

· 论 著 ·

RBP4、Hcy 与糖尿病视网膜病变的关系研究

杨 靖¹, 李 莉¹, 宋 谦¹, 张 燕^{2△}

(1. 乌鲁木齐市中医医院二部检验科, 乌鲁木齐 830000; 2. 乌鲁木齐市第一人民医院分院检验科, 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者视黄醇结合蛋白 4(RBP4)与同型半胱氨酸(Hcy)水平变化及相关性。方法 自内分泌科接诊 2 型糖尿病患者中选取 124 例,将其分为糖尿病伴非增殖型视网膜病变(NPDR)组 40 例,糖尿病伴增殖型视网膜病变(PDR)组 41 例,糖尿病无视网膜病变(NDR)组 43 例,另选取健康志愿者组(NC 组)40 例进行比较,取空腹静脉血,测定各项指标并行相关性与多元回归分析。结果 PDR 组 RBP4、Hcy 水平均高于 NPDR 组、NDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$); NPDR 组 RBP4、Hcy 均高于 NDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);RBP4 与空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、Hcy 均呈正相关($P < 0.05$),与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关($P < 0.05$);Hcy 与 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、RBP4 均呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$);多因素回归分析,DR 与 Hcy、RBP4、HbA1c 均呈正相关($P < 0.05$)。结论 DR 患者 Hcy、RBP4 水平呈现为高表达,且随着病情进展表现为逐步升高,即与 DR 发生、发展呈正相关,可作为重要危险因素。

关键词:糖尿病视网膜病变; 视黄醇结合蛋白 4; 同型半胱氨酸; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2386-04

Study on the relationship between RBP4, Hcy and diabetic retinopathy

YANG Jing¹, LI Li¹, SONG Qian¹, ZHANG Yan^{2△}

(1. Second Department of Clinical Laboratory, the Traditional Chinese Medicine of Urumqi, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Branch Hospital of Urumqi First People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and correlation of retinol binding protein 4 (RBP4) and homocysteine (Hcy) levels in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** 124 cases selected from the department of endocrinology admissions of patients with type 2 diabetes, divided into diabetic patients with non proliferative retinopathy group (NPDR group, 40 cases), diabetes with value-added retinopathy group (PDR group, 41 cases), diabetic retinopathy group (NDR group, $n = 43$) and healthy volunteers group (NC group, 40 cases), fasting venous blood indexes, correlation and multiple regression analysis in parallel. **Results** The RBP4, Hcy in PDR group were higher than NPDR group and NDR group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The RBP4 and Hcy in NPDR group were higher than NDR group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); RBP4 and FPG, HbA1c, TC, TG, LDL-C and Hcy showed a positive correlation ($P < 0.05$), and HDL-C showed a negative correlation ($P < 0.05$), FPG and Hcy; HbA1c, TC, TG, LDL-C and RBP4 showed a positive correlation ($P < 0.05$), and HDL-C showed a negative correlation ($P < 0.05$); multi factor regression analysis, diabetic retinopathy and Hcy, RBP4 and HbA1c showed a positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of Hcy and RBP4 in patients with DR are highly expressed, and gradually increase with the progression of the disease, which is positively related to the occurrence and development of DR, and can be used as an important risk factor.

Key words: diabetic retinopathy; retinol binding protein 4; homocysteine; correlation

糖尿病视网膜病变(DR)是一种非常常见的微血管并发症,在各种类型的糖尿病患者中均可见,且因其具有较高隐匿性,故使得患者的生活受到严重干扰。据统计,目前我国因 DR 致盲的患者人数已经达到了 7 万人之多,占糖尿病患者的 35%~50%,且随着年龄的递增而表现为明显的升高^[1]。目前,在 DR 诊断中,以眼底荧光血管造影(FFA)与眼底镜检查为主,但当同时合并有玻璃体或者白内障出血的情况时,眼底镜检查很难达到预期效果,而在 FFA 检查中,需要注入造影剂,针对荧光素钠过敏与肾功能不全患者并不适用。为此,针对特定群体,提出一种新的诊断方法和诊断指标,实现 DR 的早发现早治疗显得非常关键。本研究拟选取 DR 患者,对其视黄醇结合蛋白 4(RBP4)与同型半胱氨酸(Hcy)进行测定分析,探讨 RBP4、Hcy 在 DR 病变中的作用。有关情况报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从乌鲁木齐市中医医院二部 2015 年 1 月至 2016 年 12 月内分泌科接诊住院的 2 型糖尿病患者中选取 124 例。(1)纳入标准:所有患者均满足 1999 年世界卫生组织(WHO)拟定的糖尿病诊断与分型标准;根据国际公认 DR 分期标准作为参照,按照患者散瞳之后行眼底荧光血管造影与眼底镜检查;入组对象均签订知情同意书。(2)排除标准:排除内分泌科代谢疾病,慢性疾病以及心血管疾病等患者;合并有严重肝肾等重要脏器功能障碍疾病者;拒绝参与本研究。根据上述标准选取 124 例,将其分为糖尿病伴非增殖型视网膜病变(NPDR)组 40 例,糖尿病伴增殖型视网膜病变(PDR)组 41 例,糖尿病无视网膜病变(NDR)组 43 例。另从同期健康人群

中选取 40 例志愿者作为对照组(NC 组)。各组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	女/男(n/n)	年龄(岁)
NPDR 组	40	24/16	62.32±8.26
PDR 组	41	26/15	62.76±8.55
NDR 组	43	27/16	61.95±8.57
NC 组	40	25/15	58.82±12.5

1.2 方法 所有研究对象均禁食 12 h 以上后,取清晨空腹取静脉血 5 mL,运用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特, AU5800)级配套试剂行三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、Hcy 测定,试剂盒均购自重庆中元生物技术有限公司。另取 2 mL 静脉血用于 RBP4 测定,室温下自然凝固 20 min 后行离心处理,取上清液。采用双抗体夹心法行 RBP4 检测。采用纯化人 RBP4 抗体包被微孔板,完成固相抗体制作,

取 RBP4 依次加入到包被单抗微孔中,使其与 HRP 标记的 RBP4 抗体充分结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,在对其进行洗涤之后,向其中加入 TMB 显色。在 HRP 酶的影响下, TMN 迅速转化为蓝色,并在酸的作用下快速转变为黄色,其颜色的深浅程度与样品 RBP4 呈正相关。在 450 nm 波长下,运用酶标仪对其吸光度(OD)值进行测定,并经由标准曲线对其 RBP4 浓度进行计算。

1.3 统计学处理 运用统计学软件 SPSS17.0 行数据分析处理,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 值检验,方差齐性多样本间行单因素方差分析;指标间行 Pearson 相关性分析,DR 危险因素以多因素非条件 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组生化指标测定结果比较 NDR 组、NPDR 组、PDR 组 FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 与 NC 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);NDR 组、NPDR 组、PDR 组 FPG、HbA1c、TG 比较差异有统计学意义($P<0.05$);NPDR 组、PDR 组 TG 比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组生化指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	NC 组	NDR 组	NPDR 组	PDR 组
FPG(mmol/L)	4.71±0.60	7.41±1.12*	9.31±0.81*#	14.21±4.94*#▲
HbA1c(%)	4.41±0.16	7.64±1.32*	9.22±2.05*#	10.85±1.41*#▲
TC(mmol/L)	3.62±0.88	5.21±0.91*	5.46±1.40*	5.70±1.54*
TG(mmol/L)	0.83±0.33	1.61±0.71*	2.94±1.30*#	4.82±2.07*#▲
HDL-C(mmol/L)	2.61±1.05	1.53±0.56*	1.42±0.51*	1.53±0.57*
LDL-C(mmol/L)	1.96±0.48	3.01±0.57*	2.77±0.85*	3.51±1.12*

注:与 NC 组比较,* $P<0.05$;与 NDR 组比较,# $P<0.05$;与 PDR 组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 各组 RBP4、Hcy 测定结果比较 NDR 组、NPDR 组、PDR 组 RBP4、Hcy 与 NC 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组 RBP4、Hcy 测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RBP4($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
NC 组	40	7.86±1.54	6.06±2.64
NDR 组	43	13.96±6.56*	10.63±4.85*
NPDR 组	40	22.62±6.93*#	15.51±5.76*#
PDR 组	41	36.21±18.56*#▲	21.75±8.87*#▲

注:与 NC 组比较,* $P<0.05$;与 NDR 组比较,# $P<0.05$;与 PDR 组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.3 RBP4、Hcy 与各指标相关性分析 采用 Pearson 对 RBP4、Hcy 与 FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、RBP4、Hcy 行相关性分析,结果显示,RBP4 与 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、Hcy 均呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);Hcy 与 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、RBP4 均呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

2.4 DR 多因素非条件 Logistic 回归分析 取合并 DR 为因变量,FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy、RBP4 为自变量,行多因素回归分析,结果显示,DR 与 Hcy、RBP4、HbA1c 均呈正相关($P<0.05$),与 FPG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 无相

关性($P>0.05$),见表 5。

表 4 RBP4、Hcy 与各指标相关性分析

指标	RBP4		Hcy	
	r	P	r	P
FPG	0.528	0.000	0.608	0.000
HbA1c	0.622	0.000	0.605	0.000
TC	0.341	0.000	0.341	0.000
TG	0.551	0.000	0.551	0.000
HDL-C	-0.310	0.002	-0.255	0.01
LDL-C	0.347	0.000	0.421	0.000
RBP4	—	—	0.591	0.000
Hcy	0.591	0.000	—	—

注:—表示无数据。

表 5 DR 多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	Wald	P	OR	95%CI
RBP4	0.212	9.840	0.002	1.237	1.082~1.356
Hcy	0.156	4.271	0.038	1.171	1.007~1.356
HbA1c	0.717	8.542	0.003	2.050	1.266~3.321
常数项	-14.391	7.611	0.005	0.000	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

伴随着经济的快速发展,人们的生活习惯和饮食结构随之改变,这使得糖尿病发病率持续递增,据统计,全球糖尿病患者人数已达到 2.85 亿人,根据这个增长速度,预计到 2030 年全球糖尿病患者数量将达到 5 亿人,中国糖尿病患者达到了全球的 30% 左右。DR 是糖尿病最常见的微血管并发症,并成为引起糖尿病患者残废的第二大因素^[2]。目前,关于 DR 的发病机制至今尚不完全明确,但已有大量实验和流行病学研究成果证实,在糖尿病发生、发展中,Hcy 与 RBP4 等代谢产物或者细胞因子等均发挥着至关重要的作用。而在糖脂代谢中,Hcy、RBP4 均与其存在着密切关系,糖脂代谢可经由胰岛素对 Hcy、RBP4 的水平造成影响,并使其参与到 DR 发生中,同时脂代谢异常及 Hcy 等多种成分可直接或者间接地引起炎症反应、血管内皮损害,从而引发一系列的糖尿病微血管、大血管并发症。

有研究发现^[3],RBP4 除与 2 型糖尿病、胰岛素抵抗存在相关性之外,同时在视网膜所必须接触的转运蛋白也直接相关,并可经由该关系参与 DR 发生、发展。研究证实^[4],RBP4 可经由视网膜中存在的 RB 受体促使大量视黄醇被释放到视网膜中。本研究通过研究发现,124 例 2 型糖尿病患者的 RBP4 水平与 NC 组比较均明显升高,PDR 组的水平最高。该结果与周海艳等^[5]的研究成果一致,其认为在 DR 发生、发展中,RBP4 发挥着非常重要的角色作用,且在 DR 患者 RBP4 水平高于 NDR 患者,但具体机制还未得到明确。另有研究者通过动物模型发现^[6],为促使肾脏 RBP4 排泄水平升高,血清中的 RBP4 浓度必须回归到正常范围内,在对其实施芬维 A 胺诱导之后,即可达到预期目的,并经由观察发现,肥胖大鼠的胰岛素敏感性有了显著升高。由此可推测出,在 DR 病变初期,RBP4 会出现明显升高,从而引起胰岛素抵抗,并经由该过程参与到 DR 病程发展中,同时 RBP4 可对血管内皮细胞以及骨骼肌细胞中胰岛素活性造成抑制,故其主要通过胰岛素介导途径来控制 NO 产生,从而致使血管内皮细胞功能受到影响,但具体机制还需要进一步研究证实。本研究发现,RBP4 与 HbA1c、TG、Hcy 呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),故可推测出,糖尿病患者出现胰岛素抵抗时,脂肪组织中会出现大量的 RBP4,同时随着糖尿病的发展,肾脏功能日间衰竭,此时 RBP4 排泄水平受到影响,从而致使大量视黄醇聚集于视网膜上,从而引起功能障碍。

大量糖尿病并发症研究表明,在心血管病变、动脉粥样硬化以及外周血管病变等糖尿病并发症中,Hcy 均与其呈现相关性^[7]。国外有研究证实,2 型糖尿病组的增值型病变中,Hcy 呈现为高表达,且与病情发展密切相关^[8]。Lin 等^[9]研究者发现,随着血浆 Hcy 的升高,高半胱氨酸也会随之上升,从而致使糖尿病出现特征性的视网膜增殖期改变。本研究结果显示,124 例 2 型糖尿病患者的 Hcy 水平与 NC 组比较均明显升高,且 PDR 组 Hcy 水平高于 NPDR 组与 NDR 组。该结果表明,随着 DR 病情的发展,血清 Hcy 水平呈现为逐步递增。该结果与张丽敏等^[10]研究结果一致。这说明在 DR 发生发展中,Hcy 水平与之具有相关性。在蛋白合成期间,Hcy 并不具备较大作用,而是一种在蛋氨酸和半胱氨酸代谢、分解期间的中间产物^[11-12]。多项研究成果表明,在动脉粥样硬化期间,Hcy 参与

糖尿病微血管损伤,且高同型半胱氨酸血症被视为血糖、血脂等多种内源性致病因素中非常重要的一种,其可经由协同糖基化终末产物等对细胞造成伤害,使得血管内皮因此受损,故在糖尿病微血管病变中,Hcy 发挥着至关重要的推动作用^[1,13-15]。本研究 NDR 组 Hcy 水平高于 NC 组,这可能与糖尿病患者长时间处于高血糖状态下,成 NO 生物利用度与内皮依耐性血管舒张反应下降,使得内皮细胞受损有关,而这也充分表明,在 DR 病变进程中,Hcy 发挥了重要推动作用。

总而言之,糖尿病患者糖代谢紊乱、病程较长及血脂紊乱,均是导致 DR 发生发展的主要因素,而在 DR 发生中,RBP4、Hcy 呈现为逐步上升,其与 DR 呈正相关,故可将其用于 DR 严重程度早期诊断依据。但因受到研究时间、样本量、经费有限等问题所限,并未从糖尿病肾病角度分析 Hcy、RBP4,故诸多结论还有待进一步验证。

参考文献

- [1] 黄会金,林美芳,肖扬婧卿,等.血清同型半胱氨酸对 2 型糖尿病并发视网膜脱离的临床诊断价值[J].实验与检验医学,2015,6(6):742-744.
- [2] 黄漓莉,于健,周素娟,等.同型半胱氨酸和视黄醇结合蛋白 4 与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].眼科新进展,2016,36(3):244-246.
- [3] 吴志美,许亮亮,王伟鹏.Hcy、VWF 在糖尿病视网膜病变患者中的水平及关系[J].牡丹江医学院学报,2010,31(5):30-31.
- [4] 田婷,马向华,沈捷.血清脂蛋白(a)和视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2011,11(1):1620-1622.
- [5] 周海艳,岳晓丽,石建华.视黄醇结合蛋白 4 与老年 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].蚌埠医学院学报,2013,38(7):803-805.
- [6] Satyanarayana A,Balakrishna N,Pitla SA,et al. Status of B-Vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with Vitamin-B12 deficiency and hyperhomocysteinemia[J].PLoS One,2011,6(11):26747-26751.
- [7] 周建扬,杨江成,龚文波,等.2 型糖尿病中医辨证分型与血清视黄醇结合蛋白 4、胰岛素抵抗指数的相关性研究[J].中华中医药学刊,2012,20(7):1539-1541.
- [8] Takebayashi K,Sohma R,Aso Y,et al. Effects of retinol binding protein-4 on vascular endothelial cells[J].Biochem Biophys Res Commun,2011,408(1):58-64.
- [9] Lin CJ,Chu NF,Hung YJ,et al. The association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome and obesity in adolescents: the effects of gender and sex hormones[J].Clin Pediatr(Phila),2013,52(1):16-23.
- [10] 张丽敏,叶苗苗,吴慧芬,等.半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白在 2 型糖尿病合并视网膜病变中的变化分析[J].海南医学院学报,2013,19(2):194-196.
- [11] Cho HC. The relationship among homocysteine,bilirubin, and diabetic retinopathy[J].Diabetes Metab J,2011,35(6):595-601.

不同,产 ESBL 肺炎克雷伯菌的检出率、耐药性及基因型也有所不同。三亚市人民医院的耐药基因以 CTX 和 SHV 为主,其阳性的比率都超过一半,达 7% 以上,这与国内报道的 ESBLs 主要为 SHV 型和 CTX-M 型相符合,但与各地不同的是该院以两种基因型为主而不是以其中一种基因型常见^[13-14]。其中这些阳性的菌株中有 128 株(65.64%)可同时产生两种或两种以上的 ESBLs,这与临床广泛使用广谱 β-内酰胺类尤其是三代头孢菌素有关^[15]。由于产 ESBLs 菌往往同时带有氨基糖苷类、四环素类、氯霉素类、甲氧苄啶及磺胺药等其他抗菌药的耐药基因;因此产 ESBLs 菌株不但对 β-内酰胺类耐药,同时大多对氨基糖苷类和喹诺酮类耐药,且最重要的是产 ESBLs 耐药菌株,它能够携带耐药质粒并整合到其他细菌上进行广泛的传播^[16],从而造成严重的医院交叉感染和院外耐药菌的扩散。因此,对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌进行研究,并且掌握它的临床分布特点和耐药性变化,才能有助于采取有效措施预防该菌的感染和指导临床用药。

参考文献

[1] Ndiba PM. Phenotypic detection and susceptibility pattern for the detection of extended spectrum 13-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Nairobi, Kenya [J]. *Open J Med Microb*, 2013, 3(2): 91-94.

[2] CLSI. M100-L24 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne, PA, U S A: CLSI, 2014.

[3] Holt KE, Werthe MH, Zadols RN, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): 3574-3581.

[4] Duin D, Cober ED, Richter SS, et al. Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(12): 1117-1120.

[5] Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review [J]. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69(10): 2606-2610.

[6] Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex o-

ver 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSRA) program[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1): 200-208.

[7] Rathaur VK, Pathania M, Jayara A, et al. Clinical study of acute childhood diarrhoea caused by bacterial enteropathogens[J]. *Clin Diagn Res*, 2014, 8(5): 1-5.

[8] 曹雅红, 钟磊, 孙美兰, 等. 腹泻患儿的病原菌构成及药敏结果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(23): 5880-5882.

[9] Lin YT, Siu LK, Lin JC, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12(1): 12.

[10] Metan G, Palan C, Kaynar L, et al. A nightmare for haematology clinics; extensively drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* [J]. *Infect Med*, 2014, 22(4): 277-282.

[11] 王玉红, 邓敏, 闵晓春. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌临床分布特征及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(21): 5213-5214.

[12] 马红映, 汪丽, 虞亦鸣, 等. 泛耐药肺炎克雷伯菌耐药基因检测及聚类分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(22): 5050-5052.

[13] 阮章, 卢月梅, 胡玉华, 等. 血流感染大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的 ESBLs 基因分型[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(7): 832-833.

[14] 玲芳, 李医, 陈利涛, 等. 124 株肺炎克雷伯菌耐药性分析和产 ESBLs 株耐药基因分型研究[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(1): 398.

[15] 李倩妮, 王文军, 周麒, 等. 2007-2011 年 3 种常见肠杆菌科细菌的耐药性变迁[J]. *山东医药*, 2014, 54(16): 78-80.

[16] Cai JC, Zhou HW, Zhang R, et al. Emergence of *Serratiamarcescens*, *Klebsiellapneumoniae* and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(6): 2014-2018.

(收稿日期: 2017-05-03 修回日期: 2017-07-02)

(上接第 2388 页)

[12] 何媛, 于德民, 周赛君, 等. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(10): 601-606.

[13] 武昌, 陈斌. 糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变患者血清 RBP4、HbA1c 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 60(12): 53-55.

[14] 殷俏, 郭淑芹, 张云良, 等. 视黄醇结合蛋白 4、中性粒细胞淋巴细胞比值与 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J]. 中

国现代医学杂志, 2016, 27(6): 54-58.

[15] 赵亮, 武昌, 赵军. 糖尿病视网膜病变合并亚临床甲状腺功能减退患者血清视黄醇结合蛋白 4 的水平变化及其对糖尿病视网膜病变的影响[J]. *中国全科医学*, 2016, 18(8): 903-907.

(收稿日期: 2017-04-02 修回日期: 2017-06-06)