

不同剂量阿托伐他汀对老年早期糖尿病肾病患者炎症因子和胰岛素敏感性的影响[▲]

李建英

(广西壮族自治区人民医院干部综合病房二区,南宁市 530021, E-mail: gxljydx@163.com)

【摘要】 目的 观察不同剂量阿托伐他汀对老年早期糖尿病肾病(DN)患者外周血核因子- κ B(NF- κ B) p65(Ser536)的磷酸化水平、血清炎症因子水平及胰岛素敏感性的影响。方法 将72例老年早期DN患者,随机分为两组, DN1组37例给予阿托伐他汀钙片10 mg/d, DN2组35例给予阿托伐他汀钙片20 mg/d, 疗程均为16周。分别于治疗前后测定两组患者外周血NF- κ B p65磷酸化水平、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 两组患者治疗16周后hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平及HOMA-IR均较治疗前降低($P < 0.05$), DN2组降低更明显($P < 0.05$)。DN2组治疗后外周血NF- κ B p65磷酸化水平较治疗前降低($P < 0.05$), 而DN1组与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀可降低早期DN患者外周血NF- κ B p65的活性及hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平, 降低HOMA-IR, 改善患者炎症状态及胰岛素敏感性, 且呈一定的剂量依赖性。

【关键词】 阿托伐他汀; 糖尿病肾病; 核因子 κ B; 炎症因子; 胰岛素敏感性

【中图分类号】 R 587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2015)01-0037-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2015.01.12

Effects of different doses of atorvastatin on inflammatory factors and insulin sensitivity among elderly patients with early diabetic nephropathy

Li Jian-ying

(Cadre Integrated Ward 2, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of different doses of atorvastatin on the phosphorylation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65(Ser536) in peripheral blood, the levels of serum inflammatory factors, and insulin sensitivity among elderly patients with early diabetic nephropathy (DN). **Methods** Seventy-two elderly patients with early DN were randomly divided into two groups, 37 cases in the DN1 group were given atorvastatin at a dose of 10 mg per day for 16 weeks, while 35 cases in the DN2 group were given atorvastatin at a dose of 20 mg per day for 16 weeks. The levels of phosphorylation of NF- κ B p65 in peripheral blood, serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and insulin resistance index (HOMA-IR) were measured before and after treatment in two groups. **Results** After a sixteen-week treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, IL-1 β and TNF- α , and HOMA-IR decreased in two groups in contrast with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the DN2 group was more significant ($P < 0.05$). The level of phosphorylation of NF- κ B p65 in peripheral blood decreased significantly after treatment in DN2 group ($P < 0.05$), which showed no significant changes in the DN1 group after treatment in contrast with that before treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can reduce the levels of NF- κ B p65, hs-CRP, TNF- α , IL-6 and IL-1 β , and HOMA-IR among patients with early DN. It may benefit the patients by improving inflammatory status and insulin sensitivity in a dose-dependent manner.

【Key words】 Atorvastatin; Diabetic nephropathy; Nuclear factor-kappa B; Inflammation factor; Insulin sensitivity

[▲]基金项目:广西科学研究与技术开发计划课题(桂科攻11138008)

作者简介:李建英(1969~),女,本科,主任医师,研究方向:老年病。

炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均可干扰胰岛素的信号传导,同时核因子- κ B (NF- κ B)也参与糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的发生发展^[1]。本文观察不同剂量阿托伐他汀钙片对老年早期 DN 患者外周血 NF- κ B p65 磷酸化水平、血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平等炎症指标及稳态模型评价胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的影响,探讨不同剂量阿托伐他汀对老年早期 DN 患者的抗炎作用及胰岛素敏感性的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2010 ~ 2013 年我院门诊及住院 2 型糖尿病 (T2DM) 并发早期 DN 的老年患者 72 例,均合并高血压病、高脂血症。入组标准:(1)符合 2007 年美国肾脏病基金会制定的肾脏病生存质量指南 (KDOQI)

表 1 两组临床资料比较

组别	n	男/女	年龄(岁)	病程(年)	体重指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
DN1 组	37	20/17	65.7 ± 6.8	12.1 ± 5.6	23.4 ± 4.9	147.0 ± 7.2	72.0 ± 6.7
DN2 组	35	18/17	64.9 ± 7.3	11.9 ± 7.2	22.8 ± 5.5	148.0 ± 8.2	69.0 ± 7.4
t 值		0.003	0.121	0.236	0.336	0.678	0.886
P 值		0.991	0.803	0.778	0.610	0.459	0.466

1.2 治疗方法 所有患者均先给予糖尿病、高血压病常规治疗,包括饮食控制、适当运动、口服降糖药,使血糖稳定[空腹血糖 (FBG) \leq 7 mmol/L,餐后 2 h 血糖 (2hPG) \leq 10 mmol/L];降血压药首选血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 单剂量,血压未达标者剂量加倍,仍未达标者加用钙离子阻滞剂,将血压控制在 150 ~ 120/85 ~ 60 mmHg。在糖尿病、高血压病常规治疗基础上加服阿托伐他汀钙片 (立普妥,辉瑞制药,20 mg/片),DN1 组阿托伐他汀钙片 10 mg/d, DN2 组阿托伐他汀钙片 20 mg/d,疗程均为 16 周。

1.3 观察指标 治疗前和治疗 16 周后测定两组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平、血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})。两组分别抽取 10 例患者,应用免疫印迹分析法检测 PMNC 中 NF- κ B p65 的磷酸化水平。

1.4 检测方法 禁食 10 h 后,于清晨空腹抽取静脉血,分离血清, -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测。用全自动生化分析测定 TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG; HbA_{1c} 用亲和层析微柱法测定; FINS 用放射免疫法测定; hs-CRP 采用免疫荧光分析法检测。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 采用 ELISA 法检测,试剂盒购自

DN 指南诊断标准^[2],并为 DN 分期 3 期[糖尿病肾病早期,患者 3 个月内至少 2 次尿白蛋白排泄率 (UAER) 20 ~ 200 μ g/min];(2)符合 1999 年 WHO 高血压病诊断标准^[3];(3)符合 2007 年中国成人血脂异常防治指南^[4]的高脂血症标准;(4)年龄 60 岁以上。排除标准:糖尿病急性并发症、慢性肾衰竭等患者;伴有严重的心、脑、肝、肺等重要器官疾病,合并感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病患者;血肌酸激酶 \geq 正常上限的 3 倍,丙氨酸氨基转移酶或门冬氨酸氨基转移酶 \geq 正常上限的 1.5 倍;2 个月内未服用降脂药物患者。72 例患者中,男 38 例,女 34 例,年龄 (65.3 \pm 7.0) 岁。按就诊顺序给患者编号,单号分为 DN1 组 37 例,双号为 DN2 组 35 例,两组性别、年龄、病程、体重指数、血糖、血脂及血压等临床资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、表 2。

上海船夫生物科技有限公司。NF- κ B p65 (Ser536) 磷酸化水平用免疫印迹分析 (Western Blot) 法检测,结果以 Alpha imager 2200 多功能凝胶成像仪定量扫描条带灰度,以 p65 蛋白条带/ β -肌动蛋白 (β -actin) 蛋白条带的比值反映 NF- κ B p65 的磷酸化水平 (抗 NF- κ B p65 抗体购自碧云天生物技术研究所)。HOMA-IR = (FBG \times FINS)/22.5。

1.5 统计学分析 所有数据采用 SPSS 17.0 统计分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间均数比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后的比较采用配对 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后生化指标比较 两组患者治疗前血脂、FBG、FINS、HbA_{1c} 水平及 HOMA-IR 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗 16 周后,两组 TC、LDL、FINS 水平及 HOMA-IR 较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 DN2 组上述指标下降更明显 ($P < 0.01$)。两组治疗后 TG、HDL、FBG 及 HbA_{1c} 水平与治疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 两组患者治疗前血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较,差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗 16 周后，两组上述指标均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，DN2 组下降更明显 ($P < 0.01$)，见表 3。

2.3 两组治疗前后外周血单个核细胞中 NF- κ B p65 磷酸化水平比较 两组患者治疗前 NF- κ B p65 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗 16 周后，DN2 组 NF- κ B

p65 磷酸化水平较治疗前降低 ($P < 0.05$)，而 DN1 组与治疗前比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

2.4 不良反应 DN2 组有 1 例因行走时肌肉酸痛撤出观察。

表 2 两组治疗前后血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		HDL (mmol/L)		LDL (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DN1 组	37	5.58 ± 0.31	5.01 ± 0.29	1.95 ± 0.26	1.87 ± 0.24	1.04 ± 0.07	1.06 ± 0.07	3.45 ± 0.25	2.84 ± 0.28
DN2 组	35	5.61 ± 0.28	4.72 ± 0.26	1.97 ± 0.17	1.86 ± 0.19	1.09 ± 0.06	1.20 ± 0.05	3.47 ± 0.13	2.28 ± 0.31
t 值		0.866	3.475	0.131	0.187	0.626	0.682	0.695	3.660
P 值		0.518	0.044	0.721	0.703	0.483	0.438	0.401	0.033

组别	n	FBG (mmol/L)		FINS (mU/L)		HOMA-IR		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DN1 组	37	7.85 ± 0.65	7.89 ± 0.69	16.25 ± 5.31	14.43 ± 5.2	5.58 ± 1.17	5.01 ± 1.09	7.64 ± 0.55	7.68 ± 0.70
DN2 组	35	7.91 ± 0.24	7.94 ± 0.96	16.34 ± 5.45	12.05 ± 5.18	5.66 ± 10.9	4.33 ± 0.98	7.71 ± 0.66	7.73 ± 0.81
t 值		0.231	0.167	0.331	5.092	0.810	3.554	0.195	0.210
P 值		0.751	0.792	0.633	0.011	0.570	0.036	0.767	0.758

表 3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		IL-1 β (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DN1 组	37	7.73 ± 1.87	6.25 ± 1.64	37.23 ± 5.0	30.01 ± 4.20	21.17 ± 2.13	16.48 ± 1.65	16.21 ± 1.54	13.74 ± 1.01
DN2 组	35	7.73 ± 1.91	5.13 ± 1.32	37.48 ± 4.60	24.99 ± 4.90	20.98 ± 2.04	14.89 ± 1.23	16.25 ± 1.56	11.83 ± 1.39
t 值		0.111	4.500	0.019	5.003	0.011	4.589	0.375	5.034
P 值		0.813	0.029	0.837	0.011	0.864	0.025	0.620	0.014

表 4 两组治疗前后外周血 NF- κ B p65 磷酸化水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
DN1 组	10	0.95 ± 0.18	0.93 ± 0.51
DN2 组	10	0.95 ± 0.17	0.80 ± 0.13
t 值		0.166	3.38
P 值		0.794	0.041

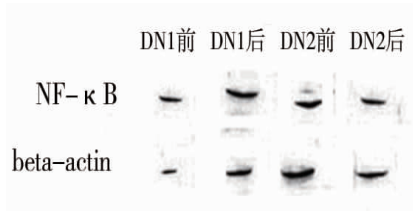


图 1 DN1 组治疗前后、DN2 组治疗前后 NF- κ B p65 磷酸化水平比较

3 讨论

胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能受损是发生糖尿病的两个最重要的病理生理机制^[5-6]。近年研究认为 2 型

糖尿病可能是炎症因子介导的炎症反应，炎症可能通过多种途径导致胰岛 B 细胞结构与功能障碍，促进 β 细胞凋亡，引起胰岛素分泌不足^[7]，炎症因子表达差异与糖尿病肾病胰岛素抵抗密切相关，胰岛素抵抗贯穿于 2 型糖尿病的发生发展过程中^[8]。DN 发病涉及的炎症因子种类繁多，如急性期 C 反应蛋白、白细胞介素、TNF- α 等。糖刺激可以明显促进胰岛细胞分泌 IL-6，IL-6 可以促进胰岛分泌胰岛素，降低胰高血糖素。在正常情况下 IL-6 在维持胰岛素和胰高血糖素平衡中起重要的调节作用，但过量的 IL-6 也可能直接导致胰岛 B 细胞的损伤。在糖尿病发病早期 IL-6 使患者产生胰岛素抵抗^[9]。有研究显示炎症因子 CRP 与胰岛素敏感程度呈负相关，糖尿病患者胰岛素敏感程度降低时，抑制肝脏合成 CRP 的作用减弱，糖尿病患者 CRP 明显增高^[10]。在 DN 发生发展过程中，NF- κ B 是炎症启动、调节的关键因子，参与多种炎症因子转录的调控，使 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子水平升高，炎症因子又可导致 NF- κ B 激活，导致炎症状态放大^[4]。

近年研究表明^[11-12],阿托伐他汀除了有调脂功能外,还具有改善内皮功能、抗炎、抗增殖、抗氧化,改善胰岛素敏感性等功能^[13-14]。但也有报告认为阿托伐他汀未改善胰岛素抵抗^[15]。本研究结果显示,治疗后两组血清 TC、LDL、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 HOMA-IR 水平降低,但 DN2 组上述指标及 NF- κ B p65 下降更显著,表明 10 mg、20 mg 阿托伐他汀均可以抑制 DN 患者炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,降低 HOMA-IR,而 20 mg 阿托伐他汀还可以抑制 DN 患者 NF- κ B p65 的磷酸化水平,提示阿托伐他汀具有抗炎作用,并能改善胰岛素敏感性,效果与剂量相关。

综上所述,阿托伐他汀可降低老年早期 DN 患者炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平以及 NF- κ B 活性,降低 HOMA-IR,改善患者炎症状态及胰岛素敏感性,且呈剂量依赖性。

参 考 文 献

[1] 隋 雷,李素梅,叶山东,等. 不同糖耐量者外周血单核细胞中核因子- κ B 的活化及意义[J]. 安徽医科大学学报,2009,44(4):481-494.

[2] 陈莉明. 从中国糖尿病防治指南看糖尿病肾病的诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志,2009,6(29):513-517.

[3] 周 和,伍爱婵. 高血压病的诊断进展[J]. 新医学,2000,1(31):45-47.

[4] 许海燕,项志敏,陆宗良. 中国成人血脂异常防治指南(2007)概要及解读[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2008,3(10):238-241.

[5] 林炜炜,于嘉屏. 血糖调节异常者胰岛素抵抗及胰岛 B 细胞功能研究[J]. 检验医学与临床,2010,7(3):212-214.

[6] Araki A. Dementia and insulin resistance in patients with diabetes mellitus[J]. Nihon Rinsho. 2010,68(3):569-574.

[7] Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state; a translational perspective[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2010,5(1):19-28.

[8] 黄丽芳,荣海欣,季 虹,等. 2 型糖尿病患者治疗后血清内脏脂肪素水平的变化及其与炎症因子的关系[J]. 中国糖尿病杂志,2010,18(6):424-426.

[9] Yeo ES, Hwang JY, Park JE, et al. Tumor necrosis factor(TNF-alpha) and C-reactive protein(CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Yonsei Med J, 2010,51(4):519-525.

[10] 张定武,张义德. 原发性肾病综合征胰岛素抵抗与炎症因子的相关性[J]. 实用医学杂志,2010,26(22):4104-4106.

[11] Loughrey BV, McGinty A, Young IS, et al. Increased circulating CC chemokine levels in the metabolic syndrome are reduced by low-dose atorvastatin treatment: Evidence from a randomized controlled trial[J]. Clin Endocrinol, 2013,79(6):800-806.

[12] Raddino R, Della Pina P, Gavazzoni M, et al. Effect of high dose of atorvastatin versus moderate dose on endothelial function and inflammatory biomarkers in patients with STEMI[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(10):218.

[13] Mourad AA, Heeba GH, Taye A, et al. Comparative study between atorvastatin and losartan on high fat diet-induced type 2 diabetes mellitus in rats[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2013,27(5):489-497.

[14] Mahmoud MF, El-Nagar M, El-Bassossy HM, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin on vascular reactivity and insulin resistance in fructose fed rats[J]. Arch Pharm Res, 2012,35(1):155-162.

[15] Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia; a prospective randomised open-label study[J]. Int J Clin Pract, 2011,65(6):679-683.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-22)

● 关于论文写作中的致谢

在文后致谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予致谢。但必须征得被谢人的书面同意。

1. 被致谢者的条件:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3)协助诊断和提出重要建议的人。(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,阐明其支援的性质。(6)其他需致谢者。

2. 注意事项:致谢应避免以下倾向:(1)对确定给予了帮助的单位或个人,甚至用了他人的方法、思路、资料,为了抢先发表,而不公开致谢和说明。(2)出于某种考虑,将应将致谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被致谢者的权利和义务。(3)以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身价,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在致谢中。