

# 阿托伐他汀对稳定期COPD患者肺功能、肺动脉压及相关指标影响的Meta分析<sup>Δ</sup>

顾金金<sup>1\*</sup>, 刘 强<sup>2#</sup>, 毛善奎<sup>1</sup>(1.镇江市第一人民医院老年科, 江苏 镇江 212002; 2.江苏大学附属医院检验科, 江苏 镇江 212001)

中图分类号 R589 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4682-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.21

**摘要** 目的:系统评价阿托伐他汀对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能、肺动脉压及相关指标的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库,收集阿托伐他汀联合常规基础方案(试验组)对比单纯常规基础方案(对照组)治疗稳定期COPD的随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计371例患者。Meta分析结果显示,试验组患者第1秒用力呼气容积[MD=0.07, 95%CI(0.04, 0.09),  $P<0.001$ ]、第1秒用力呼气容积占预计值百分比[MD=6.18, 95%CI(2.23, 10.12),  $P=0.002$ ]、6分钟步行距离[MD=55.31, 95%CI(36.44, 74.18),  $P<0.001$ ]均显著高于/长于对照组,肺动脉收缩压[MD=-6.78, 95%CI(-11.62, -1.94),  $P=0.006$ ]、平均肺动脉压[MD=-6.61, 95%CI(-7.26, -5.96),  $P<0.001$ ]、圣乔治呼吸问卷评分[MD=-13.21, 95%CI(-23.90, -2.52),  $P=0.02$ ]均显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值[MD=3.73, 95%CI(-2.08, 9.55),  $P=0.21$ ]和高敏C反应蛋白水平[MD=0.29, 95%CI(-1.37, 1.95),  $P=0.73$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:阿托伐他汀用于稳定期COPD患者可以显著改善患者肺功能和肺动脉压,提高患者生活质量。

**关键词** 阿托伐他汀;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;肺功能;肺动脉压;生活质量;Meta分析

## Effects of Atorvastatin on Pulmonary Function, Pulmonary Arterial Pressure and Related Indexes in Stable COPD Patients: A Meta-analysis

GU Jinjin<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>2</sup>, MAO Shankui<sup>1</sup>(1. Dept. of Geriatrics, Zhenjiang First People's Hospital, Jiangsu Zhenjiang 212002, China; 2. Dept. of Laboratory, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of atorvastatin on pulmonary function, pulmonary arterial pressure and related indexes in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBase, CJFD and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about atorvastatin combined with conventional therapy (trial group) vs. conventional therapy alone (control group) in the treatment of stable COPD were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation by Cochrane Handbook Manual 5.1.0. RESULTS: Totally 7 RCTs were included, involving 371 patients. Results of Meta-analysis showed, FEV1 [MD=0.07, 95% CI(0.04, 0.09),  $P<0.001$ ], FEV1% pred [MD=6.18, 95% CI(2.23, 10.12),  $P=0.002$ ] and 6MWD [MD=55.31, 95% CI(36.44, 74.18),  $P<0.001$ ] of trial group were significantly higher/longer than those of control group; pulmonary artery systolic pressure [MD=-6.78, 95% CI(-11.62, -1.94),  $P=0.006$ ], mean pulmonary artery pressure [MD=-6.61, 95% CI(-7.26, -5.96),  $P<0.001$ ], St. George respiratory questionnaire [MD=-13.21, 95% CI(-23.90, -2.52),  $P=0.02$ ] were significantly lower than control group, with statistical significance. There was no statistical difference in FEV1/FVC [MD=3.73, 95% CI(-2.08, 9.55),  $P=0.21$ ] or hs-CRP [MD=0.29, 95% CI(-1.37, 1.95),  $P=0.73$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: Atorvastatin can significantly improve pulmonary function and pulmonary arterial pressure in patients with stable COPD, and can improve the quality of life.

**KEYWORDS** Atorvastatin; Chronic pulmonary disease; Stable stage; Pulmonary function; Pulmonary arterial pressure; Quality of life; Meta-analysis

<sup>Δ</sup> 基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金资助项目(No. JLY20120169)

\* 主治医师, 硕士。研究方向:老年慢性阻塞性肺疾病的临床诊治。电话:0511-88915421。E-mail:18206109677@163.com

# 通信作者:主管技师, 讲师, 硕士。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的分子发病机制。电话:0511-85026539。E-mail:liuqiang\_free@163.com

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气流持续受限的肺部疾病,与烟草、烟雾、芥末气等有害气体或者有害颗粒密切相关,气道和肺组织长期受到刺激,引起全身慢性炎症反应,是全球发病率和死亡率最高的疾病之一<sup>[1]</sup>。他汀类药物为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,主要用于降

低或稳定患者血浆胆固醇水平。近年来,随着对他汀类药物的研究逐渐深入,发现该类药物还具有改善患者肺功能,减少或抑制多种炎症因子表达、减少 COPD 急性发作次数等作用<sup>[2-3]</sup>,且大部分研究未发现该类药物对 COPD 患者有明显不良反应。阿托伐他汀为临床常用的他汀类药物,已有多项研究报道了其对于稳定期 COPD 患者肺功能的影响,但是各项研究样本量较小,所得结论参考价值有限,且目前尚未见相关系统评价报道。因此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了阿托伐他汀对稳定期 COPD 患者肺功能、肺动脉压及相关指标的影响,以期为临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究患者 ①稳定期 COPD 患者,诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)》<sup>[4]</sup>和《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)》<sup>[5]</sup>相关标准<sup>[6]</sup>,全文未指明纳入患者处于 COPD 稳定期的不予纳入;②入组前1个月内无急性发作;③无性别、人种、年龄等限制;④未合并哮喘、肺结核、支气管扩张等其他肺部疾病;⑤不伴有心脏瓣膜病、冠心病,自身免疫性疾病,恶性肿瘤,肝、肾功能异常,系统性炎症性疾病。

1.1.3 干预措施 所有患者均按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[4]</sup>给予常规治疗,包括给予支气管扩张剂、吸入糖皮质激素类药物、长期氧疗、肺康复锻炼等<sup>[4]</sup>。试验组患者在常规治疗基础上给予阿托伐他汀,阿托伐他汀药品厂家、规格、剂型、剂量、用法不予限制。排除原始资料不是直接比较阿托伐他汀对稳定期 COPD 患者疗效的研究。总随访/治疗时间 $\geq 8$ 周。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括肺功能[①第1秒用力呼气容积(FEV1)、②第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% pred)、③第1秒用力呼气容积与用力肺活量之比(FEV1/FVC)],肺动脉压[④肺动脉收缩压(PASP)、⑤平均肺动脉压(mPAP)],炎症因子[⑥高敏C反应蛋白(hs-CRP)],临床症状及生活质量评分[⑦圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分、⑧6分钟步行距离(6MWD)]。其中,①④⑧为主要指标,其余为次要指标。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆(2016年第7期)PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP),检索时限为各数据库建库起至2016年7月。中文检索式:1)“阿托伐他汀”“阿托伐他汀钙”,上述主题词用“or”连接;2)“COPD”“慢阻肺”“慢性阻塞性肺疾病”,上述主题词用“or”连接;将1)和2)用“and”连接。英文检索式:1)Atorvastatin calcium,2) Pulmonary disease,Chronic obstructive,将1)和2)主题词用“and”连接。同时,追溯已查文献中的参考文献。

### 1.3 资料提取与方法学质量评价

两位研究者按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的方法评价纳入研究质量,如遇分歧,通过讨论或由第三方评判达成一致,具体包括以下6个方面内容:1)随机方法是否正确;2)是否有分配隐藏;3)是否使用盲法;4)是否有不完整数据偏倚;5)是否有选择性偏倚;6)其他偏倚。提取内容包括:第一作者姓名、发表时间、研究对象入选标准与基线特征、试验抽样与分组的方法、两组具体用药方案、随访时间、疗效评价指标与不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。二分类变量采用危险差(RD)及其 95% 置信区间(CI)为合并效应量;连续变量用均数差(MD)及其 95% CI 为合并效应量。各研究间的异质性检验采用 $\chi^2$ 检验。当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,首先分析临床异质性,若原因不清楚,则使用随机效应模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。同时,采用倒漏斗图分析可能存在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初步检索出文献 133 篇(其中英文文献 22 篇,中文文献 101 篇),将所有文献导入文献管理软件 Endnote X 7.0 后进行筛选。阅读标题、摘要,初步排除不符合纳入标准文献 103 篇,剩余 30 篇。进一步阅读全文,排除患者处于急性期 7 篇,随机方法错误 2 篇,患者 COPD 分期未明 7 篇,原始资料未直接分组 3 篇,无明确随访时间 1 篇,随访时间仅 4 周 1 篇,重复发表 2 篇,最终纳入 7 篇(项)研究<sup>[6-12]</sup>,其中中文文献 4 篇<sup>[6-9]</sup>,英文文献 3 篇<sup>[10-12]</sup>。

### 2.2 纳入研究基本信息与质量评价

7 项研究中,4 项来自中国<sup>[6-9]</sup>,2 项来自伊朗<sup>[11-12]</sup>,1 项

来自波兰<sup>[10]</sup>,共计371例患者,其中试验组193例,对照组178例,有356例患者完成试验。纳入研究受试对象年龄为35~86岁,3项研究试验组的阿托伐他汀剂量为40 mg/d且对照组为安慰剂联合常规治疗<sup>[10-12]</sup>,其余研究试验组的阿托伐他汀剂量为20 mg/d,对照组为单纯常规治疗<sup>[6-9]</sup>。随访时间为9周~12个月。

7项研究均为RCT,所有研究均提及随机分配,其中3项研究提及具体的随机方法<sup>[7,10-11]</sup>,其余4项研究仅有“随机”字样;2项研究提及具体分配隐藏方案<sup>[10,12]</sup>,其余5项研究均不清楚是否有分配隐藏;3项研究分别使用了三盲<sup>[11]</sup>、双盲<sup>[12]</sup>、单盲<sup>[10]</sup>法,其余4项研究均为开放性研究;3项研究有不完整数据偏倚<sup>[10-12]</sup>,分别有1人<sup>[10]</sup>、5人<sup>[12]</sup>、9人<sup>[11]</sup>退出;所有研究均不清楚是否有选择性报告偏倚和其他偏移;所有研究均提及基线(两组患者的性别、年龄、体质量指数、吸烟史及COPD病史等)具有可比性,其中3项研究仅提及基线水平无差异但无数据支持<sup>[6-7,9]</sup>。纳入研究偏倚风险见图1、图2。

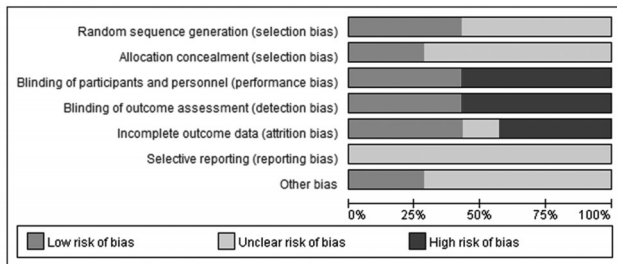


图1 偏倚风险条形图  
Fig 1 Bias risk bar chart

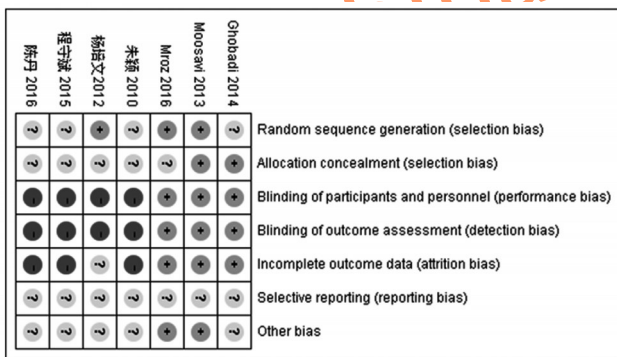


图2 偏倚风险图  
Fig 2 Bias risk chart

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 FEV1 4项研究报道了FEV1<sup>[6-7,9,12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.31, I^2=16%$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者FEV1显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.07,95%CI(0.04,0.09), $P<0.001$ ]。

2.3.2 PASP 2项研究报道了PASP<sup>[8,11]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.66, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组

患者PASP显著低于对照组,差异有统计学意义(MD=-6.78,95%CI(-11.62,-1.94), $P=0.006$ )。

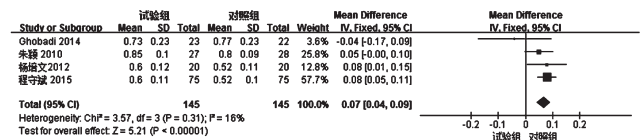


图3 两组患者FEV1的Meta分析森林图  
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FEV1 in 2 groups

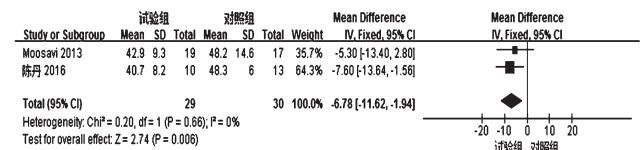


图4 两组患者PASP的Meta分析森林图  
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of PASP in 2 groups

2.3.3 6MWD 7项研究报道了6MWD<sup>[6-12]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.06, I^2=50%$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者6MWD显著长于对照组,差异有统计学意义[MD=55.31,95%CI(36.44,74.18), $P<0.001$ ]。

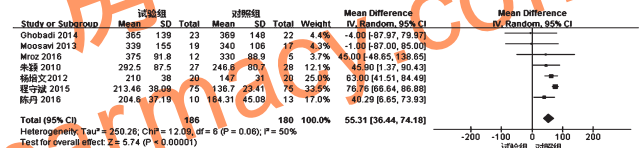


图5 两组患者6MWD的Meta分析森林图  
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of 6MWD in 2 groups

2.3.4 次要指标 FEV1% pred、FEV1/FVC、mPAP、SGRQ评分和hs-CRP水平的Meta分析结果见表1。

表1 次要结局指标的Meta分析结果

指标	纳入文献数	异质性检验	效应模型	MD(95%CI)	P
FEV1%pred	3 <sup>[8,10-11]</sup>	$P=0.57, I^2=0$	固定效应模型	6.18(2.23,10.12)	0.002
FEV1/FVC	3 <sup>[8,11]</sup>	$P=0.07, I^2=63%$	随机效应模型	3.73(-2.08,9.55)	0.21
mPAP	2 <sup>[9]</sup>	$P=0.99, I^2=0$	固定效应模型	-6.61(-7.26,-5.96)	<0.001
SGRQ评分	4 <sup>[7,9,10,12]</sup>	$P<0.001, I^2=94%$	随机效应模型	-13.21(-23.90,-2.52)	0.02
hs-CRP	2 <sup>[10,12]</sup>	$P=0.77, I^2=0$	固定效应模型	0.29(-1.37,1.95)	0.73

## 2.4 安全性

张郁青等<sup>[6]</sup>提及阿托伐他汀组1例患者出现肝功能受损,天冬氨酸转氨酶升高大于3倍,停药后好转。张秀伟等<sup>[7]</sup>提及阿托伐他汀组有3例出现上腹部不适但停药减量后好转。陈丹等<sup>[10-12]</sup>研究明确提出阿托伐他汀组和对照组均未出现药物不良反应。2项研究<sup>[8-9]</sup>未提及不良反应或未出现不良反应。

## 2.5 敏感性分析和发表偏倚分析

本次Meta分析纳入的研究质量高低不等,其中3项研究的随机方法、分配隐藏、盲法均未明确描述<sup>[6,8-9]</sup>,考

虑质量偏低,故排除此3项研究进行敏感性分析。以6MWD为例,排除该3项研究后,其余4项研究间无统计学异质性( $P=0.25, I^2=27\%$ ),采用固定效应模型进行合并分析,结果显示试验组患者6MWD显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=42.61, 95% CI (7.63, 77.60),  $P=0.02$ ],与剔除前一致,表明本研究的结果稳定性较好。

纳入6MWD的研究最多,因此以此指标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图6。由图6可知,7项研究的散点未能均匀分布在直线两侧,呈明显向左的偏峰分布,提示有发表偏倚存在。

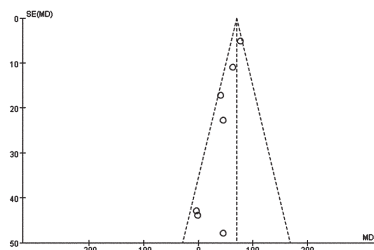


图6 6MWD的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of 6 MWD

### 3 讨论

COPD是一种常见慢性呼吸系統性疾病,其发生发展与气道和肺组织的慢性炎症反应密切相关,吸烟、大气污染、职业粉尘可明显影响患者病程和预后<sup>[1]</sup>,因此研究有效的药物防治病情进展至关重要。

本次系统评价结果显示,试验组患者FEV1、FEV1% pred、6MWD均显著高于/长于对照组,PASP、mPAP、SGRQ评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义。提示阿托伐他汀对提高稳定期COPD患者的肺功能、降低患者的肺动脉压以及改善生活质量有一定帮助。两组患者FEV1/FVC比较,差异无统计学意义,其原因可能与受试对象观察时间较短(仅6个月)、纳入病例数量偏少、各研究纳入病例的COPD病情严重程度不等有关。两组患者hs-CRP水平比较,差异无统计学意义,提示阿托伐他汀无改善炎症因子水平作用,这可能与本文纳入分析hs-CRP的2项研究所用剂量较低有关<sup>[10,12]</sup>。

本次系统评价的不足:(1)纳入研究质量高低不等,无多中心、大样本的研究,产生误差和偏倚的机会增加,对结果的可靠性产生一定影响;倒漏斗图提示发表偏倚可能性较大。(2)纳入研究数量偏少,受试对象总例数偏少,部分研究观察时间偏短,结果需要谨慎对待。(3)纳入研究的临床观察指标不够充分,炎症机制的相关指标[如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)]等未作分析。(4)未对治疗稳定期COPD的药物能否有效减少急性发作频率和相关安全性信息进行分析。(5)纳入研究

临床相关终点指标,如病死率、终末期肺病发生率等未作报道。总体来说,期待设计更合理,样本量更大,随访时间更长,安全性和有效性指标观测更充分的大规模RCT进一步验证。

综上所述,阿托伐他汀用于稳定期COPD患者可以显著改善患者肺功能和肺动脉压,提高患者生活质量。

### 参考文献

- [1] Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization[J]. *Am J Med*, 2013,126(7):598-606.
- [2] Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013,26(2):212-217.
- [3] Criner GJ, Connett JE, Voelker H. Simvastatin in moderate-to-severe COPD[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (10): 970-971.
- [4] Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2015, 70 (1): 33-40.
- [5] 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.
- [6] 张郁青,张秀伟,朱颖,等.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的影响[J].*心肺血管病杂志*, 2009,28(4):250-252.
- [7] 张秀伟,朱颖,张郁青,等.阿托伐他汀对吸烟伴慢性肺源性心脏病患者近期心肺事件的影响[J].*中国老年学杂志*, 2010,30(13):1804-1806.
- [8] 朱颖,张秀伟,张郁青,等.阿托伐他汀对吸烟伴慢性肺源性心脏病患者临床疗效分析[J].*军医进修学院学报*, 2010,31(8):765-767.
- [9] 杨培文,王群,利桂河,等.阿托伐他汀治疗稳定期重度COPD的临床研究[J].*临床肺科杂志*, 2012, 17(6): 1041-1042.
- [10] 陈丹,王碧瑛.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者白介素17的影响及疗效观察[J].*医学理论与实践*, 2016,29(8):989-991.
- [11] 程守斌,欧宗兴.阿托伐他汀用于重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者效果观察[J].*山东医药*, 2015,55(32):55-56.
- [12] Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease: a controlled pilot study[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015,66(1):111-128.

(收稿日期:2017-01-25 修回日期:2017-08-17)

(编辑:申琳琳)