

· 论著 ·

阿托伐他汀对大鼠胰岛功能影响的量效和时效关系

王颖 常宝成 单春艳 郑妙艳 杨菊红 陈莉明 李鹤超

【摘要】 目的 观察阿托伐他汀对 Wistar 大鼠胰岛功能及糖耐量的影响,研究其效应与剂量、时间的相关性。**方法** 将 60 只 8 周龄正常 Wistar 大鼠采用随机数字表法分为正常对照组(生理盐水 2 ml/d, $n=10$)、低剂量阿托伐他汀组(阿托伐他汀 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$)、中剂量阿托伐他汀组(阿托伐他汀 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$)和高剂量阿托伐他汀组(阿托伐他汀 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=30$)。于干预第 0、4、8 周分别行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),测定血糖、血清胰岛素,计算稳态模型评估- β 细胞功能指数(HOMA- β)、第一时相胰岛素分泌指数($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素曲线下面积(AUC_i)、葡萄糖曲线下面积(AUC_g)和处置指数。然后将高剂量阿托伐他汀组部分大鼠采用随机数字表法分为两组,继续给药组仍给予高剂量阿托伐他汀灌胃,洗脱组改为生理盐水灌胃,4 周后再次行 OGTT 检测。并取血行甘油三酯、总胆固醇检测。**结果** 干预 8 周后高剂量阿托伐他汀组 OGTT 0、15、30、60、120 min 的胰岛素水平及 HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、 AUC_g 、HOMA-IR 均低于正常对照组($F=4.168 \sim 306.493$, P 均 <0.05);干预 4 周时各组及干预 8 周时中、低剂量阿托伐他汀组均未见相似效应(P 均 >0.05)。经 4 周药物洗脱期后,洗脱组的 OGTT 0、15、30、60、120 min 胰岛素水平($F=4.64 \sim 15.58$, P 均 <0.05)及上述指标均高于继续给药组($t=29.044, 4.433, 4.429, 2.964$, P 均 <0.05)。但各剂量阿托伐他汀组间血糖和处置指数均未见明显影响(P 均 >0.05)。HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 随阿托伐他汀剂量的增加和时间的延长,均逐渐降低,具有剂量及时间依赖关系($F=213.970, 63.839, 18.222$, P 均 <0.01)。HOMA-IR、 AUC_g 随阿托伐他汀剂量的增加逐渐降低,随着时间的延长逐渐升高,也呈剂量及时间依赖关系($F=214.437$, $P<0.01$; $F=9.33$, $P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀可抑制大鼠胰岛 β 细胞胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性,并与给药剂量和时间有关,但对血糖影响不明显。

【关键词】 阿托伐他汀;胰岛素敏感性;胰岛功能;大鼠

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373864);天津市自然科学基金资助项目(10JCYBJC13200);天津市卫生局科技基金资助项目(2010KZ88);天津医科大学科学基金项目(2015KYZM03)

Dose-effects and time-effects of atorvastatin on islet function of rats Wang Ying*, Chang Baocheng, Shan Chunyan, Zheng Miaoyan, Yang Juhong, Chen Liming, Li Hechao. * Department of Diabetic Nephropathy, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, The Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Li Hechao, Email: hechao_li@126.com

【Abstract】 Objective To study the effects of atorvastatin on islet function and glucose tolerance, investigate the dose-effects and time-effects of atorvastatin in Wistar rats. **Methods** Sixty eight-week-old healthy Wistar rats were divided into normal control group (physiological saline 2 ml/d, $n=10$), low-dose atorvastatin group (atorvastatin $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$), middle-dose atorvastatin group (atorvastatin $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$) and high-dose atorvastatin group (atorvastatin $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=30$) by ran-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.04.002

作者单位:天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病科,内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者:李鹤超, Email: hechao_li@126.com

dom number table method. An oral glucose tolerance test (OGTT) was carried out at 0, 4th, 8th week, and the levels of blood glucose and serum insulin were measured. Homeostasis model assessment- β function (HOMA- β), first-phase insulin secretion ($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), area under the curve of blood insulin (AUC_i), area under the curve of blood glucose (AUC_g) and simple glucose disposition index (DI) were calculated. Some rats in high-dose atorvastatin group were further divided into atorvastatin-continued administration group (fed with high dose atorvastatin) and atorvastatin-elution group (fed with saline) by random number table method. OGTT was carried out in these two groups after 4 weeks. The serum were collected to measure triglyceride and total cholesterol. **Results** After 8 weeks of intervention, compared with normal control group, the level of serum insulin at any time point (0, 15, 30, 60, 120 min) during OGTT, $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$, AUC_i , AUC_g , HOMA-IR were decreased in high-dose atorvastatin group ($F=4.168-306.493$, all $P<0.05$). No similar effects were observed after 4 weeks of intervention in any atorvastatin group, or after 8 weeks in the middle-dose or low-dose atorvastatin group (all $P>0.05$). After 4 weeks atorvastatin elution, compared with atorvastatin-continued administration group, the level of serum insulin at any time point (0, 15, 30, 60, 120 min) during OGTT were higher in atorvastatin-elution group ($F=4.64-15.58$, all $P<0.05$), and other index mentioned above were higher in atorvastatin-elution group too ($t=29.044, 4.433, 4.429, 2.964$ respectively, all $P<0.05$). But atorvastatin at any dose group showed no obvious difference in blood glucose level and DI (all $P>0.05$). HOMA- β , $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ and AUC_i decreased gradually with the increase of atorvastatin dose and the prolongation of the experimental time, and had a dose- and time-dependent manner ($F=213.970, 63.839, 18.222$, all $P<0.01$). HOMA-IR and AUC_g decreased gradually with the increase of atorvastatin dose, and increased gradually with the prolongation of the experimental time, also in a dose- and time-dependent manner ($F=214.437, P<0.01; F=9.33, P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin inhibits insulin secretion and increases insulin sensitivity in dose and time-response manner, without obvious effects on blood glucose.

【Key words】 Atorvastatin; Insulin sensitivity; Islet function; Rat

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81373864); Natural Science Foundation of Tianjin (10JCYBJC13200); Science and Technology Foundation of Municipal Health Bureau, Tianjin (2010KZ88); Science Foundation of Tianjin Medical University (2015KYZM03)

对于心、脑血管疾病的防治, 不仅强调早期干预, 而且强调针对血脂、血糖等多种危险因素综合干预。目前, 他汀类药物已成为抗动脉粥样硬化的基石, 并且 2017 年美国糖尿病协会发布的最新糖尿病诊疗指南中指出, 对于合并有动脉粥样硬化性心血管疾病危险因素的患者, 建议在生活方式干预的同时均给予中、高等强度的他汀类药物治疗^[1]。但已有多项临床研究表明, 他汀类药物可增加新发糖尿病风险^[2-4]。因此, 在他汀类药物使用剂量不断增加的情况下, 深入探讨其增加新发糖尿病的机制具有重要的临床意义。既往细胞实验表明, 他汀类药物可能通过抑制胰岛 β 细胞内 ATP 生成和 Ca^{2+} 内流而抑制其胰岛素分泌功能, 也可通过抑制胰岛素信号通路中的 Ras 复合体途径而抑制其合成功能^[5-6]。本实验拟进一步评价他汀类药物对胰岛功能、胰岛素抵抗及糖代谢的影响及量效、时效关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60 只 8 周龄正常 Wistar 雄性大鼠 (批号 11401300053569) [许可证号: SCXK(京)2014-

0002], 体重 250 ~ 300 g, 由中国医学科学院放射研究所提供, 并在该研究所 SPF 级动物饲养房单笼、普通饲料饲养, 自由进食、饮水。

1.2 研究方法 实验分组: 按照随机数字表法将实验大鼠分为正常对照组 (生理盐水 2 ml/d, $n=10$)、低剂量阿托伐他汀组 (阿托伐他汀 5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, $n=10$)、中剂量阿托伐他汀组 (阿托伐他汀 25 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, $n=10$)、高剂量阿托伐他汀组 (阿托伐他汀 50 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, $n=30$); 均每日灌胃给药 1 次, 连续 8 周。第 8 周时处死正常对照组、低剂量阿托伐他汀组、中剂量阿托伐他汀组和高剂量阿托伐他汀组大鼠各 10 只。

药物洗脱实验: 将高剂量阿托伐他汀组剩余 20 只大鼠采用随机数字表法分为两组, 即继续给药组 (阿托伐他汀 50 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)、洗脱组 (生理盐水 2 ml/d), 均每日灌胃给药 1 次, 继续灌胃 4 周, 至第 12 周时处死全部大鼠。

标本采集: 干预第 0、4、8、12 周分别行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)。实验前大鼠禁食 15 h, 不禁

水,以内毗取血法每点采血0.5 ml。首先空腹采集血样;然后给予 25% 葡萄糖溶液 2 g/kg灌胃,并于糖负荷后第 15、30、60、120 分钟,采集血样。处死大鼠前,常规采血2 ml,分离血清100 μ l。

指标测定:采用拜安易[®]血糖仪测定血糖,计算葡萄糖曲线下面积(AUC_g)。采用¹²⁵I-胰岛素放射免疫分析药盒测定血清胰岛素水平,计算稳态模型评估- β 细胞功能指数($HOMA-\beta$)、第一时相胰岛素分泌指数($\Delta I_{30}/\Delta C_{30}$)、胰岛素曲线下面积(AUC_i)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数($HOMA-IR$)及处置指数等指标。 $HOMA-\beta$ 、 $\Delta I_{30}/\Delta C_{30}$ 、 AUC_i 作为评价机体胰岛 β 细胞分泌功能的指标, AUC_g 和处置指数作为评价机体糖代谢的指标。采用 AMS18 全自动生化分析仪测定血清甘油三酯和总胆固醇。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。对数据进行正态性检验,不符合正态分布的数据通过对数变换转变为正态性资料。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较用单因素方差分析,重复测量的资料使用重复测量方差分析,均数间两两比较采用 *Student-Newman-Keuls* 法进行

检验,两组间均数比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般观察指标 对正常对照组、低剂量阿托伐他汀组、中剂量阿托伐他汀组、高剂量阿托伐他汀组干预不同时期的血脂水平进行比较,发现干预第 4、8 周时,不同剂量阿托伐他汀组血清总胆固醇和甘油三酯含量均较正常对照组降低(P 均 < 0.05),但不同剂量阿托伐他汀组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、2。

2.2 各组 OGTT 结果比较 不同剂量和干预时间的阿托伐他汀组及正常对照组比较,OGTT 各时间点(0、15、30、60、120 min)血糖差异均未见统计学意义(P 均 > 0.05)。根据 OGTT 各时间点血糖水平计算 AUC_g 、处置指数,干预第 8 周时,与正常对照组相比,高剂量阿托伐他汀组 AUC_g 轻度降低($P < 0.05$),各组间处置指数差异未见统计学意义($P > 0.05$),见表 3、4。各组大鼠的 AUC_g 与阿托伐他汀的剂量、时间之间均存在交互效应($F = 9.33, P < 0.05$),即随着剂量的增加 AUC_g 逐渐降低,随着时间的延长, AUC_g 逐渐升高。

表 1 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组血清总胆固醇水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
正常对照组	10	1.85 \pm 0.05	1.87 \pm 0.06	1.99 \pm 0.05 ^b	20.889	0.000
低剂量阿托伐他汀组	10	1.84 \pm 0.06	1.81 \pm 0.05 ^a	1.70 \pm 0.05 ^{ab}	19.020	0.000
中剂量阿托伐他汀组	10	1.86 \pm 0.05	1.80 \pm 0.04 ^{ab}	1.70 \pm 0.03 ^{ab}	582.618	0.000
高剂量阿托伐他汀组	30	1.85 \pm 0.07	1.78 \pm 0.05 ^{ab}	1.65 \pm 0.06 ^{ab}	155.017	0.000
<i>F</i> 值		0.218	7.649	101.895		
<i>P</i> 值		0.884	0.000	0.000		

注:与同期正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与同组第 0 周相比,^b $P < 0.05$

表 2 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组大鼠血清甘油三酯水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
正常对照组	10	0.90 \pm 0.03	0.91 \pm 0.03	0.95 \pm 0.05	5.001	0.051
低剂量阿托伐他汀组	10	0.89 \pm 0.07	0.86 \pm 0.05 ^a	0.78 \pm 0.03 ^{ab}	73.294	0.000
中剂量阿托伐他汀组	10	0.89 \pm 0.04	0.83 \pm 0.04 ^{ab}	0.77 \pm 0.04 ^{ab}	24.096	0.001
高剂量阿托伐他汀组	30	0.92 \pm 0.06	0.82 \pm 0.06 ^{ab}	0.74 \pm 0.05 ^{ab}	76.298	0.000
<i>F</i> 值		1.260	8.151	51.873		
<i>P</i> 值		0.297	0.000	0.000		

注:与同期正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与同组第 0 周相比,^b $P < 0.05$

表 3 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 AUC_g 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
正常对照组	10	18.28 \pm 0.06	18.44 \pm 0.03	18.95 \pm 0.45 ^b	15.936	0.003
低剂量阿托伐他汀组	10	18.33 \pm 0.04	18.43 \pm 0.04	18.64 \pm 0.29 ^b	11.577	0.008
中剂量阿托伐他汀组	10	18.30 \pm 0.03	18.40 \pm 0.03	18.57 \pm 0.04 ^b	188.524	0.000
高剂量阿托伐他汀组	30	18.28 \pm 0.03	18.40 \pm 0.02	18.51 \pm 0.02 ^{ab}	543.421	0.000
<i>F</i> 值		1.324	2.170	9.836		
<i>P</i> 值		0.612	0.213	0.000		

注:与同期正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与同组第 0 周相比,^b $P < 0.05$; AUC_g :葡萄糖曲线下面积

表 4 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 DI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	F 值	P 值
正常对照组	10	1.64 ± 0.03	1.65 ± 0.03	1.64 ± 0.02	0.522	0.492
低剂量阿托伐他汀组	10	1.65 ± 0.02	1.65 ± 0.04	1.66 ± 0.03	0.126	0.882
中剂量阿托伐他汀组	10	1.63 ± 0.04	1.64 ± 0.03	1.65 ± 0.04	0.670	0.436
高剂量阿托伐他汀组	30	1.63 ± 0.03	1.66 ± 0.04	1.63 ± 0.02	1.158	0.082
F 值		0.863	1.783	2.392		
P 值		0.466	0.161	0.078		

注: DI; 处置指数

表 5 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 HOMA-β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	F 值	P 值
正常对照组	10	6.23 ± 0.02	6.13 ± 0.04	6.06 ± 0.02 ^b	501.881	0.000
低剂量阿托伐他汀组	10	6.22 ± 0.01	6.12 ± 0.01	5.69 ± 0.06 ^b	515.835	0.000
中剂量阿托伐他汀组	10	6.20 ± 0.02	6.10 ± 0.02	5.66 ± 0.04 ^b	5 702.579	0.000
高剂量阿托伐他汀组	30	6.20 ± 0.30	6.09 ± 0.03	5.65 ± 0.03 ^{ab}	4 272.263	0.000
F 值		2.092	3.439	306.493		
P 值		0.164	0.082	0.000		

注: 与同期正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与同组第 0 周相比, ^b $P < 0.05$; HOMA-β; 稳态模型评估-β 细胞功能指数表 6 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	F 值	P 值
正常对照组	10	1.87 ± 0.07	1.84 ± 0.06	1.79 ± 0.06 ^b	4.913	0.020
低剂量阿托伐他汀组	10	1.88 ± 0.06	1.86 ± 0.08	1.79 ± 0.07 ^b	4.283	0.030
中剂量阿托伐他汀组	10	1.86 ± 0.07	1.85 ± 0.07	1.76 ± 0.07 ^b	9.148	0.008
高剂量阿托伐他汀组	30	1.85 ± 0.06	1.83 ± 0.08	1.71 ± 0.09 ^{ab}	56.092	0.000
F 值		0.445	0.636	4.168		
P 值		0.722	0.595	0.010		

注: 与同组正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与同期第 0 周相比, ^b $P < 0.05$; $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$: 第一时相胰岛素分泌指数表 7 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 AUC_i 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	F 值	P 值
正常对照组	10	40.63 ± 0.03	40.50 ± 0.04	39.21 ± 0.27 ^b	192.921	0.000
低剂量阿托伐他汀组	10	40.64 ± 0.04	40.60 ± 0.22	38.84 ± 0.22 ^b	282.284	0.000
中剂量阿托伐他汀组	10	40.52 ± 0.06	40.43 ± 0.08	38.73 ± 0.39 ^b	164.887	0.000
高剂量阿托伐他汀组	30	40.52 ± 0.04	40.52 ± 0.04	38.49 ± 0.08 ^{ab}	15 553.260	0.000
F 值		1.765	2.348	26.069		
P 值		0.207	0.108	0.000		

注: 与同期正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与同组第 0 周相比, ^b $P < 0.05$; AUC_i: 胰岛素曲线下面积

2.3 各组胰岛素分泌功能比较 在干预第 4 周时, 各组间 OGTT 各时间点胰岛素水平、HOMA-β、 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 、AUC_i 差异均未见统计学意义 (P 均 > 0.05), 但干预第 8 周时, 与正常对照组相比, 高剂量阿托伐他汀组 OGTT 各时间点胰岛素水平均较正常对照组降低 ($F = 71.54, 22.57, 40.70, 7.22, 4.28, P$ 均 < 0.05), 见图 1, HOMA-β、 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 、AUC_i 均降低 (P 均 < 0.05), 而中、低剂量阿托伐他汀组胰岛素分泌功能的差异无统计学意义, 见表 5~7。各组大鼠的 HOMA-β、 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 、AUC_i 与阿托伐他汀的剂量、时间之间均存在交互效应 ($F = 213.970, 63.839, 18.222, P$ 均 < 0.01), 即随着剂量的增加和时间的延长, HOMA-β、 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 、AUC_i 逐渐降低。

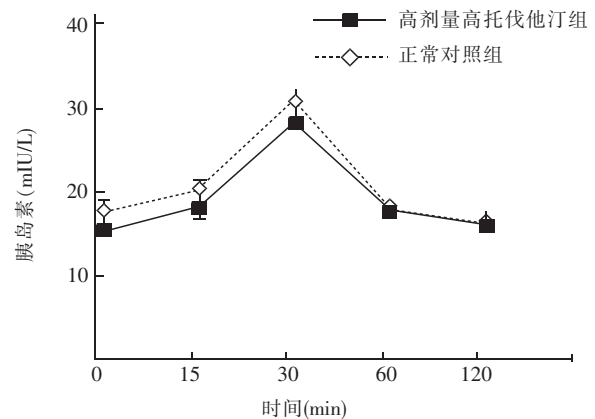
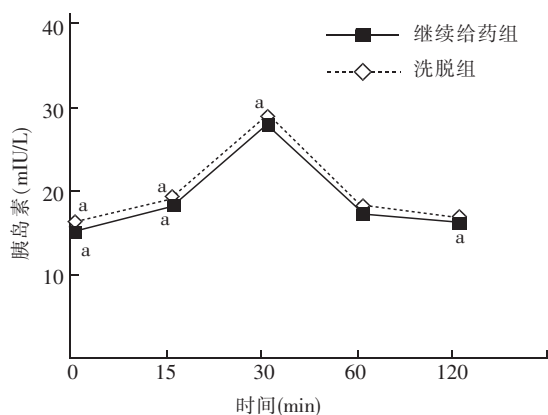
注: 与正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; OGTT: 口服葡萄糖耐量试验

图 1 干预 8 周后高剂量阿托伐他汀组 OGTT 胰岛素分泌曲线

2.4 各组胰岛素抵抗指标的比较 在干预第 4 周

时, 各组间 HOMA-IR 差异未见统计学意义 ($P > 0.05$), 但干预第 8 周时, 与正常对照组相比, 高剂量阿托伐他汀组 HOMA-IR 降低 ($P < 0.05$), 而中、低剂量阿托伐他汀组差异无统计学意义。各组大鼠的 HOMA-IR 与阿托伐他汀的剂量和时间之间均存在交互效应 ($F = 214.437, P < 0.01$), 随剂量的增加, HOMA-IR 逐渐降低, 随时间延长 HOMA-IR 逐渐增加 (表 8)。

2.5 干预第 12 周, 洗脱组与继续给药组相关指标比较 干预第 12 周, 经 4 周药物洗脱处理后, 洗脱组与继续给药组相比, 血清甘油三酯和总胆固醇含量均明显升高 [$(1.98 \pm 0.02 \text{ mmol/L})$ 比 $(1.65 \pm 0.04) \text{ mmol/L}$, $(0.95 \pm 0.02) \text{ mmol/L}$ 比 $(0.72 \pm 0.03) \text{ mmol/L}$, P 均 < 0.05], OGT 各时间点血糖差异未见统计学意义 ($P > 0.05$), 但 OGT 各时间点血清胰岛素水平 ($F = 11.22, 15.58, 4.91, 4.64, 11.20, P$ 均 < 0.05)、 AUC_g 、HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、HOMA-IR 均升高 (P 均 < 0.05), 处置指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 9, 图 2。



注: 与洗脱组相比, $^a P < 0.05$; OGTT: 口服葡萄糖耐量试验

图 2 继续给药组及洗脱组 OGTT 胰岛素分泌曲线

3 讨论

他汀类药物被广泛应用于糖尿病患者脂代谢紊乱和动脉粥样硬化的预防和治疗, 但目前长期应用他汀类药物治疗的安全性尚有争议。临床荟萃研究表明, 大剂量他汀类药物可增加新发糖尿病风险^[2]。新近一项在芬兰 8 749 例男性代谢综合征人群中随访 6 年的 METSIM 前瞻性队列研究表明, 给予不同剂量阿托伐他汀或辛伐他汀干预, 与安慰剂对照组相比, 他汀类药物治疗组的 2 型糖尿病风险提高 46%, 并与剂量呈相关性^[7]。胰岛 β 细胞功能和机体的胰岛素敏感性是血糖调节的两个重要的动态平衡因素。目前就阿托伐他汀对血糖及胰岛功能和胰岛素敏感性影响的研究结果不一致^[8-10]。本研究拟通过不同药物剂量及干预时长, 观察阿托伐他汀对大鼠糖代谢及胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性影响的量效及时效关系。

本实验对象为正常 Wistar 大鼠, 不存在明显的胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗情况, 故灌胃前体重、OGTT 各时间点血糖、血清胰岛素差异均无统计学意义。给予阿托伐他汀干预第 4 周时, 各组血糖、胰岛素水平及反映各项胰岛功能和胰岛素抵抗的指标差异均无统计学意义。第 8 周时, 高剂量阿托伐他汀组 OGTT 各时间点血糖与正常对照组无明显差异, AUC_g 略降低, 处置指数在两组间无明显差异, 提示阿托伐他汀对大鼠糖代谢影响不明显。但第 8 周时, 高剂量阿托伐他汀组 OGTT 各时间点的胰岛素水平、HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、 AUC_g 、HOMA-IR 均低于正常对照组, 并且 HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、 AUC_g 、HOMA-IR 与阿托伐他汀剂量及给药时间均存在交互效应, 提示较高浓度阿托伐他

表 8 正常对照组及不同剂量阿托伐他汀组 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	F 值	P 值
正常对照组	10	1.06 ± 0.02	1.15 ± 0.01	1.27 ± 0.02^b	3 187.377	0.000
低剂量阿托伐他汀组	10	1.05 ± 0.03	1.15 ± 0.03	1.25 ± 0.03^b	5 464.156	0.000
中剂量阿托伐他汀组	10	1.05 ± 0.03	1.13 ± 0.03	1.24 ± 0.02^b	2 522.750	0.000
高剂量阿托伐他汀组	30	1.06 ± 0.03	1.11 ± 0.04	1.19 ± 0.04^{ab}	4 134.031	0.000
F 值		0.963	1.868	19.248		
P 值		0.417	0.084	0.000		

注: 与正常对照组相比, $^a P < 0.05$; 与同组第 0 周相比, $^b P < 0.05$; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

表 9 洗脱组与继续给药组 AUC_g 、DI、HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AUC_g	DI	HOMA- β	$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	AUC_i	HOMA-IR
洗脱组	10	18.61 ± 0.26	1.65 ± 0.03	6.10 ± 0.02	1.79 ± 0.05	39.58 ± 0.44	1.12 ± 0.04
继续给药组	10	18.41 ± 0.07^a	1.64 ± 0.04	5.69 ± 0.04^a	1.68 ± 0.06^a	38.72 ± 0.38^a	1.06 ± 0.04^a
t 值		2.224	0.357	29.044	4.433	4.429	2.964
P 值		0.039	0.725	0.000	0.000	0.000	0.008

注: 与洗脱组相比, $^a P < 0.05$; AUC_g : 葡萄糖曲线下面积; DI: 处置指数; HOMA- β : 稳态模型评估- β 细胞功能指数; $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$: 第一时相胰岛素分泌指数; AUC_i : 胰岛素曲线下面积; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

汀在改善大鼠胰岛素抵抗同时,能明显抑制其胰岛 β 细胞功能。通过药物洗脱处理,洗脱组 OGTT 各时间点胰岛素水平、HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 AUC_i 、HOMA-IR 均高于继续给药组,结果进一步验证了胰岛素分泌功能的抑制及胰岛素抵抗的改善与高剂量阿托伐他汀干预有关。这点在其他学者的研究中也得到证实。细胞实验证实,阿托伐他汀可呈剂量依赖性增加胰岛素抵抗 HepG2 细胞的葡萄糖摄取率,提示阿托伐他汀可改善胰岛素抵抗,并呈剂量依赖性^[9]。以肥胖 Zucker 大鼠为研究对象,阿托伐他汀 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 具有胰岛素增敏作用,且增敏作用呈剂量依赖性^[11]。新近一项针对心肌梗死住院患者为期 12 d 的研究表明,给予阿托伐他汀 20 mg/d ,较对照组可明显降低 HOMA-IR、C 肽水平,提示阿托伐他汀可改善胰岛素敏感性^[12]。

本研究在既往体外细胞实验中观察到他汀类药物对胰岛素分泌具有抑制作用的基础上,在动物体内进一步验证了上述类似效应。另外,本研究同时在动物体内证实阿托伐他汀对胰岛素抵抗有改善作用。但在短短的 12 周末观察到阿托伐他汀对糖代谢的影响,考虑与观察期只有 8~12 周,相对于糖尿病的进展微不足道有关,所以不能确定阿托伐他汀对血糖的影响是否随着病情的进展而有所变化,还有待进一步研究。

本研究从 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗两方面探讨了他汀类药物影响糖代谢的机制,有助于更客观的评价他汀类药物的“双刃剑”效应:在发挥抗动脉粥样硬化作用的同时,有潜在胰岛“毒性”;在改善胰岛素抵抗的同时,会抑制 β 细胞功能;且他汀类药物对胰岛功能的抑制作用呈时间、剂量依赖性。本研究提示,临床应用他汀类药物应权衡利弊:糖尿病高危患者、高龄或合并肝、肾功能不全,尤其是长期大剂量用药患者,应注意药物蓄积导致的胰岛功能抑制,用药过程中应注意调整剂量、监测血糖和胰岛功能,及早发现血糖异常并及早干预,以减少新发糖尿病,全面平衡其对血糖、血脂的影响,使其效益风险比最大化。

参 考 文 献

- [1] Standards of medical care in diabetes-2017: summary of revisions[J]. Diabetes Care, 2017, 40 (Suppl 1): S4-S5. DOI: 10.2337/dc17-S003.
- [2] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. Lancet, 2016, 388 (10059): 2532-2561. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- [3] Shen L, Shah BR, Reyes EM, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study[J]. BMJ, 2013, 347: f6745. DOI: 10.1136/bmj.f6745.
- [4] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. Lancet, 2012, 380 (9841): 565-571. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
- [5] 常宝成, 郑妙艳, 单春艳, 等. 他汀类调脂药对大鼠胰岛胰岛素分泌的影响及机制研究[J]. 中华内科杂志, 2011, 50 (5): 393-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.009.
- [6] Sun H, Li Y, Sun B, et al. Atorvastatin inhibits insulin synthesis by inhibiting the Ras/Raf/ERK/CREB pathway in INS-1 cells[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (39): e4906. DOI: 10.1097/MD.0000000000004906.
- [7] Cederberg H, Stanáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort[J]. Diabetologia, 2015, 58 (5): 1109-1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.
- [8] Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? [J]. Curr Opin Lipidol, 2015, 26 (3): 228-235. DOI: 10.1097/MOL.000000000000172.
- [9] Zhao W, Zhao SP. Atorvastatin might inhibit insulin resistance induced by insulin through the triglyceride-lowering role of apolipoprotein AV [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19 (20): 3895-3903.
- [10] Madhu SV, Aslam M, Galav V, et al. Atorvastatin prevents type 2 diabetes mellitus--an experimental study[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 728: 135-140. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.01.069.
- [11] Wong V, Stavar L, Szeto L, et al. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats[J]. Atherosclerosis, 2006, 184 (2): 348-355. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.05.009.
- [12] Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Early effects of treatment low-dose atorvastatin on markers of insulin resistance and inflammation in patients with myocardial infarction [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 324. DOI: 10.3389/fphar.2016.00324.

(收稿日期: 2016-10-08)