

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.015

## 辛伐他汀对老年 COPD 合并 PAH 患者 VEGF 水平及肺功能的影响\*

刘 茜,王喜春<sup>△</sup>,甘 丹,张 劫  
(重庆市第三人民医院老年病科 400014)

**摘要:**目的 探讨联合辛伐他汀治疗与常规治疗方案对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)患者血清、诱导痰血管内皮生长因子(VEGF)水平及肺功能的影响。方法 选择该院 2012~2013 年收治的老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并 PAH 患者 70 例,分为常规组及联合组,每组 35 例。对比分析两组治疗前后 VEGF 及肺功能的变化。结果 联合组治疗 2 周后、4 周后血清、痰液 VEGF 水平明显降低( $P<0.05$ );联合组治疗 4 周后肺功能改善( $P<0.05$ )。结论 辛伐他汀联合常规治疗可降低 AECOPD 合并 PAH 患者 VEGF 水平及改善肺功能。

**关键词:**肺疾病,慢性阻塞性;高血压,肺性;血管内皮生长因子;肺功能

**中图分类号:**R563.3

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2015)06-0761-02

## Therapies of simvastatin on AECOPD combined with PAH through affecting VEGF and the pulmonary function\*

Liu Xi, Wang Xichun<sup>△</sup>, Gan Dan, Zhang Jie

(Department of Geratology, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

**Abstract: Objective** To assess the effect of simvastatin on secretion of VEGF in blood serum and sputum of elderly chronic obstructive pulmonary disease(COPD) combined with PAH patients and the pulmonary function. **Methods** Seventy cases of elderly COPD patients combined with PAH patients were randomized in two groups, namely the normal treatment group and combined simvastatin group (35 cases in each group), then compare the changes of the VEGF in blood serum, sputum and lung function. **Results**

VEGF in blood serum and sputum showed significant changes after therapies of simvastatin ( $P<0.05$ ). After 4 weeks' therapy, the FEV1% pre and FEV1/FVC increased significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Normal treatment combine with simvastatin could decrease VEGF in blood serum and sputum of elderly COPD combined with PAH patients, meanwhile improve pulmonary function.

**Key words:** pulmonary disease, chronic obstructive; hypertension, pulmonary; vascular endothelial growth factor; lung function

血管内皮生长因子(VEGF)是迄今发现的唯一能特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,由于 VEGF 及其受体对血管新生、血管通透性改变、血管内皮功能的调控<sup>[1-2]</sup>,故其在慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)患者疾病发生、发展过程中的作用越来越受到重视。近年来有研究发现以辛伐他汀为代表的他汀类药物可降低动物模型肺泡及支气管上皮细胞 VEGF 的表达<sup>[3-4]</sup>,但具体机制及在患者中的情况尚不明确。本研究使用辛伐他汀联合常规治疗,检测血清及痰液 VEGF 的水平和肺功能变化,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2012~2013 年收治的老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并 PAH 患者,分为常规组及联合组,每组 35 例。常规组年龄(83.5±3.35)岁,联合组年龄(82.60±4.46)岁。COPD 诊断符合 GOLD 2011 修订版标准。排除标准:合并肺栓塞,原发性支气管肺癌,胸腔积液,气胸,近 2 周末使用过静脉或吸入糖皮质激素者,急性左心衰,严重肝肾功能障碍,意识障碍或认知功能障碍患者。该研究获得伦理委员会论证通过,所有纳入治疗患者均已签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 VEGF 检测** 血液标本采用 EDTA 抗凝,标本采集 30 min 内离心 15 min,采集上清液进行检测。诱导痰标本采集:(1)诱导前 10 min 让患者吸入沙丁胺醇 400 μg;(2)雾化前清

水漱口、擤鼻;(3)3%高渗盐水超声雾化吸入 15 min,用力咳嗽至培养皿;(4)若患者无痰或痰量不足则换用 4%高渗盐水继续雾化 7 min;(5)若患者无痰或痰量不足则换用 5%高渗盐水继续雾化,7 min 后终止,诱导程序;(6)痰液称质量,加入 4 倍体积的 0.1%的 DTT 充分混合,37℃水浴 10 min,离心沉淀细胞。使用 ELISA 监测 VEGF 水平,人 VEGF 酶联免疫试剂盒为进口分装药盒(美国 ADL 公司)。检测步骤严格依照操作说明书完成。

**1.2.2 肺功能监测** 采用德国耶格 Master Screen 肺功能仪测定 FEV1%pre 及 FEV1/FVC。两组肺功能均于入院第 1 天、治疗 2 周后、治疗 4 周后各测试 1 次。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 进行统计学分析,数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,分别采用配对样本  $t$  检验比较两组治疗前后血、痰液 VEGF 水平及肺功能的变化,两独立样本间相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后 VEGF 水平变化** 见表 1。

**2.2 治疗前后肺功能变化** 见表 2。

**2.3 血清、痰液 VEGF 水平与 FEV1%pre 相关性分析** 常规组:血清 VEGF 与 FEV1%pre 水平显著负相关,相关系数( $r$ )分别为:治疗前  $r = -0.856$ ,2 周后  $r = -0.635$ ,4 周后  $r = -0.611$ , $P<0.05$ ;痰液 VEGF 与 FEV1%pre 水平显著负

相关: 治疗前  $r = -0.715$ , 2 周后  $r = -0.705$ , 4 周后  $r = -0.681$ ,  $P < 0.05$ 。联合组: 血清 VEGF 与 FEV1%pre 水平显著负相关: 治疗前  $r = -0.856$ , 2 周后  $r = -0.635$ , 4 周后  $r = -0.607$ ,  $P < 0.05$ ; 痰液 VEGF 与 FEV1%pre 水平显著负相关: 治疗前  $r = -0.774$ , 2 周后  $r = -0.713$ , 4 周后  $r = -0.626$ ,  $P < 0.05$ 。

表 1 治疗前后血清、诱导痰 VEGF 水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

时间	血清 VEGF		诱导痰 VEGF	
	常规组	联合组	常规组	联合组
治疗前	86.53±10.09	86.87±9.92	62.43±5.59	62.77±5.70
治疗 2 周后	83.39±9.25*	78.60±8.41 <sup>△</sup>	61.62±6.05*	57.17±6.10 <sup>△</sup>
治疗 4 周后	77.66±9.12 <sup>△</sup>	70.95±7.97 <sup>△</sup>	55.49±5.82 <sup>△</sup>	49.16±5.14 <sup>△</sup>

\*:  $P > 0.05$ ; <sup>△</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

表 2 治疗前后两组肺功能变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	FEV1%pre		FEV1/FVC	
	常规组	联合组	常规组	联合组
治疗前	41.29±5.46	41.57±5.18	54.46±5.84	53.11±3.52
治疗 2 周后	41.30±5.24*	42.81±5.06*	53.57±6.01*	54.49±4.64*
治疗 4 周后	41.71±4.93*	45.38±4.67 <sup>△</sup>	54.63±6.61*	57.74±7.55 <sup>△</sup>

\*:  $P > 0.05$ ; <sup>△</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

### 3 讨论

COPD 是以气道、肺实质和肺血管的慢性非特异性炎症为基本特征的疾病。随病程的进展, 长期慢性非特异性炎症及缺氧所致的缺氧性肺血管收缩、肺血管内皮功能失调和肺血管重构等最终促使 PAH 的发生<sup>[5]</sup>。

VEGF 又称血管通透分子, VEGF 及其受体在血管内皮功能的调控中扮演至关重要的角色<sup>[6]</sup>。体外研究表明, VEGF 通过增加血管内皮细胞 ET-1 前体 mRNA 表达和 ET-1 的分泌, 上调基质金属蛋白酶活性, 从而促进 VEGF 受体 VEGFR-1、VEGFR-2 表达来调控平滑肌细胞的增殖和迁移。动物模型实验研究表明, 在血管损伤后, VEGF 对诱导血管平滑肌细胞增殖和血管壁重塑起着关键作用。VEGF 以不同的方式参与血管重塑及气道重塑, 与 PAH 形成中的肺血管重塑作用关系密切<sup>[7-8]</sup>。

国内外有越来越多的研究证明无论 COPD 稳定期还是急性加重期, 由于缺氧等一系列因素引起肺泡灌洗液中的 VEGF 水平及其受体表达水平均较健康人明显升高, VEGF 水平的升高可能与 COPD 患者气流受限和肺泡破坏有关<sup>[9-11]</sup>。

辛伐他汀是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 既往涉及辛伐他汀对于动脉粥样硬化斑块稳定性及 VEGF 水平的研究较多<sup>[12]</sup>, 目前已证实该药可增加肺内炎症细胞凋亡, 诱导吞噬凋亡细胞, 降低肺内吞噬细胞数量, 抑制炎症细胞在肺内聚集及浸润, 降低肺内及循环炎症细胞因子的表达, 从而发挥抗炎作用<sup>[13]</sup>。

根据本课题组研究发现, 联合使用辛伐他汀组治疗 2 周后血清及诱导痰 VEGF 水平即开始下降, 4 周后二者的水平下降更加明显 ( $P < 0.05$ ), 故而提示因其使用有可能延缓肺血管内皮功能失调和肺血管重构的发生, 但血液及痰液中 VEGF 变化的详细诱导机制尚不明确。根据既往的研究结果提示, 辛伐他汀需要较长时间才能改善血管重构, 但因主观及客观条件的

限制故本研究时间较短, 在老年 AECOPD 合并 PAH 患者中长时间使用辛伐他汀后 VEGF 变化情况还需进一步追踪。

与既往研究结果一致<sup>[14]</sup>, 4 周以上常规治疗联合辛伐他汀的使用可以改善肺功能, 而 2、4 周常规治疗则未能改善肺功能。

无论是常规组, 还是联合组, 血清、痰液 VEGF 与 FEV1%pre 水平均呈负相关, 提示 VEGF 可能导致血管重塑, 从而增加气道阻力、导致气流受限<sup>[15]</sup>。但 VEGF 水平的改变与肺功能指标的变化之间可能的关系机制复杂, 二者之间的关系有待进一步研究。

虽然本研究对老年 COPD 合并 PAH 患者的药物治疗提供了新的思路, 但由于干预时间较短, 且因临床限制样本量有限, 长期使用辛伐他汀及各种剂量对该类患者血清、痰液 VEGF 的影响及具体的机制有待进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] Ballmer-Hofer K, Andersson AE. Neuropilin-1 promotes VEGF-2 trafficking through Rab11 vesicles thereby specifying signal output[J]. Blood, 2011, 118(9): 816-826.
- [2] Lorquet S, Berndt S, Blacher S, et al. Soluble forms of VEGF receptor-1 and-2 promote vascular maturation via mural cell recruitment[J]. FASEB J, 2010, 24(30): 3782-3795.
- [3] 刘绍坤, 陈平, 陈剑波, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞凋亡的实验研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(6): 581-585.
- [4] 夏书月, 康健, 姜彦多, 等. 辛伐他汀对烟雾暴露大鼠肺泡上皮细胞的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(9): 806-810.
- [5] 张建全, 钟小宁, 蒋明, 等. 慢性支气管炎、肺气肿时肺动脉高压与肺血管壁改建与炎症的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(9): 1811-1815.
- [6] Takahashi S. Vascular endothelial growth factor(VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy[J]. Biol Bull, 2011, 34(20): 1785-1788.
- [7] Schad JF, Melter KR, Hicks MR, et al. Cyclic strain up-regulates VEGF and attenuates proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Vasc Cell, 2011, 3: 21.
- [8] Santos S, Victor I. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(9): 1250-1256.
- [9] Knox JA, Stocks J, Sutcliffe A. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor in COPD[J]. Thorax, 2005, 60(1): 88-89.
- [10] 崔吉香, 夏书月, 毕英, 等. 支气管哮喘和慢性阻塞性肺病患者诱导痰中血管内皮生长因子的变化[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(4): 307.
- [11] Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, et al. Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients[J]. Inhal Toxicol, 2008, 20(3): 349-359.
- [12] Amer MS, Wahba HM, Ashmawi SS, et (下转第 765 页)

等对症保守治疗症状缓解)等不良反应,但无脊髓受压和肺栓塞发生。两组患者不良反应之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )

### 3 讨 论

对于大多数椎体继发性恶性肿瘤的患者而言,现有单一治疗手段难以取得满意的疗效,此类患者往往肿瘤恶性程度高,病情进展快,预后差,生活质量低下。因此,在减轻并发症和疼痛的前提下尽可能延长患者带瘤生存的时间已成为治疗的首选目标,而多种治疗手段的合理配合则是实现这一目标的有效策略。

PVP 是一种在 CT 定位下通过经皮穿刺将骨水泥注射到病变椎体内的非血管介入治疗技术。作为一种成熟的治疗手段,PVP 在临床上已广泛应用于椎体转移性肿瘤的治疗,并取得了较好的疗效。其治疗原理主要包括<sup>[5]</sup>:(1)止痛作用,PMMA 在注入椎体后凝固时产生的热效应,破坏了椎体痛觉神经末梢,还可消除椎体内破骨细胞对神经末梢的刺激;(2)抗癌作用,PMMA 凝固时平均产热温度 67.4 °C,灭活肿瘤细胞。同时,PMMA 注入椎体,充填椎体内骨松质及血窦,使其硬化,与椎体骨组织紧密凝固形成一个无生物活性的机械椎体,阻断椎体肿瘤的血供;(3)加固作用,PMMA 在注射压力下,可沿骨小梁间隙渗透至整个椎体,代替骨髓和脂肪组织,使椎体凝固成一个坚硬的整体,增加椎体的机械强度、应力和稳定性。

本研究根据每一位患者的具体情况,给予相应的 PVP 治疗,明显减少了患者的痛苦和并发症发生的概率,改善了生活质量。然而,在本质上 PVP 属于一种局部姑息治疗手段,无法对椎体病灶之外的癌细胞产生抑制作用,难以明显延长患者生存时间<sup>[6]</sup>。肿瘤是一种全身性恶性疾病,要想提高椎体转移癌患者的长期疗效,还需要探寻新的方法以配合 PVP 形成科学有效的综合治疗方案。<sup>89</sup>Sr 是一种生化特性与钙相近的放射性核素,经静脉注入机体后,50% 以上的<sup>89</sup>Sr 能聚集于骨组织。本研究发现,<sup>89</sup>Sr 能选择性汇聚于骨继发性恶性肿瘤(其聚集量是正常骨组织的 10 倍左右,在骨转移癌中的半衰期也远高于正常骨组织),通过释放  $\beta$  射线杀死肿瘤细胞,并能抑制碱性磷酸酶和前列腺素,减轻溶骨性破坏而降低血清钙。<sup>89</sup>Sr 不含  $\gamma$  射线,其释放的  $\beta$  射线在骨组织的射程仅为 3 mm,全身辐射剂量和血液学不良反应均较小,目前已广泛应用于临床骨转移性癌的治疗<sup>[7]</sup>。基于 PVP 和<sup>89</sup>Sr 的治疗特性,作者尝试开展二者联合治疗椎体继发性恶性肿瘤,希望能带给患者最大的临床受益。

本研究结果显示,接受 PVP 联合<sup>89</sup>Sr 的综合治疗后,联合组患者的疼痛评分、生活质量、血清钙水平、椎体病灶控制和生存时间均明显优于对照组( $P < 0.05$ ),而两组患者间不良反应

的差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。这提示<sup>89</sup>Sr 在 PVP 治疗椎体转移癌的基础上能够进一步全面抑制骨转移性癌细胞,降低血清钙,减轻患者痛苦,提高生活质量并延长生存期。因此,作者认为二者对于椎体转移癌患者具有优势互补的作用和协同治疗的价值<sup>[8]</sup>。同时,这种联合方案也体现了局部治疗配合全身治疗的综合理念,值得在临床中应用。

综上所述,PVP 与<sup>89</sup>Sr 的联合为椎体继发性恶性肿瘤患者提供了新的治疗模式,但是,由于个体化因素较多,参数变量难以统一及本研究的观察例数有限,这种联合方案的优化(如 PVP 与<sup>89</sup>Sr 的时间间隔和剂量配置)等问题还有待于进一步论证。此外,这种联合治疗与传统放化疗的配合也需要持续地深入研究。

### 参考文献:

- [1] 江仁兵,徐万龙. 经皮椎体成形术治疗对 83 例胸腰椎椎体转移瘤的疗效分析[J]. 重庆医学,2010,39(23):3231-3235.
- [2] 周建中,王振豫,周志刚,等. CT 导向下椎体成形术治疗椎体转移瘤[J]. 肿瘤基础与临床,2009,22(4):331-333.
- [3] Wang Y, Tao H, Yu X, et al. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(3):254-260.
- [4] 温海华,韩冰. 经皮椎体成形术治疗椎体转移癌 22 例疗效观察[J]. 中国现代医生,2010,48(13):40-42.
- [5] Masala S, Chiochi M, Taglieri A, et al. Combined use of percutaneous cryoablation and vertebroplasty with 3D rotational angiograph in treatment of single vertebral metastasis: comparison with vertebroplasty[J]. Neuroradiology, 2013, 55(2):193-200.
- [6] 李学源,蒋华勇,刘娟. 局部放疗联合<sup>89</sup>Sr 治疗骨转移瘤的疗效观察[J]. 中华放射医学与防护杂志,2006,26(6):601-602.
- [7] 蒙荣钦,李昌林,朱云芝,等. 唑来膦酸联合<sup>89</sup>Sr 治疗恶性肿瘤晚期多发骨转移疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(3):277-278.
- [8] Ogawa K, Washiyama K. Bone target radiotracers for palliative therapy of bone metastases[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(20):3290-3300.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-18)

(上接第 762 页)

- al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with A chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung India, 2010, 27(4):225-229.
- [13] 王就. 多靶点抗炎治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 中国全科医学,2010,13(16):1760-1762.
- [14] Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic

disease[J]. Ther Adv Res Dis, 2011, 5(9):217-224.

- [15] Valipour A, Sehreder MW. Circulation vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Sci, 2008, 115(7):225-232.

(收稿日期:2014-10-23 修回日期:2014-11-16)