

· 医学循证 ·

阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压临床疗效的 Meta 分析

赵钰玲^{1,2}, 董娅^{1,2}, 范亚莉^{1,2}, 李娜苗^{1,2}, 张莹莹^{1,2}, 鱼军³, 李建英¹

【摘要】目的 评价阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Medline、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)及万方数据知识服务平台等数据库,筛选关于阿奇霉素联合辛伐他汀治疗 COPD 合并 PAH 临床疗效的相关文献,检索时间为建库至 2017 年 3 月。对照组患者采用辛伐他汀治疗,试验组患者采用阿奇霉素联合辛伐他汀治疗;采用 RevMan 5.3.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 9 篇文献,均为中文文献,包括 776 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者治疗后用力肺活量 [MD=0.39, 95%CI (0.36, 0.41), P<0.000 01] 和第 1 秒用力呼气容积 [MD=0.35, 95%CI (0.23, 0.47), P<0.000 01] 大于对照组,治疗后动脉血氧分压 [MD=8.32, 95%CI (7.37, 9.26), P<0.000 01] 和动脉血氧饱和度 [MD=3.82, 95%CI (3.17, 4.48), P<0.000 01] 高于对照组,治疗后肺动脉收缩压 [MD=-1.00, 95%CI (-1.30, -0.71), P<0.000 01]、肺动脉舒张压 [MD=-1.37, 95%CI (-1.49, -1.25), P<0.000 01] 及 C 反应蛋白 [MD=-8.33, 95%CI (-9.91, -6.74), P<0.000 01] 低于对照组,治疗后 6 分钟步行距离 [MD=75.78, 95%CI (70.85, 80.72), P<0.000 01] 长于对照组。**结论** 现有文献证据表明,阿奇霉素联合辛伐他汀能有效改善 COPD 合并 PAH 患者心肺功能、动脉血气,降低肺动脉压力,减轻炎症反应。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;辛伐他汀;阿奇霉素;治疗结果;Meta 分析

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.y02

赵钰玲,董娅,范亚莉,等.阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压临床疗效的 Meta 分析[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(3):1-5. [www.syxnf.net]

ZHAO Y L, DONG Y, FAN Y L, et al. Clinical effect of azithromycin combined with simvastatin in treating COPD patients merged with pulmonary arterial hypertension: a Meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(3): 1-5.

Clinical Effect of Azithromycin Combined with Simvastatin in Treating COPD Patients Merged with Pulmonary Arterial Hypertension: a Meta-analysis ZHAO Yu-ling^{1,2}, DONG Ya^{1,2}, FAN Ya-li^{1,2}, LI Na-miao^{1,2}, ZHANG Ying-ying^{1,2}, YU Jun³, LI Jian-ying¹

1. Department of Respiratory Medicine, Xi'an Central Hospital Affiliated to Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China

2. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China

3. Department of Emergency, Xi'an Central Hospital Affiliated to Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China

Corresponding author: LI Jian-ying, E-mail: 128129130@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of azithromycin combined with simvastatin in treating COPD patients merged with pulmonary arterial hypertension. **Methods** We searched PubMed, Medline, CNKI, VIP and WanFang Data to collect pertinent literatures about clinical effect of azithromycin combined with simvastatin in treating COPD patients merged with pulmonary arterial hypertension from creating database to March 2017. Patients in control group received simvastatin, while patients in test group received azithromycin combined with simvastatin; RevMan 5.3.0 software was used to carry out the Meta-analysis. **Results** A total of 9 literatures (all were Chinese) were involved at last, including 776 patients. Meta-analysis results

基金项目: 西安市科技计划项目 (SF09026)

1.710003 陕西省西安市, 西安交通大学医学院附属西安市中心医院呼吸内科

2.716000 陕西省延安市, 延安大学医学院

3.710003 陕西省西安市, 西安交通大学医学院附属西安市中心医院急诊科

通信作者: 李建英, E-mail: 128129130@sina.com

showed that, FVC [$MD=0.39$, 95% CI (0.36, 0.41), $P<0.000\ 01$] and FEV_1 [$MD=0.35$, 95% CI (0.23, 0.47), $P<0.000\ 01$] in test group were statistically significantly larger than those in control group after treatment, PaO_2 [$MD=8.32$, 95% CI (7.37, 9.26), $P<0.000\ 01$] and SaO_2 [$MD=3.82$, 95% CI (3.17, 4.48), $P<0.000\ 01$] in test group were statistically significantly higher than those in control group after treatment, pulmonary arterial systolic pressure [$MD=-1.00$, 95% CI (-1.30, -0.71), $P<0.000\ 01$], pulmonary artery dystolic pressure [$MD=-1.37$, 95% CI (-1.49, -1.25), $P<0.000\ 01$] and CRP [$MD=-8.33$, 95% CI (-9.91, -6.74), $P<0.000\ 01$] in test group were statistically significantly lower than those in control group after treatment, while 6-minute walking distance in test group was statistically significantly longer than that in control group after treatment [$MD=75.78$, 95% CI (70.85, 80.72), $P<0.000\ 01$] . **Conclusion** Based on existing literature evidence, azithromycin combined with simvastatin can effectively improve the cardio-pulmonary function, adjust the arterial blood-gas analysis index, reduce the pulmonary arterial pressure and inflammatory reaction in treating COPD patients merged with pulmonary arterial hypertension.

【 Key words 】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Simvastatin; Azithromycin; Treatment outcome; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的呼吸系统疾病之一, 主要临床特征为持续性呼吸道症状和气流受限, 主要发病原因为有毒颗粒或气体引起气道和/或肺泡异常。COPD 患者常因肺血管异常而导致肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH), 表现为肺动脉压力升高及肺血管阻力增加^[1]。近年来, 有关 COPD 合并 PAH 的研究报道逐渐增多, 肺血管重构、收缩及原位血栓形成是 COPD 合并 PAH 的重要机制, 而造成肺动脉异常的主要原因是内皮细胞功能障碍^[2]。他汀类药物是临床常用的调脂药物, 除具有降脂作用外, 还具有抗炎、改善内皮细胞功能等作用^[3-5]。既往研究结果显示, 他汀类药物能有效改善 COPD 患者生存质量、延缓肺功能恶化、降低 COPD 急性发作次数^[6] 及患者病死率^[7-9]。慢性炎症反应是引发肺血管重构及导致 PAH 加重的主要原因之一^[10]。阿奇霉素是一种大环内酯类抗生素, 可通过抑制细菌蛋白质合成而发挥抑菌作用, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌等均有效; 此外, 其还可减轻炎症反应、抑制气道高反应性、改善机体缺氧症状及肺功能。本研究采用 Meta 分析方法评价阿奇霉素联合辛伐他汀治疗 COPD 合并 PAH 的临床疗效, 旨在为临床制定 COPD 合并 PAH 的治疗方案提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: 随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT); (2) 研究对象: 根据临床症状、既往史、超声心动图检查、肺功能检查确诊为 COPD, 且近 3 个月内无急性发作或急性肺部感染, 静息状态下采用右心导管法检测平均肺动脉压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或运动状态下平均肺动脉压 ≥ 30 mm Hg; (3) 干预措施: 对照组患者采用辛伐他汀治疗, 试验组患者采用阿奇霉素联合辛伐他汀治疗; (4) 结局指标: 治疗后用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV_1)、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉血氧饱和度 (saturation arterial blood oxygen, SaO_2)、肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP)、肺动脉舒张压 (pulmonary artery dystolic pressure, PADP)、6 分钟步行距离 (6 minutes walk distance, 6MWD)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。

1.1.2 文献排除标准 (1) 重复文献; (2) 数据不完整或未提供具体研究方法的文献; (3) 会议摘要。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Medline、中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP) 及万方数据知识服务平台等数据库, 检索时间为建库至 2017 年 3 月。检索方式为主题词结合自由词, 中文检索词: 阿奇霉素、辛伐他汀、慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压; 英文检索词: azithromycin、simvastatin、chronic obstructive pulmonary disease、pulmonary hypertension、COPD, 并手动检索纳入文献的参考文献。

1.3 资料提取 采用自制资料提取表, 提取内容为纳入文献的基本特征 (包括第一作者、发表年份、性别、年龄、干预措施、疗程及结局指标) 和方法学质量评价指标 (包括随机方法、是否采用分配隐藏、是否采用盲法、有无失访或退出)。

1.4 文献方法学质量评价标准 采用 RevMan 5.3.0 软件进行文献方法学质量评价, 包括随机方法、分配隐藏、盲法、有无失访或退出 4 项, A 级为完全满足上述 4 项, 为低度偏倚, 发生各种偏倚的可能性最小; B 级为完全满足上述 1 项或以上, 为中度偏倚; C 级为完全不满足上述 1 项或以上, 为重度偏倚, 发生各种偏倚的可能性最大。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3.0 软件进行 Meta 分析, 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 MD 及其 95% CI 表示。各文献间异质性检验采用 χ^2 检验, $P<0.10$ 且 $I^2>50\%$ 表明各文献间有统计学异质性, 分析异质性来源, 采用随机效应模型进行 Meta 分析; $P\geq 0.10$ 且 $I^2\leq 50\%$ 表明各文献间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 绘制倒漏斗图以分析发表偏倚。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到相关文献 123 篇, 排除重复文献、数据不完整或未提供具体研究方法的文献、会议摘要 114 篇, 最终纳入 9 篇文献^[11-19], 均为中文文献, 包括 776 例患者, 其中男 471 例, 女 305 例, 纳入文献的基本特征详见表 1。

2.2 纳入文献的方法学质量评价 3 篇文献^[14, 16, 19]采用随机数字表法分组, 1 篇文献^[18]根据患者入院顺序随机分组; 9 篇文献的分配隐藏和盲法均不清楚, 均无失访或退出患者; 9 篇文献方法学质量评价均为 B 级, 详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

表 1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of the involved literatures

第一作者	发表年份	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)		干预措施		疗程	结局指标
				对照组	试验组	对照组	试验组		
陈加宏 ^[11]	2016	70	42/28	55.7±9.3	58.4±9.8	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②③④⑦⑧
李晓光 ^[12]	2017	75	48/27	68.9±7.4	68.9±7.4	辛伐他汀 20 mg/次, 2次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 2次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②
刘旭东 ^[13]	2016	80	53/27	71.32±7.64	70.68±8.82	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧
马肖龙 ^[14]	2015	60	36/24	71.59±7.35	70.38±8.14	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧
王朝远 ^[15]	2016	96	48/48	69.1±8.2	68.3±8.9	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②③④⑤⑥⑦
王发辉 ^[16]	2016	116	73/43	68.8±5.4	68.9±5.3	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧
赵君 ^[17]	2016	97	61/36	62.3±4.5	62.2±4.2	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/晚	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/晚; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②④⑦
朱协坤 ^[18]	2015	92	57/35	68.9±5.7	68.8±5.2	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 1次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 1次/d	6个月	①②③④⑤⑥⑦
梁海华 ^[19]	2015	90	53/37	63.74±4.21	63.44±4.32	辛伐他汀 20 mg/次, 2次/d	辛伐他汀 20 mg/次, 2次/d; 阿奇霉素 0.25 g/次, 2次/d	8周	③

注: ①为用力肺活量, ②为第一秒用力呼气容积, ③为动脉血氧分压, ④为动脉血氧饱和度, ⑤为肺动脉收缩压, ⑥为肺动脉舒张压, ⑦为6分钟步行距离, ⑧为C反应蛋白

表 2 纳入文献的方法学质量评价
Table 2 Methodological quality evaluation results of the involved literatures

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访或退出	方法学质量等级
陈加宏 ^[11]	2016	未描述	不清楚	不清楚	无	B
李晓光 ^[12]	2017	未描述	不清楚	不清楚	无	B
刘旭东 ^[13]	2016	未描述	不清楚	不清楚	无	B
马肖龙 ^[14]	2015	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	B
王朝远 ^[15]	2016	未描述	不清楚	不清楚	无	B
王发辉 ^[16]	2016	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	B
赵君 ^[17]	2016	未描述	不清楚	不清楚	无	B
朱协坤 ^[18]	2015	患者入院顺序随机分组	不清楚	不清楚	无	B
梁海华 ^[19]	2015	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	B

2.3.1 FVC 8 篇文献^[11-18] 报道了治疗后 FVC, 各文献间无统计学异质性 ($P=0.72, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 FVC 大于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=0.39, 95\%CI (0.36, 0.41), P<0.000 01$, 见图 1]。

2.3.2 FEV₁ 8 篇文献^[11-18] 报道了治疗后 FEV₁, 各文献间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=97\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 FEV₁ 大于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=0.35, 95\%CI (0.23, 0.47), P<0.000 01$], 见图 2]。

2.3.3 PaO₂ 7 篇文献^[11, 13-16, 18-19] 报道了治疗后 PaO₂, 各文献间有统计学异质性 ($P=0.05, I^2=52\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 PaO₂ 高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=8.32, 95\%CI (7.37, 9.26), P<0.000 01$, 见图 3]。

2.3.4 SaO₂ 7 篇文献^[11, 13-18] 报道了治疗后 SaO₂, 各文献间无统计学异质性 ($P=0.72, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 SaO₂ 高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=3.82, 95\%CI (3.17, 4.48), P<0.000 01$, 见图 4]。

2.3.5 PASP 5 篇文献^[13-16, 18] 报道了治疗后 PASP, 各文献间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=86\%$), 采用随机效应模

型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 PASP 低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-1.00, 95\%CI (-1.30, -0.71), P<0.000 01$, 见图 5]。

2.3.6 PADP 5 篇文献^[13-16, 18] 报道了治疗后 PADP, 各文献间无统计学异质性 ($P=0.84, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 PADP 低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-1.37, 95\%CI (-1.49, -1.25), P<0.000 01$, 见图 6]。

2.3.7 6MWD 7 篇文献^[11, 13-18] 报道了治疗后 6MWD, 各文献间无统计学异质性 ($P=0.94, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 6MWD 长于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=75.78, 95\%CI (70.85, 80.72), P<0.000 01$], 见图 7]。

2.3.8 CRP 4 篇文献^[11, 13-14, 16] 报道了治疗后 CRP, 各文献间无统计学异质性 ($P=0.20, I^2=36\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患者治疗后 CRP 低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-8.33, 95\%CI (-9.91, -6.74), P<0.000 01$, 见图 8]。

2.4 发表偏倚 绘制报道治疗后 FVC 文献的倒漏斗图, 结果显示, 散点不完全对称, 提示报道治疗后 FVC 文献可能存在发表偏倚, 见图 9。

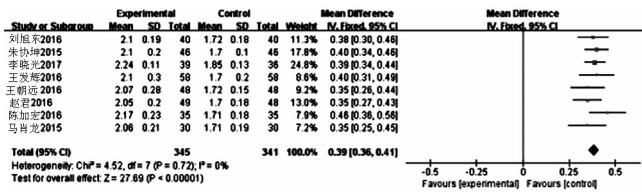


图1 对照组和试验组患者治疗后 FVC 比较的森林图

Figure 1 Forest plot for comparison of FVC between control group and test group after treatment

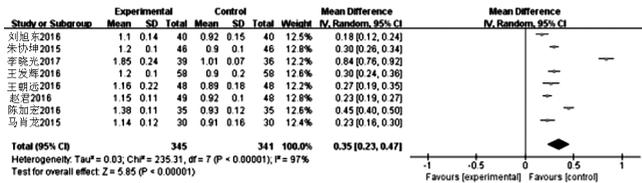


图2 对照组和试验组患者治疗后 FEV₁ 比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of FEV₁ between control group and test group after treatment

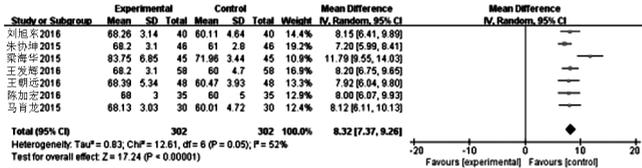


图3 对照组和试验组患者治疗后 PaO₂ 比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of PaO₂ between control group and test group after treatment

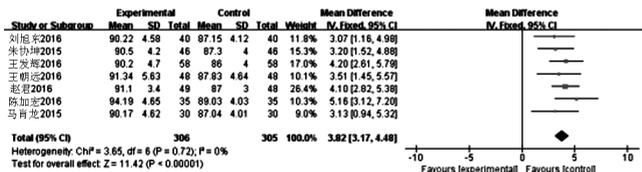


图4 对照组和试验组患者治疗后 SaO₂ 比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of SaO₂ between control group and test group after treatment

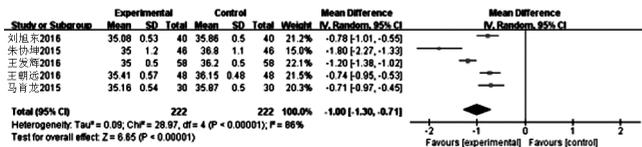


图5 对照组和试验组患者治疗后 PASP 比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of PASP between control group and test group after treatment

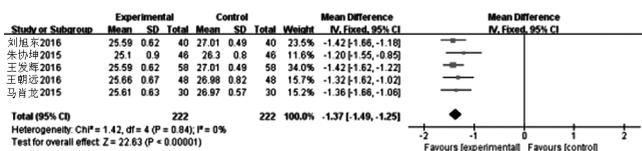


图6 对照组和试验组患者治疗后 PADP 比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of PADP between control group and test group after treatment

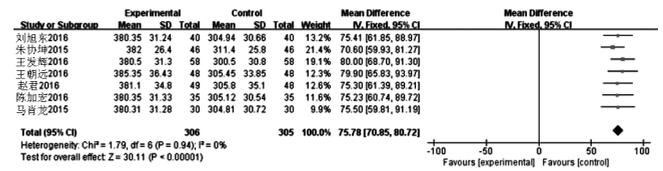


图7 对照组和试验组患者治疗后 6MWD 比较的森林图

Figure 7 Forest plot for comparison of 6MWD between control group and test group after treatment

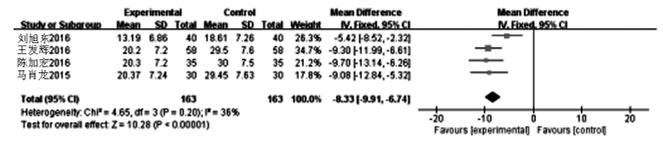


图8 对照组和试验组患者治疗后 CRP 比较的森林图

Figure 8 Forest plot for comparison of CRP between control group and test group after treatment

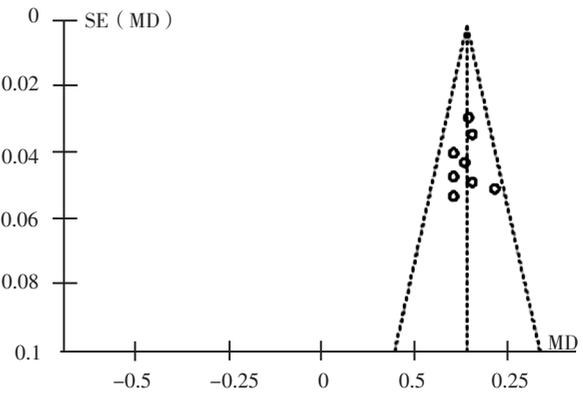


图9 报道治疗后 FVC 文献发表偏倚的倒漏斗图

Figure 9 Inverted funnel plot for publication bias of involved literatures reported FVC after treatment

3 讨论

COPD 是临床常见的呼吸系统慢性炎症性疾病之一，病程较长、治疗费用及患者病死率较高，疾病负担较重。近年来 COPD 发病率呈逐年上升趋势，据全球疾病负担研究项目数据显示，预计 2020 年 COPD 将位居全球因病死亡原因第 3，位居全球疾病负担第 5^[20]。既往研究表明，合并 PAH 的 COPD 患者病死率较高，且 PASP 是 COPD 患者疾病进展的独立危险因素^[21]。病理生理学研究表明，肺血管周围炎性细胞浸润是 PAH 的重要发病基础，长期反复发作的 COPD 及支气管周围炎症累及邻近肺小动脉可导致肺血管炎、管壁增厚、管腔狭窄、纤维化甚至完全闭塞，增加肺血管阻力，进而引发 PAH。大环内酯类抗生素具有抗菌、抗炎、调节免疫等作用，其中阿奇霉素可通过抗菌机制降低气道细菌负荷，通过抗炎、调节免疫机制阻断气道慢性炎症，进而减少黏液分泌、抑制气道重塑、减轻肺损伤、控制临床症状及防止 COPD 急性加重。近年研究发现，他汀类药物不仅具有扩张血管、促进血管新生等作用，还具有改善内皮细胞功能、抑制炎症反应等作用，因此他汀类药物能有效减缓心肺血管重构、降低 PAH^[22]。WANG 等^[23]通过动物实验证实，辛伐他汀能有效改善吸烟

大鼠肺结构和肺功能,防止肺血管重构,降低肺动脉压。

本 Meta 分析结果显示,试验组患者治疗后 FVC、FEV₁ 大于对照组,PaO₂、SaO₂ 高于对照组,PASP、PADP、CRP 低于对照组,6MWD 长于对照组,提示阿奇霉素联合辛伐他汀可有效改善 COPD 合并 PAH 患者心肺功能、动脉血气,降低 PAH,减轻炎症反应。

综上所述,现有文献证据表明,阿奇霉素联合辛伐他汀能有效改善 COPD 合并 PAH 患者心肺功能、动脉血气,降低 PAH,减轻炎症反应。但本 Meta 分析尚存在一定局限性:(1) 纳入的文献数量较少,可能对结果产生影响;(2) 纳入的文献方法学质量均为 B 级,存在较高的偏倚风险;(3) 纳入的文献均未提及分配隐藏和盲法,结果可能存在选择和实施偏倚。因此,本 Meta 分析结果仍需大样本量、多中心、高质量 RCT 进一步证实。

参考文献

- [1] 孙静,杜延玲.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压研究进展[J].医学综述,2014,20(10):1829-1832.DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2014.10.033.
- [2] 张静,查兆煜,王春艳.辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的 Meta 分析[J].贵州医药,2016,40(3):282-284.DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2016.03.025.
- [3] 王珊珊,徐如祥,殷勤伟.PI3K/AKT 信号通路及恶性角质母细胞瘤侵袭性[J].中华神经医学杂志,2014,13(7):667-671.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.07.005.
- [4] 邢晓汾,郭瑞嵩,傅翔宇,等.肺部肿瘤立体定向放射治疗摆位误差及靶区外扩距离[J].中国医学物理学杂志,2015,32(4):529-533.DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.04.017.
- [5] 于丽萍,陈建建,张秋,等.血浆 NTproBNP 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的预测价值[J].实用医学杂志,2015,31(7):1166-1168.
- [6] BLAMOUN A I, BATTY G N, DEBARI V A, et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62(9): 1373-1378. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01731.x.
- [7] KOSANOVIC D, DAHAL B K, PETERS D M, et al. Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pulm Circ, 2014, 4(1): 128-136.
- [8] 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. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00095.
- [9] VAN GESTEL Y R, HOEKS S E, SIN D D, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(2): 192-196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.03.038.
- [10] PETER J B. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2013, 12(6): 543-559.
- [11] 陈加宏,王海清,金冬梅.辛伐他汀联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(10):133-135.
- [12] 李晓光.阿奇霉素联合辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的治疗效果观察[J].中国医药指南,2017,15(1):41-42.
- [13] 刘旭东,吴俊丽,刘云,等.辛伐他汀联合阿奇霉素治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的疗效[J].实用医学杂志,2016,32(7):1199-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.07.055.
- [14] 马肖龙.阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2015,31(4):250-252. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.04.003.
- [15] 王朝远.阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床效果分析[J].河南医学研究,2016,25(10):1843-1844. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2016.10.078.
- [16] 王发辉,林石宁,陈山,等.阿奇霉素联合辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的治疗价值分析[C]//中国医院药学杂志学术年会论文集.2016:335.
- [17] 赵君,熊安.阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效[J].海峡药学,2016,28(4):191-192. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2016.04.097.
- [18] 朱协坤.阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效[J].海峡药学,2015,27(12):134-135. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2015.12.063.
- [19] 梁海华.阿奇霉素联合辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的治疗效果观察[J].全文版:医药卫生,2015(11):65.
- [20] 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):255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [21] 邹霞英,辛达临,李志斌,等.慢性阻塞性肺疾病与肺动脉高压自然病程的探讨[J].国际呼吸杂志,2008,28(15):904-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2008.15.003.
- [22] MROZ R M, 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.
- [23] WANG Y, JIANG X, ZHANG I, et al. Simvastatin mitigates functional and structural impairment of lung and right ventricle in a rat model of cigarette smoke induced COPD [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8553-8562.

(收稿日期:2017-12-15;修回日期:2018-03-15)

(本文编辑:谢武英)