

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 010

# 尿视黄醇结合蛋白与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究<sup>\*</sup>

叶孔钊, 赵 莹, 张娟文, 唐朝红, 张 丽

(浙江大学医学院附属第一医院检验科, 杭州 310003)

**摘要:**目的 探讨尿视黄醇结合蛋白(U-RBP)水平与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的相关性。方法 选取 2016 年 4—7 月该院体检中心 2 121 例无症状体检者为研究对象, 根据腹部超声诊断结果分为 NAFLD 组 721 例, 非 NAFLD 组 1 400 例。测定 U-RBP 水平及其他相关实验室参数进行比较。结果 NAFLD 组的 U-RBP 水平显著高于非 NAFLD 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 且随着 U-RBP 水平的增加 NAFLD 患病率也逐步上升( $\chi^2=2\ 803.518, P<0.05$ ); 采用多元逻辑回归分析 U-RBP 与 NAFLD 的相关性, 发现 U-RBP 是 NAFLD 的独立危险因素( $OR=2.090; 95\%CI:1.621\sim2.694; P<0.05$ )。结论 U-RBP 是 NAFLD 的独立危险因素。

**关键词:**尿视黄醇结合蛋白; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 代谢综合征

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3356-04

## Correlation study between urinary retinol binding protein and nonalcoholic fatty liver disease<sup>\*</sup>

YE Kongzhao, ZHAO Ying, ZHANG Juanwen, TANG Chaohong, ZHANG Li

(Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou, Zhejiang, 310003, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between urinary retinol binding protein(U-RBP) and nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** A total of 2 121 healthy physical examinations were first included in the physical examination of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College from April 2016 to July. According to the results of abdominal ultrasound, the patients were divided into two groups; the NAFLD group(721 cases) and non NAFLD group (1 400 cases), U-RBP and other clinical and laboratory parameters were measured. **Results** NAFLD patients had significant higher U-RBP than non NAFLD patients( $P<0.05$ ), and these levels were positively associated with both NAFLD prevalence and severity ( $\chi^2=2\ 803.518, P<0.05$ ). Multivariable regression analysis showed that U-RBP was independently associated with risk for NAFLD ( $OR=2.090; 95\%CI:1.621-2.694; P<0.05$ ). **Conclusion** U-RBP is an independent risk factor for NAFLD.

**Key words:** urinary retinol binding protein; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; metabolic syndrome

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。NAFLD 包括一系列相互联系的病理改变, 从单纯性脂肪肝(SFL)到由其演变而成的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝硬化<sup>[1-3]</sup>。NAFLD 是一种临床常见的慢性肝脏疾病, 进展缓慢, 该病的发生、发展与脂代谢紊乱、促炎因子增加、2 型糖尿病、代谢综合征(MS)及高血压、动脉粥样硬化等因素密切相关<sup>[4]</sup>。如今, NAFLD 已成为西方国家肝功能异常和慢性肝病最常见的原因<sup>[5]</sup>。在我国 NAFLD 已取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病, 普通成人患病率为 15%~30%<sup>[6-8]</sup>。

视黄醇结合蛋白(RBP)是新近发现的一种脂肪因子, 与炎症标志物和氧化应激密切相关, 还参与肥胖和胰岛素抵抗(IR)的发生机制<sup>[9]</sup>。IR 导致脂肪的积累、肝细胞脂解和高胰岛素血症, 在 NAFLD 的发展中发挥主要作用<sup>[10]</sup>。但目前关于尿液中的尿视黄醇结合蛋白(U-RBP)水平与 NAFLD 的研究却很少见。现收集 2016 年 4—7 月本院体检中心 2 121 例无症状体检者的生化及血常规等各项目数据进行回顾性分析, 旨在探讨 U-RBP 与 NAFLD 之间的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 4—7 月本院体检中心 2 121 例无症状体检者为研究对象。依据 NAFLD 诊

<sup>\*</sup> 基金项目: 浙江省教育厅基金项目(Y201636519)。

作者简介: 叶孔钊, 男, 初级技师, 主要从事医学检验方向的工作。

断标准,根据肝脏超声检查结果、饮酒史和其他合并疾病情况诊断 NAFLD。根据是否并发 NAFLD,将患者分为 NAFLD 组 721 例,其中男 537 例,女 184 例,平均年龄(53.49±12.62)岁;非 NAFLD 组 1 400 例,其中男 762 例,女 638 例,平均年龄(48.24±13.95)岁。NAFLD 诊断依据 2010 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》。

1.2 方法

1.2.1 人体参数测量 检查包括体格检查、测血压、人体测量学和问诊既往史、家族史等。人体测量学包括身高(除去鞋)、体质量(脱去外套)和腰围(取两侧肋弓下缘与髂嵴连线中点水平紧贴皮肤测量)。体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

1.2.2 超声影像检查 B 超检查由专业的超声影像医生使用美国 ATL-HDI 5000 型彩色多普勒超声诊断仪和 3.5 MHz 的 B 超探头进行上腹部 B 超检查。该医生事先不知道研究对象临床表现和实验室检查结果。

1.2.3 实验室检查 采集检测对象清晨空腹外周静脉血及中段尿液,使用日立 7600-310 生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TCH)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、U-RBP 等各项生化指标,使用 Sysmex XE2100 血液分析仪检测白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验分析数据是否正态,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用单因素方差分析(ANOVA)进行分析;非正态分布的数据以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,使用 Kruskal-Wallis  $H$ /Mann-Whitney  $U$  检验进行分析,用简单逻辑回归和多元逻辑回归分析与 NAFLD 的关系。以双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床数据特征 NAFLD 组和非 NAFLD 组的基线资料比较见表 1。NAFLD 组与非 NAFLD 组相比,BMI、SBP、DBP、WBC、Hb、TP、Alb、GLU、TG 和 HDL-C 有明显差异,同时发现 NAFLD 组的 U-RBP 水平显著高于非 NAFLD 组( $P<0.05$ )。

2.2 不同 U-RBP 水平的 NAFLD 患病率 根据研究人群的 U-RBP 水平的四分位数(Q1:<0.23 mg/L;Q2:0.23~0.39 mg/L;Q3:0.40~0.565 mg/L;Q4:>0.565 mg/L)将 NAFLD 组进一步分为 Q1、Q2、Q3、Q4 组。Q1、Q2、Q3、Q4 组的患病率分别为 25.43%、24.86%、31.23%、50.94%。随着 U-RBP 水平升高,NAFLD 患病率同步上升( $\chi^2=2\,803.518$ ,

$P<0.05$ ),见图 1。

| 表 1 两组基线资料比较                              |                             |                                 |          |
|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| 项目                                        | NAFLD 组<br>( <i>n</i> =721) | 非 NAFLD 组<br>( <i>n</i> =1 400) | <i>P</i> |
| 性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i> )             | 537/184                     | 762/638                         | <0.05    |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)                   | 53.4±12.6                   | 48.5±13.9                       | <0.05    |
| BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 26.2±2.6                    | 22.4±2.7                        | <0.05    |
| SBP( $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)              | 131.8±16.4                  | 122.3±16.9                      | <0.05    |
| DBP( $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)              | 80.5±10.7                   | 74.3±11.1                       | <0.05    |
| WBC( $\times 10^9$ /L)*                   | 5.90(4.20,14.60)            | 5.50(4.00,11.30)                | <0.05    |
| Hb( $\times 10^9$ /L)*                    | 152(117,186)                | 143(103,160)                    | <0.05    |
| TP(g/L)*                                  | 73.80(78.10,88.60)          | 73.30(62.40,86.90)              | <0.05    |
| Alb(g/L)*                                 | 47.90(34.60,57.20)          | 47.50(31.80,55.10)              | <0.05    |
| AST(U/L)*                                 | 24(5,162)                   | 19(5,132)                       | <0.05    |
| ALT(U/L)*                                 | 18(3,215)                   | 18(4,135)                       | <0.05    |
| GGT(U/L)*                                 | 20(4,171)                   | 19(4,185)                       | >0.05    |
| GLU(U/L)*                                 | 4.78(3.45,16.27)            | 4.73(3.27,18.60)                | <0.05    |
| TG(mmol/L)*                               | 1.19(0.33,19.71)            | 1.11(0.27,20.52)                | <0.05    |
| TCH(mmol/L)*                              | 4.55(0.59,8.55)             | 4.55(1.19,7.28)                 | >0.05    |
| HDL-C(mmol/L)*                            | 1.25(0.51,2.68)             | 1.30(0.44,2.43)                 | <0.05    |
| U-RBP(mg/L)*                              | 0.48(0.3,50)                | 0.34(0.2,80)                    | <0.05    |

注:\* 为非正态分布的计量资料以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示

| 表 2 NAFLD 患者危险因素的单变量回归分析 |                    |          |
|--------------------------|--------------------|----------|
| 变量                       | 单变量 OR 值(95%CI)    | <i>P</i> |
| 性别                       | 2.444(2.005~2.978) | <0.05    |
| BMI                      | 1.683(1.605~1.764) | <0.05    |
| SBP                      | 1.019(1.011~1.028) | <0.05    |
| DBP                      | 1.029(1.015~1.042) | <0.05    |
| WBC                      | 1.222(1.147~1.301) | <0.05    |
| Hb                       | 1.025(1.019~1.031) | <0.05    |
| TP                       | 1.036(1.013~1.059) | <0.05    |
| Alb                      | 1.048(1.016~1.082) | <0.05    |
| TG                       | 1.061(0.984~1.144) | >0.05    |
| TCH                      | 0.962(0.866~1.068) | >0.05    |
| ALT                      | 1.006(1.001~1.011) | <0.05    |
| AST                      | 1.013(1.004~1.021) | <0.05    |
| GGT                      | 1.001(0.998~1.004) | >0.05    |
| HDL-C                    | 0.779(0.594~1.021) | >0.05    |
| GLU                      | 1.136(1.017~1.270) | <0.05    |
| U-RBP                    | 2.049(1.946~2.982) | <0.05    |

2.3 U-RBP 水平与 NAFLD 之间的关系 单变量回归分析发现,BMI、SBP、DBP、WBC、Hb、TP、Alb、ALT、AST、GLU 和 U-RBP 都是 NAFLD 的危险因子( $P<0.05$ ),见表 2。将性别、年龄、BMI、血压、AST、ALT、TP、Alb、WBC、Hb、GLU 进行调整,发现

U-RBP 仍与 NAFLD 显著相关,说明 U-RBP 是 NAFLD 的一个独立危险因素( $OR=2.090;95\%CI:1.621\sim2.694;P<0.05$ ),见表 3。

表 3 采用多元逻辑回归分析 U-RBP 对 NAFLD 的预测价值

| 模型                                       | OR(95%CI)          | P     |
|------------------------------------------|--------------------|-------|
| 性别、年龄、BMI、血压                             | 2.077(1.611~2.679) | <0.05 |
| 调整性别、年龄、BMI、血压、AST、ALT                   | 2.081(1.163~2.286) | <0.05 |
| 调整性别、年龄、BMI、血压、AST、ALT、TP、Alb            | 2.083(1.163~2.690) | <0.05 |
| 调整性别、年龄、BMI、血压、AST、ALT、TP、Alb、WBC、Hb     | 2.082(1.617~2.681) | <0.05 |
| 调整性别、年龄、BMI、血压、AST、ALT、TP、Alb、WBC、Hb、GLU | 2.090(1.621~2.694) | <0.05 |

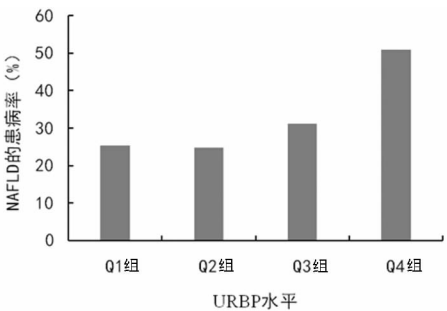


图 1 不同 U-RBP 水平 NAFLD 的患病率

3 讨 论

NAFLD 已成为西方国家肝功能异常和慢性肝病最常见的原因,在我国 NAFLD 已取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病,构成严重的社会健康问题。至今 NAFLD 发生、发展机制尚未完全明确。因此,早期诊断 NAFLD 显得尤为重要。目前肝穿刺病理诊断仍然是公认诊断 NAFLD 的“金标准”。但是该方法的创伤性、并发症风险等缺点限制了其在流行病学调查、前瞻性研究和门诊患者长期随访中的广泛应用,所以腹部超声仍是目前最常用的 NAFLD 筛查方法<sup>[11-13]</sup>。RBP 是新近发现的一种脂肪因子,与炎症标志物和氧化应激密切相关,还参与肥胖和 IR 的发生机制,而 IR、肥胖症、炎性反应与 NAFLD 有着密切的联系。IR 导致脂肪的积累、肝细胞脂解和高胰岛素血症,在 NAFLD 的发展中发挥主要作用。但目前关于 U-RBP 在 NAFLD 人群中的研究甚少。本次横断面研究结果显示,NAFLD 人群与非 NAFLD 人群相比具有较高水平的 U-RBP,且随着 U-RBP 水平的增加,NAFLD 的患病率呈明显上升趋势,多元逻辑回归发现 U-RBP 是 NAFLD 的独立风险因子。

笔者认为 NAFLD 组中 U-RBP 水平增加可能基于以下机制。首先,RBP 作为一种脂肪因子,已被发现与 IR、肥胖、糖尿病、脂肪堆积密切等 NAFLD 相关元素相关<sup>[14]</sup>。RBP 通过形成 IR 参与 NAFLD 的发生、发展,且 RBP 在 IR 状态时会增加<sup>[15]</sup>。而高水平的尿 RBP 可能是高血清 RBP 水平的结果。降低的血清 RBP 水平可改善 IR 状态这可能会为治疗 NAFLD 提供新的途径<sup>[16]</sup>。其次,近年来也有大量证据表明

NAFLD 和肾功能之间存在潜在联系。文献提出 IR 和炎症机制可能共同介导 NAFLD 和肾脏损伤的发生。大样本临床研究也证实在 NAFLD 人群中肾小管损伤标志物水平明显高于对照组<sup>[17]</sup>。RBP 是一种小相对分子质量的蛋白质( $2.1\times10^3$ ),是血液中维生素 A(视黄醇)的唯一特异性转运蛋白,可自由经肾小球滤过,几乎完全被肾近端小管重吸收<sup>[18-19]</sup>。NAFLD 患者的肾小球功能会受到损害,导致 U-RBP 的排泄增加。U-RBP 水平增加,可引起肾近端小管发生病变,与慢性肾脏病(CKD)的风险独立相关,会进一步加重肾损伤<sup>[20-21]</sup>。

综上所述,U-RBP 是 NAFLD 的独立危险因素,且随着 U-RBP 水平的升高,NAFLD 的患病率也增加。我国是一个肝炎大国,目前 NAFLD 的研究已成为一个热点,发现尿液中高水平的 RBP,对 NAFLD 的预防和诊断具有重要的意义。通过对 U-RBP 的深入研究,有望在 NAFLD、2 型糖尿病、心血管疾病等疾病的早期预防、诊断、预后评估中起到关键作用,并为相关治疗提供新的方向和思路。

参考文献

[1] 李丹,李异玲.非酒精性脂肪性肝病发病机制及治疗进展[J].实用药物与临床,2017,20(11):1340-1343.

[2] ZHANG J W,ZHAO Y,XU C F,et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2014 (4):5832.

[3] 胡中杰,张晶.我国非酒精性脂肪性肝病的研究现状[J].临床肝胆病杂志,2016,32(3):552-556.

[4] GIBY V G,AJITH T. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2014,6(8):570-579.

[5] SINGH S,KUFTINEC G N,SARKAR S. Non-alcoholic fatty liver disease in south asians;a review of the literature[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017,5(1):76-81.

[6] 李生鹏,王全楚.非酒精性脂肪性肝病的流行病学进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(10):1085-1087.

[7] LI Z Z,XUE J,CHEN P,et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China:a meta-analysis of

- published studies[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (1):42-51.
- [8] 杨蕊旭,范建高.非酒精性脂肪性肝病的流行现状[J].临床内科杂志,2007,32(5):293-296.
- [9] CHEN X C, SHEN T R, LI Q, et al. Retinol binding protein-4 levels and non-alcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2017(7): 45100.
- [10] 谢利芳,王全楚.非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征关系的研究进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(10): 1110-1112.
- [11] MALEKI I, AMINAFSHARI M R, TAGHVAEI T A, et al. Serum immunoglobulin A concentration is a reliable biomarker for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (35): 12566-12573.
- [12] 蔡昱,朱尚勇,郭盛兰,等.非酒精性脂肪肝患者血清免疫球蛋白与肝纤维化指标的相关性分析[J].广西医学,2014,36(8):1028-1030.
- [13] 王景骅,虞朝辉.非酒精性脂肪性肝病的诊断研究进展[J].中华肝脏病杂志,2017,25(2):115-117.
- [14] 彭昌波.视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病糖脂代谢,胰岛素抵抗的相关研究[D].南宁:广西医科大学,2017.
- [15] 胡敏敏,王晓青,闫福媛,等.视黄醇结合蛋白 4 的研究进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,24(7):879-882.
- [16] YANG Q, GRAHAM T E, MODY N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436(749): 356-362.
- [17] YILMAZ Y, ALAHDAB Y O, YONAL O, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis[J]. Metabolism, 2010, 59(9): 1327-1330.
- [18] 胡应龙.胱抑素 C 联合尿 RBP 检测诊断糖尿病患者肾损伤的临床意义研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(3): 342-343.
- [19] ZAHRA N, JAVAD M A, ABOALFAZL N. Detection of early stage renal disease by elevation of certain low molecular Weight proteins in urine of diabetes patients[J]. Int J Biol Sci Applications, 2014, 1(1): 15-18.
- [20] IWASAWA H, NAKAO T, MATSUMOTO H, et al. Phosphate handling by end-stage kidneys and benefits of residual renal function on phosphate removal in patients on haemodialysis[J]. Nephrology(Carlton), 2013, 18(4): 285-291.
- [21] MUNIZ DOMINGOS M A, MOREIRA S R, GOMEZ L, et al. Urinary Retinol-Binding protein: relationship to renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162782.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-06-18)

(上接第 3355 页)

在 2006 年国外学者就分析在临床标本检测结果错误的原因中,其中分析前产生的差错占总差错的 46%~68.2%,分析后产生的差错为 18.5%~47%,而分析中产生的差错不足 15%<sup>[10]</sup>。由此可见,定期对实验仪器进行校准和维护、建立实验室标准操作规程,加强人员培训,严格核对制度、积极与临床沟通并解释标本采集时注意事项等措施,都能积极消除分析前中后误差产生的可能性。

综上所述,参加 EQA 计划可发现检测中出现的偏差和不足,寻找原因并采取相应的整改。同时实验室内部应建立相应的质量指标体系,观察失控/在控情况及变化趋势,及时发现实验检测中的问题,采取有效纠正措施,不断提高内分泌激素检测的技术水准<sup>[11-12]</sup>。

## 参考文献

- [1] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2014:1041.
- [2] 陈蓉,居颢,刘战民.3 种鉴定系统在微生物室间质量评价中的应用和比较[J].检验医学,2017,32(5):415-420.
- [3] CHO B R, PHILLIPS M, KOVACH J, et al. Designing the optimum configurations of circular and spherical product specifications for multiple quality characteristics[J]. J System Sci System Engineer, 2005, 55(4): 385-399.
- [4] 何新发,李燕妮.2009—2013 年临床免疫学室间质量评价总结分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(6):801-802.
- [5] 王卓识.实验室质量管理与检验质量保证[J].检验医学与临床,2012,9(1):108-110.
- [6] 林敏,农天雷.免疫实验室室间质评回顾[J].标记免疫分析与临床,2011,18(2):133-134.
- [7] 刘杉,熊丰,雷培芸.中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查[J].中华内科杂志,2007,46(8):697-702.
- [8] 欧阳力雪,杨凡.基础血清黄体生成素水平对女孩中枢性性早熟诊断价值的探讨[J].中国当代儿科杂志,2017,19(7):729-733.
- [9] 樊洪静,熊丰,朱岷,等.中剂量重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效观察[J].重庆医科大学学报,2012,37(12):1059-1062.
- [10] PLEBANI M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? [J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(6):750-759.
- [11] 何法霖,王薇,钟堃,等.全国临床检验中心室间质量评价能力调查[J].中华医院管理杂志,2015,31(10):788-790.
- [12] ZHANG L, NI D, FENG Z. External quality assessment of the detection of rickettsioses in China[J]. Asian Pac J Trop Med, 2010, 3(11):851-854.

(收稿日期:2018-03-13 修回日期:2018-06-18)