

## 长期使用不同他汀类药物治疗 COPD 患者的 meta 分析

芦永斌<sup>1</sup>, 常锐霞<sup>2\*</sup>, 姚佳<sup>1</sup>, 滕永军<sup>1</sup>, 徐信妮<sup>1</sup>, 白亚娜<sup>3\*</sup>(1.兰州大学第一医院, 兰州 730000; 2.兰州市妇幼保健院, 兰州 730000; 3.兰州大学流行病学与卫生统计所, 兰州 730000)

**摘要:** 目的 系统评价他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)时的炎症反应和肺功能状况。方法 检索 PubMed、Web of Science、Elsevier 和中国知网数据库, 收集使用他汀类药物治疗 COPD 患者>3 个月的研究。结果 meta 分析结果显示, 长期使用他汀类药物治疗的 COPD 患者可以降低 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)等炎症因子水平, 其 SMD(95%CI)分别为-1.04(-1.38, -0.71)和-0.70(-1.04, -0.36); 亚组分析显示, 阿托伐他汀降低 CRP 和 IL-6 效果更明显, 其 SMD(95%CI)分别为-1.61(-2.35, -0.86)和-0.98(-1.29, -0.66)。长期使用他汀类药物治疗的 COPD 患者可增强用力呼气容积占预计值百分比(lung function index of forced expiratory volume in one second percent, FEV1%)和第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量百分比(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV1/FVC%)等肺功能指标, 其 SMD(95%CI)分别为 0.52(0.19, 0.86)和 0.41(0.16, 0.70); 阿托伐他汀增加 FEV1%、FEV1/FVC%等肺功能指标的效果更明显, 其 SMD(95%CI)分别为 0.82(0.55, 1.08)和 0.82(0.46, 1.18)。结论 长期使用他汀类药物治疗的 COPD 患者能有效降低炎症反应、增强肺功能; 阿托伐他汀治疗 COPD 患者的临床效果更佳。

**关键词:** 他汀类药物; COPD; 炎症; 肺功能; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)07-0846-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.016

引用本文: 芦永斌, 常锐霞, 姚佳, 等. 长期使用不同他汀类药物治疗 COPD 患者的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 846-854.

### Meta-analysis of Long-term using Different Statins in Patients with COPD

LU Yongbin<sup>1</sup>, CHANG Ruixia<sup>2\*</sup>, YAO Jia<sup>1</sup>, TENG Yongjun<sup>1</sup>, XU Xinni<sup>1</sup>, BAI Yana<sup>3\*</sup>(1.The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Lanzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou 730000, China; 3.Epidemiology and Health Statistics, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically evaluate inflammatory responses and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) using different statins. **METHODS** Collecting studies of COPD patients using statins for more than three months by searching PubMed, Web of Science, Elsevier and CNKI database. **RESULTS** The results of meta-analysis showed that long-term using statins reduced the levels of inflammatory factors including C-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6), etc, the SMD(95%CI) were -1.04(-1.38, -0.71) and -0.70(-1.04, -0.36), respectively. Subgroup analysis showed that atorvastatin was more effective in reducing CRP and IL-6, the SMD(95%CI) were -1.61(-2.35, -0.86) and -0.98(-1.29, -0.66), respectively. Long-term using statins increased pulmonary function including lung function index of forced expiratory volume in one second percent(FEV1%) and forced expiratory volume in one second/forced vital capacity(FEV1/FVC%), the SMD(95%CI) were 0.52(0.19, 0.86) and 0.41(0.16, 0.70), respectively. Atorvastatin was more effective in increasing lung function indicators including FEV1% and FEV1/FVC%, the SMD(95%CI) were 0.82(0.55, 1.08) and 0.82(0.46, 1.18), respectively. **CONCLUSION** Long-term using statins can effectively reduced the inflammatory response and enhanced lung function in COPD patients. The clinical effect of atorvastatin in patients with COPD is better.

**KEYWORDS:** statins; chronic obstructive pulmonary disease(COPD); inflammation; lung function; meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床上常见的一种呼吸系统疾病, 容易引起肺功能障碍, 严重者可危及患者的

生命健康。随着人们生活方式的改变及当前环境的恶化, 其发病率逐渐上升<sup>[1]</sup>。有研究报道, 炎症可能为 COPD 进行性加重的重要原因之一<sup>[2-3]</sup>, 而

基金项目: 甘肃卫生行业科研计划项目(GSWST2011-05)

作者简介: 芦永斌, 男, 硕士, 研究实习员 Tel: (0931)8356661 E-mail: 1646028404@163.com \*通信作者: 常锐霞, 女, 住院医师 Tel: 13919271364 E-mail: 1308303956@qq.com 白亚娜, 女, 教授 Tel: 13919174880 E-mail: Baiyana@lzu.edu.cn

氧化应激、氧化/抗氧化紊乱也是导致该病患者死亡的原因<sup>[4-5]</sup>。临床上治疗 COPD 主要采取抗炎、解痉、平喘等对症措施，但改善内皮功能效果不理想，尚缺乏特异性治疗方法。他汀类药物除用于调节血脂外，其抗炎、抗氧化及改善内皮功能等作用正慢慢被发现<sup>[6-7]</sup>。国内关于他汀类药物治疗 COPD 的最新研究<sup>[8]</sup>未涉及到它的抗炎、抗氧化作用。以往的 meta 分析研究并未回答单独使用他汀类药物对 COPD 患者的抗炎作用以及哪一种他汀类药物效果更佳。本研究通过 meta 分析，探讨使用他汀类药物对 COPD 患者的抗炎、改善肺功能、降脂等效果，并通过亚组分析比较何种他汀类药物的效果更佳，以期为临床用药提供证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式，计算机检索 PubMed、Web of Science、Elsevier 和中国知网(CNKI)等数据库，检索时间截止到 2018 年 2 月。中文检索词：他汀类、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、美伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗素伐他汀、匹伐他汀、慢阻肺、慢性阻塞性肺疾病、肺疾病、肺动脉高压；英文检索词：hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors, statin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, mevastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, lung diseases, obstructive, lung diseases, pulmonary hypertension。

### 1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准：①公开发表的队列或随机对照试验；②依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》<sup>[9]</sup>诊断为 COPD 的患者，并排除合并有严重心、肝、肾等功能异常，合并有肺栓塞、哮喘、矽肺等患者；③干预措施：对照组给予常规治疗，试验组在常规治疗的基础上给予 1 种他汀类药物治疗；④观察评价指标：炎症反应因子，如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)，白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )；肺功能状况，如用力呼气容积占预计值百分比(lung function index of forced expiratory volume in one second percent, FEV1%)，第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量百分比

(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV1/FVC%)和 6 min 步行距离(6-minute walk distance, 6WMD)；血脂状况，如总胆固醇(total cholesterol, TC)，低密度胆固醇(low density cholesterol, LDL)，高密度胆固醇(high density cholesterol, HDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)。排除标准：①meta 分析，letter 及研究进展等综述类文献；②样本量<40 的小样本文献；③治疗时间<3 个月的文献；④缺乏对照或对照组为联合用药的文献。

### 1.3 数据提取

由 2 名研究者独立提取有效数据，如遇分歧，由第 3 名研究者进行裁决。提取数据包括文献的基本信息、治疗药物、样本量、治疗时间及结局指标等。

### 1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 协作网评价偏倚风险工具对纳入文献进行质量评价，按照随机方法、分配隐匿、盲法、不完全结局资料、选择性结局报告偏倚及其他偏倚来源等方面进行评价。

### 1.5 统计学分析

采用 Stata 12.0 软件进行统计分析。采用  $\chi^2$  检验分析各研究间的异质性，采用  $I^2$  对异质性进行定量分析，如  $I^2 < 50\%$ ，表明各研究间存在同质性，可以直接合并分析，采用固定效应模型。如  $I^2 \geq 50\%$ ，表明各研究间具有异质性，采用敏感性分析，查找异质性来源，排除导致异质性大的文献后采用固定效应或随机效应模型进行统计学分析，或进行亚组分析以减少异质性。采用 Begger 法检验其发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及文献基本信息

共检索到文献 856 篇，按照文献纳入和排除标准，分别通过阅读题目和摘要，阅读全文进行 2 次筛查，最终纳入 24 篇文献，步骤见图 1。共 1 925 例患者，其中试验组 958 例，对照组 967 例，治疗时间 3~12 个月不等，24 篇文献全部为随机对照研究(randomized controlled study, RCT)。纳入文献的基本信息见表 1。

### 2.2 meta 分析结果

#### 2.2.1 炎症指标

2.2.1.1 他汀类药物对 CRP 的影响 纳入 19 篇文献<sup>[7,10-27]</sup>，异质性检验( $I^2=89.8\%$ )，存在明显的异质

性，采用随机效应模型，其 SMD(95%CI) 为  $-1.04(-1.38, -0.71)$ 。进行敏感性分析，查找异质性来源，未发现引起较大异质性的文献。亚组分析显示，与常规治疗组相比，普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、罗素伐他汀、氟伐他汀均能降低 CRP，差异有统计学意义，其 SMD(95%CI) 分别为  $-0.44(-0.80, -0.09)$ ， $-0.65(-0.93, -0.37)$ ， $-1.61(-2.35, -0.86)$ ， $-1.88(-2.33, -1.39)$  和  $-1.90(-2.47, -1.33)$ 。普伐他汀、罗素伐他汀和氟伐他汀仅各有 1 篇文献，考虑结果的可靠性，阿托伐他汀降低 CRP 的效果更明显，结果见图 2。

**2.2.1.2 他汀类药物对 IL-6 的影响** 纳入 11 篇文献<sup>[7,10,13-14,16,18,23,28-31]</sup>，异质性检验( $I^2=96.4%$ )，存在明显的异质性，采用随机效应模型，其 SMD(95%CI) 为  $-0.27(-1.14, 0.60)$ 。进行敏感性分析，查找异质性的来源，排除文献 2 篇<sup>[18,23]</sup>后，异质性降低( $I^2=76.6%$ )，采用随机效应模型，结果显示他汀类药物对 IL-6 有效，其 SMD(95%CI) 为  $-0.70$

$(-1.04, -0.36)$ 。亚组分析显示，普伐他汀和阿托伐他汀对降低 IL-6 有效，其 SMD(95%CI) 分别为  $-1.45(-1.84, -1.06)$  和  $-0.98(-1.29, -0.66)$ ，结果见图 3。

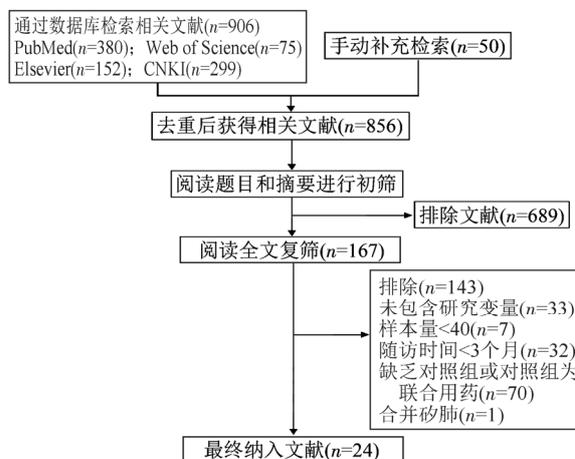


图 1 流程图  
Fig. 1 Flow chart

表 1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Basic parameters of the included studies

文献	发表时间	研究类型	地区	疾病	治疗药物	例数 (对照组/试验组)	年龄/岁	随访时间/月	结局指标
吕红, 等 <sup>[7]</sup>	2017	RCT	中国	COPD	辛伐他汀	30/32	70.21±4.67	3	a,b,d,g
Lee, et al <sup>[10]</sup>	2008	RCT	American	COPD	普伐他汀	62/63	70±8	6	a,b,e,h,i,j
Undas, et al <sup>[11]</sup>	2009	RCT	Poland	COPD	辛伐他汀	26/23	64.9±9.2	3	a,h,l,i,j
Ghobadi, et al <sup>[12]</sup>	2014	RCT	Iran	COPD	阿托伐他汀	23/22	47.3±7.5	3	a
Neukamm, et al <sup>[13]</sup>	2015	RCT	Norway	COPD	罗素伐他汀	47/47	66±0.8	3	a,b,e,f
Kaczmarek, et al <sup>[14]</sup>	2010	RCT	Poland	COPD	辛伐他汀	28/28	66.10±11.42	3	a,b,d,e,f,h,l
于凤霞, 等 <sup>[15]</sup>	2012	RCT	中国	COPD+PH	阿托伐他汀	78/78	65.15±6.60	12	a,e,g
毛陇军, 等 <sup>[16]</sup>	2017	RCT	中国	COPD+PH	阿托伐他汀	53/53	51.28±3.12	3	a,b
郭素娟, 等 <sup>[17]</sup>	2015	RCT	中国	COPD	阿托伐他汀	50/50	56.27±10.33	3	a,d
张荣昶, 等 <sup>[18]</sup>	2015	RCT	中国	COPD	阿托伐他汀	30/30	60.5(50~80)	12	a,b
牛莉娜, 等 <sup>[19]</sup>	2015	RCT	中国	COPD+PH	阿托伐他汀	50/50	45.22±14.29	6	a,c,f
王凌玲, 等 <sup>[20]</sup>	2011	RCT	中国	COPD+PH	氟伐他汀	35/35	64±3.5	6	a
董微, 等 <sup>[21]</sup>	2015	RCT	中国	COPD	瑞舒伐他汀	41/42	60.43±2.35	12	a,e
门雪琳, 等 <sup>[22]</sup>	2011	RCT	中国	COPD	辛伐他汀	41/45	72.0±7.6	3	a,d,h,l
曾玮, 等 <sup>[23]</sup>	2016	RCT	中国	COPD+MS	辛伐他汀	40/40	65.4±7.8	6	a,b,c,d,f
唐晨 <sup>[24]</sup>	2017	RCT	中国	COPD+PH	辛伐他汀	43/43	61.7±9.4	6	a,c,d,f,g
张睿花, 等 <sup>[25]</sup>	2015	RCT	中国	COPD+PH	辛伐他汀	45/45	69.88±6.84	6	a,d,g
吴轶赟, 等 <sup>[26]</sup>	2016	RCT	中国	COPD	辛伐他汀	50/50	47.4±5.2	12	a
孙娟, 等 <sup>[27]</sup>	2014	RCT	中国	COPD+PH	辛伐他汀	40/40	55~86	3	a,e
郑伟, 等 <sup>[28]</sup>	2013	RCT	中国	COPD	阿托伐他汀	43/44	63.8±7.6	6	b,c,d,e,f
马航, 等 <sup>[29]</sup>	2014	RCT	中国	COPD+PH	阿托伐他汀	23/22	69.87±6.87	6	b,g,h,j
徐建荣, 等 <sup>[30]</sup>	2012	RCT	中国	COPD	氟伐他汀	20/20	64.5±7.5	6	b,e,f
蒋智敏, 等 <sup>[31]</sup>	2013	RCT	中国	COPD	辛伐他汀	20/20	52~78	6	b,d,e,f
龚正华, 等 <sup>[32]</sup>	2015	RCT	中国	COPD	瑞舒伐他汀	40/42	72.3±12.8	4	c,f,g,h,j

注: RCT-随机对照研究; COPD-慢性阻塞性肺疾病; PH-肺动脉高压; a-CRP; b-IL-6; c-IL-8; d-TNF- $\alpha$ ; e- FEV1%; f- FEV1/FVC%; g-6WMD; h-TC; i-LDL; j-HDL; j-TG。

Note: RCT-randomized controlled study; COPD- chronic obstructive pulmonary disease; PH-pulmonary hypertension; a-CRP; b-IL-6; c-IL-8; d-TNF- $\alpha$ ; e- FEV1%; f- FEV1/FVC%; g-6WMD; h-TC; i-LDL; j-HDL; j-TG。

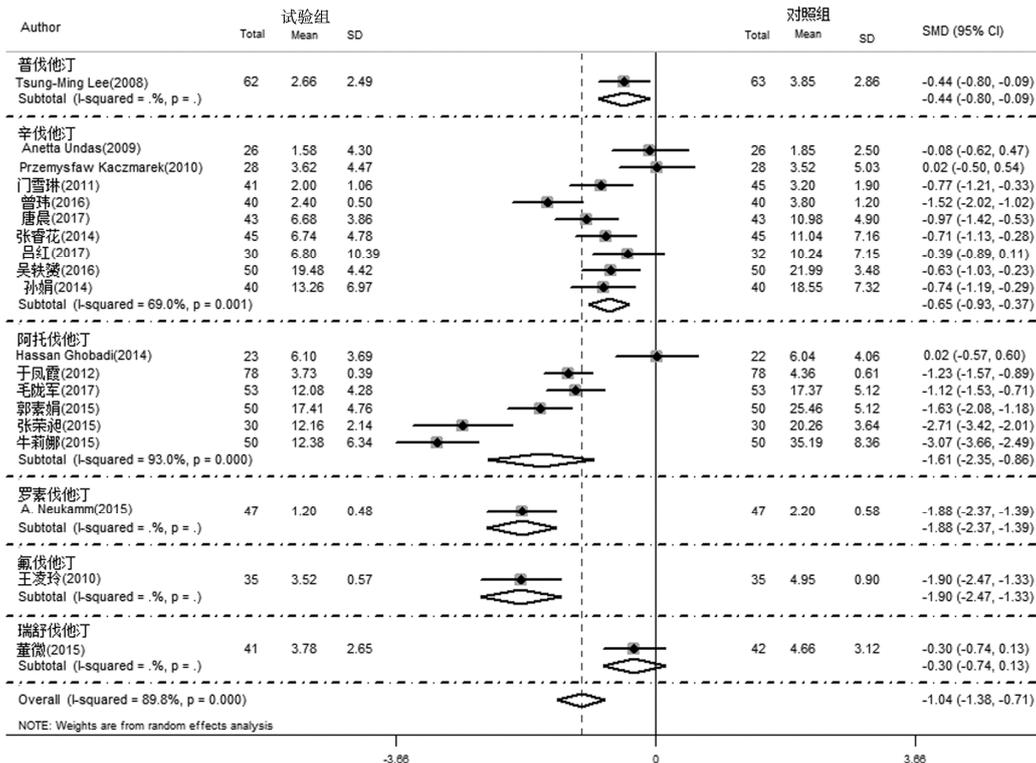


图 2 不同他汀类药物治疗 COPD 患者降低 CRP 的 meta 分析  
Fig. 2 Meta-analysis of using different statins reduced CRP in COPD patients

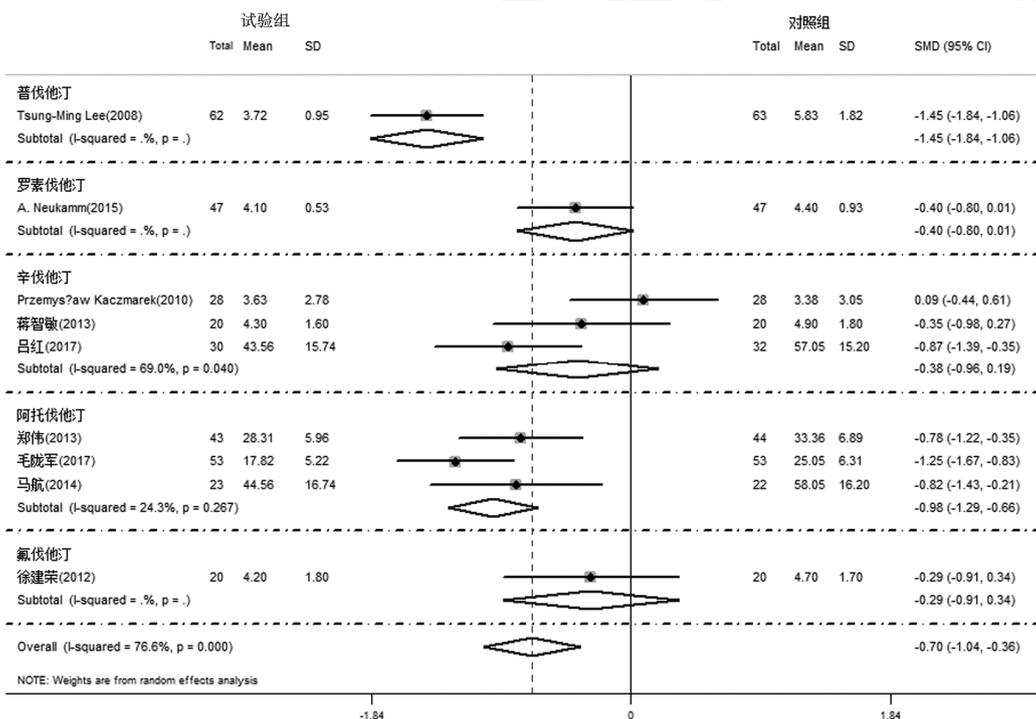


图 3 不同他汀类药物治疗 COPD 患者降低 IL-6 的 meta 分析  
Fig. 3 Meta-analysis of using different statins reduced IL-6 in COPD patients

2.2.1.3 他汀类药物对 IL-8 的影响 纳入 5 篇文章<sup>[19,23-24,28,32]</sup>, 异质性检验( $I^2=94.4%$ ), 存在明显的异质性, 采用随机效应模型, 其 SMD(95%CI)为-3.47(-5.05, -1.90)。进行敏感性分析, 查找异

质性的来源, 排除文献[23]后, 异质性降低( $I^2=76.7%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示他汀类药物对 IL-8 有效, 其 SMD(95%CI)为-1.28(-1.76, -0.80), 结果见表 2。

**2.2.1.4 他汀类药物对 TNF- $\alpha$  的影响** 纳入 9 篇文献<sup>[7,14,17,22-25,28,31]</sup>, 异质性检验( $I^2=94.8\%$ ), 存在明显的异质性, 采用随机效应模型, 其 SMD(95%CI) 为 -1.53(-2.32, -0.74)。进行敏感性分析, 查找异质性的来源, 排除文献[23]后, 异质性降低( $I^2=0.3\%$ ), 采用固定效应模型, 结果显示他汀类药物对 TNF- $\alpha$  有效, 其 SMD(95%CI) 为 -0.96(-1.13, -0.79), 结果见表 2。

**2.2.2 肺功能指标**

**2.2.2.1 他汀类药物对 FEV1% 的影响** 纳入 9 篇文献<sup>[10,13-15,21,27-28,30-31]</sup>, 异质性检验( $I^2=88.3\%$ ), 存在明显的异质性, 采用随机效应模型, 其 SMD(95%CI) 为 0.36(-0.08, 0.80)。进行敏感性分析, 查找异质性的来源, 排除文献[13]后, 异质性降低( $I^2=77.2\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示他汀类

药物对 FEV1% 有效, 其 SMD(95%CI) 为 0.52(0.19, 0.86)。进一步进行亚组分析, 结果显示阿托伐他汀和瑞舒伐他汀可增加 FEV1%, 改善肺功能, 其 SMD(95%CI) 分别为 0.82(0.55, 1.08) 和 1.38(0.90, 1.86), 结果见图 4。

**2.2.2.2 他汀类药物对 FEV1/FVC% 的影响** 纳入 9 篇<sup>[13-14,19,23-24,28,30-32]</sup> 文献, 异质性检验( $I^2=72.8\%$ ), 存在异质性, 采用随机效应模型, 其 SMD(95%CI) 为 0.34(0.04, 0.64)。进行敏感性分析, 查找异质性的来源, 排除文献[13,21]后, 异质性降低( $I^2=66.5\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示他汀类药物对 FEV1/FVC% 有效, 其 SMD(95%CI) 为 0.41(0.16, 0.70)。进一步进行亚组分析, 结果显示阿托伐他汀增加 FEV1/FVC%, 改善肺功能, 其 SMD(95%CI) 为 0.82(0.46, 1.18), 结果见图 5。

表 2 使用他汀类药物治疗 COPD 对不同指标的影响  
Tab. 2 Effect on different indicators of COPD by using statins

变量	未进行敏感性分析			敏感性分析排除异质性大的文献					
	SMD	研究对象/篇	异质性 $I^2/\%$	模型	SMD	研究对象/篇	异质性 $I^2/\%$	模型	发表偏倚(P)
IL-8	-3.47(-5.05, -1.90)	5	94.4	随机效应	-1.28(-1.76, -0.80)	4	76.7	随机效应	0.254
TNF- $\alpha$	-1.53(-2.32, -0.74)	9	94.8	随机效应	-0.96(-1.13, -0.79)	8	0.3	固定效应	0.591
TC	-0.69(-1.06, -0.32)	6	72.1	随机效应	-0.73(-1.00, -0.47)	4	0	固定效应	0.993
LDL	-0.93(-1.16, -0.70)	4	0.0	固定效应	/	/	/	/	0.610
HDL	0.61(0.31, 0.92)	2	0.0	固定效应	/	/	/	/	0.891
TG	-0.91(-1.56, -0.26)	4	85.3	随机效应	-1.25(-1.53, -0.96)	3	0	固定效应	0.552

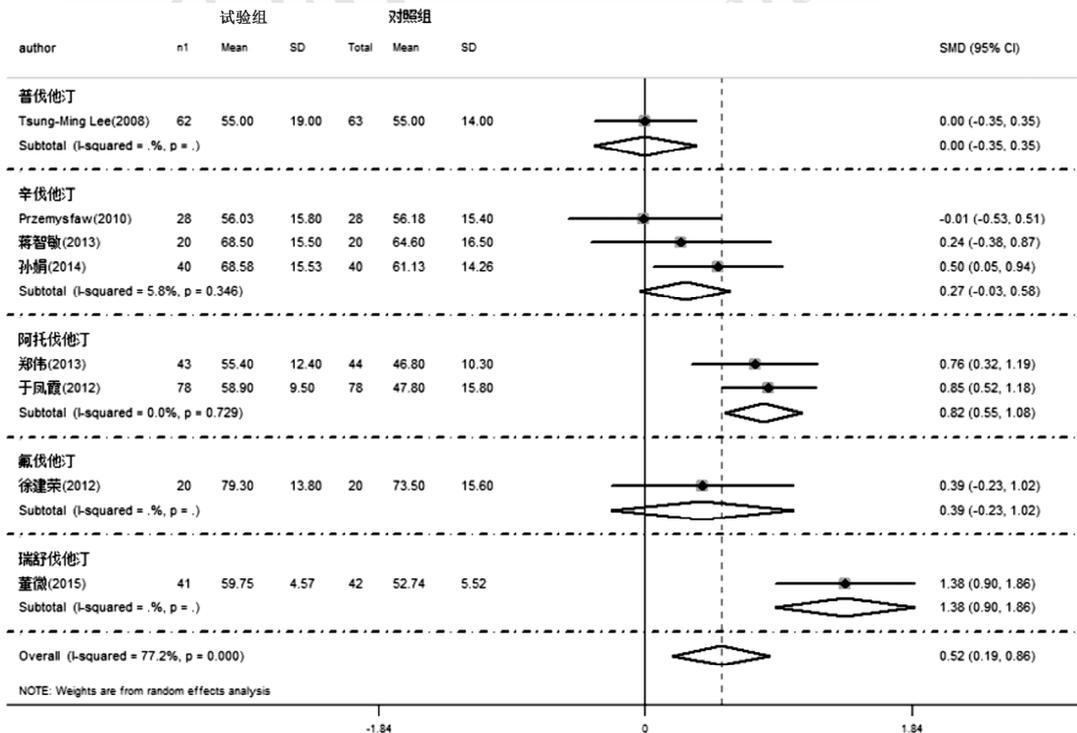


图 4 不同他汀类药物治疗 COPD 患者增加 FEV1% 的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of using different statins increased FEV1% in COPD patients

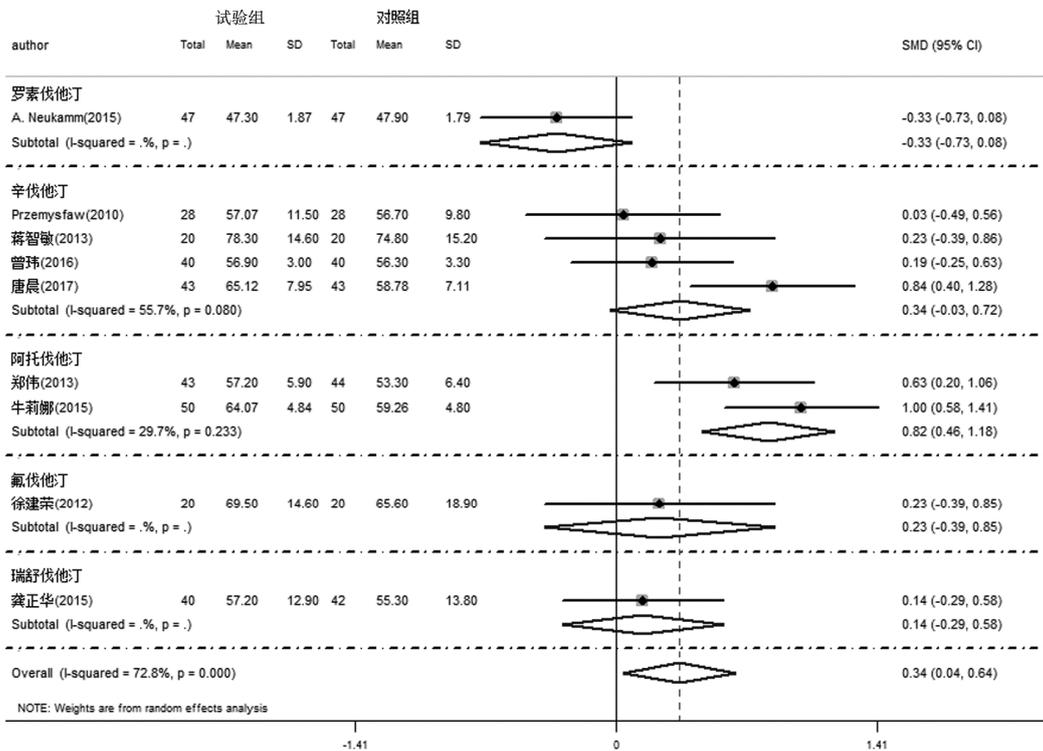


图 5 不同他汀类药物治疗 COPD 患者增加 FEV1/FVC% 的 meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of using different statins increased FEV1/FVC% in COPD patients

**2.2.2.3 他汀类药物对 6WMD 的影响** 纳入 6 篇文献<sup>[7,15,24-25,29,32]</sup>, 异质性检验( $I^2=62.6%$ ), 存在异质性, 采用随机效应模型, 其 SMD(95%CI)为 0.71(0.41, 1.01)。进行敏感性分析, 查找异质性的来源, 排除文献[24]后, 异质性降低( $I^2=0$ ), 采用固定效应模型, 结果显示他汀类药物对 6WMD 有效, 其 SMD(95%CI)为 0.57(0.38, 0.76)。进一步进行亚组分析, 结果显示阿托伐他汀和辛伐他汀可增加 6WMD, 改善肺功能, 其 SMD(95%CI)分别为 0.61(0.33, 0.90)和 0.68(0.35, 1.01)。结果见图 6。

**2.2.3 血脂状况** 研究 TC、LDL、HDL 和 TG, 分别共纳入 6 篇<sup>[10-11,14,22,29,32]</sup>、4 篇<sup>[10-11,14,22]</sup>、2 篇<sup>[10-11]</sup>和 4 篇<sup>[10-11,29,32]</sup>文献, 经过敏感性分析, 排除引起较大异质性的文献后发现, 使用他汀类药物能够降低 TC、LDL 和 TG, 增加 HDL, 其 SMD(95%CI) 分别为 -0.73(-1.00, -0.47)、-0.93(-1.16, -0.70)、-1.25(-1.53, -0.96)和 0.61(0.31, 0.92), 结果提示他汀类药物治疗 COPD 患者后能够有效降低血脂, 见表 2。

### 2.3 文献质量评价

采用 Cochrane 协作网评价偏倚风险工具对纳入文献进行质量评价, 研究发现所纳入文献的质量尚可, 结果具有一定的可靠性, 见表 3。

表 3 纳入研究文献的质量评价

Tab. 3 Quality evaluation of the included research studies

作者	随机分配	分配隐匿	盲法	不完全结局资料	选择性偏倚	其他偏倚
吕红, 等 <sup>[7]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
Lee, et al <sup>[10]</sup>	是	否	是	否	否	否
Undas, et al <sup>[11]</sup>	是	否	是	否	否	不清楚
Ghobadi, et al <sup>[12]</sup>	是	否	是	否	否	否
Neukamm, et al <sup>[13]</sup>	是	否	是	否	否	否
Kaczmarek, et al <sup>[14]</sup>	是	不清楚	是	否	否	否
于凤霞, 等 <sup>[15]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
毛陇军, 等 <sup>[16]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
郭素娟, 等 <sup>[17]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
张荣昶, 等 <sup>[18]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
牛莉娜, 等 <sup>[19]</sup>	是	否	不清楚	否	不清楚	不清楚
王凌玲, 等 <sup>[20]</sup>	是	否	不清楚	否	不清楚	不清楚
董微, 等 <sup>[21]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
门雪琳, 等 <sup>[22]</sup>	是	否	不清楚	否	不清楚	不清楚
曾玮, 等 <sup>[23]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
唐晨 <sup>[24]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
张睿花, 等 <sup>[25]</sup>	是	否	不清楚	否	否	不清楚
吴铁赟, 等 <sup>[26]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
孙娟, 等 <sup>[27]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
郑伟, 等 <sup>[28]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
马航, 等 <sup>[29]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
徐建荣, 等 <sup>[30]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否
蒋智敏, 等 <sup>[31]</sup>	是	否	不清楚	否	否	不清楚
龚正华, 等 <sup>[32]</sup>	是	否	不清楚	否	否	否

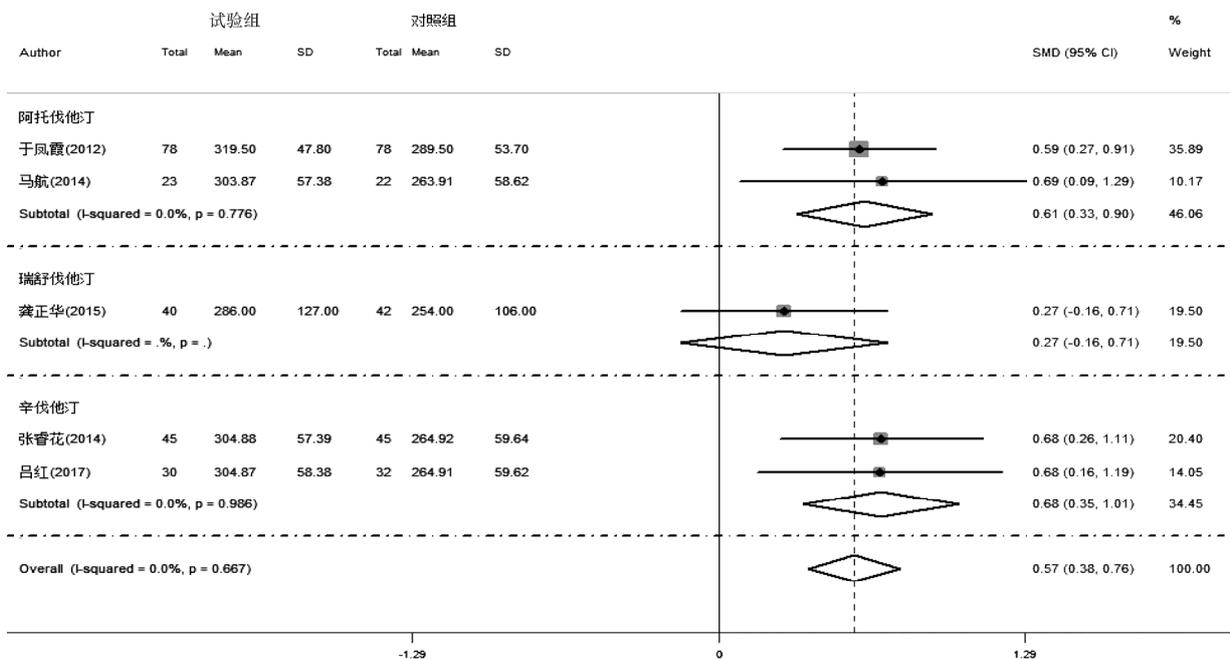


图 6 不同他汀类药物治疗 COPD 患者增加 6WMD 的 meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of using different statins increased 6WMD in COPD patients

## 2.4 敏感性分析

各个研究结局指标均进行了敏感性分析，排除导致异质性较高的文献后，不同组间异质性明显降低，提高了研究结果的可靠性。

## 2.5 发表偏倚

分别对炎症因子、肺功能各指标、血脂各指标进行发表偏倚检测，其  $P$  值均  $>0.05$ ，所有数据点均匀分布在倒漏斗图的两侧，基本对称，提示存在发表偏倚的可能性较小。

## 3 讨论

COPD 是临床常见病及多发病，多发于老年人。由于我国环境污染、人们不健康的生活方式以及人口老龄化，COPD 的发病率逐年上升，2014 年有文献报道，全球 40 岁以上人群 COPD 发病率高达 9%~10%<sup>[33]</sup>。COPD 可引起肺血管收缩、内膜增生和重塑，从而引发慢性肺源性心脏病，预后极差，给患者家庭及社会带来沉重的负担。早期 Nishimura 等<sup>[34]</sup>研究发现，表现在肺部或全身炎症反应的气道炎症可能在 COPD 的发展中起决定作用。有研究报道 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等体内炎症因子在 COPD 患者中明显增加，且这些炎症因子在 COPD 疾病进程中起到推动作用<sup>[35-36]</sup>。

他汀类药物的降脂作用已被证实，但其改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化及增强肺功能等作用，国内外一直存在争议，且何种他汀类药物效

果更佳一直未有文献报道。本研究发现，与常规治疗相比，常规治疗加他汀类药物能降低 COPD 患者 CRP、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平，增强 COPD 患者 FEV1%、FEV1/FVC% 和 6WMD 等肺功能指标，进一步证实他汀类药物还能降低 COPD 患者 TC、LDL 和 TG 等血脂水平。亚组分析显示，阿托伐他汀的效果更佳，更值得临床推广。一项包含 12 项研究的 meta 分析<sup>[37]</sup>发现，他汀类药物能降低 COPD 患者 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症水平，其 SMD(95%CI)分别为 -1.62(-1.90, -1.34)、-5.31(-9.45, -1.17)和 -0.46(-0.89, -0.03)，但其对肺功能无明显改善。这与本研究结果部分一致，本研究发现他汀类药物不仅可以降低 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-8 等炎症水平，其 SMD(95%CI)分别为 -1.04(-1.38, -0.71)、-0.70(-1.04, -0.36)、-1.28(-1.76, -0.80)和 -0.96(-1.13, -0.79)，还可以增强 FEV1%、FEV1/FVC% 和 6WMD 等肺功能指标，其 SMD(95%CI)分别为 0.52(0.19, 0.86)、0.41(0.16, 0.70)和 0.57(0.38, 0.76)。进一步亚组分析结果显示，阿托伐他汀对降低 CRP、IL-6 等炎症因子，增强 FEV1%、FEV1/FVC% 等肺功能均有效，且效果更佳，其 SMD(95%CI)分别为 -1.61(-2.35, -0.86)、-0.98(-1.29, -0.66)、0.82(0.55, 1.08)和 0.82(0.46, 1.18)。有研究报道，CRP 对血管内皮产生影响，引起血管重构，引发或加重

COPD 进程<sup>[38]</sup>, TNF- $\alpha$  介导调控肺血管结构重构, 诱导血管内皮细胞表达黏附因子, 促使淋巴细胞和单核细胞向内皮细胞黏附, 且其还可对中性粒细胞进行激活, 形成肺组织损伤, 加速 COPD 肺血管的重塑过程<sup>[38]</sup>。因此, 他汀类药物可能通过降低 CRP、IL 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子, 避免引起肺血管重构, 从而阻止 COPD 加重, 最终增强肺功能。

综上所述, 长期使用他汀类药物可以降低 COPD 患者炎症因子水平, 增强肺功能, 降低血脂水平, 改善临床症状, 延缓 COPD 疾病的进展。阿托伐他汀效果更佳, 更值得临床推广。由于各个研究仅使用同一种他汀类药物的同一剂量, 没有观察到剂量的增减对患者疗效的影响, 有待于今后的研究证实。

## REFERENCES

- [1] ZHEN L, LI L, LIU J Y, et al. Meta analysis of low-doses of azithromycin combined with simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(1): 111-116.
- [2] WRIGHT J L, LEVY R D, CHURCH A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment [J]. *Thorax*, 2005, 60(7): 605-608.
- [3] WANG Q. Multi-targeted anti-inflammatory therapy for treatment of acute episode of chronic pulmonary disease in elders [J]. *Chin Gen Prac(中国全科医学)*, 2010, 13(16): 1760-1762.
- [4] PETERSON K M, ALY A, LERMAN A, et al. Improved survival of mesenchymal stromal cell after hypoxia preconditioning: Role of oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2011, 88(1/2): 65-73.
- [5] GE T, GAN L S, CHEN J J, et al. Evaluation of Chinese classic herbal formula danggui-beimu-kushen by aerosol and oral administration on chronic obstructive pulmonary mice model [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2017, 34(7): 964-968.
- [6] KATSIKI N, WIERZBICKI A S, MIKHAILIDIS D P. Pulmonary arterial hypertension and statins: an update [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26(4): 322-326.
- [7] LV H, TAO Z Z, FAN G Q, et al. Effects of simvastatin on patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mod Med J(现代医学)*, 2017, 45(4): 575-578.
- [8] 杨思. 他汀类药物在慢性阻塞性肺疾病治疗中的作用的 meta 分析及系统评价[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [9] 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(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 6(4): 484-491.
- [10] LEE T M, LIN M S, CHANG N C. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(4): 530-535.
- [11] UNDA S A, KACZMAREK P, SLADEK K, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(6): 1176-1182.
- [12] GHOBADI H, LARI S M, POURFARZI F, et al. The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial [J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(2): 99-103.
- [13] NEUKAMM A, HØISETH A D, EINVIK G, et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(1): 59-67.
- [14] KACZMAREK P, SLADEK 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.
- [15] YU F X, YANG H Y, FAN M Z, et al. Effects of atorvastatin on pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Clin (Elec Edit)(中华临床医师杂志 电子版)*, 2012, 6(5): 1129-1134.
- [16] MAO L J, LI Y, QIANG H. Effects of atorvastatin on serum levels of inflammatory factors, pulmonary function and right ventricular remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension [J]. *Drug Eval Res(药物评价研究)*, 2017, 40(9): 1323-1326.
- [17] GUO S J, NIU L N, NIU L X, et al. Effect of atorvastatin calcium on serum IL-13, TNF- $\alpha$  and CRP in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Pulm Med(临床肺科杂志)*, 2015, 20(5): 883-885.
- [18] ZHANG R C, ZHANG S, LUO Y X. The effect of atorvastatin calcium tablets on C-reactive protein, interleukin-6 and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease patients of stationary phase [J]. *Trans Med J(转化医学杂志)*, 2015, 4(5): 282-284.
- [19] 牛莉娜, 郭素娟, 牛丽鑫, 等. 阿托伐他汀治疗慢阻肺合并肺动脉高压的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(11): 2114-2116.
- [20] 王凌玲, 雷梦觉, 涂燕平, 等. 氟伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者合并肺动脉高压的治疗作用[J]. *中国老年学*, 2011, 31(9): 1666-1667.
- [21] DONG W, KANG P, ZHONG X Z, et al. Efficacy of statin in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease at stable stage [J]. *J Prac Med(实用医学杂志)*, 2015, 31(11): 1835-1837.
- [22] MEN X L, WANG Y R. The influence of simvastatin with stable COPD patient [J]. *Prac J Cardia Cereb Pneum Vasc Dis(实用心脑血管肺血管病杂志)*, 2011, 19(4): 554-555.
- [23] ZENG W, LI J Y, FU W Y, et al. Clinical efficacy of simvastatin and exercise training therapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with metabolic syndrome and observation of its related indicators [J]. *J Clin Pulm Med(临床肺科杂志)*, 2016, 21(1): 81-84.
- [24] 唐晨. 辛伐他汀治疗对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者心肺功能及炎症细胞因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(8): 851-853.
- [25] 张睿花, 林泉, 王笑英. 辛伐他汀治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者对细胞因子水平及肺功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(24): 7105-7106.

- [26] WU Y Y, LIAO L X. Clinical effects of simvastatin on patients with COPD and its effects on C-reactive protein, prealbumin, and pulmonary function [J]. Hainan Med J(海南医学), 2016, 27(23): 3807-3810.
- [27] SUN J, DING Y P. Curative effect of simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension [J]. Hainan Med J(海南医学), 2014, 25(2): 164-166.
- [28] ZHENG W, WU J P. Effect of atorvastatin on inflammatory factors, pulmonary function and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary diseases [J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2013, 18(5): 870-872.
- [29] MA H, HE H Y, QIU H Y, et al. Effects of atorvastatin on patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension [J]. J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2014, 45(3): 204-208.
- [30] XU J R, ZHENG G H, YAN S J, et al. The effect of fluvastatin on pulmonary function and interleukin-6 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in stationary phase [J]. Chin Med Herald(中国医药导报), 2012, 9(25): 98-99.
- [31] JIANG Z M, LI F Y, DONG X F, et al. Effect of simvastatin on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease instationary phase and study on mechanism [J]. Hainan Med J(海南医学), 2013, 24(9): 1277-1279.
- [32] GONG Z H, HUANG J A. The observation of rosuvastatin affect on IL-8 and the quality of life on COPD patients [J]. Mil Med J Southeast China(东南国防医药), 2015, 17(1): 57-60.
- [33] LABIB S, WAGIH K, WAGIH Y, et al. Evaluation of antiendothelial cell antibodies in COPD patients, with and without corpulmonale [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2014, 63(3): 589-596.
- [34] NISHIMURA T, VASZAR LT, FAUL J L, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells [J]. Circulation, 2003, 108(13): 1640-1645.
- [35] RAKOTONIAINA Z, GUERARD P, LIRUSSI F, et al. The protective effect of HMG-CoA reductase inhibitors against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat might not be a class effect: comparison of pravastatin and atorvastatin [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2006, 374(3): 195-206.
- [36] SOUZACOSTA D C, FIGUEIREDOLOPES L, ALVESFILHO J C, et al. Protective effects of atorvastatin in rat models of acute pulmonary embolism: involvement of matrix metalloproteinase-9 [J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 239-245.
- [37] WU Z, SONG G D, WANG W. Effects of statins on patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis [J]. J Shandong Univ(Health Sci)(山东大学学报 医学版), 2015, 53(2): 12-18.
- [38] CHEN L T, LIAO C, TU H B, et al. Association of cigarette smoking and systemic inflammation with pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acta Acad Med Mil Tert(第三军医大学学报), 2016, 38(11): 1293-1296.

收稿日期: 2018-05-03

(本文责编: 李艳芳)