

辛伐他汀对慢性阻塞性肺病患者血清IL-8、TNF- α 及FEV₁%的影响

甘 兵¹, 林绍怡¹, 张洪浩¹, 陈正贤^{2*} (1. 广东医科大学附属第三医院呼吸内科, 广东佛山 528318; 2. 中山大学附属第六医院呼吸内科, 广东广州 510655)

摘 要: **目的** 观察辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清IL-8、TNF- α 及第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)水平的影响。**方法** 55例COPD患者随机采用常规治疗(28例)或加用辛伐他汀治疗(27例), 检测COPD患者及健康对照者血清IL-8、TNF- α 及FEV₁%水平。**结果** 治疗前COPD患者的IL-8、TNF- α 水平均明显高于健康组($P < 0.01$), FEV₁%明显低于健康组($P < 0.01$), 以COPD急性发作组更为显著($P < 0.01$)。治疗后他汀组血清IL-8及TNF- α 水平显著低于常规组($P < 0.01$), FEV₁%水平高于常规组($P < 0.01$)。**结论** 辛伐他汀可有效降低COPD患者血清IL-8及TNF- α 水平, 改善肺功能。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 辛伐他汀; IL-8; TNF- α

中图分类号: R 563.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)01-0019-03

Impact of simvastatin on serum IL-8 and TNF- α levels and forced expiratory volume (FEV₁%pred) in patients with chronic obstructive pulmonary disease

GAN Bing¹, LING Shao-yi¹, ZHANG Hong-hao¹, CHEN Zheng-xian^{2*} (1. Department of Respiratory Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China; 2. Department of Respiratory Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of simvastatin on serum IL-8 and TNF- α levels and forced expiratory volume (FEV₁%pred) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Fifty-five patients with COPD randomly received conventional therapy ($n=28$) or adding simvastatin ($n=27$). Serum IL-8 and TNF- α levels and FEV₁%pred were detected in COPD cases and healthy controls. **Results** Compared with control group, IL-8 and TNF- α contents were increased ($P < 0.01$), while FEV₁%pred decreased ($P < 0.01$) in COPD patients before treatment, especially in those with acute exacerbation ($P < 0.01$). IL-8 and TNF- α levels were lower but FEV₁%pred was higher in simvastatin group compared with conventional group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Simvastatin can reduce the serum IL-8 and TNF- α levels and improve the pulmonary function in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; simvastatin; IL-8; TNF- α

慢性炎症和进行性气流阻塞是慢性阻塞性肺疾病(COPD)的主要特征, COPD为累及气道、肺实质、肺血管及至全身的炎症反应, 炎症细胞以肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和CD8⁺T细胞为主, 激活的炎症细胞释放多种炎性介质, 包括白三烯B₄、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF- α)等, 这些炎性介质能够破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应, 加重气道炎症^[1]。他汀类药物是3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 是目前临床上运用最广泛的降胆固醇

的药物, 在治疗高胆固醇血症和动脉粥样硬化中发挥着极其重要的作用。而他汀类药物除了有降胆固醇作用之外还具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡以及还能改善COPD患者体内炎症反应、延缓肺功能下降等作用^[2-3]。本研究通过观察辛伐他汀对COPD患者血清白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子(TNF- α)的影响, 探讨辛伐他汀对COPD治疗的意义。

1 材料和方法

1.1 病例与分组

选取我院2014年1月至2017年6月门诊及住院的慢性阻塞性肺病患者55例, 其中急性发作期31例, 稳定期24例。入选标准按照中华医学会呼吸病

收稿日期: 2017-10-15; 修订日期: 2017-12-11

作者简介: 甘 兵(1971-), 男, 硕士, 副主任医师。

通信作者: 陈正贤, 医学博士, 教授, 博士研究生导师,

E-mail: drchzx@sohu.com。

学分会慢性阻塞性肺疾病学组2013年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(慢性阻塞性肺疾病的定义、诊断、治疗和管理方案)》^[1],排除急性创伤或感染、糖尿病肾病及其他严重疾病,如恶性肿瘤、多器官衰竭等。将55例患者随机分为辛伐他汀治疗组(他汀组,27例)和常规用药组(常规组,28例)。他汀组中男19例,女8例,平均年龄(68.3 ± 3.7)岁,平均病程($18. \pm 2.3$)a;急性发作期16例,稳定期11例。常规组中男20例,女8例,平均年龄(70.1 ± 4.3)岁,平均病程($19. \pm 3.5$)a;急性发作期15例,稳定期13例。两组年龄、性别及病情程度等差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外选取健康者35例作为健康组,男25例,女10例,平均年龄(69.3 ± 3.9)岁。本研究经过广东医科大学附属第三医院伦理委员会审核,并且通过伦理认证。

1.2 方法

常规组采取综合治疗包括常规吸氧、静脉滴注氨茶碱、吸入支气管扩张剂及止咳化痰等治疗,均

未予口服或静脉激素。他汀组在常规治疗的基础上加用辛伐他汀(商品名:舒降之,杭州默沙东公司生产)40 mg/片,口服,每晚1片,治疗3个月。分别采用双抗体夹心ELISA法(酶联免疫吸附法)检测所有患者白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)以及FEV₁%水平变化,操作步骤严格按照相应试剂盒说明书进行,试剂盒均购于北京晶美生物技术公司。

1.3 统计学处理

应用SPSS19.0统计分析软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析及 q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD患者IL-8、TNF- α 、FEV₁%水平与健康者的比较

COPD患者的IL-8、TNF- α 水平明显高于健康组,FEV₁%明显低于健康组($P < 0.01$),以COPD急性发作组更为显著($P < 0.01$)。

表1 3组IL-8、TNF- α 及FEV₁%水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·L ⁻¹)	FEV ₁ %
健康组	35	16.81 ± 6.72	23.17 ± 9.63	86.52 ± 7.83
COPD稳定期组	24	47.79 ± 5.37	56.09 ± 8.33	69.83 ± 6.99
COPD急性发作组	31	62.41 ± 9.25	89.55 ± 8.94	48.71 ± 5.23

3组两两比较均 $P < 0.01$

2.2 COPD患者治疗后IL-8、TNF- α 及FEV₁%水平

治疗后,他汀组血清IL-8及TNF- α 水平显著低于常规组($P < 0.01$),FEV₁%水平高于常规组($P < 0.01$),见表2。

表2 常规组和他汀组治疗后血清IL-8、TNF- α 及FEV₁%水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·L ⁻¹)	FEV ₁ %
常规组	28	53.07 ± 8.94	77.41 ± 10.29	65.01 ± 11.23
他汀组	27	35.22 ± 6.98	48.64 ± 9.09	79.35 ± 7.37

与常规组比较均 $P < 0.01$

3 讨论

COPD是呼吸内科门诊及住院患者中最为常见的一种疾病,而COPD存在着气道慢性炎症和肺功能持续性下降这两个鲜明的特点。关于COPD的主要炎症特征是以中性粒细胞浸润为表现,支气管粘膜、肺泡组织里的中性粒细胞的数量与COPD患者病情严重程度呈正相关,同时还因为慢阻肺疾病本

身的病程长的特点,导致在治疗方面也比较棘手,因此,临床医生也面临更严峻的挑战。另一方面,COPD疾病本身也给患者造成经济和身体多方面的不良影响。目前有大量临床研究发现COPD患者痰液、呼吸道灌洗液、血液中均与炎症因子异常升高有关,患者体内炎症介质形成复杂的网络系统,COPD患者大气道在这些炎性因子的持续影响下可出现分泌黏液增加、小气道的阻塞以及气道壁损伤,肺的实质破坏加重,同时出现体内不断增高细胞因子水平和免疫反应的异常,最后不可避免地造成气道重构和气流受限,进一步导致COPD病情不断恶化^[4-5]。

IL-8主要由巨噬细胞、上皮细胞等细胞产生的一种细胞因子,能诱导嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的浸润及聚集,是COPD发病机制及其他多种炎症疾病的重要致病因子,IL-8还可以导致气道局部的炎症细胞数量上升、参与免疫调节过程,使气道炎症反应加重,从某种程度上讲IL-8是反映气道炎症严重程度的一个敏感指标^[6]。TNF- α 是由活化后的单

核巨噬细胞产生, TNF- α 升高能对内皮细胞形成损伤, 促使IL-6、IL-8等多种炎症介质的释放, 同时有研究发现它能刺激中性粒细胞活化、趋化气道巨噬细胞、上皮细胞以及肺组织的NF- κ B活性增强作用, 在这个过程中TNF- α 还可以增强另外一种细胞因子即血管细胞黏附因子(VCAM)的表达, 而VCAM又可以加重气道的高反应性, 最终使气道炎症加重以及气流受限^[7]。本研究结果显示, COPD患者的血清IL-8、TNF- α 水平较健康组显著升高($P<0.01$), FEV₁%较健康组明显降低($P<0.01$), 由此可以说明IL-8、TNF- α 参与了COPD的气道炎症的过程, 并且COPD患者急性发作期血清IL-8、TNF- α 水平又明显高于稳定期水平($P<0.01$), 而FEV₁%水平低于稳定期水平($P<0.01$), 可能高水平IL-8、TNF- α 持续存在是肺功能恶化的重要因素。由于IL-8与TNF- α 的异常表达均可启动炎症反应及刺激其他炎症介质从而触发级联反应, 近年来已有学者的研究表明IL-8及TNF- α 共同促进了COPD慢性气道炎症的发生与发展过程^[8], 此结果与我们的研究基本相符。

近年来辛伐他汀由于它所具有的抗炎、免疫调节及抗氧化等方面独特作用, 在COPD的治疗中越来越受到专家们的关注。他汀类药物可以有效抑制胆固醇的形成, 还可以有效改善内皮细胞数量及功能, 诱导肺部炎症细胞及吞噬凋亡细胞, 通过抑制炎症细胞在肺内的聚集和浸润从而达到减少肺内各种炎症介质的释放及炎症细胞因子的表达水平, 进而达到抗感染的作用, 国外不少研究表明辛伐他汀可降低慢阻肺患者血清IL-8与TNF- α 水平, 从而减轻全身性炎症反应, 国外学者Matera等^[9]及Kaczmarek等^[10]研究发现辛伐他汀可以有效改善COPD患者的肺功能, 可能是通过辛伐他汀有效抑制COPD患者全身和肺部的炎症反应。

本研究显示COPD患者经过辛伐他汀治疗后病情缓解, 肺功能改善, 血清IL-8与TNF- α 水平较常规组低, 但仍高于正常组, 这表明IL-8与TNF- α 协同促进了COPD患者全身及肺部炎症的发生和发展, 同时也说明COPD患者体内有着高水平的IL-8与TNF- α 表达和释放, 也存在严重程度的肺功能下降, 而辛伐他汀可以通过抑制IL-8与TNF- α 等炎症介质的分

泌, 从而调节炎症细胞浸润发挥抗炎功能。

综上所述, COPD患者血清存在IL-8与TNF- α 水平异常升高现象, 辛伐他汀可以通过拮抗COPD患者体内细胞因子及炎症介质的有效机制, 达到改善COPD患者病情的效果, 也为临床上治疗COPD提供新的药物选择。

参考文献:

- [1] 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, (36)4: 255-257.
- [2] Lawes C M, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study[J]. Prim Care Respir J, 2012, 21(1): 35-40.
- [3] Criner G J, Connett J E, Aaron S D, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD [J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2201-2210.
- [4] 葛均波, 徐永健主编. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 164-166.
- [5] 贾长龙, 隋金华, 鹿志军, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者T淋巴细胞亚群的变化及免疫干预观察[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(19): 1449-1451.
- [6] Huang A X, Lu L W, Liu W J, et al. Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome [J]. Med Sci Monit, 2016, 9(22): 2800-2808.
- [7] 李现东, 韩纪昌, 李磊, 等. 肿瘤坏死因子 α 和可溶性肿瘤坏死因子受体在慢性阻塞性肺病患者肺功能变化中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 357-358.
- [8] 杜海莲, 岳红梅. 慢性阻塞性肺病患者血清IL-17、IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 的变化及其相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(9): 95-97.
- [9] Matera M G, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Treatment of COPD: moving beyond the lungs[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12 (3): 315-322.
- [10] 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.