

• 论 著 •

视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病患者血脂异常的相关研究

王 豹

(常熟市第五人民医院检验科,江苏常熟 215500)

摘要:目的 了解 2 型糖尿病(T2DM)患者血脂异常对视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平的影响,及其相关性。方法 选择 T2DM 患者 55 例纳入 T2DM 组,健康体检者 51 例纳入对照组。全自动生化分析仪检测 2 组受试者血清总胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、血糖(Glu)和 RBP4 水平,并进行比较,分析 RBP4 与 TG 相关性。结果 T2DM 患者血清 RBP4 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P=0.003$)。T2DM 组患者血清 RBP4 与 TG 呈正相关($r=0.333, P=0.013$),而对照组血清 RBP4 与 TG 则无显著相关($r=0.065, P=0.614$)。TG >1.70 mmol/L 患者的 RBP4 水平明显高于 TG ≤ 1.70 mmol/L 患者的 RBP4 水平,差异有统计学意义($P=0.011$)。结论 RBP4 水平在 T2DM 患者中明显升高,并且与 TG 呈正相关,其水平改变可能受到 TG 的影响。

关键词:视黄醇结合蛋白 4; 2 型糖尿病; 血脂; 三酰甘油

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)22-3283-02

Correlation between retinol binding protein 4 and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes

Wang Bao

(Department of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Changshu City, Changshu, Jiangsu 215500, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of dyslipidemia on retinol binding protein 4 (RBP4) and their correlation in type 2 diabetes (T2DM) patients. Methods A total of 55 patients with T2DM were selected into T2DM group, 51 healthy persons were selected into control group. Serum total cholesterol (CHOL), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), glucose (Glu) and RBP4 were detected by automatic biochemical analyzer, and compared between the two groups, the relationship between TG and RBP4 was analyzed. Results The levels of serum RBP4 in patients with T2DM was significantly higher than that of control group. Positive correlation was observed between RBP4 and TG in patients with T2DM ($r=0.333, P=0.013$), however, no correlation was found in patients in control group ($r=0.065, P=0.614$). Serum RBP4 in patients with TG >1.70 mmol/L were significant higher than those patients with TG ≤ 1.70 mmol/L ($P=0.011$). Conclusion High level of serum RBP4 was observed in patients with T2DM, and positive correlated with TG, which means level of RBP4 might be affected by TG.

Key words: retinol binding protein 4; type 2 diabetes; lipid; triglyceride

血脂异常是已知的致动脉粥样硬化的危险因子,通常与胰岛素抵抗有关,同样与 2 型糖尿病(T2DM)有关^[1]。高三酰甘油(TG)水平和低高密度脂蛋白(HDL)水平是血脂异常患者的 2 个主要变化参数,当这些参数与高比例的低密度脂蛋白(LDL)同时存在时即可诊断为致动脉粥样硬化的血脂异常^[2]。视黄醇结合蛋白 4(RBP4)主要由肝脏和脂肪细胞分泌,是与 T2DM 有关的脂肪因子^[3-4]。为了对 T2DM 患者中 RBP4 和脂代谢间关系进行更深入的理解,本研究探讨了 RBP4 在 T2DM 患者中的水平变化,与脂质异常的相关性,以及 TG 对脂质水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012~2013 年常熟市第五人民医院就诊 T2DM 患者 55 例纳入 T2DM 组,其中男 22 例,女 33 例,平均年龄(46.5 ± 9.5)岁,T2DM 的诊断符合中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)》相关诊断标准^[5]。同期健康体检者 51 例纳入对照组,其中男 21 例,女 30 例,平均年龄(45.1 ± 10.2)岁。研究对象排除标准:妊娠、哺乳期、近期服用避孕药物、心血管疾病、慢性炎症性疾病、高血压、抗糖尿病药物治疗者、血脂异常药物治疗者。2 组受试者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 TBA-120FR 全自动生化分析仪由日本东芝公司提供,KDC-2046 型离心机由安徽中科中佳有限公司提供,总胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂分别购自北京九强生物有限公司、上海科华有限公司,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、血糖(Glu)检测试剂均购自日本积水公司,RBP4 检测试剂购自上海景源有限公司。

1.3 标本采集 抽取所有受试者空腹静脉血标本,4 ℃ 环境下凝固 5 min 后在 2 000 r/min 离心 15 min,取血清检测相关指标,所有操作均按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态分布的数据比较采用单因素方差分析进行,非正态分布数据比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关分析采用 Spearman 相关分析及一元线性回归分析进行。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组受试者 8 项生化指标水平比较 T2DM 患者 LDL-C、TG、ApoB、Glu 和 RBP4 水平均高于对照组,而 ApoA1 和 HDL-C 则低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组间 CHOL 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 RBP4 与 TG 相关性 T2DM 组患者血清 RBP4 与 TG

呈正相关($Y=0.014X+1.322, r=0.333, P=0.013$),而对照组血清 RBP4 与 TG 水平则无显著相关性($Y=0.002X+$

$1.031, r=0.065, P=0.614$)。

表 1 2 组受试者 8 项生化指标水平比较

| 组别 | n | CHOL (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | TG (mmol/L) | ApoA1 (g/L) | ApoB (g/L) | Glu (mmol/L) | RBP4 (μ g/mL) |
|--------|----|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| 对照组 | 51 | 4.46 ± 0.62 | 0.97 ± 0.43 | 2.57 ± 0.56 | 1.12 ± 0.32 | 1.41 ± 0.25 | 0.80 ± 0.18 | 5.06 ± 0.51 | 37.4 ± 11.7 |
| T2DM 组 | 55 | 4.78 ± 1.04 | 0.78 ± 0.19 | 3.34 ± 0.81 | 1.93 ± 0.42 | 1.22 ± 0.20 | 1.14 ± 0.28 | 8.83 ± 2.25 | 42.3 ± 17.0 |
| P | — | 0.378 | 0.001 | 0.011 | 0.001 | 0.002 | 0.001 | 0.001 | 0.003 |

—: 无数据。

2.3 T2DM 组 TG 水平对 RBP4 水平的影响 为了评估各指标是否对 RBP4 的水平产生影响,对 T2DM 组患者各项指标高于参考值上限和低于参考值上限的患者 RBP4 水平进行分析,发现 $TG > 1.70 \text{ mmol/L}$ 和 $TG \leq 1.70 \text{ mmol/L}$ 的患者数分别为 36 例和 19 例。其中 $TG > 1.70 \text{ mmol/L}$ 患者的 RBP4 浓度为 $(44.46 \pm 9.73) \mu\text{g/mL}$,明显高于 $TG \leq 1.70 \text{ mmol/L}$ 患者的 RBP4 浓度 $(38.61 \pm 8.63) \mu\text{g/mL}$,差异有统计学意义($P=0.011$)。

3 讨 论

RBP4 是胰岛素抵抗、腹腔脂肪堆积的较好预测指标,其与腹腔内脂肪储量密切相关,且与性别无关^[6-7]。在对脂肪细胞进行 RBP4 及其抗体干预后发现,RBP4 可以阻止胰岛素刺激的胰岛素受体基质-1 的丝氨酸磷酸化,阻止细胞外调节激酶 1/2 的磷酸化^[8-9]。

现有研究表明中年患 T2DM 的病态肥胖者的血清 RBP4 水平高于 Glu 正常者^[10-11]。同样本研究也发现 T2DM 患者血清 RBP4 水平较对照组明显升高,而且证实了 TG 与 RBP4 存在正相关关系,因此 T2DM 患者 RBP4 水平升高可能与 TG 存在相关关系,而 $TG > 1.70 \text{ mmol/L}$ 患者的 RBP4 浓度明显高于 $TG \leq 1.70 \text{ mmol/L}$ 患者的 RBP4 浓度更加有力地证明了这一点。国外有研究表明,TG 是全身 RBP4 水平主要的独立预测指标,与胰岛素抵抗的程度无关^[12]。这一点与本研究类似。RBP4 的基本作用是作为视黄醇的结合蛋白发挥生理、病理作用,因此,RBP4 与视黄醇代谢和细胞核受体激活有关,并且可能参与调节脂质稳态^[13-14]。因此,RBP4 可以调节脂质活性,例如通过影响肝和小肠内一些决定 TG、极低密度脂蛋白(VLDL)和载脂蛋白 C III (apoC III)产生和分泌的基因表达而发挥调节作用。

本研究还发现,T2DM 患者 HDL-C 明显低于对照组。其可能原因为:血浆 VLDL 水平的增加,且胆固醇酯转运蛋白(CETP)正常活性存在时,VLDL、TG 可以转化为 LDL 和 HDL 胆固醇。富含 TG 的 HDL 分子更小,并可以被更进一步修饰,包括肝脂肪酶对 TG 的水解作用和减少胆固醇从细胞的流出,这样就导致了 HDL-C 的浓度降低和功能紊乱^[15]。因此,RBP4 很可能通过新的机制诱发炎症,即导致 HDL 减小和功能减弱。由此可见,本研究提供了更进一步的证据,证明 RBP4 可能通过影响 HDL 的形成过程参与动脉粥样硬化的进程。

综上所述,循环 RBP4 可能在 T2DM 患者的脂代谢中发挥重要的作用,与 TG 的升高有关,并对 HDL 的生成发挥作用。

参考文献

[1] 张喜凤,赵红兵. 血脂运输与动脉粥样硬化[J]. 实用心脑肺血管

病杂志,2006,14(9):760-761.

- [2] Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention[J]. Lipids,2010,45(5):907-914.
- [3] 毛月芹,祝超瑜,肖元元,等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4、脂联素与肿瘤坏死因子 α 水平变化及其相关性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2014,13(11):831-835.
- [4] 胡敏敏,王晓青,闫福媛,等. 视黄醇结合蛋白 4 的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(7):879-882.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1):1-37.
- [6] 缪从庆,孟信龙,陆德川,等. 视黄醇结合蛋白 4、胱抑素 C 与 2 型糖尿病胫前色素沉着斑的相关性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2015,31(7):601-603.
- [7] 王雯,李年丰. 视黄醇结合蛋白 4 在 2 型糖尿病组和血糖正常组胆囊组织中的表达差异[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(19):21-25.
- [8] 古亿,卢新政. 视黄醇结合蛋白 4 与心血管疾病[J]. 国际心血管杂志,2011,38(5):287-289.
- [9] Ost A, Danielsson A, Liden M, et al. Retionl binding protein 4 attenuates insulin phosphorylation of IRS1 and RK1/2 in primary human adipocytes[J]. FASEB J,2007,21(13):3696-3704.
- [10] Hemsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults[J]. Inflammation,2011,34(3):161-170.
- [11] Verges B, Guiu B, Cercueil JP, et al. Retionl binding protein 4 is an independent factor associated with triglycerides and a determinant of very low-density lipoprotein-apolipoprotein b100 catabolism in type 2 diabetes melitus[J]. Arterioscler Thromb Vas Biol,2012,32(2):3050-3057.
- [12] Kloting N, Graham TE, Berndt J, et al. Serumretinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneousadipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass [J]. Cell Metab,2007,6(1):79-87.
- [13] 周宗爱,汤智越,王新红. 新诊断 2 型糖尿病老年患者血清脂联素、视黄醇结合蛋白 4 水平与代谢综合征的关系研究[J]. 中国医师杂志,2015,17(6):946-947.
- [14] 张瑜珊,汪年松,王筱霞. 糖尿病肾病患者血清 RBP4 水平与颈动脉病的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,12(6):495-498.
- [15] 张丽华. 视黄醇结合蛋白 4、肥胖抑制素与糖尿病患者血浆中血脂关系的研究[J]. 成都医学院学报,2015,10(3):313-317,320.

(收稿日期:2015-07-18)