

阿托伐他汀减轻慢性支气管炎患者气道炎症反应的前瞻性观察研究

蒋小民 付小义

广东省深圳市盐田区人民医院 广东深圳 518081

摘要：目的：探索阿托伐他汀用于慢性支气管炎的有效性、安全性及抗炎机制。方法：2020.08 ~ 2023.07 于深圳市盐田区人民医院呼吸内科门诊就诊，符合XX慢性支气管炎诊断标准的受试者，在签署知情同意后分为两组，对照组接受常规治疗，试验组在常规治疗的基础上，每日口服阿托伐他汀 20 mg，两组均治疗 6 月。采用卡方检验比较两组受试者治疗前后 LCQ (Leicester Cough Questionnaire) 的改善情况。当 $p < 0.05$ 具有统计学意义。结果：共筛选 82 例受试者，其中 22 例筛选失败，剩余 60 例 (对照组及试验组各 30 例) 接受 6 个月治疗及随访。试验组和对照组的 LCQ 平均变化分别为 1.5 和 -0.7 个单位，平均变化的差值为 2.2 (95% CI 0.5-3.9; $p=0.01$)。试验组和对照组受试者的 LCQ 增加至少 1.3 个单位的比例分别为 40% 和 17%，两组相差 23% (95% CI 1-45; $p=0.01$)。试验组和对照组的不良事件发生率分别为 33% 和 10%，两组相差 23% (95% CI 31-43; $p=0.02$)，无严重不良事件发生。结论：阿托伐他汀治疗 6 个月可以减轻慢性支气管炎患者的咳嗽症状及气道炎症，但对于改善肺功能并无明显帮助。

关键词：阿托伐他汀；慢性支气管炎；咳嗽症状及气道炎症的改善

慢性支气管炎 (简称慢支) 以咳嗽、咳痰，以及反复肺部感染为特征。患者气道中嗜中性粒细胞过多^[1]，以及血清中炎症因子 C 反应蛋白升高，证实其为一种慢性非特异性炎症性疾病^[2]。因此，抗炎治疗应成为慢支治疗的一个重要组成部分。大量证据表明，他汀类药物具有调整人体免疫功能，从而发挥抗炎作用^[3-4]。

为了研究慢支病人在使用他汀类药物后，咳嗽症状及气道炎症的改善情况，本研究选取了 2020.08 ~ 2023.07 于深圳市盐田区人民医院呼吸内科门诊就诊的 82 例慢支患者进行分析，现将结果报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

2020.08 ~ 2023.07 于深圳市盐田区人民医院呼吸内科门诊就诊的 82 例受试者满足 1979 年全国慢支临床专业会议 (于广州) 制定的慢支标准。其中，22 例于分组前已出组，包括 14 例因不符合入组标准，6 例为自动退出，2 例为其他原因。剩余 60 例受试者的一般情况见表 1

表 1 所有入组患者的一般情况

	阿伐他汀组 (n=30)	常规治疗组 (n=30)
平均年龄 (岁)	60.2	59.1
女性	17 (57%)	14 (47%)
男性	13 (43%)	16 (53%)
吸烟情况		
从不吸烟	26 (87%)	18 (60%)
既往吸烟	4 (13%)	12 (40%)
肺功能情况		
FEV1(L)	2.1	2.2
FVC(L)	3	3.2
FEV1/FVC (%)	69	69.6
血清炎症因子指标		
白细胞总数 ($\times 10^9/L$)	7.2	6.7
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	4.3	3.9
C 反应蛋白 (mg/L)	9.9	6.4
LCQ 分数 (单位)	13.1	15.1

注：数据代表平均数或例数。

1.2 干预方法

对照组：①支气管舒张药：沙丁胺醇等；②祛痰药：氨溴索；③吸氧：吸氧浓度 = $21+4 \times$ 氧流量；④根据病原菌选取必要的抗生素治疗。阿托伐他汀组：在对照组基础上，添加阿托伐他汀 20 mg，一天一次，口服。(药物由我科专门医师分发给入组患者，并详细交代具体服用方法，由专人

专册进行登记,且建立专门的群,服药打卡并随时反映服药过程出现的任何问题,待复查时将个人的登记本随身携带到由专门医师进行检查,若出现漏服药次数太多则需自动出组);两组疗程均为6个月。1月随访1次。

1.3 评价方法 两组均采用LCQ问卷、肺功能及痰液和血清炎性因子的变化进行评价。

1.4 统计学方法用spss13.0软件进行统计学处理,统计分析时,首先进行连续性变量的正态性检验,采用t检验或秩和检验分析方法对基本信息和疗效指标进行比较。当两组受试者基线数据明显不均衡时,加做敏感性分析。其次,对于分类变量采用频数或/和百分比进行统计描述,并采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验进行组间比较,两组对比采取X2检验,设定 $p < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果:整个治疗过程中,阿托伐他汀组有24人完成了治疗(其中有6例于入组的第2个月和第3个月脱落),而对照组有29人完成了治疗(其中有1例于入组的第3个月脱落)。6个月治疗后,我们可从表2看到,阿托伐他汀组的患者LCQ评分平均显著提高了1.5个单位,而对照组的LCQ评分则平均下降了0.7个单位,两组差异平均为2.2个单位,95%CI 0.5—3.9; $p=0.01$ 。与对照组的5例(17%)病人相比,阿托伐他汀组中有12例(40%)的病患者的LCQ评分至少增高1.3个单位,两组差异23%,95%CI 1—45; $p=0.01$ 。将痰液中的嗜中性粒细胞进行比较,经过6个月治疗后,阿托伐他汀组痰液中仅能发现凋亡的中性粒细胞,而对照组与治疗前的差异并不显著。6个月的治疗后,两组的肺功能变化较治疗前无明显差异,而且FEV1、FVC及FEV1/FVC各组间亦无差异。在整个治疗过程中,阿托伐他汀组中有3例出现了不良事件,而对照组仅3例,这可能是阿托伐他汀组相比对照组有更多人未完成治疗的原因。

表2 6个月治疗后的疗效对比

	阿托伐他汀组	常规治疗组
痰液炎症细胞的变化		
凋亡中性粒细胞	5.5	0.5
凋亡中性粒细胞差异	15.1	-1.4
活性中性粒细胞	-32.5	-0.5
活性中性粒细胞差异	-19.5	1.4
肺功能		
FEV1 (L)	-0.01	0.06
FVC (L)	-0.08	-0.07
FEV1/FVC	-0.01	0
血清炎性因子指标		

白细胞总数($\times 10^9/L$)	-0.4	-0.1
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	-0.0	-0.1
C反应蛋白(mg/L)	-1.0	0
LCQ评分(单位)根据C反应蛋白情况		
C反应蛋白下降 > 1 mg/L	2.5	0.1
C反应蛋白下降 ≤ 1 mg/L	0.55	-1.3

注:所有数据都是平均变化的情况。

3 讨论

他汀类药物的抗炎机制,主要表现于其能减弱中性粒细胞在人体及动物无菌炎症环境中的聚集[5~6]。为了进一步探寻其抗炎机制,Boyd及其同事^[7]长期大剂量使用辛伐他汀对链球菌感染的大鼠肺炎模型进行治疗,他们通过中性粒细胞及趋化因子的下降等结果发现,治疗效果与药物剂量之间呈现剂量依赖效应。但在本研究中,我们选择阿托伐他汀是因为相比其他他汀类药物,其副作用较轻,且使用了最大剂量,这样就可避免对不同剂量阿托伐他汀重复性研究的必要。经过6个月规律治疗后,气道中性粒细胞的大量凋亡和痰液中白细胞数量及CRP的下降。除此之外,在一项长期观察研究(> 2 年)当中,服用他汀类药物2年及以上的COPD患者,死亡风险将下降39%^[8]。

根据以上结果可猜测,他汀类药物的长程治疗能通过降低气道炎症因子,从而使得咳嗽等炎症相关性症状在慢支中得到改善。在治疗过程中,我们也可观察到患者呼吸困难及潮气量等症状,通过对药物的剂量调整可进一步提高疗效^[9]。他汀类药物除了抗炎,尚可抑制慢支患者体内活性氧气的生成,并显著减轻COPD患者的氧自由基含量,减轻患者的病情。阿托伐他汀可以抑制气道血管紧张素II的表达,进而抑制气道重构,抑制炎症反应,从而提高疗效^[10]。我们的研究提示了中性粒细胞的凋亡可以由细胞周期激酶抑制剂引导,这为炎症的解决提供了一个治疗的办法^[11-12]。最终,我们的研究结果与猜测一致,尽管他汀类药物增加气道内凋亡白细胞的机制尚不太明确,但阿托伐他汀在慢支治疗中有明显的抗炎效果,能显著减轻咳嗽呼吸困难等症状,期待将来能有更多的相关研究参与进来,为临床使用他汀类药物治疗慢性气道炎症性疾病提供新依据。

4 结论

慢支是一种全身性炎症性疾病,患者不仅有局部气道炎症,还可能出现全身性炎症反应。而阿托伐他汀作为临床常用的抗炎药,在慢支等多种慢性呼吸系统疾病中发挥着重

要的抗炎作用^[13]。因此，阿托伐他汀可通过抑制全身炎症来改善慢支患者的病情。

参考文献：

[1] Cole PJ. A new look at the pathogenesis, management of persistent bronchial sepsis: a ‘vicious circle’ hypothesis and its logical therapeutic connotations. In: Davies RJ, ed. Strategies for the management of chronic bacterial sepsis. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1984: 1 - 20.

[2] Wilson CB, Jones PW, O’ Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:820 - 24.

[3] Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell* 2010; 140:935 - 50.

[4] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399 - 402.

[5] Shyamsundar M, McKeown ST, O’ Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1107 - 14.

[6] Fessler MB, Young SK, Jeyaseelan S, et al. A role for HMG coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:606 - 15.

[7] Boyd AR, Hinojosa CA, Rodriguez PJ, Orihuela CJ. Impact of oral simvastatin therapy on acute lung injury in mice during pneumococcal pneumonia. *BMC Microbiol* 2012; 12:73.

[8] Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic

inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26:212 - 17.

[9] 罗杨敏. 化痰泻肺汤联合阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者 49 例. *中国民间疗法* .2018,6(13):64-65.

[10] 张桂凤, 雷丰丰, 裴海丽. 阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能指标造成的影响. *临床医学系统研究* .2024,2(3):84-86.

[11] Rossi AG, Sawatzky DA, Walker A, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors enhance the resolution of inflammation by promoting inflammatory cell apoptosis. *Nat Med* 2006; 12:1056 - 64.

[12] Leitch AE, Lucas CD, Marwick JA, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Cyclin-dependent kinases 7 and 9 specifically regulate neutrophil transcription and their inhibition drives apoptosis to promote resolution of inflammation. *Cell Death Differ* 2012; 19:1950 - 61.

[13] 刘知远. BiPAP 无创通气联合阿托伐他汀钙对老年重症慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者动脉血气的影响 [J]. *医疗装备*, 2021,34(1):102-103.

作者简介：

詹薇薇（1992—），女，汉，广东省广州市，本科，广州医科大学附属第一医院，护长，胸外科护理

蒋小民（1987-4），男，汉族，湖南省永州市人，硕士研究生，深圳市盐田区人民医院，主治医师，研究方向：呼吸系统疾病的诊治