

高胆固醇血症对兔胰岛 β 细胞的影响及阿托伐他汀的干预作用

高婷¹, 鹿育萨^{1,2}, 董泽波¹, 龚飞宇¹, 曲润波¹

(1. 山西医科大学第二医院, 山西省太原市 030001; 2. 山西医学科学院山西大医院干部保健科)

[关键词] 高胆固醇血症; 阿托伐他汀; 氧化应激; 糖代谢

[摘要] **目的** 研究高胆固醇血症对兔胰岛 β 细胞的影响及阿托伐他汀的干预作用。**方法** 24 只新西兰白兔随机分为正常对照组、高胆固醇组及阿托伐他汀组。饲养 6 周后, 测空腹血脂、血糖、胰岛素浓度; 行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT); 取胰腺组织用免疫组织化学法观察胰岛形态; 实时荧光定量 PCR 检测胰腺胰岛素原 mRNA 的表达; 分光光度法测定丙二醛 (MDA)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 含量。**结果** 高胆固醇组糖负荷后 30、60 min 血糖值、葡萄糖曲线下面积及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 升高, 胰岛素敏感指数 (ISI)、 β 细胞功能指数 (HBCL/IR) 降低; β 细胞增生肥大, 胰岛素阳性表达明显增多; 胰岛素原 mRNA 表达上调; MDA 吸光度值明显增高, GSH 则降低。与高胆固醇组比较, 阿托伐他汀组 β 细胞增生有所改善; MDA 吸光度值降低, GSH 则升高; 胰岛素原 mRNA 表达、OGTT、HOMA-IR、HBCL/IR、ISI 无显著差异。**结论** 高胆固醇通过诱导胰腺氧化-抗氧化失衡导致胰岛 β 细胞形态与功能受损, 阿托伐他汀减轻了胰岛细胞的氧化应激, 但并未改善高胆固醇诱发的糖代谢紊乱。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Influence of Hypercholesterolemia to Rabbit Islet β Cell and Intervention Effect of Atorvastatin

GAO Ting, LU Yu-Sa, DONG Ze-Bo, GONG Fei-Yu, and QU Run-Bo

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Hypercholesterolemia; Atorvastatin; Oxidative Stress; Glucose Metabolism

[ABSTRACT] **Aim** To explore the influence of high-cholesterol to islet beta cell and intervention effect of atorvastatin. **Methods** Twenty-four New Zealand white rabbits were randomly divided into control group, cholesterol group and atorvastatin group, with eight rabbits in each group. After feeding for six weeks, the empty stomach blood were collected for inspected fasting blood-glucose (FBG), insulin (FINS), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LD-LC) and triglyceride (TG); The oral glucose tolerance test (OGTT) were examined; The pancreatic tissue was taken to observe islet morphology and insulin positive cells by immunohistochemical method, to detect proinsulin mRNA expression by RT-PCR, to measure oxidative stress index: malondialdehyde (MDA) and reducing glutathione (GSH) by spectrophotometry. **Results** In cholesterol group after sugar load of 30 and 60 min, the blood glucose, the date of area-under-curve (AUC) and the insulin resistance index (HOMA-IR) was increased ($P < 0.05$), and insulin sensitive index (ISI), beta cell function index (HBCL/IR) was lower than control group ($P < 0.05$); A great deal of beta cell hypertrophy and arrangement disorder were observed in the cholesterol group, in addition, insulin positive expression was increased; The proinsulin mRNA was over-active ($P < 0.05$); MDA absorbance value was higher than that of the control group ($P < 0.05$), and GSH absorbance value was just the opposite ($P < 0.05$). In atorvastatin group insulin positive expression decreased compared with high cholesterol group, MDA absorbance value was lower ($P < 0.05$), and GSH absorbance value was just the reverse ($P < 0.05$). Then, fasting glucose, blood glucose after sugar load of 120 min, HOMA-IR, HBCL/IR, ISI and proinsulin mRNA express had no significant difference. **Conclusions** Hypercholesterolemia may induce pancreas oxidation-antioxidation system imbalance, finally lead to islet beta cell morphology and function damage. Atorvastatin can significantly reduce pancreatic tissue oxidative stress, but can not improve the sugar metabolic disorders induced by high cholesterol.

[收稿日期] 2012-10-15

[作者简介] 高婷, 硕士研究生, 研究方向为高血压及心脑血管疾病, E-mail 为 gaotingsxf@163.com。通讯作者鹿育萨, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压及心脑血管疾病, E-mail 为 lystysx@126.com。董泽波, 硕士研究生, 研究方向为高血压及心脑血管疾病, E-mail 为 don_dongzebo@163.com。

研究证实,高脂血症可诱导氧化应激和炎症反应,导致胰岛素抵抗和代谢综合征。近年来,在2型糖尿病的发生机制中提出了脂毒性的概念。高胆固醇血症是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素,一直是国内外研究的焦点^[1]。但高胆固醇血症在脂毒性学说中所起的作用,相关研究较少。他汀类药物可以通过降脂以及降脂以外的作用产生心血管保护作用^[2]。然而,阿托伐他汀在防治动脉粥样硬化的同时对血糖的影响目前仍存在争议^[3]。因此,高胆固醇对胰岛 β 细胞有何影响、他汀类药物在抑制胆固醇合成的同时是否对 β 细胞产生负面影响仍有待研究。

1 材料与方法

1.1 药物及主要试剂

胆固醇由成都科龙化工试剂厂生产;阿托伐他汀由大连辉瑞制药有限公司生产;反转录试剂盒(K1622)购自 Fermentas 公司,PCR 试剂盒购自 Reche 公司;Insulin 多克隆抗体购自上海生物工程有限公司,生物素化山羊抗兔 IgG 和 DAB 试剂盒购自北京中山生物技术有限公司;血脂、血糖检测试剂盒及丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒均购自南京建成生物医学工程研究所;胰岛素试剂盒为北京生物技术研究生产。

1.2 动物分组与模型的制作

24 只健康新西兰大白兔,兔龄为 3 个月,体重(2.0 \pm 0.2) kg,购自山西省农业科学院畜牧兽医研究所。采用单笼饲养,自由饮水。适应性喂养 1 周以后,用随机数字法将兔分为正常对照组、高胆固醇组及阿托伐他汀组,每组 8 只兔。正常对照组每日给予普通颗粒兔饲料 100 g/d;高胆固醇组每日给予普通颗粒兔饲料 100 g + 1% 胆固醇^[4];阿托伐他汀组每日给予普通颗粒兔饲料 100 g + 1% 胆固醇 + 阿托伐他汀(2.5 mg/kg)^[5];分别于 0、6 周末化验血脂水平,确定成模。

1.3 血糖、血脂及胰岛素的检测

分别于 0 周、6 周末在清醒状态下经兔耳缘静脉取空腹血标本约 5 mL,3000 r/min 离心 10 min (离心半径为 5 cm),留取血清冻存(-20 $^{\circ}$ C)。血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法,血脂各项指标测定采用酶法,血脂、血糖均在日立 7100 全自动生化分析仪上测定,胰岛素测定采用放射免疫法,使用 γ -911 全自动放免计数仪。血脂、胰岛素成批送检,血糖抽取后立即送检。

1.4 口服葡萄糖耐量试验检测

第 6 周末,各组兔禁食 12 h,称重后进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。将兔固定后,撬开兔嘴,将润湿的导胃管插入胃内,然后按 10 mL/kg 注入 25% 葡萄糖,分别于糖负荷后 0、30、60、120 min 取耳缘静脉血 1~2 mL,即刻送检。采用近似梯形法计算葡萄糖曲线下面积(GAUC),即 $GAUC = 1/4(0 \text{ h 血糖值} + 0.5 \text{ h 血糖值}) + 1/4(0.5 \text{ h 血糖值} + 1 \text{ h 血糖值}) + 1/2(1 \text{ h 血糖值} + 2 \text{ h 血糖值})$ 。

1.5 免疫组织化学染色观察胰岛 β 细胞

取胰腺组织在 10% 中性甲醛中固定,24 h 内石蜡包埋,切片厚 5 μ m,免疫组织化学染色采用 HistostainTM-SP 法,具体步骤按试剂盒说明书进行。显示棕褐色颗粒者为阳性细胞,光学显微镜下观察胰岛形态。

1.6 胰腺组织胰岛素原 mRNA 检测

第 6 周末,用空气栓塞的方法处死全部动物,打开腹腔取出胰腺,切取胰腺组织置于 -70 $^{\circ}$ C 保存。采用 RT-PCR 测定胰腺内胰岛素原 mRNA 的表达,采用 Trizol Reagent 总 RNA 提取试剂盒推荐的方法提取胰腺组织总 RNA,胰岛素原基因(proinsulin)和内对照基因(β -actin)引物序列由上海生工生物有限公司进行合成。胰岛素原基因上游引物为 5'-TTC GTC AAC CAG CAC CTG T-3',下游引物为 5'-GCT GGT AGA GCG AGC AGA TG-3';内参基因上游引物为 5'-CAG CAG TCG TTG GAG CGA GCA T-3',下游引物为 5'-TCA CAT GGC ATC TCA CGA TAT TTG G-3'。反应体系 20 μ L。循环条件为 94 $^{\circ}$ C 10 min,94 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 60 s \times 45 个循环,使用 TL988 荧光定量 PCR 分析仪进行扩增及定量分析,反应结束后确认 Real-time PCR 的扩增曲线和溶解曲线,读取 Ct 值,利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ^[6] 方法进行目的基因表达的定量分析。

1.7 分光光度法测定胰腺组织丙二醛、还原型谷胱甘肽的含量

取胰腺组织 100 mg 加 9 倍的等渗盐水制成 10% 的组织匀浆,3000 r/min 离心 10 min,取上清液。采用 721 分光光度计测定胰腺组织 MDA、GSH 的含量(具体步骤按说明书进行),结果以 A 值表示。

1.8 胰岛素抵抗指数、胰岛素分泌指数及胰岛素敏感指数的计算

采用稳态模型评估法^[7],胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖(FPG) \times 空腹胰岛素(FINS) / 22.5;胰岛素分泌指数(HBCI) = (20 \times FINS) / (FPG

-3.5);校正后胰岛素分泌指数(HBCI/IR) = (20 × FINS)/(FPG - 3.5)/HOMA-IR^[8],胰岛素敏感指数(ISI) = lnI/(FPG × FINS)。

1.9 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行处理。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经检验各组方差齐,多组间比较用单因素方差分析,两组比较用两样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂检测结果

喂养胆固醇之前各组兔血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、甘油三酯(TG)水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。6周后,高胆固醇组血清TC、LDL、TG水平较正常对照组升高($P < 0.01$);与高胆固醇组比较,阿托伐他汀组TC、LDL水平降低($P < 0.05$),而TG差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。根据动物模型判定标准^[9]:兔血清TC < 3 mmol/L 为正常, > 10 mmol/L 为高胆固醇血症。

2.2 血糖、胰岛素水平

喂养胆固醇之前各组兔FPG、FINS水平差异无

统计学意义($P > 0.05$)。6周后,与正常对照组相比,高胆固醇组FINS水平升高($P < 0.05$);与高胆固醇组相比,阿托伐他汀组FINS水平差异无统计学意义($P > 0.05$),三组间FPG均无统计学差异($P > 0.05$;表1)。

表 1. 6 周后 TC、LDLC、TG、FPG、FINS 水平

Table 1. The TC, LDLC, TG, FPG and FINS concentration in different groups after six weeks

指 标	正常对照组	高胆固醇组	阿托伐他汀组
TC (mmol/L)	1.88 ± 0.29	12.74 ± 1.20 ^a	8.61 ± 1.30 ^{ab}
LDLC (mmol/L)	0.60 ± 0.17	9.38 ± 0.56 ^a	7.04 ± 1.38 ^{ab}
TG (mmol/L)	1.23 ± 0.25	2.68 ± 0.42 ^a	2.35 ± 0.45 ^a
FPG (mmol/L)	6.69 ± 0.40	7.20 ± 0.45	7.13 ± 0.34
FINS (mU/L)	17.64 ± 1.89	21.67 ± 4.31 ^a	22.51 ± 3.76 ^a

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与高胆固醇组比较。

2.3 口服葡萄糖耐量试验检测结果

与正常对照组相比,高胆固醇组糖负荷后30、60 min 血糖浓度、GAUC 显著增高($P < 0.05$),两组0、120 min 血糖差异无统计学意义($P > 0.05$);与高胆固醇组比较,阿托伐他汀组0、30、60、120 min 血糖浓度及 GAUC 差异均无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

表 2. 高胆固醇饮食对兔糖耐量的影响

Table 2. Impact of high cholesterol on glucose tolerance in rabbit

分 组	血糖 (mmol/L)				GAUC
	0 min	30 min	60 min	120 min	
正常对照组	6.37 ± 0.53	9.27 ± 0.36	8.60 ± 0.46	6.62 ± 0.64	319.36 ± 21.19
高胆固醇组	6.63 ± 0.46	10.50 ± 1.00 ^a	10.47 ± 0.84 ^a	7.08 ± 1.06	369.43 ± 25.91 ^a
阿托伐他汀组	6.34 ± 0.54	10.56 ± 1.34 ^a	10.37 ± 1.05 ^a	7.14 ± 0.78	368.57 ± 29.13 ^a

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较。

2.4 胰岛 β 细胞免疫组织化学染色结果

免疫组织化学染色后标本在400倍光镜下可见正常对照组胰岛β细胞为棕褐色的免疫反应阳性细胞,免疫反应阳性物质分子胞质内,排列紧密、分布均匀,多数呈圆形或椭圆形,呈颗粒状即胰岛素分泌颗粒。与正常对照组比较,高胆固醇组胰岛内免疫反应阳性细胞数量明显增多,β细胞增生明显,细胞质内分泌颗粒显著增多,着色深。阿托伐他汀组β细胞数量较多,胞质内免疫反应阳性颗粒明显增多,着色较深,与高胆固醇组比较有所改善,但排列较紊乱,分布不均(图1)。

2.5 胰岛素原 mRNA 表达水平

与正常对照组比较,高胆固醇组胰岛素原 mRNA 表达显著上调,差异有统计学意义($P < 0.01$),阿托伐他汀组与高胆固醇组相比差异无统计学意义($P > 0.05$;表3)。

2.6 丙二醛和还原型谷胱甘肽含量

与正常对照组比较,高胆固醇组MDA含量显著升高,GSH显著减低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与高胆固醇组相比,阿托伐他汀组MDA含量降低,GSH则升高,差异有统计学意义($P < 0.05$;表3)。

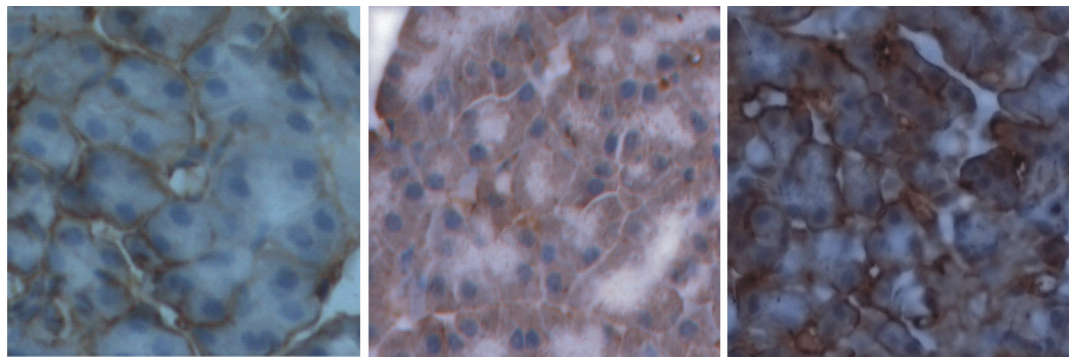


图 1. 胰岛细胞免疫组织化学染色图片 ($\times 400$) 左为正常对照组, 中为高胆固醇组, 右为阿托伐他汀组。

Figure 1. The picture of islet beta cell in different groups by immunohistochemistry ($\times 400$)

表 3. 胰腺组织胰岛素原 mRNA 表达及 MDA、GSH 含量

Table 3. The levels of proinsulin mRNA expression and contents of MDA, GSH in different groups

分 组	胰岛素原 mRNA	MDA ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	GSH(mg/g)
正常对照组	1.22 \pm 0.13	10.10 \pm 0.10	323.78 \pm 28.60
高胆固醇组	1.78 \pm 0.17 ^a	14.64 \pm 1.30 ^a	218.38 \pm 21.43 ^a
阿托伐他汀组	1.77 \pm 0.18 ^a	11.92 \pm 1.35 ^{ab}	289.01 \pm 21.60 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与高胆固醇组比较。

2.7 胰岛素抵抗指数、校正后胰岛素分泌指数和胰岛素敏感指数

与正常对照组比较, 高胆固醇组 HOMA-IR 增高, HbCl/IR、ISI 降低 ($P < 0.05$); 与高胆固醇组比较, 阿托伐他汀组 HOMA-IR、HbCl/IR 和 ISI 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 4)。

表 4. 各组 HOMA-IR、HbCl/IR 和 ISI 比较

Table 4. The HOMA-IR, HbCl/IR, ISI results in different groups

分 组	HOMA-IR	HbCl/IR	ISI
正常对照组	1.07 \pm 0.09	106.04 \pm 14.42	-4.75 \pm 0.15
高胆固醇组	1.28 \pm 0.20 ^a	93.42 \pm 6.52 ^a	-5.02 \pm 0.24 ^a
阿托伐他汀组	1.27 \pm 0.18 ^a	91.51 \pm 9.26 ^a	-5.02 \pm 0.23 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较。

3 讨 论

体外研究报告, LDLC 作用于胰岛 β 细胞后产生氧化应激, 可能在 β 细胞损伤机制中起到重要作用^[10]。本研究同样发现高胆固醇可能通过诱导氧化应激引起胰岛 β 细胞形态和功能受损。

本研究以 OGTT、HOMA-IR、HbCl/IR 和 SI 做为评价 β 细胞功能及胰岛素抵抗程度的指标, 据早期研究^[5]结果, HOMA-IR 与评价胰岛素抵抗的金标准正葡萄糖钳夹技术所反映的胰岛素抵抗 (IR) 密切相关, 传统 HbCl 主要反映基础状态的胰岛分泌功能, 为排除 IR 的影响, 对 HbCl 分析的同时进行了胰岛素抵抗指数的校正^[6]。因此, 使用以上指标来反映 β 细胞的功能及胰岛素抵抗程度较为可靠。实验中, 单纯胆固醇饲养兔 6 周后, 血 TC 显著增高, TG 仅轻度升高, 同时, 糖负荷后 30、60 min 血糖值及 GAUC 明显高于正常对照组, 表明高胆固醇兔对葡萄糖的处理能力下降, 而 FPG 和糖负荷后 120 min 完全正常, FINS、HOMA-IR 增高, 说明胰岛 β 细胞分泌更多的胰岛素来维持血糖正常, 此时胰岛素生理作用降低, 胰岛素敏感性下降, 出现胰岛素抵抗和高胰岛素血症。

为了维持血糖的正常, 除了增加胰岛素的分泌外, β 细胞常通过增生来代偿外周胰岛素抵抗^[11]。胰岛素原是胰岛素合成的最初产物, 胰岛素原 mRNA 表达量在一定程度上反映了胰岛素合成水平。临床实验^[12]证实高胰岛素血症人群虽然胰岛素分泌绝对值增加, 实际上胰岛功能正在减退。胰岛素原 mRNA 表达常作为 β 细胞早期损伤的标志基因。据本实验结果, 高胆固醇组胰岛素原 mRNA 表达上调, β 细胞增生肥大, 胰岛素阳性表达明显增多, 提示高胆固醇血症可促使 β 细胞结构损伤, 并参与形成高胰岛素血症, 而高胰岛素血症的发生会进一步恶化胰岛素抵抗, 随着胰岛素抵抗的加重, β 细胞合成及分泌功能将会呈现下降趋势, 最终导致 2 型糖尿病。

高胆固醇诱发胰岛素抵抗、损伤 β 细胞的机制尚不清楚。据文献报道, 胰岛 β 细胞与其它组织相比, 抗氧化能力较弱, 对活性氧自由基 (ROS) 更为

敏感^[13]。本实验选择性质较为稳定的 MDA、GSH 作为氧化、抗氧化指标。实验结果证实,高胆固醇可诱导胰腺氧化-抗氧化失衡,而氧化应激与胰岛素抵抗发病密切相关,可能机制为氧化应激产生活性氧和活性氮,通过干扰细胞胰岛素信号转导,导致胰岛素抵抗^[14]。

本研究还发现,阿托伐他汀可以减轻高胆固醇所致的胰岛细胞氧化应激,部分改善其结构损伤,可能与阿托伐他汀抗氧化作用有关。有研究表明,他汀类可以抑制 LDL 氧化、阻止巨噬细胞产生超氧阴离子,抑制巨噬细胞表达清道夫受体及组织因子,减少氧化型低密度脂蛋白胆固醇(ox-LDL)的生成和摄取^[15],从而减轻 β 细胞氧化损伤。但并未减轻胆固醇对 β 细胞功能的损害,可能与阿托伐他汀在抑制胆固醇合成的同时抑制辅酶 Q10 的生成有关^[16]。

大量流行病学研究证据表明,糖代谢异常和冠心病发病机制具有共同基础,即“共同土壤”学说^[17]。高胆固醇血症可能是糖代谢异常的始动因素,针对高胆固醇血症的早期干预,其获益远大于单纯降脂产生的效应。阿托伐他汀降脂疗效确切,可以改善胰岛细胞结构损伤及胰腺氧化应激,但并未因此改善 β 细胞功能、延缓高胰岛素血症的发生,其机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 166.

[2] 陈秀娟. 阿托伐他汀对高脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者血清脂联素及血管内皮功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 849-851.

[3] 吴仕平, 陈明. 替米沙坦联合阿托伐他汀对糖尿病大鼠内皮细胞形态、功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(7): 542-546.

[4] Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR [J]. *Nucl Acids Res*, 2001, 29: 2 002-007.

[5] Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83 (9): 166.

[6] Mital S, Zhang X, Zhao G, et al. Simvastatin upregulates coronary vascular endothelial nitric oxide production in conscious dogs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(6): H2649.

[7] Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the Sam Antonio Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1 087-092.

[8] Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(10): 1 138-141.

[9] Wolff AA, Rotman schHH, StanleyWC, et al. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians perspective [J]. *Heart Fail Rev*, 2002, 7 (2): 187-203.

[10] 李森, 王抒, 黎健, 等. 低密度脂蛋白与极低密度脂蛋白对胰岛 B 细胞损伤的机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(7): 538-542.

[11] Kushner JA. Beta-cell growth: an unusual paradigm of organogenesis that is cyclin D2/Cdk4 dependent [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(3): 234-237.

[12] Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia [J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2 094-101.

[13] Bonnefont Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance [J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26: 163-176.

[14] Kaneto H, Katakami N, Kawamori D, et al. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 355-366.

[15] 葛金文, 刘吉勇, 朱慧斌, 等. 阿托伐他汀对动脉粥样硬化兔氧化应激/炎症反应的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(7): 979-983.

[16] DePinieux G, Chariot P, Ammi-Sa? d M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 42: 333-337.

[17] Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis [J]. *Diabetes*, 1995, 44: 369-374.

(此文编辑 许雪梅)