

辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并 代谢综合征患者的临床观察

陈 实, 李承红*, 叶胜兰

(江汉大学 附属医院呼吸内科, 湖北 武汉 430015)

摘要:目的: 探讨辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并代谢综合征患者的影响及临床价值。方法: 将60例慢性阻塞性肺疾病合并代谢综合征患者随机分为辛伐他汀片治疗组和对照组, 治疗组加用辛伐他汀片, 治疗8周, 于治疗前、后记录CAT得分、肺功能及血浆CRP、IL-8、IL-6、SOD的含量。结果: 治疗后治疗组与治疗前比较CAT得分、CRP、IL-8、IL-6、SOD及血脂均前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组比对照组也有明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组治疗前后差异无统计学意义; 治疗前后治疗组、对照组及两组间相比, FEV1、FEV1%差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 短期辛伐他汀治疗能改善COPD合并代谢综合征患者临床症状及降低CRP及炎症介质水平, 但不能改善肺功能。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 代谢综合征; 辛伐他汀

中图分类号: R563.05 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-0143(2013)01-0083-05

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)为一种全身性疾病,除了破坏呼吸系统的结构和功能,也同时会影响到全身脏器^[1-2]。代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)通常被认为与肥胖、缺乏运动和遗传等多种风险因子有关,是一组复杂的代谢紊乱症候群,中心性肥胖和胰岛素抵抗是其重要的致病因素,它也是一种全身性疾病。而COPD患者由于呼吸困难而活动受限,不良的生活方式可能增加了中心性肥胖的发生。另外COPD患者由于全身炎症反应、组织缺氧和氧化-抗氧化失衡等各种因素导致患MS的风险增高。有研究发现大约有40%的COPD的患者合并有代谢综合征^[3-4]。这两种疾病都存在炎症反应的共性。他汀类药物通常被用来调脂,可以用于代谢综合征患者,但他汀类药物除了传统的降脂作用外,还包括抗炎、抗氧化、抗血栓和血管内皮细胞修复功能等,这些作用同样可以影响炎症性气道疾病,也有可能用于COPD的治疗。本组通过研究辛伐他汀对COPD合并

MS的患者临床症状、肺功能和血浆炎症因子、血脂的影响,探讨他汀类药物在COPD合并MS的患者治疗中的作用及其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择江汉大学附属医院呼吸科病房2010年5月-2012年5月期间60名COPD合并有代谢综合征的患者。所有COPD患者的诊断均符合2011年COPD全球策略(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)的诊断标准^[5];代谢综合征符合2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)制定的标准^[6]。需要排除患活动性肺结核、肺纤维化、肺癌、气胸者、3个月内使用过激素者及女性患者。

1.2 方法

COPD合并MS的每位患者进行身高、体质量、胆固醇、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖及

收稿日期: 2012-12-19

基金项目: 武汉市青年科技晨光计划项目(201150431109)

作者简介: 陈 实(1983—),男,住院医师,硕士,研究方向:呼吸内科临床。

*通信作者: 李承红(1960—),女,主任医师,研究方向:呼吸内科临床。E-mail: 15827636399@163.com

血压的测定。患者在采血前空腹 12 h, 进行血糖、血脂、CRP、IL-8、IL-6、SOD 的测定。所有患者都进行肺功能检查, 记录肺功能参数, 并采取标准化的步骤以获得 1 s 用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 和 FEV1%。同时记录患者的年龄、吸烟史, 以及询问是否有高血压、降脂治疗及糖尿病病史。按随机数字表法随机将 COPD 合并 MS 患者分为两组: 辛伐他汀治疗组(治疗组)和常规治疗组(对照组)各 30 例, 辛伐他汀干预组给予常规治疗及辛伐他汀(商品名: 舒降之, 默沙东公司生产)20 mg, 每晚口服, 对照组予常规治疗(常规使用抗感染、平喘、化痰治疗), 疗程 8 周, 于治疗前、后记录 CAT 评分、血脂、肺功能及血浆 CRP、IL-8、IL-6、SOD 及血脂值。

1.3 慢性阻塞性肺疾病评分测试(CAT)

CAT 评分^[7]是 2011 年慢性阻塞性肺疾病全球防治策略中提出的 COPD 分级分期的评价方法。所有入选对象均应用 CAT 评分表进行评估。由一有经验的专业医生用交谈法采用 CAT 中文版对患者的生命质量进行评分。量表内容包括: 咳嗽、咳痰、胸闷、爬坡或上一层楼梯的感觉、家务活动、离家外出信心程度、睡眠和精力等 8 个问题。患者根据自身情况, 对每个项目做出相应评分(0~5), CAT 分值范围是 0~40。得分为 0~10 分的患者被评定为 COPD“轻微影响”, 11~20 者为“中等影响”, 21~30 分者为“严重影响”, 31~40 分者为“非常严重影响”。患者 CAT 评估测试 ≥ 2 分的差异或改变量即可提示具有临床意义。

1.4 统计学处理

所有的统计分析采用 SPSS13.0 统计软件。

计数资料以(均数 \pm 标准差)表示, 采用 *t* 检验, 计量资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

COPD 合并 MS 治疗组和对照组在年龄、性别及吸烟状况等一般临床资料比较差异无统计学意义, 未发现明显不良反应。

2.2 两组治疗前后 CAT 评分及肺功能对比

COPD 合并 MS 两组患者治疗前 CAT 评分表得分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组 CAT 得分较治疗前及治疗后对照组明显降低($P < 0.05$)。而对照组治疗前、后比较差异无统计学意义。两组 FEV1 及 FEV1% 组间及组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗前后临床症状评分及肺功能对比

组别	例数	CAT 得分	FEV1	FEV1/FVC%
治疗组	治疗前	30 25.2 \pm 1.2	1.20 \pm 0.31	55.3 \pm 2.8
	治疗后	30 23.9 \pm 1.3 ^a	1.28 \pm 0.34 ^b	56.8 \pm 3.1 ^b
对照组	治疗前	30 25.1 \pm 1.4	1.22 \pm 0.27	56.1 \pm 3.2
	治疗后	30 24.8 \pm 1.5	1.24 \pm 0.33	56.7 \pm 3.2

注: a: 治疗组治疗前后比较, $P < 0.05$; b: 与对照组治疗前后比较, $P > 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 对比

治疗后治疗组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平较本组治疗前均有降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但对照组治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂对比

组别	例数	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
治疗组	治疗前	30 6.58 \pm 1.02	2.41 \pm 0.30	1.20 \pm 0.28	4.22 \pm 1.19
	治疗后	30 4.85 \pm 1.01 ^a	1.72 \pm 0.18 ^a	1.28 \pm 0.32 ^a	3.17 \pm 0.98 ^a
对照组	治疗前	30 6.52 \pm 1.10	2.38 \pm 0.33	1.19 \pm 0.22	4.20 \pm 1.22
	治疗后	30 5.82 \pm 1.88	2.09 \pm 0.21	1.22 \pm 0.18	4.01 \pm 1.31

注: a: 治疗组治疗前后比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后 CRP、IL-6、IL-8、SOD 对比

治疗后治疗组和对照组 CRP、IL-6、IL-8 水平较本组治疗前均有降低, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 但治疗组与对照组治疗后相比 CRP、IL-6、IL-8 水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表3 两组治疗前后CRP、IL-6、IL-8、SOD对比

组别	例数	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	SOD/(ng·L ⁻¹)	
治疗组	治疗前	30	5.2±1.6	27.72±13.00	33.20±22.60	34.61±11.66
	治疗后	30	2.5±0.5 ^a	14.42±8.21 ^a	13.81±11.04 ^a	12.06±4.85 ^a
对照组	治疗前	30	5.4±1.5	26.04±14.12	30.06±21.51	28.42±8.74
	治疗后	30	3.8±1.1 ^b	23.01±13.24 ^b	24.63±17.46 ^b	23.22±8.60 ^b

注: a: 治疗组治疗前后比较, $P < 0.05$; b: 组间治疗后比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 COPD与炎症的关系

COPD的患者随着病情的进展,可导致血循环炎症标志物水平升高,使患者易反复感染,使COPD患者病死率增加。COPD不仅表现为局部慢性炎症,还表现为系统、全身的炎性反应。COPD可以引起多种炎症介质的异常,其中CRP、IL-6、IL-8、SOD为反映COPD患者全身性炎症反应的重要介质。IL-8可以持续介导中性粒细胞的聚集、活化,造成局部炎症,同时还与中性粒细胞的趋化作用有关。IL-6为重要的致炎细胞因子,可使活化的T细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子;可诱导肝细胞表达CRP、肺上皮细胞生成黏蛋白;有研究表明肺功能损害越严重,血中IL-6水平越高^[8]。血浆IL-6水平是COPD病情监测和疗效判断的较好指标^[9]。CRP是一种非特异性的急性期反应蛋白,可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,CRP可以反应COPD患者急性加重期和稳定期的气道炎症程度,且治疗效果与CRP下降水平有关^[10]。SOD活力高低在一定程度上反映了机体的抗氧化能力。SOD基因多态性可能通过改变SOD活力,导致氧化-抗氧化失衡,参与COPD的发病^[11]。本研究也发现COPD患者的CRP、SOD、IL-6、IL-8这些炎症指标均有明显增高,与目前国内外研究相符。

3.2 代谢综合征与炎症的关系

本观察中发现代谢综合征的患者炎症指标比正常值有升高,反映了代谢综合征与炎症反应关系密切。国外有研究者发现糖尿病的患者基础CRP水平较无糖尿病的患者较高,从而提出“炎症在糖尿病病因学中发挥作用”的推断^[12]。在胰岛素抵抗状态下,脂肪细胞分泌过量的IL-6和TNF- α 可促进肝脏CRP的合成;炎症本身也可以

引起胰岛素信号传导异常,从而引起胰岛素抵抗。肥胖是MS的重要临床表现,而肥胖本身就是一种炎症状态—即“肥胖炎”,肥胖者脂肪细胞增生、肥大,过度分泌IL-6、TNF- α 等炎症因子,导致全身CRP水平升高。此外,Mendall等^[13]研究中发现CRP与肥胖、高胰岛素血症、血糖、高甘油三酯血症等各水平有较强的正相关性,与高密度脂蛋白负相关。多项大型临床研究表明CRP可作为MS的重要预测质变。这些研究与本观察一致,因此降低炎症介质水平可能会成为MS的临床治疗新的方法。

3.3 他汀类药物的作用机制及疗效

COPD与MS均为全身性疾病,且都与炎症介质有关,积极抗炎治疗是治疗疾病的重点及新方法。他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通常用于治疗与预防高脂血症和动脉粥样硬化,目前有研究发现他汀类药物的药理性具有多效性,其作用包括抗炎、抗氧化、抗凝血和免疫调节等效应。其中的抗炎效应是治疗COPD合并MS患者的新方法。汀类药物的抗炎机制包括:减少动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞的数量而发挥抗炎作用;增加一氧化氮合酶的表达,降低内皮素及活性氧中间体的合成;降低炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子的表达,降低CRP水平;抑制巨噬细胞的生长及平滑肌细胞的迁移和增殖等^[14-15]。国内外也有一些研究证实。Chello等^[16]发现辛伐他汀可降低CRP、TNF、IL-6及其他促炎因子水平可起到抗炎作用。近年来有研究发现在呼吸系统疾病中他汀类药物可以增强吸入性糖皮质激素抗炎效应,延缓COPD患者肺功能减退^[17]。他汀类药物可以减少COPD患者急性发作的次数^[18];Keddissi^[19]的研究发现,有超过50%的接受他汀类药物治疗的COPD患者,其肺功能的下降较未服用他汀类药物有所减缓。而Kaczmarek等^[20]研究却认为辛伐

他汀虽能降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,却不能降低重度阻塞性肺通气功能障碍的COPD患者CRP、IL-6水平。而他汀类药物本身的降脂、抗炎作用用于代谢综合征的治疗已得到广泛的认可。有许多研究^[21]也表明:建议对如患有心血管疾病、糖尿病、肥胖者以及吸烟等患者,不管他们的胆固醇水平是否超过5.7 mmol/L,都应添加他汀类药物治疗。本观察发现,经辛伐他汀片治疗后COPD合并MS的患者炎症指标、血脂水平均有下降,治疗组患者临床症状有明显改善,治疗有效果。但短期使用他汀类药物不能改善肺功能。

综上所述,本研究结果表明,辛伐他汀片可以降低COPD合并MS患者的CAT评分,降低CRP、IL-6、IL-8、SOD及血脂水平。但本研究中发现经辛伐他汀片治疗后患者的肺功能无明显改善,考虑与慢阻肺疾病本身肺功能呈进行性下降有关。辛伐他汀片对COPD合并MS患者的抗炎作用机制以及远期疗效仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Agusti A G N, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(2): 347-360.
- [2] Gan W Q, Man S F P, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Thorax*, 2004, 59(7): 574-580.
- [3] Rogala B, Rymarczyk B, Gluck J, et al. Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease-retrospective analysis [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2007, 75: 230-235.
- [4] Baker E H, Janaway C H, Philips B J, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2006, 61: 284-289.
- [5] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J].*中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(1): 1-12.
- [6] International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [M]. Berlin: IDF, 2005.
- [7] 柴晶晶,柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(4): 256-258.
- [8] Waiter R E, Wilk J B, Larson M G, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study [J]. *Chest*, 2008, 133(1): 19-25.
- [9] Dentener M A, Creutzberg E C, Schols A M, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations [J]. *Thorax*, 2001, 56(9): 721-726.
- [10] Weis N, Almdal T. C-reactive protein can be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(2): 88-91.
- [11] 郭锋,况九龙.超氧化物歧化酶基因多态性及其活力与慢性阻塞性肺疾病的易感性研究[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(6): 424-428.
- [12] Barzilay J I, Abraham L, Heekbert S R, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study [J]. *Diabetes*, 2001, 50: 2384-2389.
- [13] Mendall M A, Strachan D P, Bufland B K, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(19): 1584-1590.
- [14] Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(4): 1374-1380.
- [15] Morimoto K, Janssen W J, Fessler M B, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (apoptosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7657-7665.
- [16] Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(4): 1374-1380.
- [17] Walsh G M. Defective apoptotic cell clearance in asthma and COPD: a new drug target for statins? [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2008, 29(1): 6-11.
- [18] Blamoun A I, Batty G N, DeBari V A, et al. Sirtinins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9): 1373-1378.

- [19] Keddissi J I. The use of statins and lung function in current and former smokers [J]. Chest, 2007, 132 (6) : 1764-1771.
- [20] Kaczmarek P, Stadek K, Skucha W, et al. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pol Arch Med Wewn, 2010, 120(1/2) : 11-17.
- [21] Ong H T. The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high risk patient [J]. QJM, 2005, 98(8) : 599-614.

Simvastatin Therapy to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Metabolic Syndrome

CHEN Shi, LI Cheng-hong, YE Sheng-lan

(Department of Respiratory Disease, Affiliated Hospital, Jiangnan University, Wuhan 430015, Hubei, China)

Abstract: Objective: To investigate the functional mechanism and impact of simvastatin intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with metabolic syndrome. **Methods:** 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome in stationary phase were randomly divided into intervention group and control group. The intervention group was given additional oral simvastatin 8 weeks for a cycle. CAT scores, pulmonary function and the levels of plasma C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), SOD, blood lipids were recorded before and after treatment. **Results:** The CAT scores and CRP levels, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), SOD, blood lipids decreased in intervention group after treatment; compared the intervention group before and after treatment, and compared intervention group after treatment to control group after treatment, there was statistical difference ($P < 0.05$); in control group, compared before treatment to after treatment, there was no statistical difference. In comparison of FEV1, FEV1%, in intervention group and in control group before and after treatment, between the two groups also, there were no statistical differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** Short term simvastatin treatment can improve the clinical symptoms and reduce the CRP and inflammatory mediators levels in patients with COPD, improve the quality of life, reduce the level of lipids. but can not improve lung function.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome; simvastatin

(责任编辑: 范建凤)