

他汀类药物在慢性阻塞性肺疾病中的应用

门 凯, 张彩莲*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月31日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续存在的呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的常见疾病。慢阻肺患者存在肺部和全身性的炎症。他汀类药物是降低血清胆固醇水平的常用药, 目前已证实其除降脂效应以外, 还有抗炎、抗氧化应激等多效性。目前已有大量临床研究探讨他汀类药物在慢性阻塞性肺疾病中的有益作用, 以及他汀类在一些小鼠的动物实验中观察到了对香烟刺激所引起的肺气肿的改善。本文将对他汀类药物在慢阻肺及相关疾病中的有益影响作一综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 他汀, 抗炎

Application of Statins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kai Men, Cailian Zhang*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 31st, 2021

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common preventable and therapeutic disease characterized by persistent respiratory symptoms and limited airflow. Patients with COPD have both lung and systemic inflammation. Statins are common drugs to reduce serum cholesterol levels, and it has been confirmed that in addition to the lipid reduction effect, they are also anti-inflammatory and anti-oxidative stress. A number of clinical studies have explored the benefi-

*通讯作者。

cial role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and the improvement in emphysema caused by cigarette stimulation observed in animal experiments in some mice. This paper reviews the beneficial effects of statins in COPD and related diseases.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Statins, Anti-Inflammatory

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的,可以预防和可以治疗的呼吸系统疾病,慢阻肺患者存在肺部和全身性的炎症[1]。根据2018年流行病学调查显示,我国40岁以上患病率达到13.7%,估算我国慢阻肺患者数高达1亿[2],提示我国慢阻肺患病形势相当严峻。他汀类药物是调脂稳斑的常用药,研究表明他汀类药物通过抑制鸟苷三磷酸酶和核因子- κ B介导的炎症和基质重塑途径的激活而对慢阻肺具有抗炎作用[3],因此,他汀类药物作为COPD辅助疗法具有一定的潜力。越来越多的研究关注了他汀类药物在慢阻肺及其并发症中的应用[4],这为探究慢阻肺治疗的长路中提供一种新的思路,并可能发展成新的有效的治疗方法。

2. 他汀类药物在慢阻肺中的抗炎作用

2.1. 慢阻肺中的炎症机制

Gan等在一项关于慢阻肺与全身炎症的系统评价中发现,炎症机制在慢阻肺的发病过程中起着重要的作用,慢阻肺患者体内某些炎症标记物的水平升高,包括白介素6(IL-6)和C反应蛋白(CRP),这表明存在持续性全身性炎症;且发现肺功能降低与全身炎症标志物水平升高有关,这可能对稳定期COPD患者具有重要的病理生理和治疗意义[1]。而且疾病的严重程度已被证明与潜在的炎症有关[5],肺部和全身炎症被认为是症状,病情加重和死亡率的关键[3]。大量的研究支持中性粒细胞在这些炎症过程中的核心作用,气道中性粒细胞增多是COPD的特征,包括以肺气肿为主,慢性支气管炎和细菌定植的患者,频繁加重的患者等[6]。研究发现,中性粒细胞释放的蛋白酶与肺气肿的发展有关[7],破坏细胞外基质[8],并与粘液分泌过多有关[9]。

2.2. 他汀类在慢阻肺疾病中的抗炎作用

Young等的一项系统评价结果[3]表明他汀可抑制细胞因子的产生(肿瘤坏死因子- α ,白介素(IL)-6和IL-8)和中性粒细胞浸润到肺中;抑制肺中的纤维化活性;抗氧化和抗炎作用(IL-6介导);减少对肺部感染的炎症反应;可抑制上皮-间质转化的发展(或逆转)。另有研究显示局部辛伐他汀作用于肺部对减少慢阻肺患者粘液有显著影响[10]。

在特发性肺动脉高压患者中,他汀类药物抑制血小板衍生的生长因子信号并减少血小板血栓形成[11]。

他汀类药物通过抑制限速酶HMG CoA还原酶来阻止L-甲羟戊酸的合成,这防止了甲羟戊酸途径的下游中间体的形成[12],如Rho, Rac和Ras。Rho在气道重塑和高反应性中起着至关重要的作用[13],

Ras 蛋白在平滑肌增生和肥大中也起着重要作用[14]。氧化应激和金属蛋白酶(MMP)激活诱导肺气肿[15], MMPs 参与了气道重塑, 他汀类药物已显示可减少金属蛋白酶, 特别是 MMP-9 的表达[16], 因此可减轻上皮下纤维化和基底膜增厚。他汀类药物可以通过抑制 Rho/Rho 激酶而增加 eNOS 的水平, 因为 Rho 抑制了内皮一氧化氮(NO)的产生, 从而导致内皮一氧化氮合酶(eNOS)的大量增加[17], eNOS 衍生的 NO 已被证明可通过抑制 NF- κ B 的表达来抑制气道炎症, 然后减轻 iNOS 的表达和炎性细胞因子的释放[12]。

表皮生长因子受体[18] (epidermal growth factor receptor, EGFR)是癌细胞生长的关键介质, EGFR 的激活引起酪氨酸残基的磷酸化, 激活多种信号通路, 包括 RAS/RAF/MEK/ERK 激酶通路, 从而导致癌细胞的增殖, 他汀类药物[19]可以抑制 EGFR 蛋白的表达、降低甲羟戊酸及其下游产物下调 RAS/RAF/MEK/ERK 途径的信号级联反应, 从而使细胞增殖减少和凋亡增加, 可能控制肿瘤的发生, 生长和转移。

Liou 等在小鼠的动物研究中[20]有力地说明了他汀类药物的治疗通过减少趋化因子分子的产生以及减少肺组织中 ICAM-1 基因的表达来减少嗜酸性粒细胞向发炎组织的迁移。此外, 已显示他汀类药物可减少发炎的气道组织中 IL-6 的产生, 从而减少纤维化对肺的损害。Mroz 等在一项前瞻性研究中表明[21], 对 COPD 患者进行阿托伐他汀治疗可显著减少肺活检中痰中的中性粒细胞计数 34%和 CD45+细胞计数 57% (P = 0.008)。

3. 他汀类药物在慢阻肺中的应用

3.1. 他汀类药物可降低慢阻肺患者恶化风险

Lu 等的一项常规荟萃分析显示[22], 使用他汀类药物可降低 COPD 患者全因死亡率, 心脏病相关死亡率和 COPD 急性加重(AECOPD)的风险, RR (95%CI)分别为 0.72 (0.63, 0.84), 0.72 (0.53, 0.98)和 0.84 (0.79, 0.89)。使用他汀类药物可减少炎症介质, 包括 CRP、IL-6、IL-8 和 TNF- α 。并且比较了不同他汀类药物的效果, 氟伐他汀(97.7%), 阿托伐他汀(68.0%)和瑞舒伐他汀(49.3%)在降低 COPD 患者的 CRP 方面具有比其他他汀更高的累积概率。氟伐他汀(76.0%)和阿托伐他汀(75.4%)在降低 COPD 患者 PH 方面的累积概率高于其他沙汀。在芦永斌等的一项纳入 1925 例患者的 meta 分析中[23], 其亚组分析显示他汀类药物可降低 CRP、IL-6、TNF- α 和 IL-8 等炎症因子水平, 其 SMD (95% CI)分别为 1.04 (-1.38, -0.71)、-0.70 (-1.04, -0.36)、1.28 (-1.76, -0.80)和-0.96 (-1.13, -0.79), 也可以改善患者的 FEV1%、FEV1/FVC%和 6WMD 等肺功能指标, 其 SMD (95% CI)分别为 0.52 (0.19, 0.86)、0.41 (0.16, 0.70)和 0.57 (0.38, 0.76)。进一步亚组分析结果显示, 阿托伐他汀对降低 CRP、IL-6 等炎症因子, 增强 FEV1%、FEV1/FVC%等肺功能均有效, 且效果更佳, 其 SMD (95% CI)分别为 1.61 (-2.35, -0.86)、-0.98 (-1.29, -0.66)、0.82 (0.55, 1.08)和 0.82 (0.46, 1.18), 更值得推荐于临床。Yıldızeli 等对 COPD 患者的 1 年回顾性评估显示[24], 他汀类药物使用者的急性加重频率、非计划医院给药和因急性加重而引起的抗生素治疗的频率显著低于非他汀类药物使用者。

3.2. 他汀类药物可能在 COPD 患者肺动脉高压有益

Chen 等[25]进行了一项纳入 8577 名 COPD 合并 PH 患者的回顾性研究, 结果显示他汀类药物可有效改善 COPD 合并 PH 的死亡率, 他汀类药物使用者的五年累计死亡率为 10.94%, 非他汀类药物的五年累计死亡率为 15.84%。即他汀类药物使用者组的 PH 患者死亡率低于非使用者组(每 100 人年 3.87 vs. 5.55, $p < 0.001$)。在 Cox 比例风险模型分析中调整风险因素后, 结果保持显著较低的 PH 死亡风险。并且该研究观察到了剂量依赖性和时间依赖性效应。在另一项他汀对慢阻肺肺动脉高压作用的回顾性研究中[11]显示, 在五年的研究观察期内, 他汀类药物使用者组的 PH 发生率低于非使用者组(每 1000 人年 1.43 vs. 1.97; $P < 0.001$)。他汀类药物使用者的 PH 风险比非使用者低 22%。并且在亚组分析中发现, 每天服用较高剂量

并持续更长的时间显示出更显著的降低了 PH 的风险。但是, 这些研究中并没有确定不同种类他汀类药物之间的保护作用, 这需要涉及不同他汀类药物和准确的他汀类药物暴露控制的进一步随机对照试验。何芳等的另一项 meta 分析亚组分析显示[26], 他汀类药物能改善 COPD 合并 PH 的肺动脉压[SMD = -0.98, 95% CI (-1.20, -0.75), P < 0.001]。进一步亚组分析显示, 阿托伐他汀, 氟伐他汀和辛伐他汀均能将低肺动脉压[阿托伐他汀: SMD = -0.87, 95% CI (-1.24, -0.51), P < 0.001; 氟伐他汀: SMD = -0.84, 95% CI (-1.33, -0.35), P = 0.001; 辛伐他汀: SMD = -1.16, 95% CI (-1.49, -0.83), P < 0.001], 且辛伐他汀降低肺动脉压的效果更明显。

3.3. 他汀类药物可能降低 COPD 患者肺癌发生风险

在 Raymakers 等的一项涉及有 39,879 名 COPD 患者的研究中[27], 其分析结果表明, 在 COPD 患者中使用他汀类药物可以降低患肺癌的风险, 在亚组分析中, 在所有暴露指标以及 NSCLC 中, 他汀类药物暴露与 65 岁或 65 岁以上患者的肺癌风险降低显著相关。但在 SCLC 的结果显示没有统计学意义, 可能是由于观察到的 SCLC 病例数较少。Liu 在另一项基于人群的研究中[28], 结果表明, 使用瑞舒伐他汀, 辛伐他汀, 阿托伐他汀和普伐他汀的患者的肺癌风险显著低于非他汀类药物的患者(aHRs 分别为 0.41、0.44、0.52 和 0.58)。他汀类药物剂量依赖性地对 COPD 患者的肺癌发挥显著的化学预防作用。瑞舒伐他汀显示出最高的化学预防潜力, 其次是辛伐他汀和阿托伐他汀。并且他们认为仍需要更多的随机研究来验证这些发现。

3.4. 他汀类药物可降低高脂血症患者 COPD 发生风险

Lei 等在一项随访期为 6 年的回顾性队列研究中[29], 旨在评估他汀类药物和贝特类药物对高脂血症患者 COPD 风险的影响。其结果显示, 与没有高脂血症的患者相比, 高脂血症患者的 COPD 风险增加。接受他汀类药物和贝特类药物治疗的高脂血症患者在 6 年内发生 COPD 的风险显著降低, 此外, 观察到他汀类药物和贝特类药物对 COPD 的发生风险具有剂量相关效应。

3.5. 他汀类药物可能对 COPD 患者骨质疏松有益

他汀类药物的使用可能会对他汀类药物治疗的 COPD 患者的 NOF (新发骨质疏松性骨折)产生一些有益的影响。Lin [30]等在另一项研究显示在 10 年随访期间, 从 170,533 名高脂血症患者中共确定了 44,405 名 NOF 患者; 与辛伐他汀使用者相比, 服用阿托伐他汀或瑞舒伐他汀的患者发生 NOF 的风险较低。其他他汀类药物如普伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和匹伐他汀与 NOF 无关。该研究还强调, 他汀类药物对降低 NOF 风险具有剂量反应效应。但他们认为这还需要进一步研究这些他汀类药物和 NOF 之间的机制。宋琪等[31]研究了阿托伐他汀钙在绝经期慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并骨质疏松症(OP)患者临床治疗中的应用价值, 研究发现, 研究组患者治疗 6 个月时, 血清 BGP、股骨 BMD、血清 h-CT 等骨代谢指标改善效果均明显优于对照组受试者, 证实在对症治疗基础上联合阿托伐他汀钙能进一步改善机体骨代谢状态, 在加快骨形成速度、增强骨骼强度等方面有利, 但骨代谢的影响的机制尚未明了, 仍需进一步研究探索。

4. 总结与展望

综上所述, 在诸多观察性研究之中, 他汀类药物在慢阻肺患者病程中能够为患者带来好处, 这值得我们继续进行下一步的研究; 在临床观察中我们可以发现他汀类对慢阻肺病人带来的益处有时间和剂量依赖性, 不同的他汀类药物亦有不同的疗效, 因此我们需要更多的前瞻性的研究来验证并探究这些问题; Tulbah 等[4]讨论了阿托伐他汀吸入治疗的可能性, 将阿托伐他汀直接吸入肺部给药, 这将提供高局部肺

部浓度和全身作用, 减少全身副作用, 与口服他汀类药物相比避免首过代谢, 同时提高其生物利用度; 慢阻肺患者的存在持续的炎症, 我们需要这样的抗炎药物, 减轻慢阻肺患者的炎症, 减缓慢阻肺患者肺功能的持续下降; 因此, 我们需要有一系列体内和体外研究观察他汀类的保护作用以及他汀类药物如何影响慢阻肺的炎症过程, 以及探究可能更具疗效的他汀类药物的吸入制剂, 这也许可以为慢阻肺及相关疾病的治疗增加一种更好的方法。

参考文献

- [1] Gan, W.Q., Man, S.F., Senthilselvan, A. and Sin, D.D. (2004) Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Thorax*, **59**, 574-580. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., et al. (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] Young, R.P., Hopkins, R. and Eaton, T.E. (2009) Pharmacological Actions of Statins: Potential Utility in COPD. *European Respiratory Review*, **18**, 222-232. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005309>
- [4] Tulbah, A.S. (2020) The Potential of Atorvastatin for Chronic Lung Diseases Therapy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **28**, 1353-1363. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.025>
- [5] Vanfleteren, L.E., Spruit, M.A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V.P., Bruijnzeel, P.L., Rutten, E.P., Opt Roodt, J., Wouters, E.F. and Franssen, F.M. (2013) Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 728-735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
- [6] Stockley, R.A. (2002) Neutrophils and the Pathogenesis of COPD. *Chest*, **121**, 151S-155S. https://doi.org/10.1378/chest.121.5_suppl.151S
- [7] Damiano, V.V., Tsang, A., Kucich, U., Abrams, W.R., Rosenbloom, J., Kimbel, P., Fallahnejad, M. and Weinbaum, G. (1986) Immunolocalization of Elastase in Human Emphysematous Lungs. *Journal of Clinical Investigation*, **78**, 482-493. <https://doi.org/10.1172/JCI112600>
- [8] Korkmaz, B., Moreau, T. and Gauthier, F. (2008) Neutrophil Elastase, Proteinase 3 and Cathepsin G: Physicochemical Properties, Activity and Physiopathological Functions. *Biochimie*, **90**, 227-242. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.10.009>
- [9] Holler, J.G., Henriksen, D.P., Mikkelsen, S., Rasmussen, L.M., Pedersen, C. and Lassen, A.T. (2017) Erratum to: Shock in the Emergency Department; a 12 Year Population Based Cohort Study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **25**, 103. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0429-2>
- [10] Marin, L., Traini, D., Bebawy, M., Colombo, P., Buttini, F., Haghi, M., Ong, H.X. and Young, P. (2013) Multiple Dosing of Simvastatin Inhibits Airway Mucus Production of Epithelial Cells: Implications in the Treatment of Chronic Obstructive Airway Pathologies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **84**, 566-572. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.021>
- [11] Wu, W.T. and Chen, C.Y. (2020) Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 3104. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59828-0>
- [12] Bhattacharjee, D., Chogtu, B. and Magazine, R. (2015) Statins in Asthma: Potential Beneficial Effects and Limitations. *Pulmonary Medicine*, **2015**, Article ID: 835204. <https://doi.org/10.1155/2015/835204>
- [13] Pfitzer, G. (2001) Invited Review: Regulation of Myosin Phosphorylation in Smooth Muscle. *Journal of Applied Physiology* (1985), **91**, 497-503. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.1.497>
- [14] Page, K., Li, J. and Hershenson, M.B. (1999) Platelet-Derived Growth Factor Stimulation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Cyclin D1 Promoter Activity in Cultured Airway Smooth-Muscle Cells: Role of Ras. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **20**, 1294-1302. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.6.3597>
- [15] Pinho-Ribeiro, V., Melo, A.C., Kennedy-Feitosa, E., Graca-Reis, A., Barroso, M.V., Cattani-Cavaliere, I., Carvalho, G.M.C., Zin, W.A., Porto, L.C., Gitirana, L.B., Lanzetti, M. and Valença, S.S. (2017) Atorvastatin and Simvastatin Promoted Mouse Lung Repair after Cigarette Smoke-Induced Emphysema. *Inflammation*, **40**, 965-979. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0541-5>
- [16] Turner, N.A., O'Regan, D.J., Ball, S.G. and Porter, K.E. (2005) Simvastatin Inhibits MMP-9 Secretion from Human Saphenous Vein Smooth Muscle Cells by Inhibiting the RhoA/ROCK Pathway and Reducing MMP-9 mRNA Levels.

- FASEB Journal*, **19**, 804-806. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2852fje>
- [17] Wolfrum, S., Jensen, K.S. and Liao, J.K. (2003) Endothelium-Dependent Effects of Statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 729-736. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000063385.12476.A7>
- [18] 董书勤, 闵黎, 沈梦媛, 黄韵旋, 王颖. 他汀类药物在肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2020, 18(6): 114-117.
- [19] Pelaia, G., Gallelli, L., Renda, T., Fratto, D., Falcone, D., Caraglia, M., Busceti, M.T., Terracciano, R., Vatrella, A., Maselli, R. and Savino, R. (2012) Effects of Statins and Farnesyl Transferase Inhibitors on ERK Phosphorylation, Apoptosis and Cell Viability in Non-Small Lung Cancer Cells. *Cell Proliferation*, **45**, 557-565. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000063385.12476.A7>
- [20] Liou, C.J., Cheng, P.Y., Huang, W.C., Chan, C.C., Chen, M.C., Kuo, M.L. and Shen, J.J. (2014) Oral Lovastatin Attenuates Airway Inflammation and Mucus Secretion in Ovalbumin-Induced Murine Model of Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **6**, 548-557. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.6.548>
- [21] Mroz, R.M., Lisowski, P., Tycinska, A., Bierla, J., Trzeciak, P.Z., Minarowski, L., Milewski, R., Lisowska, A., Boros, P., Sobkowicz, B., Duszewska, A.M., Chyczewska, E., Musial, W.J. and MacNee, W. (2015) Anti-Inflammatory Effects of Atorvastatin Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Controlled Pilot Study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **66**, 111-128.
- [22] Lu, Y., Chang, R., Yao, J., Xu, X., Teng, Y. and Cheng, N. (2019) Effectiveness of Long-Term Using Statins in COPD—A Network Meta-Analysis. *Respiratory Research*, **20**, 17. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.6.548>
- [23] 芦永斌, 常锐霞, 姚佳, 滕永军, 徐信妮, 白亚娜. 长期使用不同他汀类药物治疗 COPD 患者的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 846-854.
- [24] Yıldızeli, Ş.O., Balcan, B., Eryüksel, E., Ceyhan, B.B., Karakurt, S. and Çelikel, T. (2017) Influence of Statin Therapy on Exacerbation Frequency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*, **18**, 29-32. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2017.16051>
- [25] Chen, C.Y., Wu, W.T., Wang, Y.L. and Liao, K.M. (2021) Statins for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 613761. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613761>
- [26] 何芳, 刘美成, 秦勤. 长期使用他汀类药物降低 COPD 患者死亡风险及肺动脉压的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(12): 785-792.
- [27] Raymakers, A., Sin, D.D., Sadatsafavi, M., FitzGerald, J.M., Marra, C.A. and Lynd, L.D. (2020) Statin Use and Lung Cancer Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Population-Based Cohort Study. *Respiratory Research*, **21**, 118. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01344-w>
- [28] Liu, J.C., Yang, T.Y., Hsu, Y.P., Hao, W.R., Kao, P.F., Sung, L.C., Chen, C.C. and Wu, S.Y. (2016) Statins Dose-Dependently Exert a Chemopreventive Effect against Lung Cancer in COPD Patients: A Population-Based Cohort Study. *Oncotarget*, **7**, 59618-59629. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11162>
- [29] Lei, Y.F., Lin, H.C., Lin, H.L., Uang, Y.S., Cheng, H.W. and Wang, L.H. (2020) Association between Use of Antihyperlipidemic Agents and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Hyperlipidemia: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2573-2581. <https://doi.org/10.2147/COPD.S267017>
- [30] Lin, T.K., Liou, Y.S., Lin, C.H., Chou, P. and Jong, G.P. (2018) High-Potency Statins But Not All Statins Decrease the Risk of New-Onset Osteoporotic Fractures: A Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Clinical Epidemiology*, **10**, 159-165. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S145311>
- [31] 宋琪, 张一梅. 阿托伐他汀钙对绝经期 COPD 合并骨质疏松症患者炎症因子及相关激素水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(1): 61-64.