DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0519 **文章编号** 1671-8852(2025)02-0194-05

急性呼吸窘迫综合征住院患者使用阿托伐他汀对临床结局的影响

张凯旋[1] 姚智远[1] 廖兆敏[1] 伍 威[1] 江贵军[1] 张召才[2] 宋振举[3] 詹丽英[1] 夏文芳[1]
[1]武汉大学人民医院重症医学科 湖北 武汉 430060；
[2]浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省急危重症临床医学研究中心 浙江 杭州 310009；
[3]复旦大学附属中山医院急诊科/复旦大学应急救援与急危重症研究所 上海 200032

摘要 目的：探讨急性呼吸窘迫综合征（ARDS）住院患者使用阿托伐他汀对于炎症指标、凝血功能及预后的影响。方法：本研究采用回顾性队列研究，在武汉大学人民医院ARDS专病数据库中选取了256名入住ICU并且诊断为ARDS的患者，其中128名使用了阿托伐他汀治疗（阿托伐他汀组），128名未使用（对照组），观察阿托伐他汀用药前后患者炎症指标及凝血功能指标PT和APTT的变化，并且评估使用阿托伐他汀对患者预后的影响。结果：阿托伐他汀组28 d死亡率与对照组相比显著降低（$P<0.05$），无呼吸机天数和ICU住院时间无显著差异。阿托伐他汀组用药前后炎症指标无明显改善（$P>0.05$）；PT和APTT延长（$P<0.05$）。结论：ARDS患者使用阿托伐他汀可改善凝血功能，并能降低其死亡率，提示阿托伐他汀可改善ARDS患者的临床结局，可作为ARDS患者的一种治疗选择。

关键词 阿托伐他汀；急性呼吸窘迫综合征；预后；凝血功能；炎症指标
中图分类号 R563.9
文献标识码 A **开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Effect of atorvastatin on clinical outcomes in hospitalized patients with acute respiratory distress syndrome

ZHANG Kaixuan[1], YAO Zhiyuan[1], LIAO Zhaomin[1], WU Wei[1], JIANG Guijun[1], ZHANG Zhaocai[2], SONG Zhenju[3], ZHAN Liying[1], XIA Wenfang[1]
[1]Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Province Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;
[3]Dept. of Emergency, Zhongshan Hospital Fudan University & Institute of Emergency Rescue and Critical Care, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract

Objective: To investigate the impact of atorvastatin on inflammatory markers, coagulation function, and prognosis in hospitalized patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

课题来源：国家重点研发计划（编号：2021YFC2501800）；国家自然科学基金（编号：82272226）；武汉市知识创新专项项目（编号：2023020201010165）；武汉大学人民医院交叉创新人才项目（编号：JCRCZN-2022-017）；武汉大学研究生导师育人方式创新项目（编号：413200144）
作者简介：张凯旋，男，1999—，医学硕士生，主要从事ARDS研究，E-mail：2023283020119@whu.edu.cn
通信作者：夏文芳，女，1981—，医学博士，主任医师，副教授，主要从事脓毒症肺损伤、脓毒症微循环功能障碍与器官功能损伤、危重症脏器功能保护研究，E-mail：59267089@qq.com

Methods: We conducted a retrospective cohort study using the ARDS-specific database from Renmin Hospital of Wuhan University. A total of 256 ICU patients diagnosed with ARDS were selected, including 128 patients who received atorvastatin treatment (atorvastatin group) and 128 did not (control group). Changes in inflammatory markers and coagulation function (PT and APTT) were observed before and after atorvastatin administration and its impact on patient prognosis was assessed. **Results:** In the atorvastatin group, the 28-day mortality rate was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). However, there was no significant improvement in inflammatory markers after atorvastatin treatment ($P>0.05$); coagulation indices, PT, and APTT, in the atorvastatin group were prolonged after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** The use of atorvastatin in ARDS patients can improve coagulation function and reduce mortality rates, suggesting that atorvastatin may improve clinical outcomes and could be considered a therapeutic option for ARDS patients.

Key Words　Atorvastatin; Acute Respiratory Distress Syndrome; Prognosis; Coagulation Function; Inflammatory Index

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是一种由肺部炎症而非心源性肺水肿引起的急性低氧性呼吸衰竭的临床综合征[1]。世界范围内ARDS的发病率约为每10万人中7.2～34人[2]，ICU患者发病率高达10%，机械通气患者发病率更高达23%[3]。ARDS患者的死亡率也居高不下，轻度ARDS患者死亡率为34.9%，中度为40%，重度高达46.1%[3]。ARDS的治疗方式众多，表面活性物质、阿司匹林、一氧化氮(NO)、他汀类[4]等药物可能有一定疗效，但目前尚缺乏特效治疗药物，仍需进一步研究。

他汀类药物，即羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，因其降脂特性，常被推荐用于心血管疾病的一、二级预防。近年来的研究突显了他汀类药物重要的抗炎、免疫调节和抗氧化特性[5-6]，在重症感染及ARDS治疗中具有一定的疗效，可能对ARDS的治疗具有潜在应用价值。本研究回顾性收集武汉大学人民医院ARDS专病库中ARDS患者的临床治疗方案和相关实验室检查结果，研究阿托伐他汀对ARDS患者炎症指标、凝血功能及预后的影响，进一步明确他汀类药物对ARDS治疗的安全性和有效性。

1　资料与方法

1.1　临床资料　本研究通过提取武汉大学人民医院ARDS专病库(由武汉大学人民医院重症医学科建立)中2010年1月—2024年1月临床诊断为ARDS的患者数据来进行研究，经由医院信息科批准后获取。

纳入标准：1)武汉大学人民医院ARDS专病库中的患者；2)临床诊断为ARDS；3)年龄≥18岁。排除标准：1)数据缺失较多；2)随访时间＜28 d；3)使用阿托伐他汀时间＜3 d。

1.2　观察指标及结局　提取的数据集包括：①人口统计学信息，包括性别、年龄等；②实验室检查，包括白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(Neut)计数、血小板(PLT)计数、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体和纤维蛋白原；③入院日期和死亡日期。本研究的主要结局指标是患者的死亡率，包括入院3、7和28 d死亡率。次要结局为患者无呼吸机天数、ICU住院时间、炎症指标和凝血功能的变化情况。无呼吸机天数定义为进入ICU 28 d内患者存活且无机械通气的天数，死亡或机械通气超过28 d的患者无呼吸机天数被视为0。

1.3　统计学方法　使用软件SPSS 22.0对数据进行整理和统计，使用Kolmogorov-Smirnov检验数据是否符合正态分布。正态分布计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用t检验等统计学方法进行比较；非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示，采用非参数秩和检验等统计学方法进行比较。计数资料以百分率表示，采用Fisher确切概率法和χ^2检验的方法进行比较。采用倾向性评分匹配平衡两组患者的基线特征。采用Kaplan-Meier生存曲线分析ARDS患者中他汀类药物对患者死亡率的影响。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较 本研究共纳入了2 731名ARDS患者,其中阿托伐他汀组198人,对照组2 533人,按1∶1进行倾向性评分匹配,卡钳值为0.02,筛选出阿托伐他汀组和对照组各128人,匹配后两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表1)。

表1 两组患者基线资料比较

项目	阿托伐他汀组(n=128)	对照组(n=128)	χ^2/z	P
性别[例(%)]			0.684	0.412
男	87(67.97)	93(72.66)		
女	41(32.03)	35(27.34)		
年龄[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	71.00(63.25,79.00)	62.25(74.00,81.00)	−1.046	0.295
WBC[10^9/L,$M(P_{25},P_{75})$]	9.56(7.38,14.75)	9.39(6.14,12.85)	−1.937	0.053
Neut[10^9/L,$M(P_{25},P_{75})$]	8.08(5.90,12.75)	7.73(4.36,11.29)	−1.727	0.084
PLT[10^9/L,$M(P_{25},P_{75})$]	196.50(125.50,254.25)	176.50(127.00,267.00)	−0.474	0.635
CRP[mg/L,$M(P_{25},P_{75})$]	62.16(18.92,116.20)	65.30(23.08,121.33)	−0.683	0.495
PCT[ng/mL,$M(P_{25},P_{75})$]	0.34(0.14,1.69)	0.29(0.11,1.29)	−0.608	0.543
PT[s,$M(P_{25},P_{75})$]	12.60(11.60,14.00)	12.65(11.73,13.70)	−0.041	0.968
APTT[s,$M(P_{25},P_{75})$]	29.90(26.63,34.35)	30.10(26.65,35.35)	−0.028	0.978
TT[s,$M(P_{25},P_{75})$]	15.50(14.80,17.50)	15.80(14.73,17.18)	−0.366	0.715
D-二聚体[mg/L,$M(P_{25},P_{75})$]	2.97(1.49,9.06)	2.68(0.84,7.01)	−1.199	0.231
纤维蛋白原[g/L,$M(P_{25},P_{75})$]	4.43(3.29,5.58)	4.02(2.92,5.90)	−0.522	0.602
基础疾病[例(%)]				
高血压	67(52.34)	65(50.78)	0.063	0.802
糖尿病	28(21.88)	26(20.31)	0.094	0.759
冠心病	15(11.72)	14(10.94)	0.039	0.844
心功能不全	15(11.72)	14(10.94)	0.039	0.844
肝功能不全	7(5.47)	6(4.69)	0.081	0.776
肾功能不全	20(15.63)	23(17.97)	0.252	0.616
长期血透	3(2.34)	3(2.34)	0.000	1.000
实体肿瘤	13(10.16)	14(10.94)	0.041	0.839
血液肿瘤	2(1.56)	2(1.56)	0.000	1.000

2.2 两组死亡率比较 与对照组相比,阿托伐他汀组28 d死亡率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。Kaplan-Meier生存曲线的结果进一步证实了阿托伐他汀对ARDS患者死亡率的改善($P<0.05$,见图1)。

表2 两组患者死亡率比较[例(%)]

时间	阿托伐他汀组(n=128)	对照组(n=128)	χ^2	P
3 d	1(0.78)	2(1.56)	*	1.000
7 d	3(2.34)	10(7.80)	*	0.084
28 d	24(18.75)	42(32.81)	3.293	0.010

*使用Fisher确切概率法进行检验,无χ^2值

2.3 两组无呼吸机天数和ICU住院时间比较 与对照组相比,阿托伐他汀组无呼吸机天数及ICU住院时间差异无统计学意义($P>0.05$,见表3)。

2.4 阿托伐他汀组用药前后炎症指标及凝血功能

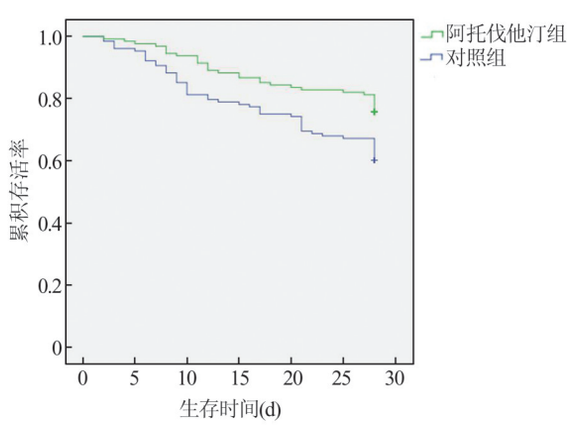


图1 阿托伐他汀组和对照组的Kaplan-Meier生存曲线

表3 两组患者其他结局指标比较[d,$M(P_{25},P_{75})$]

指标	阿托伐他汀组(n=128)	对照组(n=128)	z	P
无呼吸机天数	24.00(0.75,28.00)	21.50(0.00,28.00)	−1.245	0.213
ICU住院时间	14.00(8.00,22.00)	11.00(6.00,20.00)	−1.193	0.233

变化　阿托伐他汀组用药后与用药前相比，WBC、PLT、Neu、CRP 和 PCT 等炎症指标均无明显改善（$P>0.05$，见表 4）。在凝血功能方面，用药后患者 PT 和 APTT 时间延长，差异有统计学意义（$P<0.05$，见表 4）；而 TT、D-二聚体和纤维蛋白原差异无统计学意义（$P>0.05$，见表 4）。

表 4　阿托伐他汀组用药前后炎症指标和凝血功能变化

项目	用药前	用药后	z	P
WBC [10^9/L，$M(P_{25},P_{75})$]	9.56(7.38,14.75)	8.82(6.51,13.85)	−0.899	0.368
Neu [10^9/L，$M(P_{25},P_{75})$]	8.08(5.90,12.75)	7.26(4.90,12.25)	−1.232	0.218
PLT [10^9/L，$M(P_{25},P_{75})$]	196.50(125.50,254.25)	178.50(101.75,253.50)	−0.447	0.655
CRP [mg/L，$M(P_{25},P_{75})$]	62.16(18.92,116.20)	46.14(16.46,103.68)	−1.718	0.086
PCT [ng/mL，$M(P_{25},P_{75})$]	0.34(0.14,1.69)	0.40(0.14,2.04)	−0.274	0.784
PT [s，$M(P_{25},P_{75})$]	12.60(11.60,14.00)	12.80(11.83,14.90)	−2.240	0.025
APTT [s，$M(P_{25},P_{75})$]	29.90(26.63,34.35)	31.70(27.23,36.38)	−2.388	0.017
TT [s，$M(P_{25},P_{75})$]	15.50(14.80,17.50)	15.80(15.00,17.88)	−1.832	0.067
D-二聚体 [mg/L，$M(P_{25},P_{75})$]	2.97(1.49,9.06)	2.76(1.55,7.71)	−1.667	0.095
纤维蛋白原 [g/L，$M(P_{25},P_{75})$]	4.43(3.29,5.58)	4.21(2.94,5.26)	−1.931	0.053

3　讨论

ARDS 的机制包括过度的炎症反应、内皮屏障功能障碍和微血栓形成等[7-8]。ARDS 患者在外部或内部因素的作用下，机体释放大量炎症因子（如 CRP、各类白细胞介素和 TNF-α 等），损伤肺毛细血管内皮细胞，导致中性粒细胞、单核细胞或巨噬细胞在肺组织聚集，并且激活效应 T 细胞和补体系统，进而引发全身炎症反应。同时，微血管中的中性粒细胞、单核细胞或巨噬细胞与血小板相互作用，并促进防御机制的形成，使血小板聚集到组织损伤的部位，形成血小板凝块，随后激活凝血级联反应，导致免疫性微血栓形成。因此，聚焦于 ARDS 发病机制的药物治疗探索是目前危重症领域的重点。

目前，临床上应用他汀类药物治疗 ARDS 有一定的进展，但仍存在争议。有研究[9]表明，在转录水平，他汀类药物可减少 ARDS 患者细胞因子、趋化因子和 C 反应蛋白的合成，表明他汀类药物在 ARDS 治疗上的潜力。一项比较瑞舒伐他汀与安慰剂的研究[10]发现，两者在死亡率和无呼吸机天数方面没有显著差异。而 Calfee 等[11]关于辛伐他汀治疗 ARDS 多中心安慰剂对照随机试验显示，辛伐他汀可提高炎症型 ARDS 患者的 28 d 和 90 d 生存率。本研究则表明使用阿托伐他汀可降低 ARDS 患者的 28 d 死亡率，改善患者的远期预后，这与 Calfee 等[11]的研究一致。Kaplan-Meier 生存曲线的结果也同样支持了这一点。而两组患者的无呼吸机天数、ICU 住院天数和短期预后未见明显差异。阿托伐他汀、辛伐他汀和瑞舒伐他汀在 ARDS 治疗上的效果不同可能与其水溶性及脂溶性相关。瑞舒伐他汀只具有水溶性，对肝脏的选择性更高；阿托伐他汀和辛伐他汀具有脂溶性，更易分布到全身各脏器[12]。而 ARDS 主要发生在肺部，因此阿托伐他汀和辛伐他汀表现出了更好的治疗效果。

他汀类药物降低 ARDS 患者死亡风险的确切机制尚不明确。一项研究[11]表明，接受他汀类药物治疗的患者，全身和肺部炎症以及肺泡Ⅰ型上皮细胞和全身血管内皮损伤指标均显著降低。还有研究[13]表明他汀类药物具有抗血栓的优势，并可通过表观遗传学因素影响内皮细胞的功能[14]。本研究中发现，阿托伐他汀组用药后 PT 和 APTT 延长，表明患者血栓风险降低，这提示阿托伐他汀可能通过改善凝血功能，抑制免疫微血栓的形成来改善 ARDS 患者的预后。而用药后患者炎症指标无明显改善，这可能与 ARDS 患者异质性较高有关。

本研究仍存在一定缺陷：本研究为单中心回顾性队列研究，同时样本量偏少，还需要大样本前瞻性研究来证实。同时，本研究未进行亚组分析，ARDS 患者的异质性影响较大，可能会干扰研究结果。另外，本研究排除了使用阿托伐他汀小于 3 d 的 ARDS 患者，这可能会使部分存活时间小于 3 d 的患者未被纳入研究，使纳入的 ARDS 患者整体死亡率偏低，存在选择偏倚。

综上所述，本研究表明 ARDS 患者使用阿托伐他汀可改善凝血功能，并能降低其死亡率，提示阿托伐他汀可改善 ARDS 患者的临床结局，可作为 ARDS 患者的一种治疗选择。

参考文献

[1] Matthay M A, Arabi Y, Arroliga A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47.

[2] Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome?[J]. Respir Care, 2011, 56(10): 1539-1545.

[3] Bellani G, Laffey J G, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.

[4] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637.

[5] Schenk P, Spiel A O, Hüttinger F, et al. Can simvastatin reduce COPD exacerbations? A randomised double-blind controlled study[J]. Eur Respir J, 2021, 58(1): 2001798.

[6] Tong F, Dong B, Chai R K, et al. Simvastatin nanoparticles attenuated intestinal ischemia/reperfusion injury by downregulating BMP4/COX-2 pathway in rats [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 2477-2488.

[7] Chen W J, Pan J Y. Anatomical and pathological observation and analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis is the main cause of death[J]. Biol Proced Online, 2021, 23(1): 4.

[8] Prével R, Dupont A, Labrouche-Colomer S, et al. Plasma markers of neutrophil extracellular trap are linked to survival but not to pulmonary embolism in COVID-19-related ARDS patients[J]. Front Immunol, 2022, 13: 851497.

[9] Manitsopoulos N, Orfanos S E, Kotanidou A, et al. Inhibition of HMGCoA reductase by simvastatin protects mice from injurious mechanical ventilation[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 24.

[10] National Heart L, Truwit J D, Bernard G R, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2191-2200.

[11] Calfee C S, Delucchi K L, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: Secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(9): 691-698.

[12] Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins[J]. Pharmacol Ther, 1999, 84(3): 413-428.

[13] Glynn R J, Danielson E, Fonseca F A H, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2009, 360(18): 1851-1861.

[14] Liu C, Shen M C, Tan W L W, et al. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(5): 467-485.

(2024-07-10收稿)
编辑 张 峻

(上接第186页)

[13] 郑兴昊, 沈锋, 李想, 等. 持续低剂量肝素和低分子肝素抗凝治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的荟萃分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(12): 1479-1486.
Zheng X H, Shen F, Li X, et al. Meta-analysis of the impact of continuous anticoagulation therapy with low-dose heparin or low molecular weight heparin on the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(12): 1479-1486.

[14] Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: The endothelial glycocalyx[J]. Transl Res, 2022, 247: 158-167.

[15] Uchimido R, Schmidt E P, Shapiro N I. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 16.

[16] Dauth A, Bręborowicz A, Ruan Y, et al. Sulodexide prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress in porcine retinal arterioles[J]. Antioxidants, 2023, 12(2): 388.

[17] Taenaka H, Matthay M A. Mechanisms of impaired alveolar fluid clearance[J]. Anat Rec, 2023: 10.1002/ar.25166.

[18] 蒋湘粤, 冯芮华, 刘江萍, 等. 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征患者临床疗效影响的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(12): 1472-1478.
Jiang X Y, Feng R H, Liu J P, et al. Meta-analysis of the curative effect of low molecular weight heparin on acute respiratory distress syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(12): 1472-1478.

[19] 陈霞, 谭兵. 低分子肝素致不良反应69例文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1898-1900.
Chen X, Tan B. Literature analysis of 69 ADR cases induced by low molecular weight heparin[J]. China Pharm, 2013, 24(20): 1898-1900.

(2024-07-11收稿)
编辑 袁 靓