

2 型糖尿病及糖尿病肾病患者视黄醇结合蛋白 4 检测的意义

宁艳平(湖南省邵阳市第一人民医院检验科 422001)

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)及其合并肾病(DN)患者视黄醇结合蛋白 4(RBP4)浓度变化及临床意义。方法 根据尿清蛋白排泄率(UAER)将 118 例 T2DM 患者分为单纯糖尿病(SDM)组 47 例、早期糖尿病肾病(EDN)组 40 例和临床糖尿病肾病(CDN)组 31 例;另选 30 例健康体检者作为对照(NC)组。采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测 RBP4。结果 SDM、EDN、CDN 组 RBP4、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)较 NC 组升高($P < 0.05$),随病情加重,升高更为明显。RBP4 与 hs-CRP 高度相关($r = 0.77, P < 0.01$)。T2DM 患者血浆 RBP4 水平随着尿清蛋白的增加而升高。结论 T2DM 患者血浆 RBP4 水平明显升高,可作为 DN 早期的敏感的诊断指标。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 视黄醇结合蛋白 4; 尿清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2378-02

Significance of retinol binding protein 4 in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy NING Yan-ping(Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital, Shaoyang, Hunan 422001, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes and clinical significance of retinol binding protein 4 (RBP4) level in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and diabetic nephropathy (DN). **Methods** According to urinary albumin excretion rate (UAER), 118 T2DM cases were divided into simple diabetic mellitus group (SDM group, 47 cases), early DN group (EDN group, 40 cases) and clinical DN group (CDN group, 31 cases). 30 healthy subjects were enrolled as controls group (NC group). Plasma level of RBP4 was examined by using enzyme linked immunosorbent assay with double antibody sandwich method. **Results** Compared with NC group, plasma levels of RBP4 and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in SDM, EDN and CDN group were significantly increased ($P < 0.05$), which was more obvious as pathogenetic condition aggravated. Plasma RBP4 level was positively correlated with hs-CRP ($r = 0.77, P < 0.01$). RBP4 level increased as urine level of microalbumin increased in T2DM patients. **Conclusion** Plasma level of RBP4 could be increased in patients with T2DM, which might be taken as an early sensitive diagnostic marker for DN.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; retinol binding protein 4; urine albumin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)常见而严重的微血管并发症,与脂质异常、炎症、氧化应激密切相关。伴随着 DM 发病率的日益升高, DN 发病率也逐年增加的趋势,已经成为终末期肾病的主要病因。数据显示,DM 患者中 25%~30% 的患者最终会发展为 DN,进而发展成尿毒症。因此, DN 早期发现、早期治疗显得尤为重要。近来的大量研究表明,视黄醇结合蛋白 4(RBP4)与 DM 关系十分密切,为此本文检测了 118 例 2 型 DM(T2DM)患者血浆 RBP4 水平变化,来探讨其在 T2DM 及其合并肾病中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院肾内科及内分泌科 T2DM 患者 118 例,病程 5~25 年,患者病情稳定,无急性代谢紊乱,无急、慢性肾脏疾病,2 周内未使用影响肾功能的药物、降脂药物及抗氧化治疗药物。诊断符合 1999 年世界卫生组织制订的糖尿病诊断标准,按照 Mogensen 的 DN 分型标准,并根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)分 3 组:(1)单纯糖尿病(SDM)组,即尿清蛋白正常组(UAER $\leq 20 \mu\text{g}/\text{min}$)47 例,男 24 例,女 23 例,年龄 23~76 岁,平均年龄(43.0 ± 12)岁;(2)早期糖尿病肾病(EDN)组,即微量清蛋白尿组(UAER 21~199 $\mu\text{g}/\text{min}$)40 例,男 20 例,女 20 例,年龄 30~77 岁,平均年龄(45.4 ± 13)岁;(3)临床糖尿病肾病(CDN)组,即大量清蛋白尿组(UAER $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$)31 例,男 15 例,女 16 例,年龄 38~81 岁,平均(51.8 ± 15)岁。另设健康对照(NC)组 30 例,男 18 例,女 12

例,年龄 30~66 岁,平均年龄(46.0 ± 8)岁,均无肝、肾、心血管等疾病。各组在年龄、性别、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),组间均衡性好,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般指标检测 测量身高、体质量、腰围、收缩压及舒张压,计算体质量指数(BMI)。

1.2.2 生化指标检测 准确留取 24 h 尿,晨空腹抽静脉血 5 mL,分离血浆-20 $^{\circ}\text{C}$ 冻存待测。(1)采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法分别检测血浆 RBP4,试剂由上海荣盛公司提供。(2)UAER 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)采用特种蛋白仪(BNP-100)散射比浊法,检测尿微量清蛋白总量,计算 UAER。(3)空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)等生化指标均采用日本奥林帕斯 AU2700 型生化分析仪进行检测,试剂盒为上海科华试剂。

1.3 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计学软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,相关关系采用直线回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

EDN、CDN 组病程、收缩压高于 SDM、NC 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而各组其他指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。SDM、EDN、CDN 组血浆 RBP4、hs-CRP 较 NC 组升高($P < 0.05$),且随病情加重,升高更为明显。其他生化指标,仅见 CDN 组升高明显,见表 1。相关分析表明,血浆 RBP4 与 hs-

CRP、UAER 高度呈正相关性 ($r=0.77, P<0.01, r=0.64, P<0.05$)、血浆 RBP4 亦有随着 HbA1c(%) ($r=0.33, P<0.05$)、血 Cr($r=0.23, P<0.05$)、FBG($r=0.39, P<0.05$)增

高而增加的趋势; 血浆 RBP4 与 BMI 有较弱的相关($r=0.42, P<0.05$)。

表 1 4 组生化检测结果($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | NC 组(n=30) | SDM 组(n=46) | EDN 组(n=40) | CDN 组(n=29) |
|--------------------|-------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| UAER(mg/d) | 7.30±1.50 | 12.10±2.91 | 168.91±58.20 ^{ab} | 400.70±113.50 ^{abc} |
| FBG(mmol/L) | 4.95±0.41 | 7.11±2.65 ^a | 11.81±2.01 ^a | 12.13±1.76 ^a |
| HbA1c(%) | 4.15±1.29 | 6.25±1.62 ^a | 10.10±2.33 ^a | 13.98±3.17 ^{abc} |
| 血 Cr(μ mol/L) | 40.12±10.64 | 58.19±13.45 | 82.34±20.21 ^a | 201.21±34.77 ^{abc} |
| hs-CRP(mg/L) | 2.27±0.82 | 6.76±1.76 ^a | 8.39±4.01 ^{ab} | 15.62±6.96 ^{abc} |
| RBP4 (μ g/mL) | 27.51±5.12 | 32.10±6.91 ^a | 43.20±8.11 ^{ab} | 49.00±10.61 ^{abc} |

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 SDM 组比较,^b $P<0.05$;与 EDN 组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

RBP4 是一种新的与脂肪组织功能障碍相关的脂肪源性因子,由 Yang 等^[1]2005 年在 T2DM 的小鼠模型中首次发现。RBP4 是主要在肝脏及脂肪组织表达的一种细胞因子。在脂肪组织表达量大约占 15%~20%。在血液中 RBP4 与转甲状腺素蛋白形成 78 000 的稳定复合物。转基因动物研究表明,过量表达 RBP4 可以诱导胰岛素抵抗,而敲除 RBP4 基因则胰岛素敏感性增加。脂肪组织是重要的内分泌器官,它释放瘦素、抵抗素、脂联素,改变其他器官脂肪的组织聚集和能量状态,改变了胰岛素的分泌和敏感性^[2]。人体内脂肪细胞肥大以及腹部内脏的脂肪堆积,特别是内脏的脂肪细胞肥大时,其脂解作用加强,从而释放过多游离脂肪酸(FFA),进而抑制胰岛 β 细胞的分泌,并且降低肝细胞胰岛素受体对胰岛素的结合,抑制肌细胞葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的活性;同时脂肪细胞肥大还将分泌过多脂肪细胞因子,参与胰岛素抵抗和 T2DM 的发生。GLUT4 是胰岛素敏感性靶组织进行葡萄糖转运的主要胞膜转运蛋白,它的表达和功能的改变可能涉及肌肉和脂肪细胞的胰岛素抵抗。本文资料显示:RBP4、hs-CRP 在 NC 组、SDM 组、EDN 组和 CDN 组递增,即随着 DN 的加重而升高;SDM 组亦明显高于健康对照组,而 UAER 则不然,提示对 DN 的早期诊断,RBP4、hs-CRP 优于 UAER,与文献^[3-6]报道一致;且 RBP4 与 UAER 呈正相关性,说明 RBP4 可作为一项新指标用于肾病的诊断、治疗与预后。又 RBP4 和 hs-CRP 与 UAER 呈正相关性,说明 DN 是炎症、肾小管损害及肾小球损伤共同作用的结果;因此 RBP4 可作为肾脏疾病早期敏感的诊断指标;随着 RBP4 的升高,表明肾小管处于损害状态,是清蛋白尿的前奏^[7-8]。

(上接第 2377 页)

参考文献

[1] 张卓然. 临床微生物学和微生物检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:81.
 [2] Ruppitsch W, Stöger A, Braun O, et al. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus: occurrence of a new spa type in two acute care hospitals in Austria[J]. J Hosp Infect, 2007, 67(4): 316-322.
 [3] 杨磊, 张莲英. 姜黄素的抗癌作用及机制的研究进展[J]. 中华医学研究杂志, 2004, 4(7): 617-618.
 [4] 钟益宁, 甄汉深, 滕建北, 等. 姜黄素衍生物的合成、表征及其体外抗菌活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14

参考文献

[1] Yang O, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinal binding protein 4 contributes to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436(7049): 356-362.
 [2] Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue; white adipose tissue as an endocrine and secretory organ[J]. Proc Nutr Soc, 2001, 60(3): 329-339.
 [3] Isozaki M, Masubuchi Y, Horie T. Evaluation of drug-induced hepatotoxicity by plasma retinol binding protein [J]. In Vivo, 2002, 16(1): 61-65.
 [4] 周芳, 周宏灏, 刘昭前. 视黄醇结合蛋白 4 遗传多态性与 2 型糖尿病的关系[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(4): 452-456.
 [5] 徐玲玲, 肖新华, 孙瑜, 等. 视黄醇结合蛋白 4 与代谢综合征的关系[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(7): 472-476.
 [6] 潘琦, 郭立新, 蒋蕾, 等. 新诊断 2 型糖尿病视黄醇结合蛋白 4 的变化及影响因素研究[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(11): 937-939.
 [7] 程灿, 赵芳芳, 王季猛. 视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病微血管病变的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(2): 384-386.
 [8] 王有根. 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平的临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 8(6): 616-618.

(收稿日期: 2012-11-21 修回日期: 2013-02-12)

(2): 46-49.

[5] 李景云, 许明哲, 马越, 等. 细菌耐药性监测数据处理软件 WHONET 5.3 简介[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(11): 89-90.
 [6] 童明庆. 临床检验病原微生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2006: 75.
 [7] 李惠卿, 刘秀忠, 李贞洁. 金黄色葡萄球菌体外药物耐药性分析[J]. 河北医药, 2008, 30(2): 208-209.
 [8] 王敏, 范婧, 李先平. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 广东医学, 2008, 29(8): 1321-1323.

(收稿日期: 2013-01-14 修回日期: 2013-02-18)