舒伐他汀 20 mg, 1/d, 治疗后 16 周后复诊观察患者血清 IL-8、肺功能(FEV1 及 FEV1/FVC)、圣乔治呼吸问卷评分(St George's respiratory questionnaire scores, SGRQ)评估生活质量。随访 1 年,记录 1 年内患者出现 AECOPD 的次数及住院次数。**结果** 治疗组和对照组比较,治疗组在第 16 周时血清 IL-8 水平较对照组下降($P < 0.05$),肺功能 FEV1 及 FEV1/FVC 较对照组改善($P < 0.05$),SGRQ 评分较对照组增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。远期观察治疗组患者急性加重次数和住院次数较对照组减少($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀有助于改善 COPD 患者的肺功能及生活质量,并有减少远期急性加重的临床效应。

[关键词] 瑞舒伐他汀;慢性阻塞性肺疾病;白介素 8;生活质量

[中图分类号] R563.3 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.019

The observation of rosuvastatin affect on IL-8 and the quality of life on COPD patients

GONG Zheng-hua^{1,2}, HUANG Jian-an². 1. Department of Respiratory, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Zhangjiagang City, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; 2. Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of oral rosuvastatin treatment of stable COPD patients on the blood IL-8, lung function and quality of life, after short-term (16 weeks) and long-term observation of the times of acute exacerbation of COPD (AECOPD) after the intervention (1 year). **Methods** The outpatients and discharged patients with COPD were randomly divided into treatment group 40 cases and control group 42 groups, the treatment group were treated with rosuvastatin 20 mg QN on the basis of routine treatment. 16 weeks after operation we observed all patients' serum IL-8, lung function (FEV1 and FEV1/FVC), and quality of life (St George's respiratory questionnaire scores). We recorded the frequency of AECOPD and hospitalization followed up for 1 year. **Results** Compared with the treatment group and control group at sixteenth weeks, the blood IL-8 level in the patients in the treatment group decreased ($P < 0.05$), pulmonary function of FEV1 and FEV1/FVC improved ($P < 0.05$), SGQR score increased, but there was no statistical difference ($P > 0.05$). The data of long-term observation shows the patients in the treatment group has less times of acute exacerbation and hospitalization times than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The rosuvastatin improves lung function and quality of life in patients with COPD, and has long-term clinical effect in reducing acute exacerbation.

[Key words] rosuvastatin; COPD; interleukin-8; quality of life

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸内科的常见疾病,吸入治疗为 GOLD 指南所推荐的基础治疗方法。2007 年 Keddissi 等^[1]发表于 CHEST 的研究发现,他汀类药物对于吸烟者和已戒烟者是独立于基础肺疾病的延缓肺功能下降的相关因素。近年来认为 COPD 的本质不仅是气道的慢性炎症,而且是全身多系统的炎症反应。他汀类药物作为多靶点的抗全身炎症药物

在 COPD 治疗领域受到关注^[2]。回顾性研究也发现他汀类药物在 COPD 诊治过程中可能起重要作用^[3]。本研究对 COPD 患者进行口服瑞舒伐他汀干预,观察随访 16 周和 1 年患者肺功能等指标,并通过设立对照组评价瑞舒伐他汀的临床效应。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取经肺功能证实符合 COPD II ~ IV 级的稳定期患者。2011 年 5 月 - 2013 年 4 月期间在我院门诊或住院治疗。排除对象:①合并严重肝功能损害(ALT > 80 U、胆红素水平 > 正常上限

作者单位: 1. 215600 江苏张家港,张家港市中医医院呼吸内科;2. 215000 江苏苏州,苏州大学第一附属医院呼吸内科

通讯作者: 黄建安, E-mail: huang_jian_an@163.com

2 倍)或对他汀类药物过敏患者。②合并其他严重肺部疾病或长期使用抗生素治疗者。③COPD 终末期或难以完成肺功能检查者。④具有基础心脑血管疾病(如冠心病、血脂异常等)已开始或需要服用他汀类药物者。退出研究标准:患者不愿继续参加本研究;治疗期间出现严重肝损害(ALT > 120 U/L 或出现黄疸);治疗期间出现和药物相关的肌痛、跟腱痛或肌酸激酶的增加(> 2 倍正常值上限);失访患者。

1.2 患者资料 入组患者共 103 例,按年龄尾数随机分为治疗组(单数)和对照组(双数),治疗组 48 例,年龄(72.3 ± 12.8)岁;对照组 55 例,年龄(71.5 ± 13.4)岁,两组 COPD 病史总年数、初始肺功能指标、吸烟情况、既往 1 年内住院次数等指标均无明显差异。治疗组观察期间失访 2 例,因出现药物不良反应退出 2 例,因经济原因退出研究 1 例,死亡 2 例。对照组失访 5 例,死亡 3 例。两组最终纳入统计学分析数据患者为 41 例(治疗组)和 47 例(对照组)。两组患者 COPD 平均病史、疾病分期、性别分布等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 方法 两组患者在观察期间原则上不更改 COPD 稳定期诊治方案,如观察期间内出现 COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD),按照医嘱调整治疗方案直到恢复稳定期。对照组按常规诊治方案治疗,包括但不限于规律吸入 LABA/ICS、LAMA 等药物。治疗组在常规诊治方案的基础上加服用瑞舒伐他汀(阿斯利康公司提供,商品名可定)20 mg, 1/d, 16 周。入组时及治疗 16 周时完成以下检查:①肺功能:在吸入支气管扩张剂 20 min 后行肺功能检查。肺功能仪为德国耶格品牌,由专门培训的医师操作,每次检查 2 次,取最佳值纳入统计。②6 min 步行试验(six-minute walk test, 6MWT):通过沿着医院一条平直长 50 m 的道路进

行检查,操作规范符合 6MWT 标准草案要求^[4]。③圣乔治呼吸问卷评分(St George's respiratory questionnaire scores, SGRQ):由勃林格公司提供相关软件,专人负责对每位患者行此项调查,调查由患者独立完成。④患者清晨采静脉血送本院检验科查血生化、CRP、血常规等指标,另取离心血清标本 2 mL 在 -20 ℃ 冰冻后使用双抗体夹心 ELISA 方法检测 IL-8 水平,试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司,按说明书操作。

1.4 观察指标 急性加重和再次住院次数:急性加重定义为患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏液脓性,可伴发热等症状,需要系统的糖皮质激素和(或)抗菌药物治疗,记录急性加重次数是通过患者的自我报告和查阅患者随访期间的专用医疗记录本获得^[5]。

1.5 统计学处理 数据处理和统计学分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗组和对照组入组时及治疗 16 周后各项指标比较 分析表 1 得知,最终纳入分析的 88 例中,在治疗前两组各项指标均无明显差异($P > 0.05$);治疗组在治疗前后 IL-8、肺功能 FEV1、6MWT 距离、SGRQ 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组与对照组比较,IL-8、肺功能指标、6MWT 距离差异均有统计学意义($P < 0.05$),SGRQ 有改善趋向,但未达到统计学差异水平($P > 0.05$)。

2.2 两组患者在随访 54 周后统计指标比较 见表 2。远期观察治疗组患者急性加重次数和住院次数较对照组减少(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 治疗组和对照组入组时及治疗 16 周后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)						
项目	治疗组($n = 41$)		对照组($n = 47$)		F 值	P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	32.32 ± 5.61	33.52 ± 4.61	30.25 ± 6.82	31.53 ± 5.91	1.269	>0.05
三酰甘油(mmol/L)	0.92 ± 0.65	0.75 ± 0.58	0.87 ± 0.52	0.79 ± 0.62	0.862	>0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.95 ± 1.95	4.21 ± 2.17	4.82 ± 1.82	4.17 ± 2.24	1.247	>0.05
血清 CRP(mg/L)	2.13 ± 1.84	1.95 ± 2.27	2.27 ± 1.95	1.89 ± 1.82	1.478	>0.05
血清 IL-8(ng/mL)	0.54 ± 0.21	0.24 ± 0.30	0.59 ± 0.33	0.47 ± 0.22	3.241	<0.05
肺功能 FEV1(L)	1.14 ± 0.37	1.35 ± 0.48	1.09 ± 0.32	1.16 ± 0.53	4.253	<0.05
FEV1/FVC(%)	55.3 ± 11.8	57.2 ± 12.9	54.7 ± 14.2	55.3 ± 13.8	1.146	>0.05
6MWT 距离(m)	232 ± 153	286 ± 127	241 ± 137	254 ± 106	3.278	<0.05
SGRQ 评分(分)	54.2 ± 11.7	44.6 ± 13.7	55.1 ± 12.7	48.3 ± 11.8	2.369	>0.05

表 2 治疗组和对照组在 54 周后随访指标比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	急性加重次数	再次住院次数
治疗组	41	1.56 ± 0.62	1.06 ± 0.73
对照组	47	2.73 ± 1.07*	1.64 ± 1.19**

注:与治疗组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01

3 讨 论

COPD 是以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征的疾病,在肺和全身炎症效应下,激活的炎症细胞释放多种介质,包括白三烯 B4(LTB4)、IL-8、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)等。肺功能检查是判断气流受限的客观指标,以 FEV1/FVC 及 FEV1% 为客观指标。SGRQ 评分和 6MWT 距离是评价 COPD 患者生活质量的可靠指标。急性加重次数或既往 1 年内住院次数是评价患者病情的重要指标。本研究通过评价患者口服瑞舒伐他汀后血清 IL-8 水平的变化及肺功能、SGRQ 评分等指标来评价药物疗效,发现两组患者在口服瑞舒伐他汀后,各项生活质量指标提高,血清 IL-8 水平下降,两组之间差异有统计学意义。

IL-8 是气道炎症细胞的趋化因子,其炎性趋化作用使气道管腔内中性粒细胞聚集及管壁中 T 淋巴细胞浸润,从而在 COPD 气道炎症的发生发展过程中以及气道阻塞中发挥重要作用;而中性粒细胞弹性蛋白酶的释放又能诱导气道上皮细胞 IL-8 基因的表达,引起其进一步分泌,形成恶性循环,导致气道慢性炎症和持续损伤^[6]。研究表明,COPD 患者 IL-8 水平在气道中是持续升高的,IL-8 在肺内积聚发挥持续效应并激活发生脱颗粒,释放溶酶体和细胞因子,诱导气道分泌细胞分泌黏液,促进炎症过程^[7]。本研究证实在服用瑞舒伐他汀后,治疗组患者静脉血 IL-8 水平较对照组和治疗前均有明显下降,提示瑞舒伐他汀的抗炎效应可能是通过阻断 IL-8 途径实现的。

瑞舒伐他汀为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,是临床最常用的调脂药物之一。近来研究发现他汀类药物除降脂作用外,尚具有抗炎抗氧化等作用,能减少 COPD 患者的发病率和病死率^[8]。其抗炎效应作用机制可能是通过减少细胞内的类异戊二酰含量,从而进一步抑制 Rho/Rho 激酶途径活性,从而降低炎症转录的核因子 κB(NFκB)活性,减少 TNF-α 分泌,致使白细胞的迁移能力降低,减少巨噬细胞浸润及炎症递质生成^[9]。Capra 等^[10]最近报道瑞舒伐他汀可通过抑制人类平滑肌细胞来抑制气道炎性重构。

Soyseth^[11]研究表明,使用他汀类药物可以提高 COPD 急性加重期患者生存率,联用吸入性糖皮质激素更有利于改善患者预后。与两类药物均未使用者相比,仅使用糖皮质激素、仅使用他汀、两种药物联合使用者的死亡风险分别为 0.75、0.69 和 0.39。一项包含了 14 316 例患者的临床研究证实了他汀类药物能减少 COPD 患者的需要住院治疗的急性加重的发生^[12]。Marin 等^[13]发现辛伐他汀能显著抑制 Calu-3 上皮细胞介导的气道黏液的分泌。同时他汀类药物还具有良好的安全性,其不良反应一般较轻微。

COPD 及其并发症的治疗目标有两大类:①抑制肺部炎性反应,以防止炎性递质蔓延而引发相关的全身性疾病;②治疗全身性疾病以降低 COPD 的局部炎症表现^[14-15]。他汀类药物具有独特的抗氧化、抗炎和免疫调节这三大调脂外效应,其多效的药理作用目前认为是通过抑制小分子 GTP-结合信号分子的戊二烯化来实现。他汀类药物通过降低黏附分子的表达抑制炎性细胞从循环向肺部组织的募集,同时还可减少趋化因子和基质金属蛋白酶的表达。本研究表明,在 COPD 稳定期患者中给予常规剂量的瑞舒伐他汀干预,具有良好的安全性,有助于降低全身炎症因子水平,控制气道和全身炎症,从而达到延缓病情恶化,改善生活质量的目的。

【参考文献】

[1] Keddisi J, Younis WG, Chbeir EA, et al. The use of statins and lung function in current and former smokers[J]. Chest, 2007, 132 (6): 1764-1771.

[2] Young RP, Hopkins RJ. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its co-morbidities[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7 (5): 533-544.

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

[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] 王健宇. COPD 患者联合应用 BODE 指数和 SGRQ 问卷的相关性研究[J]. 重庆医学, 2012, 41 (36): 3837-3839.

[6] Williams TJ, Jose PJ. Neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Novartis Found Symp, 2001, 234: 136-141.

[7] Ind PW. COPD disease progression and airway inflammation: uncoupled by smoking cessation[J]. Eur Respir J, 2005, 26 (55): 764-766.

[8] 周 健, 凌美蓉, 邓星奇. 他汀类药物在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展[J]. 上海交通大学学报, 2010, 30 (12): 1569-1572.

[9] Undas A, Brummell KE, Musial J, et al. Simvastation dipsrress blood clotting activation of prothrombin, factor V, and factor VII and by enhancing factor Va in activation [J]. Circulation, 2001, 103 (18): 2248-2253.

[10] Capra V, Rovati GE. Rosuvastatin inhibits human airway smooth muscle cells mitogenic response to eicosanoid contractile agents[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 27(1): 10-16.

[11] Soyseth V. Statin use is associated with reduced mortalitv in COPD [J]. Eur Respir J, 2007, 29(2): 279-283.

[12] Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbatation requiring hospitalization[J]. Am J Med, 2013, 126(7): 598-606.

[13] Marin L, Traini D, Bebawy M, et al. Multiple dosing of simvastatin inhibits airway mucus production of epithelial cells; implications in the treatment of chronic obstructive airway pathologies[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(3): 566-572.

[14] 曲昌华, 于凤霞, 杨海燕, 等. 阿托伐他汀对低氧性肺动脉压的影响[J]. 东南国防医药, 2012, 14(2): 120-122.

[15] 庄春香, 张桂, 赵蓓蕾, 等. 喉罩气管导管在慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭患者无创通气中的应用研究[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(2): 162-164.

(收稿日期: 2014-07-05; 修回日期: 2014-07-20)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)



(上接第 39 页)

肿瘤细胞的 DNA 合成。药物直接与腹腔内的癌细胞作用, 增强杀灭肿瘤细胞的作用, 并消灭腹腔微小转移灶, 从而提高疗效^[11]。国内外学者亦报道腹腔化疗能明显降低腹腔内转移灶的形成概率^[12-13], 同时药物还通过腹膜吸收回流至门脉到血循环, 及淋巴组织吸收至淋巴管和淋巴结, 产生与癌细胞转移相同的途径, 使得高浓度药物跟随癌细胞转移途径作用并杀死癌细胞。本研究认为, 雷替曲塞腹腔给药途径治疗结直肠癌腹水有效率明显优于静脉给药途径。实验中疾病控制率高达 92%, mTTP 为 4.5 个月, 没有与治疗相关死亡病例。腹腔给药途径依靠腹膜对化疗药缓慢吸收进入血循环, 同时机体对药物的排泄增加, 实际全身血循环的浓度明显低于静脉途径给药, 使全身的不良反 应减少。本研究雷替曲塞腹腔给药疗效优于静脉给药, 不良反 应更轻, 虽主要是骨髓抑制, 但没有Ⅲ/Ⅳ度粒细胞减少发生, 此方法可作为转移性结直肠癌晚期腹水的有效姑息治疗方案。

【参考文献】

[1] 梁冲, 王跃华, 李增才, 等. 氟尿嘧啶缓释剂在老年结肠癌术后疗效的观察[J]. 东南国防医药, 2010, 12(4): 299-301.

[2] 王佳蕾, 李进, 秦叔逵, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心Ⅲ期临床试验[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 6-11.

[3] Liu Y, Wu W, Hong W, et al. Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(2): 219-225.

[4] 陈洁, 谢国群, 贺天临, 等. 以雷替曲塞为主双途径化疗治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(3): 40-42.

[5] Khouri C, Guiu B, Cercueil JP, et al. Raltitrexed and oxaliplatin hepatic arterial infusion for advanced colorectal cancer: a retrospective study[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(6): 656-661.

[6] 覃金莲, 陆奎奎, 刘莎, 等. 雷替曲塞对比 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌疗效和不良反应的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(14): 84-90.

[7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.

[8] CTCAEv 4. 0, Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. [2011/09/01] http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.

[9] Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian gastrointestinal trials group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. Ann Oncol, 2014, 25(1): 117-121.

[10] 甘建琛. 结直肠癌的腹腔化疗[J]. 医学综述, 2006, 12(4): 214-217.

[11] Claire K, Neel B, Mark H, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(10): 2303-2310.

[12] Jacquet P, Averbach AM, Stephens AD, et al. Cancer recurrence following laparoscopic colectomy. Report of two patients treated with heated intraperitoneal chemotherapy[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(10): 1110-1114.

[13] 池畔, 林惠铭, 林舜国, 等. 大肠癌术后行不同腹腔化疗方案的疗效及并发症比较[J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15(7): 402-404.

(收稿日期: 2014-08-18; 修回日期: 2014-10-25)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)