

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.024

## 视黄醇结合蛋白 4 在心血管疾病中的研究进展\*

胡娜娜<sup>1</sup>, 门冰欣<sup>1</sup>, 张亚苹<sup>1</sup>, 王一华<sup>1</sup>, 蒋玉娇<sup>1</sup>综述, 张 锦<sup>1,2△</sup>审校

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科, 甘肃兰州 730000

**摘要:**心血管疾病(CVD)以发病率高、进展迅速、预后较差和病死率高为特征,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。然而,现有临床风险评估方法对 CVD 高危人群的早期识别仍存在显著局限。因此,探索新兴的生物标志物对于优化 CVD 的预防、早期诊断和临床管理至关重要。在众多潜在生物标志物中,视黄醇结合蛋白 4(RBP4)因其独特的生物学特性而备受关注。RBP4 通过调控能量平衡、免疫反应、血管稳态、胰岛素敏感性、脂质代谢等多种生理过程,在 CVD 的发生和发展中发挥重要作用,展现出作为早期预警标志物的重大潜力。基于此,该研究总结了 RBP4 在冠心病、心力衰竭、原发性高血压、转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变性及病毒性心肌炎等多种心血管疾病中的最新研究进展,探讨了其在 CVD 管理中的潜在应用价值,以期揭示 CVD 的发病机制提供新视角,并为未来制订 CVD 患者的个体化治疗策略开辟创新路径。

**关键词:**视黄醇结合蛋白 4; 心血管疾病; 脂肪因子; 冠心病; 心力衰竭

**中图法分类号:**R540.4; R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2025)24-3447-06

## Research progress on retinol-binding protein 4 in cardiovascular diseases\*

HU Na'na<sup>1</sup>, MEN Bingxin<sup>1</sup>, ZHANG Yaping<sup>1</sup>, WANG Yihua<sup>1</sup>, JIANG Yujiao<sup>1</sup>, ZHANG Jin<sup>1,2△</sup>

1. The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000,

China; 2. Department of Cardiology, the First Hospital of

Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

**Abstract:** Cardiovascular disease (CVD) is characterized by high incidence, rapid progression, poor prognosis and high mortality, posing a major challenge to global public health. However, current clinical risk assessment methods remain significantly limited in the early identification of high-risk populations for CVD. Therefore, exploring novel biomarkers is essential for optimizing the prevention, early diagnosis and clinical management of CVD. Among various potential biomarkers, retinol-binding protein 4 (RBP4) has garnered significant attention due to its unique biological properties. RBP4 plays an important role in the pathogenesis and progression of CVD by regulating diverse physiological processes including energy balance, immune response, vascular homeostasis, insulin sensitivity and lipid metabolism, demonstrating considerable potential as an early warning indicator. Based on this, this review summarizes the latest research progress on RBP4 in various CVD, including coronary heart disease, heart failure, primary hypertension, transthyretin cardiac amyloidosis and viral myocarditis. It further discusses the potential clinical value of RBP4 in the management of CVD, aiming to provide a new perspective for elucidating the pathogenesis of these diseases and to open innovative avenues for developing individualized therapeutic strategies for CVD patients.

**Key words:** retinol-binding protein 4; cardiovascular disease; adipokine; coronary heart disease; heart failure

视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是脂质载运蛋白家族成员,也是亲脂性维生素 A(视黄醇)在血液中的特异性转运蛋白<sup>[1]</sup>。人体中的 RBP4 由 201 个氨基酸残基组成,含有 3 对二硫键(其三维结构已通过 X 射线晶

体衍射技术解析)<sup>[2]</sup>。RBP4 的核心结构为典型的  $\beta$  桶状结构,该结构能够特异性地结合一个视黄醇分子,使这种疏水维生素在水环境中保持可溶性,从而通过血液运输<sup>[3]</sup>。RBP4 循环是维生素 A 从肝脏向

\* 基金项目:甘肃省科技计划自然科学基金(22JR11RA018)。

△ 通信作者, E-mail: chzhangjin@163.com。

引用格式: 胡娜娜, 门冰欣, 张亚苹, 等. 视黄醇结合蛋白 4 在心血管疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(24): 3447-3452.

肝外组织分配的关键途径<sup>[4]</sup>。在肝脏中,大部分维生素 A 通过 LRAT 依赖模式以视黄酯的形式储存在肝星状细胞内。视黄酯经视黄酯水解酶水解后,生成的视黄醇在肝细胞内与 RBP4 和甲状腺素转运蛋白(TTR)结合,形成视黄醇/RBP4/TTR 复合物,进而释放入血。随后,RBP4 与靶细胞表面的 STRA6 受体结合,介导视黄醇向靶细胞的转运<sup>[3]</sup>。同时,部分组织(如脂肪组织)表达的 STRA6 被认为也能介导视黄醇的逆向转运。研究表明,RBP4 水平与胰岛素抵抗密切相关,肥胖和 2 型糖尿病患者血清 RBP4 水平显著升高<sup>[5]</sup>。RBP4 可通过影响胰岛素抵抗来进一步影响脂肪酸的代谢。RBP4 水平与甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关。其潜在机制可能是 RBP4 促进了肝脏甘油三酯的合成与极低密度脂蛋白的分泌,这些过程反过来又会加剧胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>。

RBP4 不仅与维生素 A 缺乏相关的疾病(如夜盲症)和发育异常有关,更在肾脏疾病、肝脏疾病、胰岛素抵抗及心血管疾病(CVD)等多种病理过程中扮演重要角色<sup>[7]</sup>。RBP4 已被广泛认为是肾小管损伤的早期诊断标志物,并在临床肾脏疾病诊断中得到应用。在肾脏疾病中,肾小球滤过功能下降可导致血清 RBP4 水平升高,近端肾小管重吸收功能受损则导致尿液 RBP4 水平升高,RBP4 水平与肾小球滤过功能降低或近端肾小管重吸收功能障碍的程度密切相关,且其诊断肾脏疾病的灵敏度优于肌酐和尿素氮,同时不受饮食因素影响<sup>[8]</sup>。肝脏受损会直接减少 RBP4 的合成,血液中 RBP4 水平降低可反映早期肝功能及代谢变化。研究指出,RBP4 可以影响肝星状细胞中视黄醇的水解,影响体内维生素 A 的稳态<sup>[9]</sup>。此外,RBP4 可通过促进胰岛素抵抗、内分泌失调和慢性炎症,参与高血压、冠心病(CHD)、心力衰竭等心血管疾病的发生和发展。本文旨在总结 RBP4 在多种 CVD 中的最新研究成果,为 CVD 诊断和预后提供参考。

## 1 RBP4 与 CVD

### 1.1 RBP4 与 CHD

**1.1.1 RBP4 与慢性冠脉综合征(CCS)** CHD 是由冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或闭塞,引发心肌缺血、缺氧或坏死的心脏疾病<sup>[10]</sup>。CCS 是 CHD 的一种综合临床表现,通常指不以急性血栓形成为主导的阶段,即急性冠脉综合征(ACS)之外的各类临床状态<sup>[11]</sup>。现有研究表明,RBP4 与 CCS 的发生风险存在关联,并可能影响疾病进展和预后<sup>[2]</sup>。

RBP4 可通过参与胰岛素抵抗、泡沫细胞形成、内皮炎症反应以及线粒体功能障碍等多种病理过程,进而影响动脉粥样硬化的发生和发展。研究表明,胰岛

素抵抗小鼠,以及肥胖、糖尿病患者血清 RBP4 水平显著升高<sup>[12]</sup>。RBP4 能够损伤肌肉和内脏脂肪组织的胰岛素信号通路,从而促进胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗已被明确为 CCS 发生的危险因素<sup>[13]</sup>。此外,RBP4 还可诱导内皮细胞炎症反应和线粒体功能障碍,进而促进冠状动脉粥样硬化的发生<sup>[14]</sup>。研究发现,在人和小鼠的动脉粥样硬化病变中,高表达的 RBP4 可通过增加胆固醇摄取,促进泡沫细胞形成,加速动脉粥样硬化的进程<sup>[15]</sup>。

此外,多项临床研究还揭示了 RBP4 与 CCS 的密切关联;SUN 等<sup>[16]</sup>发现,在亚临床甲状腺功能减退患者中,RBP4 水平升高与 CCS 风险及 Gensini 评分所评估的病变严重程度呈正相关。WANG 等<sup>[17]</sup>进一步证实,CCS 患者 RBP4 水平与 Gensini 评分呈显著正相关,RBP4 水平随冠状动脉狭窄血管数量的增加而升高。一项纳入 840 例 CCS 患者的研究显示,RBP4 水平升高与 CCS 患者发生主要不良心血管事件的风险显著相关,尤其与心力衰竭的发生密切相关<sup>[18]</sup>。LIU 等<sup>[19]</sup>对 672 例 CCS 患者进行了为期 3 年的随访发现,与未发生不良心血管事件的患者相比,发生不良心血管事件的患者入院时 RBP4 水平显著升高。综上所述,RBP4 可能通过多种机制参与动脉粥样硬化的发生、发展。早期监测健康人群或 CCS 高危个体的 RBP4 水平,有助于 CCS 的预防和预后改善。未来研究应进一步探讨 RBP4 促进 CCS 进展的分子机制,这可能为 CCS 治疗提供新的靶点,优化临床管理策略。

**1.1.2 RBP4 与 ACS** ACS 是由急性心肌缺血引起的一组临床综合征,主要包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死以及 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。当冠状动脉急性闭塞时,大量心肌缺血坏死会先激活炎症反应,并在清除坏死心肌组织后,启动心肌修复过程。适度的炎症反应是心肌修复的关键步骤之一,然而过度的炎症反应却会加重心室重构<sup>[20]</sup>。研究发现,在急性心肌梗死的动物模型中,RBP4 水平与促炎性细胞因子血清白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18 水平呈正相关<sup>[1]</sup>,提示 RBP4 诱导的炎症反应可能在急性心肌梗死的病理生理过程中发挥重要作用。研究表明,RBP4 表达上调可能有助于 ACS 心肌细胞的焦亡<sup>[21]</sup>。细胞焦亡主要依赖于炎症小体激活 Caspase 家族的部分蛋白,进而切割并激活 Gasdermin 蛋白,最终导致细胞在炎症和应激状态下死亡。在急性心肌梗死小鼠模型中,RBP4 水平升高后可导致心肌细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体的过度表达,促进了 Caspase-1 前体的裂解,最终诱发细胞焦亡<sup>[21]</sup>。研究表明,RBP4 能够通过激

活心肌细胞中 Toll 样受体 4 (TLR4) 依赖性通路, 促使 NLRP3 炎症小体的活化, 从而加剧心肌的炎症性损伤<sup>[22]</sup>。此外, 另有研究表明, RBP4 可与心肌细胞内的 NLRP3 直接结合形成复合物, 从而激活 NLRP3 炎症小体<sup>[1]</sup>, 但 RBP4 与 NLRP3 相互作用的具体机制尚待进一步阐明。

临床研究表明, 血清 RBP4 可辅助 ACS 的诊断及预后评估<sup>[23]</sup>。一项针对 78 例急性 STEMI 患者的研究表明, 联合检测血清 RBP4、超氧化物歧化酶和超敏 C 反应蛋白可作为评估 STEMI 风险的非侵入性手段<sup>[24]</sup>。然而, CUBEDO 等<sup>[25]</sup>运用蛋白质组学分析发现, 急性心肌梗死患者急性期血浆 RBP4 水平显著降低, 进一步研究表明, 在有家族性高胆固醇血症的男性患者中, RBP4 水平降低可预测未来 2 年内发生心肌缺血事件的风险。产生这种差异的原因可能是: 在急性应激状态下, 肝脏合成 TTR 减少或其结合状态发生改变, 导致血液中游离的 RBP4 更容易经肾小球滤过而被清除, 从而表现为循环 RBP4 水平降低。现有研究报道的 ACS 患者 RBP4 水平改变尚存争议, 未来需开展更多研究以明确其变化规律。同时, RBP4 有望成为 ACS 潜在的治疗靶点。

**1.2 RBP4 与心力衰竭** 心力衰竭是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变, 使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍, 从而引起的一组复杂的临床综合征<sup>[26]</sup>。作为多种心脏疾病发展至严重或晚期的常见表现, 心力衰竭的病死率和再住院率长期居高不下<sup>[27]</sup>。多项临床研究表明, RBP4 与心力衰竭患者的不良预后有关: 一项研究表明, 晚期心力衰竭患者体内 RBP4 水平显著升高, 且慢性心力衰竭患者的 RBP4 水平随美国纽约心脏病学会心功能分级 (NYHA) 的升高而明显升高<sup>[28]</sup>。AN 等<sup>[29]</sup>对 89 例慢性心力衰竭患者进行为期 1 年的随访研究发现, RBP4 水平升高与心力衰竭的进展密切相关, 且在预后不良患者中升高更为显著, 提示 RBP4 有望成为充血性心力衰竭早期诊断和预后评估的潜在生物标志物。此外, 晚期心力衰竭患者植入左心室辅助装置后, 血流动力学改善的同时伴随着 RBP4 水平的下降, 提示 RBP4 可能参与晚期心力衰竭可逆性代谢紊乱的级联反应<sup>[30]</sup>。另有研究表明, RBP4 水平与左心室质量指数和左心房内径呈正相关, 进一步揭示了 RBP4 在心脏重构过程中可能发挥的作用<sup>[31]</sup>。

心力衰竭患者血清 RBP4 水平升高与炎症反应及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活密切相关。一方面, 既往研究表明, 心力衰竭患者体内升高的 RBP4 水平可能源于炎症因子 IL-8 刺激诱导后 RBP4 mRNA 表达上调<sup>[32]</sup>。GAO 等<sup>[33]</sup>的研究进一步证实, 抑

制或敲除心肌细胞中 TLR4 和髓样分化初级反应蛋白 88 (MyD88) 可显著减弱 RBP4 诱导的炎症反应和心肌肥大。该研究还发现, RBP4 能够促进 NLRP3 炎症小体的表达, 提示 RBP4 可能通过激活心肌细胞中的 TLR4/MyD88 信号通路, 进而促进 NLRP3 炎症小体的活化, 最终导致心肌细胞肥大和心力衰竭的发生。另一方面, 心力衰竭患者常伴有肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 导致血管紧张素 II 水平升高, 后者可进一步刺激脂肪细胞分泌 RBP4, 并减少葡萄糖转运蛋白-4 的表达, 从而削弱胰岛素刺激下的心肌细胞对葡萄糖的摄取<sup>[34]</sup>。因此, RBP4 可能为肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活并加剧心力衰竭的病理机制提供了一种新的解释。然而, 上述推论仍需更多研究加以验证。

**1.3 RBP4 与原发高血压** 多项研究表明, RBP4 可通过诱导胰岛素抵抗、激活 MAPK 信号通路, 刺激血管平滑肌细胞增殖以及促进炎症反应等机制, 造成血管内皮损伤、心肌肥大等一系列功能障碍, 最终导致高血压的发生<sup>[35-37]</sup>。动物实验发现, RBP4 基因敲除小鼠的收缩压和舒张压均显著降低, 提示 RBP4 在血压调节中可能发挥直接作用<sup>[38]</sup>。该研究进一步指出, RBP4 水平升高可导致内皮型一氧化氮合酶信号转导受阻, 减弱一氧化氮介导的血管扩张效应, 从而导致血压升高。因此, 靶向降低 RBP4 的水平, 增强内皮型一氧化氮合酶介导的血管扩张作用, 有望成为治疗高血压的一种新策略, 并可能有助于预防心室重构。

临床研究发现, 未经治疗的高血压患者血清 RBP4 水平显著升高<sup>[39]</sup>。2 项针对中国人群的病例对照研究进一步证实了这一关联, 表明 RBP4 水平与血压呈正相关<sup>[40-41]</sup>。LI 等<sup>[42]</sup>对 160 例高血压患者的研究发现, 高血压前期患者的 RBP4 水平显著高于血压正常人群。在校正年龄等混杂因素后, RBP4 水平仍与收缩压和舒张压显著相关。综上所述, RBP4 通过多重机制参与高血压的发生与发展。现有研究证实, RBP4 水平与血压呈显著正相关, 提示其可作为潜在的治疗靶点和早期预警生物标志物。因此, 针对 RBP4 的干预有望成为高血压治疗的新型策略。

**1.4 RBP4 与转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病 (ATTR-CM)** TTR 是一种由肝脏合成的蛋白质, 在血浆中以四聚体的形式与视黄醇结合蛋白-维生素 A 复合物结合。TTR 基因突变可导致转甲状腺素蛋白淀粉样变性, 其中最常见突变是位于 122 位密码子的缬氨酸被异亮氨酸取代。该突变会降低 TTR 四聚体的稳定性, 促使错误折叠的 TTR 单体在心血管和神经系统等组织中聚集, 最终导致转甲状腺素蛋白淀

粉样变性多发性神经病和 ATTR-CM<sup>[43]</sup>。

由于 ATTR-CM 诊断难度较高,确诊通常依赖于心脏活检<sup>[44]</sup>,导致大量患者未能得到及时诊断或被误诊。近年来,研究发现,ATTR-CM 患者的血清 RBP4 水平显著低于健康对照人群,提示 RBP4 有潜力作为诊断 ATTR-CM 的生物标志物,有助于疾病的早期识别<sup>[45-46]</sup>。ARVANITIS 等<sup>[47]</sup>进一步构建了一个基于 RBP4 水平和现有临床参数(如 TTR、左心室射血分数、室间隔厚度、平均肢体导联 QRS 电压等)的预测模型,该模型在区分 ATTR-CM 病变和非 ATTR-CM 病变方面表现出良好的鉴别能力,有望辅助 ATTR-CM 的早期诊断。此外,CIOFFI 等<sup>[48]</sup>的研究表明,RBP4 具有抗淀粉样变性的特性,并在此基础上设计了一种与 TTR 四聚体具有良好结合力的化合物,该化合物能够显著降低小鼠血清中的 RBP4 水平,提示其可能具有治疗 ATTR-CM 的潜力。因此,RBP4 具有抗淀粉样变性功能,动物实验表明调控其水平可能成为未来新的治疗策略,血清 RBP4 可作为诊断 ATTR-CM 的生物标志物,其水平显著低于健康人群;基于 RBP4 的预测模型能有效辅助早期鉴别诊断。综上所述,RBP4 为解决 ATTR-CM 的诊断难题提供了新策略。RBP4 不仅可以作为一种基础生物标志物,还可以整合到临床预测模型中,提高诊断效率并实现早期筛查。

**1.5 RBP4 与病毒性心肌炎(VMC)** VMC 的临床确诊较为困难,心内膜活检是目前确诊 VMC 的手段之一。但由于心肌活检难度大,且为有创性检查,限制了其临床广泛应用。VMC 相关的蛋白质组学和生物标志物成为目前研究热点。赵宗磊等<sup>[49]</sup>通过差异凝胶电泳技术对 VMC 患者和对照者的血浆外泌体进行差异蛋白质组学分析,发现 RBP4 在 VMC 中上调,这提示 RBP4 可能作为早期筛查和诊断 VMC 的潜在特异性生物标志物。该研究初步揭示了 RBP4 在 VMC 诊断中的潜在应用前景。然而,RBP4 的具体作用机制、在 VMC 发生、发展过程中的动态变化,以及潜在的治疗靶点,仍有待进一步的功能研究和大规模临床试验验证,以期最终推动其在临床上的转化应用。

2 总结与展望

CVD 作为全球面临的严峻健康挑战之一,其早期诊断与精准治疗需求迫切。近年研究表明,RBP4 在 CVD 诊疗领域中展现出双重价值:不仅可作为 CVD 潜在的新兴诊断标志物,还能为 CVD 的预后评估提供客观依据。然而,现有研究存在 2 个关键局限:其一,RBP4 参与 CHD、心力衰竭、ATTR-CM 和 VMC 等心血管疾病的分子调控网络尚未完全阐明;

其二,其临床转化应用仍受限于现有证据等级,有待通过多中心、大样本队列研究进一步验证其诊断效能与预测价值。RBP4 独特的生物学特性为其带来显著研究优势:在机制研究层面,其多通路调控特征为揭示 CVD 发病机制提供了新视角;在转化医学层面,基于 RBP4 靶点的药物研发已逐渐成为 CVD 研究的新兴方向。因此,深入研究 RBP4 的作用机制不仅具有重要的理论意义,更为 CVD 的个体化防治策略提供了新思路。

参考文献

[1] YANG H H,WANG X H,LI S R,et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*,2023,244:108385.

[2] STEINHOFF J S,LASS A,SCHUPP M. Biological functions of RBP4 and its relevance for human diseases[J]. *Front Physiol*,2021,12:659977.

[3] STEINHOFF J S,LASS A,SCHUPP M. Retinoid homeostasis and beyond;how retinol binding protein 4 contributes to health and disease[J]. *Nutrients*,2022,14(6):1236.

[4] STEINHOFF J S,WAGNER C,DÄHNHARDT H E,et al. Adipocyte HSL is required for maintaining circulating vitamin A and RBP4 levels during fasting [J]. *EMBO Rep*,2024,25(7):2878-2895.

[5] PERUMALSAMY S,AHMAD W A W,HURI H Z. Retinol-binding protein-4-A predictor of insulin resistance and the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes patients with coronary artery disease[J]. *Biology (Basel)*,2021,10(9):858.

[6] LEE T L,HSUAN C F,LU N H,et al. Circulating RBP4 and FABP4 concentrations in patients with chronic schizophrenia are associated with increased epicardial adipose tissue volume and metabolic syndrome[J/OL]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*,2024 [2025-02-06]. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01950-5>.

[7] BLANER W S,PAIK J,BRUN P J,et al. Retinoids and retinoid-binding proteins: unexpected roles in metabolic disease[J]. *Curr Top Dev Biol*,2025,161:89-111.

[8] RATAJCZYK K,KONIECZNY A,CZEKAJ A,et al. The clinical significance of urinary Retinol-Binding protein 4:a review[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2022,19(16):9878.

[9] ZHANG X L,CHEN L,YANG J,et al. Vitamin D alleviates non-alcoholic fatty liver disease via restoring gut microbiota and metabolism[J]. *Front Microbiol*,2023,14:1117644.

[10] SECHTEM U,BROWN D,GODO S,et al. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease

- (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):771-786.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6):589-614.
- [12] 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(7049):356-362.
- [13] FAN J H, HU J X. Retinol binding protein 4 and type 2 diabetes: from insulin resistance to pancreatic  $\beta$ -cell function [J]. *Endocrine*, 2024, 85(3):1020-1034.
- [14] SCHIBORN C, WEBER D, GRUNE T, et al. Retinol and retinol binding protein 4 levels and cardiometabolic disease risk [J]. *Circ Res*, 2022, 131(7):637-649.
- [15] LIU Y, ZHONG Y, CHEN H E, et al. Retinol-binding protein-dependent cholesterol uptake regulates macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(14):1339-1354.
- [16] SUN H X, JI H H, CHEN X L, et al. Serum retinol-binding protein 4 is associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with subclinical hypothyroidism [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(13):4510-4520.
- [17] WANG Y, ZHOU C, YU T, et al. Correlation between changes in serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 levels and rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease [J]. *J Health Engin*, 2021, 2021:8476592.
- [18] QIAN K, YAN X, XU C, et al. Association between circulating retinol-binding protein 4 and adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:829347.
- [19] LIU Y, WANG D, CHEN H E et al. Circulating retinol binding protein 4 is associated with coronary lesion severity of patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(1):45-51.
- [20] 幸红军, 朱明路. 血清 RBP4、GDF-15、LTB4 在急性心肌梗死患者中的表达及意义 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(7):991-993.
- [21] ZHANG K Z, SHEN X Y, WANG M, et al. Retinol-binding protein 4 promotes cardiac injury after myocardial infarction via inducing cardiomyocyte pyroptosis through an interaction with NLRP3 [J]. *J Am Heart Association*, 2021, 10(22):e022011.
- [22] ZHANG Y N, WU J M, DONG E D, et al. Toll-like receptors in cardiac hypertrophy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1143583.
- [23] YE B Q, ZHAO Q, FAN J H, et al. RBP4-based multimarker score: a prognostic tool for adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(12):3111-3121.
- [24] 李静, 黄晓明, 姜友珍, 等. 联合检测 RBP4 和 SOD 及 hs-CRP 在急性 ST 段抬高型心肌梗死中的表达及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(10):1199-1202.
- [25] CUBEDO J, PADRÓ T, CINCA J, et al. Retinol-binding protein 4 levels and susceptibility to ischaemic events in men [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(3):266-275.
- [26] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3):235-275.
- [27] ABASSI N K, NOUHRAVESH N, ELMEGAARD M, et al. Temporal trends in mortality and hospitalization risk in patients with heart failure according to the hospital frailty risk score [J]. *J Am Heart Assoc*, 2025, 14(3):e037973.
- [28] THEODORAKIS N, KREOUZI M, HITAS C, et al. Adipokines and cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction: a state-of-the-art review [J]. *Diagnostics*, 2024, 14(23):2677.
- [29] AN Y, WANG Q S, WANG H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6305-6311.
- [30] BADOER E. New insights into the role of inflammation in the brain in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:837723.
- [31] BIBI F, ASLAM A, NASEEM H, et al. Adipokines pathogenesis in heart failure [J]. *Cardiovasc Innova Applic*, 2025, 10(1):995.
- [32] FRISK C, EKSTRÖM M, ERIKSSON M J, et al. Characteristics of gene expression in epicardial adipose tissue and subcutaneous adipose tissue in patients at risk for heart failure undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1):938.
- [33] GAO W, WANG H, ZHANG L, et al. Retinol-binding protein 4 induces cardiomyocyte hypertrophy by activating TLR4/MyD88 pathway [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(6):2282-2293.
- [34] JOVANOVIĆ A, XU B, ZHU C, et al. Characterizing adrenergic regulation of glucose transporter 4-mediated glucose uptake and metabolism in the heart [J]. *Basic Transl Sci*, 2023, 8(6):638-655.
- [35] HENNING R J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(4):504-529.
- [36] MARTEMUCCI G, FRACCHIOLLA G, MURAGLIA M, et al. Metabolic syndrome: a narrative review from

the oxidative stress to the management of related diseases[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(12):2091.

[37] ALJAFARY M A, AL-SUHAIMI E A. Adiponectin system (rescue hormone): the missing link between metabolic and cardiovascular diseases [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7):1430.

[38] KRAUS B J, SARTORETTO J L, POLAK P, et al. Novel role for retinol-binding protein 4 in the regulation of blood pressure[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8):3133-3140.

[39] JADHAO A G, GAIKWAD K B, YADAV R R. Serum retinol binding protein 4 in individuals with essential hypertension and type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *J Family Med Prim Care*, 2024, 13(9):3748-3752.

[40] ZHANG J X, ZHU G P, ZHANG B L, et al. Elevated serum retinol-binding protein 4 levels are correlated with blood pressure in prehypertensive Chinese [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(10):611-615.

[41] DENG W Q, ZHANG Y P, ZHENG Y L, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated but do not contribute to insulin resistance in newly diagnosed Chinese hypertensive patients [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6:72.

[42] LI X Z, ZHU S S, SONG G X, et al. Retinol-binding protein 4 is closely correlated to blood pressure level and E/A in untreated essential hypertension patients [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5):645-650.

[43] ALMEIDA Z L, VAZ D C, BRITO R M M. Transthyretin mutagenesis: impact on amyloidogenesis and disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(7):616-640.

[44] MUSETTI V, GRECO F, AIMO A, et al. Cardiac amyloidosis: role of the endomyocardial biopsy [J]. *Heart Fail Clin*, 2024, 20(3):e23-e31.

[45] GULATI J S, PEDRETTI R, HENDREN N, et al. Biomarkers in subclinical transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2025, 22(1):8.

[46] LALARIO A, SARO R, SINAGRA G, et al. Clinical use of biomarkers in cardiac amyloidosis [J]. *Heart Fail Clin*, 2024, 20(3):283-294.

[47] ARVANITIS M, KOCH C M, CHAN G G, et al. Identification of transthyretin cardiac amyloidosis using serum retinol-binding protein 4 and a clinical prediction model [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(3):305-313.

[48] CIOFFI C L, RAJA A, MUTHURAMAN P, et al. Identification of transthyretin tetramer kinetic stabilizers that are capable of inhibiting the retinol-dependent retinol binding protein 4-transthyretin interaction: potential novel therapeutics for macular degeneration, transthyretin amyloidosis, and their common age-related comorbidities [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(13):9010-9041.

[49] 赵宗磊, 杜松, 沈淑馨, 等. 病毒性心肌炎患者血浆外泌体生物标志物蛋白质组学筛选 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 105(5):343-348.

(收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-08-26)

(上接第 3446 页)

Circ\_0002476 regulates cell growth, invasion, and mtDNA damage in non-small cell lung cancer by targeting miR-1182/TFAM axis [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(20):2867-2878.

[47] ZHANG W, CAI S H, LUAN W H, et al. Integrated serum pharmacchemistry, network pharmacology and experimental verification to explore the mechanism of aconiti lateralis radix praeparata in treatment of lung cancer [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 252:116472.

[48] MENNUNI M, WILKIE S E, MICHON P, et al. High mitochondrial DNA levels accelerate lung adenocarcinoma progression [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(44):eadp3481.

[49] PARK S, KIM Y J, MIN Y J, et al. Biomarker-driven phase 2 umbrella trial: clinical efficacy of olaparib monotherapy and combination with ceralasertib (AZD6738) in small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2024, 130(4):541-552.

[50] ABEL M L, TAKAHASHI N, PEER C, et al. Targeting replication stress and chemotherapy resistance with a combination of sacituzumab govitecan and berzosertib: a phase I clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(18):3603-3611.

[51] PANTELIDOU C, SONZOGNI O, DE OLIVERIA T M, et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8<sup>+</sup> T-cell recruitment via intratumoral sting pathway activation in BRCA-deficient models of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(6):722-737.

[52] RAMALINGAM S S, THARA E, AWAD M M, et al. JASPER: phase 2 trial of first-line niraparib plus pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2022, 128(1):65-74.

[53] CLARKE J M, PATEL J D, ROBERT F, et al. Veliparib and nivolumab in combination with platinum doublet chemotherapy in patients with metastatic or advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 dose escalation study [J]. *Lung Cancer*, 2021, 161:180-188.

[54] GRAY J E, SCHENKER M, SENDUR M A N, et al. The phase 3 KEYLYNK-006 study of pembrolizumab plus olaparib versus pembrolizumab plus pemetrexed as maintenance therapy for metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(2):219-232.

[55] BISWAS T, DOWLATI A, KUNOS C A, et al. Adding base-excision repair inhibitor TRC102 to standard pemetrexed-platinum-radiation in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: results of a phase I trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4):646-652.

(收稿日期: 2025-03-16 修回日期: 2025-08-29)