

他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压疗效的 Meta 分析

蒋佳佳¹, 冯婧¹, 代容¹, 杨渊², 梁翼¹, 汪洋¹, 张帆¹

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院, 医学与社会发展研究中心, 健康领域社会风险预测治理协同创新中心, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

摘要 目的 系统评价他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 并发肺动脉高压 (PH) 的疗效与安全性。

方法 计算机检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、Web of Science、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 并追溯纳入研究的参考文献, 收集他汀类药物治疗 COPD 并发 PH 的随机对照和半随机对照试验, 检索时间为建库至 2016 年 1 月 10 日。由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并用 Cochrane 推荐的偏倚风险评价工具评价质量, 用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入研究 24 项, 合计患者 1 587 例。Meta 分析结果显示, 辛伐他汀组第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁ 占预计值的百分比 (FEV₁%)、用力肺活量 (FVC)、平均肺动脉压 (mPAP) 及 6 min 步行距离 (6MWD) 及肺动脉收缩压 (SPAP) 改善情况优于对照组 [$MD = 0.23$, 95% CI : $0.16 \sim 0.31$, $P < 0.000\ 01$; $MD = 6.73$, 95% CI : $1.34 \sim 12.12$, $P = 0.01$; $MD = 0.39$, 95% CI : $0.34 \sim 0.45$, $P < 0.000\ 01$; $MD = -3.73$, 95% CI : $-4.43 \sim -3.03$, $P < 0.000\ 01$; $MD = 59.09$, 95% CI : $54.24 \sim 63.93$, $P < 0.000\ 01$; $MD = -4.53$, 95% CI : $-8.87 \sim -0.19$, $P = 0.04$]; 阿托伐他汀组 FEV₁%、sPAP、mPAP 及 6MWD 的改善优于对照组 [$MD = 6.22$, 95% CI : $2.51 \sim 9.93$, $P = 0.001$; $MD = -6.44$, 95% CI : $-7.95 \sim -4.93$, $P < 0.000\ 01$; $MD = -3.51$, 95% CI : $-5.81 \sim -1.22$, $P = 0.003$; $MD = 24.10$, 95% CI : $12.98 \sim 35.23$, $P < 0.000\ 1$]; FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 变化与对照组比较, 差异无统计学意义。氟伐他汀组 sPAP 改善优于对照组 [$MD = -5.89$, 95% CI : $-6.99 \sim -4.79$, $P < 0.000\ 01$]。他汀类药物能显著改善患者 Borg 呼吸困难评分 [$MD = -3.37$, 95% CI : $-4.61 \sim -2.14$, $P < 0.000\ 01$]。治疗组不良反应与对照组比较差异无统计学意义。**结论** 现有证据表明, 他汀类药物可有效降低 COPD 并发 PH 患者的肺动脉压, 但其对肺功能、6MWD、呼吸困难改善情况, 以及不同他汀安全性药物是否存在差异, 还有待进一步验证。

关键词 他汀类药物; 肺疾病, 阻塞性, 慢性; 肺动脉高压; Meta 分析

中图分类号 R972; R563

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)03-0276-12

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.010

Effectiveness of Statins in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combining with Pulmonary Hypertension: A Meta-analysis

JIANG Jiajia¹, FENG Jing¹, DAI Rong¹, YANG Yuan², LIANG Yi¹, WANG Yang¹, ZHANG Fan¹ (1. Research Center for Medicine and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in Health, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT Objective To systematically review the effectiveness and safety of statins for chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) combining with pulmonary hypertension (PH). **Methods** The electronic searches in databases of PubMed, EMbase, the Cochrane Library, Web of Science, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Data were conducted from the date of their establishment to January 2016 and the references of the include studies were also retrieved for collecting randomized controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs on statins treating COPD combining with PH. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data, assessed the quality of the included studies by adopting the Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias, and performed Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Results**

A total of 24 studies involving 1 587 cases were included. The results of Meta-analysis showed that: compared with the control group, simvastatin significantly improved FEV₁ [$MD = 0.23$, 95% CI : $0.16 \sim 0.31$, $P < 0.000\ 01$], FEV₁% [$MD = 6.73$, 95% CI : $1.34 \sim 12.12$, $P = 0.01$], FVC [$MD = 0.39$, 95% CI : $0.34 \sim 0.45$, $P < 0.000\ 01$], 6 minutes walk distance (6MWD) [$MD = 59.09$, 95% CI : $54.24 \sim 63.93$, $P < 0.000\ 01$] and decreased mPAP [$MD = 6.73$, 95% CI : $1.34 \sim 12.12$, $P = 0.01$], SPAP [$MD = -4.53$, 95% CI : $-8.87 \sim -0.19$, $P = 0.04$]. Atorvastatin significantly improved FEV₁ [$MD = 6.22$, 95% CI : $2.51 \sim 9.93$, $P = 0.001$] and 6MWD [$MD = 24.10$, 95% CI : $12.98 \sim 35.23$, $P < 0.000\ 1$] and decreased sPAP [$MD = -6.44$, 95% CI : $-7.95 \sim -4.93$, $P < 0.000\ 01$] and mPAP [$MD = -3.51$, 95% CI : $-5.81 \sim -1.22$, $P = 0.003$]. But no significant difference was found in the improvement of FEV₁, FVC or FEV₁/FVC. Fluvastatin significantly decreased sPAP

[$MD = -5.89$, 95% $CI: -6.99 - -4.79$, $P < 0.000\ 01$]. There was a significant decrease in the Borg dyspnoea score in statins group [$MD = -3.37$, 95% $CI: -4.61 - -2.14$, $P < 0.000\ 01$] as compared with the controls. In addition, the incidence of adverse drug reactions (ADRs) was similar between statins and the control group. **Conclusion** Current evidence suggests that statins may decrease pulmonary hypertension in patients with COPD combining with PH. However, high-quality clinical trials with large sample size are needed to verify whether the improvement of pulmonary function, 6MWD and Borg dyspnoea score are the class effect or the incidence of ADRs is disparate among different statins.

KEY WORDS Statins; Pulmonary disease, obstructive, chronic; Pulmonary hypertension; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病。目前居全球死亡原因第 4 位, 预计至 2020 年将成为世界第三大死亡原因^[1]。COPD 患者并发肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PH) 时, 生存率及生活质量迅速恶化, 预后变差^[2]。目前对于 COPD 相关 PH 的治疗, 药物作用及选择有限。他汀类药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A [3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductases] 抑制药, 除降脂作用以外, 还具有抗炎、抗氧化、改善内皮功能、稳定斑块、减少神经内分泌的激活、改善心肌重构、抗凝、抗血小板、刺激内皮祖细胞分化等功能^[3-5], 其在 PH 中的作用逐渐受到人们的重视。迄今已有多项临床试验观察了他汀类药物治疗 COPD 并发 PH 的疗效及安全性, 但大多样本量较小, 方法学质量较低, 研究结果不尽一致。李敏等^[6] 和葛晓燕^[7-8] 分别对已发表的相关研究进行了 Meta 分析。考虑到其部分文献未纳入及其后又开展了多个研究, 笔者重新全面收集相关研究, 在严格设计的基础上进行系统评价和 Meta 分析, 评价他汀类药物治疗 COPD 合并 PH 的疗效和安全性, 以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、Web of Science、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 并追溯纳入研究的参考文献。检索词包括他汀类药物、COPD 及 PH 相关的三大类词汇。他汀类药物相关: “羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂、他汀、HMG-CoA reductase inhibitor、statin、simvastatin、lovastatin、fluvastatin、atorvastatin、pravastatin、rosuvastatin、cerivastatin、mevastatin”。COPD 相关: “慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺病、慢性气道阻塞、慢

阻肺、肺疾病, 慢性阻塞性、COPD、COAD、Chronic Obstructive Pulmonary Disease、Chronic Obstructive Lung Disease、Chronic Obstructive Airway Disease、Chronic Airflow Obstruction、Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”。PH 相关: “肺动脉高压; 肺高压; 肺高血压; 肺循环高压; 肺性; 高血压; 高血压, 肺性、pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; pulmonary vascular disease; PH; PAH; Hypertension, Pulmonary”。采用自由词和主题词相结合的方式进行搜索。各部分检索词间用逻辑符“或”(OR) 连接, 三部分检索词间采用逻辑符“并”(AND) 连接。检索时间均为建库至 2016 年 1 月 10 日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验或半随机对照试验。

1.2.2 研究对象 确诊为 COPD 并发 PH 的患者。其中 COPD 诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》、1997 年全国第二次肺源性心脏病专业会议修订的诊断标准或美国胸科协会/欧洲呼吸协会 COPD 诊断标准。肺动脉高压诊断标准为海平面静息状态下, 右心导管测定肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 或运动状态下 ≥ 30 mmHg。若无右心导管资料, 心脏彩色多普勒超声提示静息时肺动脉收缩压 (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) ≥ 30 mmHg 或 mPAP ≥ 25 mmHg。

1.2.3 干预措施 ①他汀类药物 vs 安慰药; ②他汀类药物 + 常规治疗 vs 常规治疗; ③他汀类药物 + 常规治疗 vs 安慰药 + 常规治疗。以上 3 种干预方式可同时联用其他药物, 但两组其他药物必须相同。

1.2.4 结局指标 ①肺功能: 第一秒用力呼气容积 (FEV_1)、 FEV_1 占预计值的百分比 ($FEV_1\%$)、用力肺活量 (FVC) 和 FEV_1/FVC ; ②肺动脉压: sPAP 和 mPAP; ③Borg 呼吸困难评分; ④运动耐力: 6 min 步行距离 (6 minute walk distance, 6MWD); ⑤不良反应。

1.2.5 排除标准 ①未报道病例诊断标准或诊断标准不准确和不明确的研究, 排除报道了纳入病例中患

收稿日期 2016-04-05 修回日期 2016-06-22

基金项目 * 重庆市社会科学规划项目 (2014BS042)

作者简介 蒋佳佳 (1991-), 男, 安徽宿州人, 在读硕士, 研究方向: 儿童与青少年卫生。E-mail: wawa824@qq.com。

通信作者 张帆 (1989-), 女, 安徽宿州人, 讲师, 博士, 研究方向: 流行病学循证研究。E-mail: aval1@126.com。

有原发性 PH 及其他类型所导致的肺循环高压以及合并有心脏病(包括风湿性心脏病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、有心胸手术史)、自身免疫性疾病、严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤、哮喘、活动性肺结核的研究;②未提供可用的原始数据且索要无果;③重复发表的文献,仅收集数据最完整的研究。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价 按照纳入排除标准阅读文题和摘要进行初筛,排除明显不相关研究后,对可能符合纳入标准的文献查找全文并进行二次筛选。按照预先制定的数据提取表提取以下内容。①纳入研究的基本信息:题目、第一作者、发表时间、发表国家和文献来源等;②研究方法和可能存在的偏倚;③研究对象特征:例数、年龄、性别、研究地点、病例诊断标准、研究对象纳入与排除标准、COPD 分期及有无并发症等;④干预措施:药物名称、给药途径、剂量、疗程、对照方式等;⑤治疗前后各项结局指标测量数据信息。参考 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版中对 RCT 的偏倚风险评价工具评价纳入研究的方法学质量,包括偏倚类型、判断指标、评价员的判断等^[9]。文献筛选、数据提取及质量评价均由 2 名研究者独立完成并进行交叉核对,如遇分歧双方讨论或参考第三方意见最终达成一致。

1.4 统计分析 计量资料采用干预前后(与基线)的差值进行分析,鉴于所有纳入的原始研究仅报告了治疗前和治疗后各指标的均值和标准差,故利用以下公式计算干预后与基线差值的均值及其标准差。

$$M_{\text{change}} = M_{\text{final}} - M_{\text{baseline}}$$

$$SD_{\text{change}} = \sqrt{SD_{\text{baseline}}^2 + SD_{\text{final}}^2 - (2 \times \text{Corr} \times SD_{\text{baseline}} \times SD_{\text{final}})}$$

该公式出自 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0) 16.1.3.2 “Imputing standard deviations for changes from baseline”,通过查阅相关文献^[10],将 Corr 值设定为 0.5 代入公式进行计算。

使用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.3 版软件进行 Meta 分析。采用均数差(mean difference, MD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)为疗效统计量。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。由于本研究中合并分析的各研究间异质性均较大($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$),分析产生异质性的原因,根据他汀类药物种类进行亚组分析,并逐一剔除单个研究进行敏感性分析。若未找出异质性来源,则采用随机效应模型合并统计量,并谨慎解释结果。用 Egger 直线回归法检验发表偏倚(Stata12.0)。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检得到记录 316 条,阅读题目和摘要并进一步阅读全文后,最终纳入文献 26 篇。其中第一作者分别为张秀伟等^[11]、张郁青等^[12] 2 篇文献,以及第一作者分别为马航等^[13]、邱海艳等^[14] 2 篇文献分别报道了同一研究的不同结果,按一个研究资料进行分析。故最终纳入 24 项研究,共计 1 587 例(试验组 795 例,对照组 792 例)患者进行分析。文献筛选流程及结果见图 1。

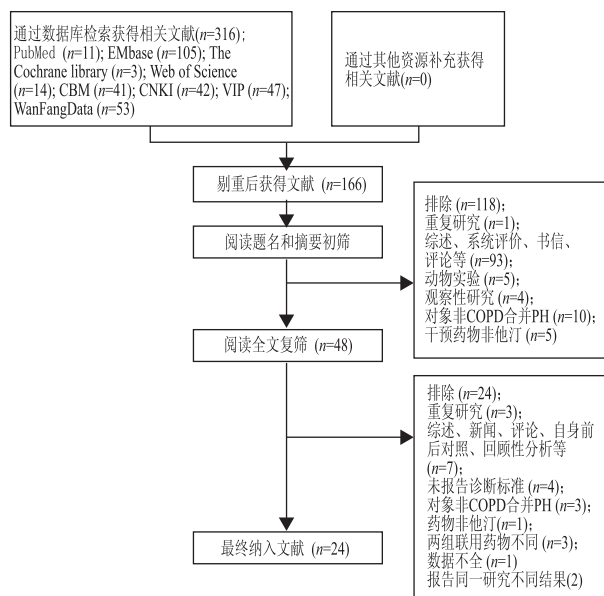


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Procedure and result of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征 纳入文献均为 2009 年以后公开发表的研究报道。共 23 个 RCT^[11,14,15-35], 1 个半 RCT^[2]。单项研究样本量 30 ~ 156 例。其中有 10 项研究未提及纳入患者的临床分期, 5 项研究的患者合并肺源性心脏病。按照干预措施与对照方式的不同将纳入研究分为 5 类, 其中研究最多的是他汀类药物联合常规治疗与单纯常规治疗效果的比较。见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价 8 项研究采用了正确的随机分配方法, 1 项研究以收入院日期单双号进行分配, 其余研究仅提到“随机”但未描述具体方法。2 项研究^[30-31]采用密闭信封, 但未描述是否按顺序编码, 故标记为“不清楚”, 其余研究均未提及分配方案隐藏。6 项研究^[22-25,30-31]使用了安慰药对照, 仅 2 项研究对结局测量者使用盲法。17 项研究结果数据完整, 5 项研究未报告是否失访, 剩余的 2 项研究^[30-31]虽有失访, 但试验组与对照组间缺失的例数和原因相似, 且其中 1 项研究^[30]采用了 ITT 分析, 故仍标记为“完整”。根据本研究指定的结局指标, 所有纳入研究均存在选

择性报告结果的偏倚风险。见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 肺功能 辛伐他汀对 FEV₁、FEV₁%、FVC 的改善效果优于对照组 ($MD = 0.23, 95\% CI: 0.16 \sim 0.31, P < 0.000\ 01$; $MD = 6.73, 95\% CI: 1.34 \sim 12.12, P = 0.01$; $MD = 0.39, 95\% CI: 0.34 \sim 0.45, P < 0.000\ 01$), 但对 FEV₁/FVC 的作用与对照组差异无统计学意义 ($MD = 5.10, 95\% CI: -5.98 \sim 16.18, P = 0.37$)。阿托伐他汀对 FEV₁% 的改善效果优于对照组 ($MD = 6.22, 95\% CI: 2.51 \sim 9.93, P = 0.001$), 但对 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 的作用与对照组差异无统

计学意义 ($MD = 0.11, 95\% CI: -0.02 \sim 0.23, P = 0.09$; $MD = 0.17, 95\% CI: -0.06 \sim 0.39, P = 0.15$; $MD = 0.58, 95\% CI: -6.02 \sim 7.18, P = 0.86$)。氟伐他汀组 FEV₁%、FEV₁/FVC 较对照组恶化 ($MD = -5.10, 95\% CI: -8.81 \sim -1.39, P = 0.007$; $MD = -9.40, 95\% CI: -12.87 \sim -5.93, P < 0.000\ 01$)。普伐他汀对 FEV₁%、FEV₁/FVC 的作用与对照组差异无统计学意义 ($MD = 4.70, 95\% CI: -4.52 \sim 13.92, P = 0.32$; $MD = 3.60, 95\% CI: -2.03 \sim 9.23, P = 0.21$)。见图 2 ~ 5。

表 1 纳入研究的基本特征
Tab.1 Characteristics of the included studies

纳入研究	研究地区	例数 (T/C)	年龄 (T/C)	男女比例 (T/C)	COPD 分期	并发症	干预措施		疗程	结局指标
							T	C		
刘姪隶等 2011 ^[15]	中国	31/31	67.0±4.0	52:10	稳定期	无	口服辛伐他汀 20 mg, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤⑧
王凌玲等 2011 ^[16]	中国	35/35	64.0±3.5/ 63.0±5.2	24:11/22:13	稳定期	无	口服氟伐他汀 40 mg, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤
孟丽琴 2011 ^[17]	中国	27/28	66.0±4.0/ 67.0±4.8	24:3/23:5	稳定期	肺源性 心脏病	口服辛伐他汀 20 mg, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤
曹艳红等 2012 ^[18]	中国	18/18	66.0±7.0	24:12	未提及	无	口服辛伐他汀 20 mg, 每日 2 次 + 常规	常规	3 个月	①③⑥
于凤霞等 2012 ^[19]	中国	78/78	65.2±6.6/ 64.9±6.7	57:21/61:17	未提及	无	阿托伐他汀首剂 10 ~ 20 mg, 维持剂 量 10 mg 口服, 每日 1 次 + 常规	常规	12 个月	②⑤⑧
曲昌华等 2012 ^[20]	中国	50/50	64.8/64.0	42:8/44:6	未提及	无	阿托伐他汀首剂 10 ~ 20 mg·d ⁻¹ , 维持剂量 10 mg·d ⁻¹ 口服 + 常规	常规	6 个月	⑤⑧
李雅昆 2012 ^[21]	中国	35/35	NA	NA	急性加重期	无	阿托伐他汀 10 mg, 每晚 1 次 + 常规	常规	8 周	⑤
王巍等 2012 ^[22]	中国	56/56	62.4±7.3/ 68.4±8.5	32:24/33:23	未提及	无	氟伐他汀 40 mg 口服, 每晚 1 次	安慰剂 40 mg 口服	6 个月	③④⑤⑦
张秀伟 2010 ^[11]	中国	27/28	66.0±4.0/ 67.0±4.8	24:3/23:5	稳定期	肺源性 心脏病	阿托伐他汀 20 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规安慰剂	6 个月	①③④⑤⑧⑨
赵献明等 2010 ^[23]	中国	28/28	56.8±10.9	24:4/22:6	稳定期	无	阿托伐他汀 40 mg·d ⁻¹ + 西地那 非 20 mg·kg ⁻¹ 口服	40 mg·d ⁻¹ + 西 地那非 20 mg·	3 个月	⑥⑨
颜新彦等 2010 ^[24]	中国	52/52	68.0±10.0/ 67.0±9.0	31:21/29:23	急性加重期	无	辛伐他汀 40 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	kg ⁻¹ 口服 安慰剂 + 常规	4 周	④⑥
吴心宏等 2012 ^[25]	中国	24/23	NA	NA	稳定期	无	辛伐他汀 40 mg + 西地那非 50 mg 口服, 每日 2 次 + 常规	安慰剂 + 西地那 非 50 mg 口服, 每	3 个月	⑤⑧⑨
黄小春 2013 ^[26]	中国	22/23	66.0±4.0/ 67.0±5.0	19:3/18:5	稳定期	肺源性 心脏病	氟伐他汀 40 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	日两次 + 常规 常规	6 个月	
冉群钗等 2013 ^[27]	中国	30/30	73.0±10.0/ 72.0±8.0	17:13/18:12	未提及	无	辛伐他汀 40 mg, 每晚口服 + 常规	常规	3 个月	①③⑤
孙娟等 2014 ^[28]	中国	40/40	67.8/68.2	24:16/26:14	未提及	无	辛伐他汀 20 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	3 个月	③⑤⑥⑦
罗学斌等 2013 ^[29]	中国	30/30	72.0±11.0/ 73.0±10.0	21:9/20:10	未提及	无	阿托伐他汀钙片 20 mg 每晚睡前 口服 + 常规	常规	3 个月	①③⑥

续表 1

纳入研究	研究地区	例数 (T/C)	年龄 (T/C)	男女比例 (T/C)	COPD 分期	并发症	干预措施		疗程	结局指标
							T	C		
李楠楠 2011 ^[2]	中国	30/30	60±10/ 64±8	20: 10/21: 9	未提及	肺源性心脏病 并右心衰竭	氟伐他汀 40 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤⑨
MOOSAVI 等 2013 ^[30]	伊朗	24/21	65.0±11.0/ 68.0±14.0	15: 9/13: 8	大多数急性 加重期	无	阿托伐他汀 20 mg 口服, 每日 2 次 + 常规	安慰剂 + 常规	6 个月	②④⑤⑧⑨
LEE 等 2009 ^[31]	中国台湾	27/26	71.0±8.0/ 72.0±6.0	20: 7/19: 7	稳定期	无	普伐他汀 40 mg 每日 1 次 + 常规	安慰剂 + 常规	6 个月	②④⑤⑦⑨
詹钊 2014 ^[32]	中国	25/25	62.0±3.8/ 64.0±4.8	18: 7/14: 11	未提及	无	辛伐他汀 20 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规 6 个月	①③	
崔洁等 2013 ^[33]	中国	40/40	63.7±7.5/ 63.3±6.7	30: 10/26: 14	未提及	无	瑞舒伐他汀 10 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤
邱海艳等 2013 ^[14]	中国	23/22	69.9±6.9	35: 10	稳定期	无	阿托伐他汀 20 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	①③⑤⑧
韩玲 2012 ^[34]	中国	15/15	63.0±3.5/ 62.0±5.2	13: 2/11: 4	稳定期	无	辛伐他汀 40 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	4 周	②④⑤⑥
任骋 2011 ^[35]	中国	28/28	66.0±4.0/ 67.0±3.8	24: 3/23: 5	稳定期	肺源性 心脏病	辛伐他汀 20 mg 口服, 每晚 1 次 + 常规	常规	6 个月	⑤

①FEV₁; ②FEV₁%; ③FVC; ④FEV₁/FVC; ⑤sPAP; ⑥mPAP; ⑦Borg 呼吸困难评分; ⑧6MWD; ⑨不良反应
①FEV₁; ②FEV₁%; ③FVC; ④FEV₁/FVC; ⑤sPAP; ⑥mPAP; ⑦Borg dyspnea score; ⑧6MWD; ⑨adverse reaction

表 2 纳入研究的质量评价
Tab. 2 Quality assessment of the included studies

纳入研究	随机分配方法	分配方案 隐藏	盲法		结果数据 完整	有无选择性 报告结局	其他 偏倚
			研究者和受试者	结局测量者			
刘妍隶等 2011 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚
王凌玲等 2011 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
孟丽琴 2011 ^[17]	低风险 (随机数字表)	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
曹艳红等 2012 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
于凤霞等 2012 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
曲昌华等 2012 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
李雅昆 2012 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚
王巍等 2012 ^[22]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	高风险	高风险	不清楚
张秀伟等 2010 ^[11]	低风险 (随机数字表)	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
赵献明等 2010 ^[23]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	高风险	高风险	不清楚
颜新彦等 2010 ^[24]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	高风险	高风险	不清楚
吴心宏等 2012 ^[25]	低风险 (随机数字表)	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	高风险	不清楚
黄小春 2013 ^[26]	低风险 (随机数字表)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚
冉群钗等 2013 ^[27]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
孙娟等 2014 ^[28]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
罗学斌 2013 ^[29]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
李楠楠 2011 ^[2]	高风险 (以收入院日期单双号)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚
MOOSAVI 等 2013 ^[30]	低风险 (计算机随机)	不清楚	高风险	高风险	高风险	高风险	不清楚
LEE 等 2009 ^[31]	低风险 (随机数字表)	不清楚	高风险	高风险	高风险	高风险	不清楚
詹钊等 2014 ^[32]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
崔洁 2013 ^[33]	低风险 (不平衡指数最小法)	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
邱海艳等 2013 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
韩玲 2012 ^[34]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚
任骋 2011 ^[35]	低风险 (随机数字表)	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	高风险	不清楚

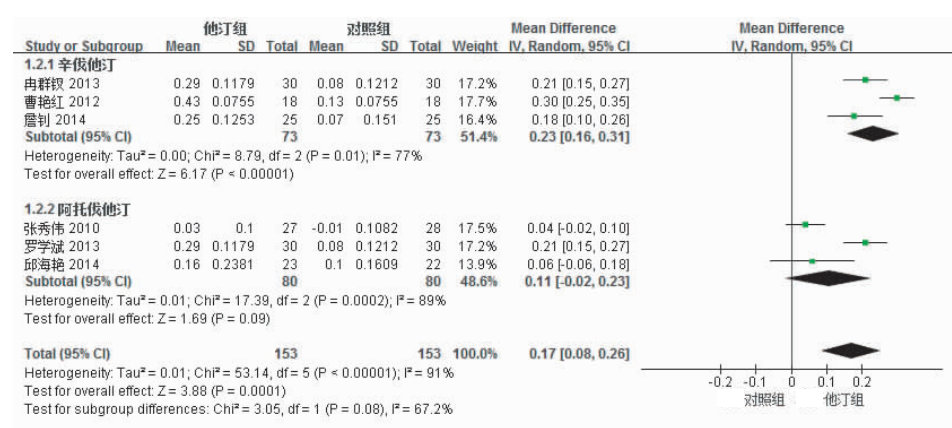


图 2 他汀组与对照组 FEV₁改善情况比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis on the comparison of FEV₁ % improvement between statin group and control group

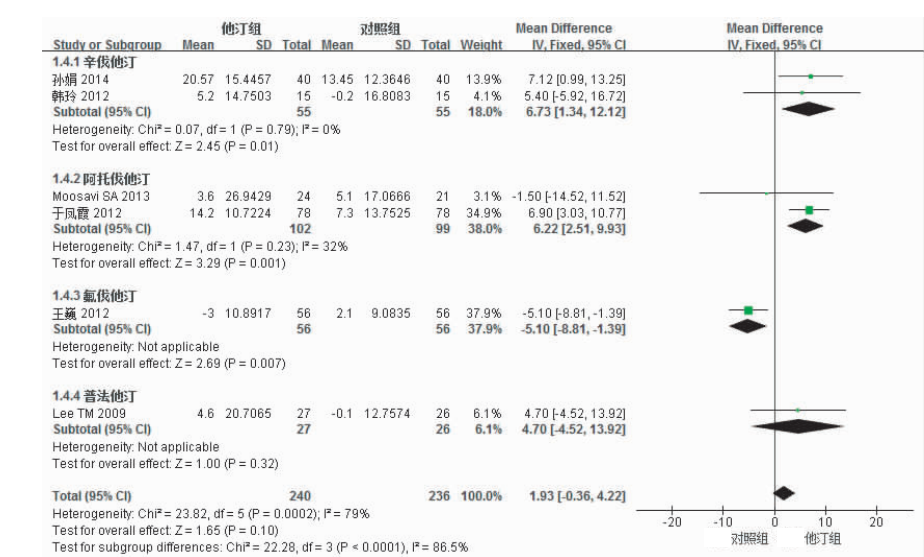


图 3 他汀组与对照组 FEV₁ %改善情况比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis on the comparison of FEV₁ % improvement between statin group and control group

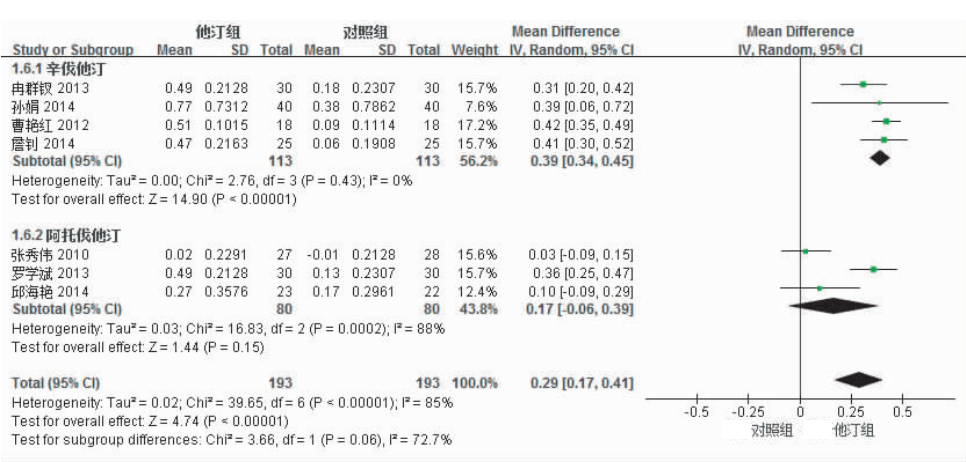


图 4 他汀组与对照组 FVC 改善情况比较的 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis on the comparison of FVC improvement between statin group and control group

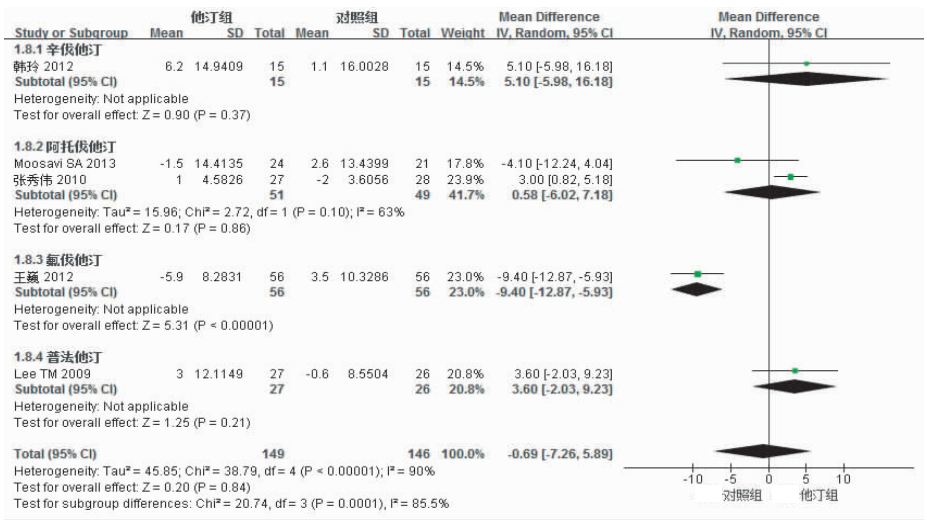


图 5 他汀组与对照组 FEV₁/FVC 改善情况比较的 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis on the comparison of FEV₁/FVC improvement between statin group and control group

2.4.2 肺动脉压 辛伐他汀降低 sPAP、mPAP 的效果优于对照组 ($MD = -4.53, 95\% CI: -8.87 \sim -0.19, P = 0.04$; $MD = -3.73, 95\% CI: -4.43 \sim -3.03, P < 0.000 01$) (图 6, 图 9)。阿托伐他汀降低 sPAP、mPAP 的效果优于对照组 ($MD = -6.44, 95\% CI: -7.95 \sim -4.93, P < 0.000 01$; $MD = -3.51, 95\% CI:$

$-5.81 \sim -1.22, P = 0.003$) (图 7, 图 8)。氟伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀降低 sPAP 的效果优于对照组 ($MD = -5.89, 95\% CI: -6.99 \sim -4.79, P < 0.000 01$; $MD = -6.00, 95\% CI: -9.83 \sim -2.17, P = 0.002$; $MD = -3.60, 95\% CI: -6.48 \sim -0.72, P = 0.01$) (图 8)。

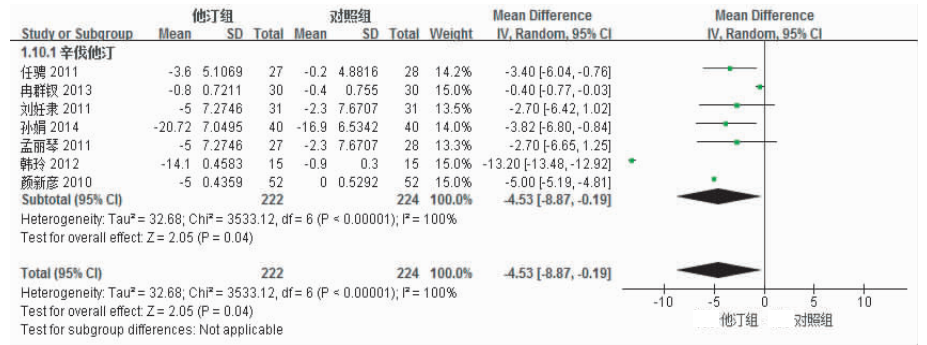


图 6 辛伐他汀组与对照组 sPAP 下降情况比较的 Meta 分析

Fig. 6 Meta analysis on sPAP decrease between simvastatin group and control group

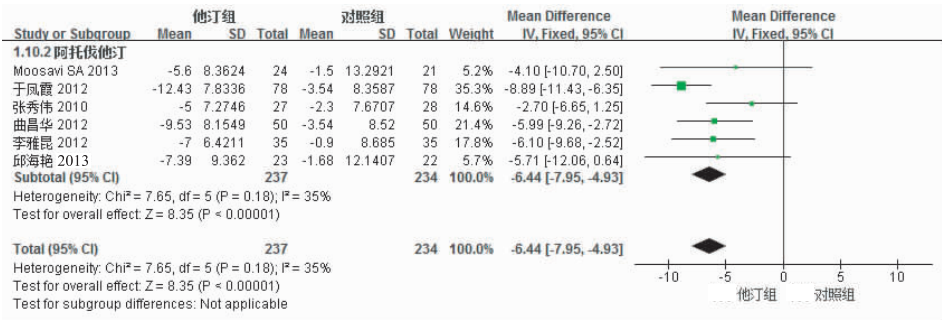


图 7 阿托伐他汀组与对照组 sPAP 下降情况比较的 Meta 分析

Fig. 7 Meta analysis on sPAP decrease between atorvastatin group and control group

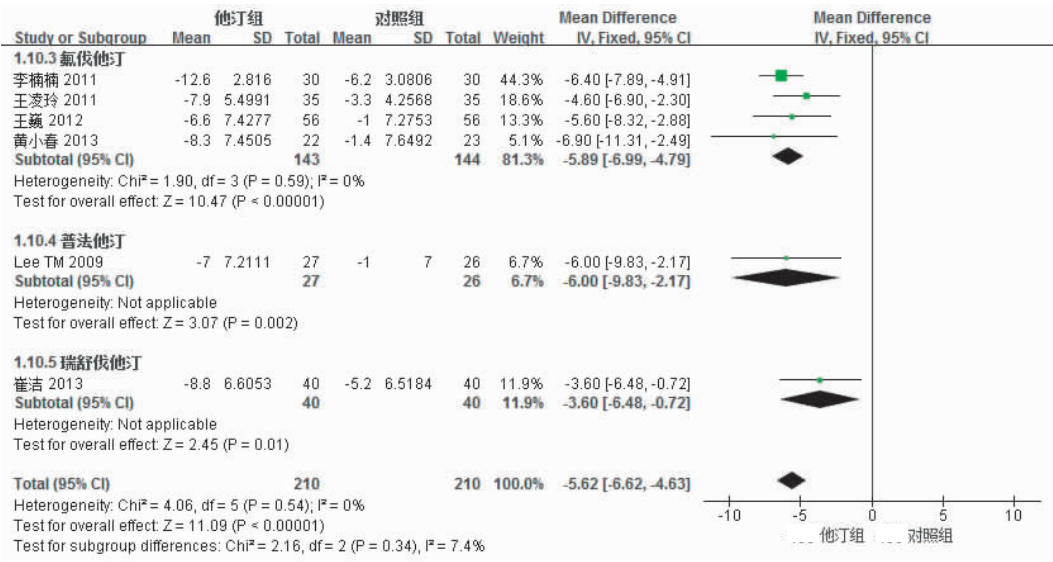


图 8 氟伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀与对照组 sPAP 下降情况比较的 Meta 分析

Fig. 8 Meta analysis on sPAP decrease among fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and control group

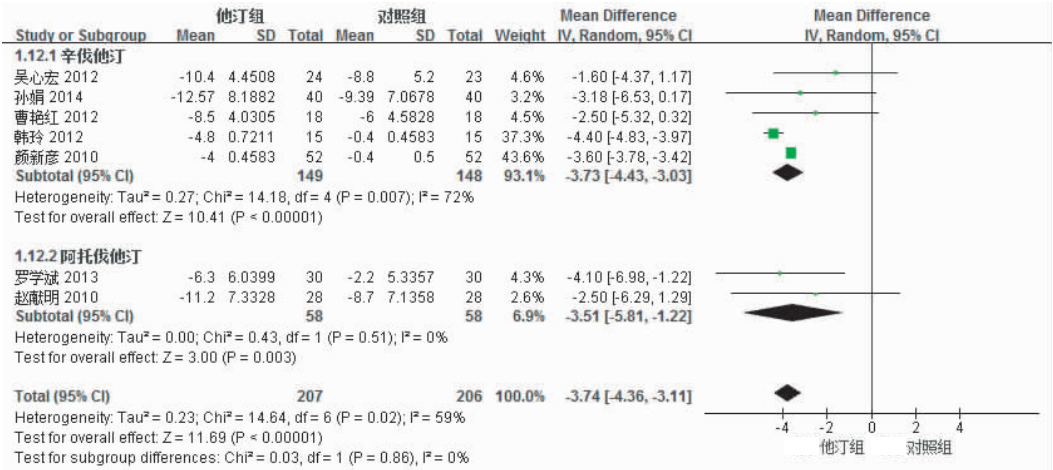


图 9 他汀组与对照组 mPAP 下降情况比较的 Meta 分析

Fig. 9 Meta analysis on the comparison of mPAP decrease between statin group and control group

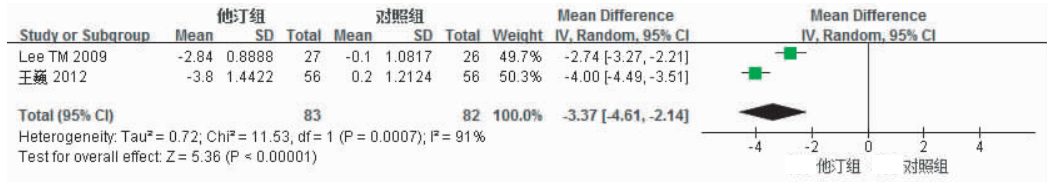


图 10 他汀组与对照组 Borg 呼吸困难评分下降情况比较的 Meta 分析

Fig. 10 Meta analysis on the comparison of the decrease of Borg dyspnea score between statin group and control group

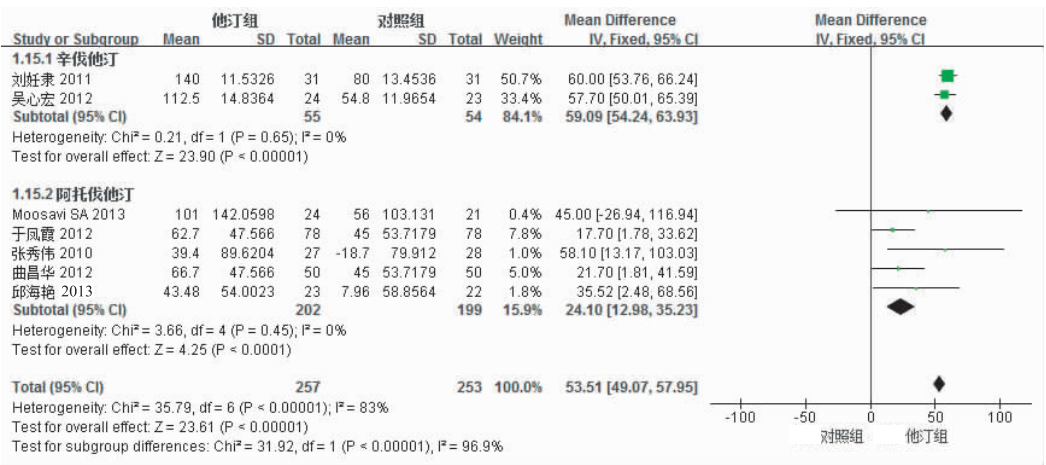


图 11 他汀组与对照组 6MWD 改善情况比较的 Meta 分析

Fig. 11 Meta analysis on the comparison of 6MWD improvement between statin group and control group

2.4.3 Borg 呼吸困难评分 他汀类药物对 Borg 呼吸困难评分的改善优于对照组 ($MD = -3.37, 95\% CI: -4.61 \sim -2.14, P < 0.000\ 01$), 见图 10。

2.4.4 6MWD 辛伐他汀、阿托伐他汀对 6MWD 的改善效果优于对照组 ($MD = 59.09, 95\% CI: 54.24 \sim 63.93, P < 0.000\ 01$; $MD = 24.10, 95\% CI: 12.98 \sim 35.23, P < 0.000\ 1$), 见图 11。

2.5 敏感性分析 当剔除颜新彦等^[24]的研究时, 辛伐他汀组 sPAP 合并结果发生实质性改变, 其余 Meta 分析结果均未发生实质性改变。此外, 当剔除曹艳红等^[18]的研究时, 辛伐他汀组 FEV₁ 指标各研究间异质性显著降低; 当剔除罗学斌等^[29]的研究时, 阿托伐他汀组 FEV₁、FVC 指标各研究间异质性显著降低; 当剔除韩玲^[34]的研究时, 辛伐他汀组 mPAP 指标各研究间异质性显著降低。

2.6 安全性 纳入的 24 个研究中有 6 个研究报道了不良反应发生情况。其中 3 个研究报告治疗组中分别有 1 例(阿托伐他汀)^[12]、1 例(辛伐他汀联合西地那非)^[25]及 2 例(阿托伐他汀联合西地那非)^[23]患者出现转氨酶升高, 总体不良反应发生率低且组间差异无统计学意义; 1 个研究^[2]报道进入试验的 60 例患者中有 3 例(氟伐他汀)出现胃肠道反应但仍继续试验, 未发现其他不良反应; 2 个研究^[30-31]分别报道患者对阿托伐他汀和普伐他汀耐受性好, 治疗期间未见肝功能异常和肌酸激酶升高等明显不良反应。

2.7 发表偏倚分析 见表 3。按药物种类分亚组后很多指标在合并时由于纳入的研究数过少, 无法进行发表偏倚检验。

3 讨论

近年来, 他汀类药物治疗 COPD 并发 PH 的报道

大量涌现。李敏等^[6]于 2013 年发表了该药物对稳定期患者疗效的 Meta 分析, 结果表明他汀类药物可有效降低患者 PH、改善肺功能 FEV₁%。葛晓燕^[7-8]对该系统评价进行了更新, 并且将患者范围扩大到包含所有

表 3 Egger 直线回归法检验发表偏倚

Tab. 3 Publication bias tested by Egger linear regression

指标	药物	研究数	Egger's test	
			t	P
FEV ₁	辛伐他汀	3	-2.52	0.241
	阿托伐他汀	3	-0.08	0.950
FEV ₁ %	辛伐他汀	2	—	—
	阿托伐他汀	2	—	—
	氟伐他汀	1	—	—
	普伐他汀	1	—	—
	辛伐他汀	4	-0.51	0.663
FVC	阿托伐他汀	3	-0.32	0.801
	辛伐他汀	1	—	—
FEV ₁ /FVC	阿托伐他汀	2	—	—
	氟伐他汀	1	—	—
	普伐他汀	1	—	—
	辛伐他汀	7	0.15	0.883
	阿托伐他汀	6	1.63	0.178
sPAP	氟伐他汀	4	0.27	0.813
	普伐他汀	1	—	—
	瑞舒伐他汀	1	—	—
	辛伐他汀	5	0.19	0.864
	阿托伐他汀	2	—	—
mPAP	阿托伐他汀	2	—	—
	辛伐他汀	2	—	—
Borg 呼吸困难评分	他汀类	2	—	—
6MWD	辛伐他汀	2	—	—
	阿托伐他汀	5	3.31	0.045

临床分期患者,结果显示他汀类药物能降低患者肺动脉压,改善 6MWD,且辛伐他汀和阿托伐他汀均能改善 FEV_1 ,但对 FVC 的作用仅在辛伐他汀组有统计学意义。继葛晓燕等 Meta 分析之后,又有许多新的原始研究探讨了这一问题且研究结果不尽相同,本文旨在对相关文献进行更新检索,全面收集当前国内外公开发表的相关研究,在严格质量评价的基础上进行 Meta 分析,以期得出更加可靠的结论。本文新纳入的研究有孟丽琴^[17]、曲昌华等^[20]、李雅昆^[21]、颜新彦等^[24]、孙娟等^[28]、罗学斌等^[29]、MOOSAVI 等^[30]、詹钊等^[32]、韩玲^[34]及任骋^[35]的研究。在统计分析上,已发表的 Meta 分析对治疗后试验组与对照组的各项指标进行比较,未考虑基线是否可比,本研究关注治疗前后指标的变化,根据 Cochrane 手册推荐的公式计算了治疗后与治疗前各指标改变值的均数及其标准差,以此来比较两组结局的变化是否存在差异,因此更具有可比性。

FEV_1 、 $FEV_1\%$ 、FVC 及 FEV_1/FVC 是评估 COPD 患者肺功能的重要指标。ALEXEEFF 等^[36]对 803 例老年人的队列研究结果显示,他汀类药物使用者 FEV_1 与 FVC 下降程度均显著低于未使用者。KEDDISSI 等^[37]的回顾性研究结果也表明,使用他汀类药物可延缓 FEV_1 与 FVC 的下降。葛晓燕^[7]的 Meta 分析结果表明,辛伐他汀能明显改善 COPD 合并 PH 患者的 FEV_1 ($MD=0.24$, 95% CI : $0.17 \sim 0.31$) 和 FVC ($MD=0.37$, 95% CI : $0.29 \sim 0.44$) 水平。本研究 Meta 分析结果也显示,与对照组相比,辛伐他汀能够改善 COPD 合并 PH 患者 FEV_1 ,与前人研究结果一致,但缺乏有效证据判定其对 FEV_1/FVC 的影响。对于阿托伐他汀,除 $FEV_1\%$ 合并结果有统计学意义以外,其余指标均无统计学意义,提示当前证据尚不足以证明其能改善患者的 FEV_1 、FVC 和 FEV_1/FVC 水平。但由于合并分析纳入的研究数量较少,故结果可能不稳定,对此还需进一步研究证实。大量动物实验和一些临床研究表明,他汀类药物能改善心肺血管重塑,预防或控制肺动脉高压。如:NISHIMURA 等^[38]对由野百合碱诱导形成严重肺动脉高压的大鼠的研究发现,辛伐他汀组大鼠的 mPAP、右心室厚度、血管阻塞分数均低于对照组,且一氧化氮合成酶基因表达水平趋于正常。LEE 等^[39]观察了辛伐他汀对暴露于烟草烟雾 16 周大鼠的肺部形态学改变和肺动脉压的影响,结果表明其能抑制肺实质破坏及肺动脉高压的形成。REED 等^[40]的横断面研究及李敏等^[6]的 Meta 分析结果也证实他汀类药物可有效降低患者肺动脉压。本研究 Meta 分析结果显示,辛伐他汀、阿托伐他汀和氟伐他汀均能显著

降低 COPD 合并 PH 患者 sPAP;辛伐他汀和阿托伐他汀还能明显降低患者 mPAP,与樊勋等^[41]关于辛伐他汀的自身前后对照试验结果一致。本研究结果还提示,与对照组比较,他汀类药物能改善 COPD 合并 PH 患者呼吸困难状况 ($MD=-3.37$, 95% CI : $-4.61 \sim -2.14$, $P<0.000\ 01$),但由于纳入研究数量太少(2 个),结果不稳定,故此结论有待进一步研究证实。6MWD 是评估运动耐力的重要指标,主要用于评价中、重度心肺疾病患者对治疗干预的疗效,是临床试验的终点观察指标之一,也是患者生存率的预测指标之一^[42]。本研究 Meta 分析结果显示,辛伐他汀和阿托伐他汀均能显著增加患者 6MWD,提示其能提高患者运动耐力,改善心肺功能和生活质量。另外,由于分别只有 1 个研究探讨普伐他汀和瑞舒伐他汀对 COPD 合并 PH 的治疗作用,故其疗效尚不能得到肯定的结论。纳入的文献对不良反应的报道较少,故未能对其进行 Meta 合并,现有研究结果均显示,他汀类药物治疗 COPD 合并 PH 不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义,安全性尚可。这可能与观察时间较短、不良反应还未显现有关,提示今后研究应延长治疗时间,重视对不良反应的观察,并进行详尽记录,为评价药物安全性提供真实可靠的资料。

本研究中 Meta 分析的异质性较大,考虑他汀类药物种类、观察时间和患者临床分期可能是异质性的来源。由于纳入的研究中绝大多数都未报告患者的临床分期,故只能根据药物种类和观察时间(结果见附件)这两个因素进行亚组分析,结果显示分亚组后异质性仍然较高。亚组内逐一剔除单个研究进行敏感性分析,除辛伐他汀对 sPAP 影响的合并结果发生改变外,其余结果均未发生实质性改变。且当剔除曹艳红等^[18]的研究时,辛伐他汀组 FEV_1 指标各研究间异质性显著降低,可能与该研究样本量太小有关;当剔除罗学斌等^[29]的研究时,阿托伐他汀组 FEV_1 、FVC 指标各研究间异质性显著降低,可能与该研究纳入患者的临床分期与其他 2 个研究不同有关;当剔除韩玲^[34]的研究时,辛伐他汀组 mPAP 指标各研究间异质性显著降低,可能与其样本量太小有关。此外,原始研究设计不严谨,获取数据的方法、仪器不统一,PH 定义标准不一致等也可能是产生高异质性的原因。提示今后应开展更多设计严谨、实施和报告规范的大样本研究来验证他汀类药物在 COPD 合并 PH 中的治疗作用。

本文纳入的文献均为公开发表的文献,绝大多数研究地点在中国,缺乏灰色文献及在其他国家进行的研究数据,限制了本研究结论应用的普适性。在文献

筛选时有 4 个研究^[43-46]因未报告诊断标准且无法与作者联系而被排除,可能会造成数据遗漏。纳入的原始研究样本量均较小,只有 2 个研究使用了正确的随机分配方法和盲法,且结果数据完整,其余研究方法质量普遍较低,极少使用正确的随机分配方法,盲法均不清楚,故导致选择偏倚、测量偏倚、实施偏倚的可能性较大,削弱了系统评价结果的可信度。纳入研究中只有 2 个研究^[11,18]报道了再入院率、病死率或心肺事件发生率,其余研究则主要观察了实验室检测指标,故尚无足够证据证明他汀类药物可改善 COPD 合并 PH 的再入院率、病死率、心肺事件发生率等临床终点指标。当前临床试验时间多为 3 或 6 个月,未能观察到药物的远期疗效,故应延长治疗时间以便对其远期疗效进行评估。本文纳入指标基本为定量资料,两组间虽得出差异有统计学意义的结论,但其临床价值还有待考证,其临床意义还需进一步探究。此外,本研究在数据分析时,采用 Cochrane 推荐方法,引用其他相关研究中的系数估算了单个研究中治疗前后各指标均数差的标准差,可能与真实值略有差异,但不会对结果造成实质性影响。亚组分析纳入的研究数量较少,可能会导致合并结果不稳定。

综上所述,辛伐他汀能够改善 COPD 并发 PH 患者 FEV₁、FEV₁%、FVC 水平,降低 mPAP,增加 6MWD,但当前证据尚不足以证明其能降低患者 sPAP,亦缺乏有效证据判定其对 FEV₁/FVC 的影响;阿托伐他汀能有效降低患者 sPAP 及 mPAP 水平,增加 6MWD,但当前证据尚不足以证明其能改善患者肺功能的各项指标;氟伐他汀能显著降低患者 sPAP,但缺乏有效证据判定其对肺功能的影响。他汀类药物治疗 COPD 并发 PH 的安全性还有待研究。故仍需开展一系列高质量、大样本、多中心的随机对照试验来进一步证实他汀类药物治疗 COPD 并发 PH 的疗效和安全性,以期得出更为可靠的结论指导临床实践。

参考文献

- [1] LOPEZ A D, SHIBUYA K, RAO C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(2): 397-412.
- [2] 李楠楠. 氟伐他汀对慢性肺源性心脏病并右心衰竭患者肺动脉压力、炎症因子、心功能的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2011: 1-35.
- [3] HALCOX J P, DEANFIELD J E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy [J]. *Circulation*, 2004, 109(21 Suppl 1): 42-48.
- [4] ITO M K, TALBERT R L, TSIMIKAS S. Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol

reduction [J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(7 Pt 2): 85S-97S.

- [5] LIAO J K. Clinical implications for statin pleiotropy [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(6): 624-629.
- [6] 李敏, 文富强. 他汀类药物治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的 Meta 分析[J]. *西部医学*, 2013, 25(1): 20-24.
- [7] 葛晓燕. 他汀类药物对 COPD 合并 PH 患者肺功能作用的 Meta 分析[J]. *健康之路*, 2014, 13(4): 11.
- [8] 葛晓燕. 他汀类药物对 COPD 合并 PH 患者疗效及安全性的荟萃分析[J]. *医学信息*, 2014, 27(5): 124-125.
- [9] HIGGINS J P, GREEN S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0)* [J/OL]. (2012-01-05). <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [10] 王莹, 刘素彦, 张清, 等. 夜间无创通气应用于稳定期慢性阻塞性肺病患者的临床效果评价[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(14): 2626-2629.
- [11] 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.
- [12] 张郁青, 张秀伟, 朱颖, 等. 阿托伐他汀对慢性肺源性心脏病患者右心室功能的影响[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(22): 1933-1936.
- [13] 马航, 何海艳, 邱海艳, 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临床作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(3): 204-208.
- [14] 邱海艳, 何海艳, 马航, 等. 阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(11): 819-824.
- [15] 刘妊隶, 杨学平, 李峰, 等. 辛伐他汀治疗阻塞性肺病伴肺动脉高压病人的观察[J]. *中国民族民间医药*, 2011, (4): 87.
- [16] 王凌玲, 雷梦觉, 涂燕平, 等. 氟伐他汀对慢性阻塞性肺病患者合并肺动脉高压的治疗作用[J]. *中国老年医学杂志*, 2011, 31(9): 1666-1667.
- [17] 孟丽琴. 辛伐他汀改善慢性阻塞性肺病患者右心室功能的作用研究[J]. *岭南心血管病杂志*, 2011, 17(5): 398-401.
- [18] 曹艳红, 朱蓉. 辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(2): 247-249.
- [19] 于凤霞, 杨海燕, 范民忠, 等. 阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压患者的临床研究[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(5): 1129-1134.
- [20] 曲昌华, 于凤霞, 杨海燕, 等. 阿托伐他汀对低氧性肺动脉压的影响[J]. *东南国防医药*, 2012, 14(2): 120-122.
- [21] 李雅昆. 阿托伐他汀在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高

- 压病人临床应用及机制探讨[J]. 中国社区医师, 2012, 14(25): 49.
- [22] 王巍, 林建青. 氟伐他汀辅助治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压 56 例[J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1163-1165.
- [23] 赵献明, 许春平, 曾波, 等. 阿托伐他汀联合西地那非在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者的临床观察[J]. 医学信息, 2010, (10): 2673-2675.
- [24] 颜新彦, 喻昌利. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 河北医药, 2010, 32(21): 3002-3004.
- [25] 吴心宏, 石翔. 辛伐他汀联合西地那非治疗 COPD 相关肺动脉高压的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(35): 71-73.
- [26] 黄小春. 氟伐他汀对老年慢性肺心病患者心脏 Tei 指数的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(3): 302-304.
- [27] 冉群钗, 夏碧桦. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血管内皮功能及肺动脉压的影响[J]. 临床合理用药, 2013, 6(2): 6-8.
- [28] 孙娟, 丁毅鹏. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(2): 164-166.
- [29] 罗学斌, 邹华兰, 谢才德, 等. 阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者外周血 ROCK2 激酶活性及肺动脉压力的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(31): 6113-6115.
- [30] MOOSAVI S A, RAJI H, FAGHANKHANI M, et al. Evaluation of the effects of atorvastatin on the treatment of secondary pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases: a randomized controlled trial [J]. Iran Red Crescent Med J, 2013, 15(8): 649-654.
- [31] LEE T M, CHEN C C, SHEN H N, et al. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(6): 497-505.
- [32] 詹钊, 韩冰冰. 辛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]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(3): 185-187.
- [33] 崔洁, 李波, 刘微微. 瑞舒伐他汀对慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压患者的影响[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(12): 52-54.
- [34] 韩玲. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究[J]. 成都医学院学报, 2012, 03z: 47-48.
- [35] 任骋. 辛伐他汀对慢性肺源性心脏病患者右心功能的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(22): 1988-1990.
- [36] ALEXEEFF S E, LITONJUA A A, SPARROW D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8): 742-747.
- [37] KEDDISSI J I, YOUNIS W G, CHBEIR E A, et al. The use of statins and lung function in current and former smokers [J]. Chest, 2007, 132(6): 1764-1771.
- [38] NISHIMURA T, FAUL J L, BERRY G J, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(10): 1403-1408.
- [39] LEE J H, LEE D S, KIM E K, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(8): 987-993.
- [40] REED R M, IACONO A, DEFILIPPIS A, et al. Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD [J]. COPD, 2011, 8(2): 96-102.
- [41] 樊勋, 史歌. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病性肺动脉高压的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2008, 31(9): 53-55.
- [42] MIYAMOTO S L, NAGAYA N, SATOH T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1): 487-492.
- [43] 党静. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(20): 23-24.
- [44] 夏秀琼, 袁小玲, 雒洪志, 等. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉高压的治疗效果观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(4): 91-92.
- [45] 张艳芳, 刘贞祥. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 38 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 148.
- [46] 及跃. 辛伐他汀联合阿司匹林治疗慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的临床观察[J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(6): 85.