

• 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 protein4(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素,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	<i>n</i>	CHOL (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)	Glu (mmol/L)	RBP4 (μg/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
<i>P</i>	—	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 mmol/L 和 TG≤1.70 mmol/L 的患者数分别为 36 例和 19 例。其中 TG>1.70 mmol/L 患者的 RBP4 浓度为(44.46±9.73)μg/mL,明显高于 TG≤1.70 mmol/L 患者的 RBP4 浓度(38.61±8.63)μg/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 存在相关性,而 TG>1.70 mmol/L 患者的 RBP4 浓度明显高于 TG≤1.70 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 CⅢ(apoCⅢ)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 型糖尿病肝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] 古忆,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. Retinol 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. Retinol 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 水平与颈动脉病变的相关性分析[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)