

· 论 著 ·

血清视黄醇结合蛋白 4 水平与 2 型糖尿病 并发急性脑梗死的相关性研究

曹 灵¹, 张真稳², 朱 妍²

[摘要] **目的** 探讨血清视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein, RBP4) 水平与 2 型糖尿病并发急性脑梗死的相关性。**方法** 选取 2014 年 6 月 - 2015 年 1 月在扬州大学医学院附属医院住院的 30 例 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者、30 例 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死患者、30 例 2 型糖尿病不合并脑梗死患者、30 例非糖尿病脑梗死患者及 30 例同期体检健康者。比较各组受检者的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、脂蛋白 (a) [LP (a)]、胱抑素 C (Cyc-C)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、RBP4 水平。采用 Spearman 相关分析 RBP4 的相关因素, 采用二分类 Logistic 回归分析 2 型糖尿病并发急性脑梗死的影响因素。**结果** ①5 组受检者收缩压 (SBP)、FPG、TG、HDL-C、Cyc-C、HbA1c、RBP4 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 2 型糖尿病并发急性脑梗死组患者血清 RBP4 水平均高于对照组、2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死患者组、2 型糖尿病患者组、脑梗死患者组。②Spearman 相关分析显示, 血清 TG、Cyc-C 水平均与 RBP4 呈正相关 (r 值分别为 0.309 和 0.176, P 值均 < 0.05), 血清 HDL-C 水平与 RBP4 呈负相关 (r 值为 -0.249, $P < 0.01$)。③二分类 Logistic 回归分析显示, RBP4 与 2 型糖尿病并发急性脑梗死存在回归关系 ($OR = 1.188, P < 0.05$), 收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 与 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死存在回归关系 (分别为 $OR = 1.133, P < 0.01$; $OR = 0.879, P < 0.05$)。**结论** 高血清 RBP4 水平可能是 2 型糖尿病并发急性脑梗死的危险因子之一, 血清 RBP4 升高与血脂偏高有关。

[关键词] 视黄醇结合蛋白 4; 2 型糖尿病; 脑梗死

[中图分类号] R587.1; R743.3 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.04.011

The study of the correlation of serum retinol binding protein 4 in type 2 diabetes mellitus patients combined with acute cerebral Infarction

CAO Ling¹, ZHANG Zhen-wen², ZHU Yan². 1. Yangzhou University Medical Academy, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 2. Department of Endocrinology, Northern Jiangsu People's Hospital (Clinical Medical School, Yangzhou University), Yangzhou, Jiangsu 225001, China

[Abstract] **Objective** To explore the relation between serum retinol binding protein 4 (RBP4) level and type 2 diabetes mellitus patients combined with acute cerebral infarction. **Methods** The patients who were admitted to the Affiliated Hospital of Yangzhou University from June 2014 to January 2015, were selected as study subjects. 30 patients with type 2 diabetes mellitus and acute cerebral infarction were included in A group. 30 patients with type 2 diabetes mellitus and old cerebral infarction were included in B group. 30 patients with type 2 diabetes mellitus were included in C group. 30 patients with cerebral infarction were included in D group and 30 healthy people were included in control group. The levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, lipoprotein (a), cystatin C, fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, RBP4 were compared among groups. The relevant factors for RBP4 levels were analyzed by Spearman correlation analysis. The influencing factors for type 2 diabetes complicated with acute cerebral infarction were analyzed by a binary Logistic regression model. **Results** There were differences in serum levels of SBP, FPG, TG, HDL-C, cystatin C, HbA1c and RBP4 among 5 groups ($P < 0.05$). The serum RBP4 levels in A group were significantly higher than those in control group, B group, C group and D group. According to result of Spearman correlation analysis, serum levels of TG and cystatin C were positively correlated with RBP4 level (r value was 0.309 and 0.176, respectively; $P < 0.05$); serum levels of HDL-C was negatively correlated with RBP4 level (r value was -0.249; $P < 0.01$). According to result of binary Logistic regression model, there were remarkable regression relationships between type 2 diabetes complicated with acute cerebral infarction and RBP4 ($OR = 1.188, P < 0.05$). Also, there were remarkable regression relationships between type 2 diabetes complicated with old cerebral infarction and SBP ($OR = 1.133, P < 0.01$), DBP ($OR = 0.879, P < 0.05$). **Conclusion** The serum RBP4 levels increased in type 2 diabetes mellitus patients combined with acute cerebral infarction, which indicated that RBP4 can be used as a predictor of type 2 diabetes complicated with acute cerebral infarction.

作者单位: 1. 225001 江苏扬州, 扬州大学医学院; 2. 225001 江苏扬州, 江苏省苏北人民医院 (扬州大学临床医学院) 内分泌科
通讯作者: 朱 妍, E-mail: sbyzy@medmail.com.cn

The serum levels of TG and cystatin C were positively correlated with RBP4 level, the serum level of HDL-C was negatively correlated with RBP4 level, which suggested the serum RBP4 are associated with high blood lipids.

[Key words] retinol-binding proteins; diabetes mellitus type 2; brain infarction

流行病学调查显示,我国 18 岁及以上成人糖尿病患病率达 11.6%、糖尿病前期率为 50.1%。根据研究样本估测,我国成人中约有 1.139 亿糖尿病患者及 4.934 亿糖尿病前期人群^[1]。与 1 型糖尿病相比,2 型糖尿病更为常见,约占糖尿病总数的 90%~95%。糖尿病患者中有 20% 死于脑血管疾病。中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组曾于 2000 年发表回顾性分析,指出糖尿病大血管并发症患病率从高到低依次为:高血压 31.9%,脑血管并发症 12.2%,心血管并发症 9%,下肢血管并发症 5%^[2]。有研究指出,糖尿病是脑卒中重要的独立危险因素之一,参与了脑卒中初发过程的应激效应,还影响其预后转归,糖尿病患者脑卒中的发生率是普通人群的 1.5~3 倍^[3,4]。

血清视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein, RBP4) 是近年来发现的脂肪源性因子,属于 RBP 家族中的分泌型 RBP^[5]。有研究显示,RBP4 水平升高促进大血管病变,可作为动脉粥样硬化(AS)和心血管疾病的预测因子^[6-7]。RBP4 是否可以作为 2 型糖尿病并发急性脑梗死的预测因子国内外报道不多。本研究通过比较 2 型糖尿病并发急性脑梗死、2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死、2 型糖尿病患者、脑梗死患者及健康者血清 RBP4 水平,探讨 RBP4 与 2 型糖尿病并发急性脑梗死的相关性。

1 对象与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月-2015 年 1 月在扬州大学医学院附属医院(江苏省苏北人民医院)住院的 30 例 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者、30 例 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死患者、30 例 2 型糖尿病患者、30 例脑梗死患者及 30 例同期体检健康者(对照组)。糖尿病诊断采用世界卫生组织 1999 年制定的糖尿病诊断标准。脑梗死诊断符合第四届全国脑血管病学术会议修订的诊断标准,梗死病变均经颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)证实,且首次发病时间 ≤ 72 h。所有患者及健康体检者均排除各种感染性疾病、急慢性肝、肾、心脏疾病、各种内分泌疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫风湿疾病及近期有手术及创伤史等重大疾病。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 采集病史,记录基本信息:姓名、性别、年龄、身高、体重,测量血压等。

1.2.2 实验室检查 所有受检者入院后禁食 8~12 h 后于清晨空腹采集静脉血,用日立 7600 全自动生化分析仪检测血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、脂蛋白(a)[LP(a)]、胱抑素 C(Cys-C)、空腹血糖(FPG)。用高压液相法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 RBP4。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法,计数资料比较采用 χ^2 检验;非参数相关采用 Spearman 相关分析;采用二分类 Logistic 回归分析 2 型糖尿病并发脑梗死的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组一般资料的比较 5 组受检者的年龄、体重指数(BMI)、舒张压(DBP)及性别构成差异无统计学意义($P > 0.05$),2 型糖尿病并发急性脑梗死组、2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死组、2 型糖尿病组和脑梗死组收缩压(SBP)均高于健康对照组($P < 0.05$),2 型糖尿病并发急性脑梗死组 SBP 高于 2 型糖尿病组($P < 0.05$)。

2.2 5 组实验室数据的比较 5 组受检者 FPG、TG、HDL-C、Cys-C、HbA1c、RBP4 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 型糖尿病并发急性脑梗死组患者血清 RBP4 水平高于其他 4 组,HbA1c 水平高于对照组及脑梗死组,HDL-C 水平低于对照组及脑梗死组,Cys-C 水平高于对照组及 2 型糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 型糖尿病组患者 FPG 水平高于对照组及脑梗死组,HbA1c 水平高于对照组及脑梗死组,差异有统计学意义($P < 0.05$);脑梗死组患者 Cys-C 水平高于对照组、2 型糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死组患者 FPG、HbA1c 水平高于对照组及脑梗死组,Cys-C 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 相关性分析 Spearman 相关性分析显示,血清 TG、Cys-C 水平均与 RBP4 呈正相关(r 值分别为 0.309 和 0.176, P 值均 < 0.05),血清 HDL-C 水平与 RBP4 呈负相关(r 值为 -0.249 , $P < 0.01$)。

表 1 治疗前后患者血管内皮功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LP(a) (mg/L)	Cyc-C (mg/L)	HbA1c (%)	RBP4 (mg/L)
2 型糖尿病并发 急性脑梗死组	30	8.32 ± 2.61	2.40 ± 1.54	4.46 ± 1.19	2.53 ± 0.98	0.95 ± 0.24	238.47 ± 214.26	1.18 ± 0.23	8.49 ± 1.70	43.27 ± 12.54
2 型糖尿病并发 陈旧性脑梗死组	30	9.22 ± 4.06	1.88 ± 1.44	4.24 ± 1.05	2.36 ± 0.76	1.08 ± 0.27	269.13 ± 254.27	1.13 ± 0.24	9.15 ± 2.20	32.84 ± 9.03 *
2 型糖尿病组	30	8.65 ± 3.72	2.05 ± 1.54	4.53 ± 0.83	2.57 ± 0.62	1.09 ± 0.43	228.14 ± 188.06	1.00 ± 0.34 ★ [#]	9.25 ± 2.78	33.03 ± 8.95 *
脑梗死组	30	4.88 ± 0.85 ***◆	1.27 ± 0.53	4.26 ± 1.14	2.51 ± 0.92	1.14 ± 0.28 [#]	268.43 ± 246.05	1.22 ± 0.32	5.49 ± 0.38 ***◆	34.33 ± 6.59 *
对照组	30	5.31 ± 0.86 ***◆	1.47 ± 0.49	4.67 ± 0.61	2.77 ± 0.56	1.23 ± 0.27 *	156.00 ± 69.81	0.91 ± 0.23 **◆	5.83 ± 0.51 ***◆	34.20 ± 11.62 *
<i>F</i> 值		15.888	4.265	0.979	0.991	3.396	1.396	6.540	31.658	5.640
<i>P</i> 值		<0.01	0.003	0.421	0.415	0.011	0.239	<0.01	<0.01	<0.01

注:与 2 型糖尿病并发急性脑梗死组比较, * *P* < 0.01, [#]*P* < 0.05; 与 2 型糖尿病组比较, * *P* < 0.01; 与脑梗死组比较, * *P* < 0.01; 与 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死组比较, ◆ *P* < 0.01

2.4 Logistic 回归分析 结果显示,RBP4 与 2 型糖尿病并发急性脑梗死存在回归关系(OR = 1.188, *P* < 0.05),SBP 和 DBP 与 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死存在回归关系(分别为 OR = 1.133, *P* < 0.01; OR = 0.879, *P* < 0.05)。

3 讨 论

糖尿病已经成为重大的公共卫生问题之一。随着我国社会经济的发展和人们生活方式的改变,以糖尿病、高血压、心脑血管疾病等为主的慢性非传染性疾病已成为影响我国居民健康和社会经济发展的因素。与单纯 2 型糖尿病及单纯脑梗死相比较,2 型糖尿病并发急性脑梗死有更高的致残率和复发率。目前患病人数不断增长,早期发现、早期诊断、早期治疗糖尿病并发症至关重要。糖尿病大血管并发症基本病理过程是动脉粥样硬化(AS),其危险因素包括高血糖、高血压、血脂紊乱等。

脂肪组织是人体内重要的内分泌器官,可以分泌多种有活性的细胞因子如脂联素、白细胞介素-6、抵抗素等,这些激素能以旁分泌、内分泌、自分泌等多种途径参与调节胰岛素在靶组织的生物效应^[8-9]。若这些激素分泌失调或发生功能障碍,将会参与胰岛素抵抗(IR)和心血管疾病的病理过程中并发挥重要作用^[10-11]。RBP4 是 2005 年由 Yang 等^[5]发现的一种新脂肪因子,目前大量研究发现其不仅参与了 2 型糖尿病的胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,还促进了糖尿病及 IR 相关疾病的发生发展^[12]。近年来有研究显示,冠心病患者血清 RBP4 水平升高,与血清脂联素、血白细胞和 C 反应蛋白水平有相关性^[13]。Shaker 等^[14]发现 RBP4mRNA 与 MCP-1 和

CD68 呈显著正相关,提示 RBP4 水平上升可反映炎症反应加强。本研究结果显示,2 型糖尿病并发脑梗死组血清 RBP4 水平高于对照组、2 型糖尿病组、脑梗死组,提示 RBP4 与 2 型糖尿病并发脑梗死可能相关,同时 2 型糖尿病并发急性脑梗死组 RBP4 水平高于 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗死组,提示 RBP4 与 2 型糖尿病合并脑梗死有关。进一步行二分类 logistic 回归分析,发现 RBP4 是 2 型糖尿病并发急性脑梗死的危险因素,证明了 RBP4 与糖尿病大血管病变存在正相关,与国内外多个研究结果一致^[5,15]。

本研究结果显示,2 型糖尿病并发急性脑梗死组的血清 Cyc-C 水平高于对照组及 2 型糖尿病组,而 2 型糖尿病组的血清 Cyc-C 水平与正常人无明显差异,提示 2 型糖尿病并发急性脑梗死可能同时并发糖尿病性肾病,所以应尽早行微量白蛋白及 24 h 尿蛋白定量检查,以早期筛查预防糖尿病性肾病。本研究 Logistic 回归分析还显示血压偏高是 2 型糖尿病并发陈旧性脑梗的危险因素,提示血压与 2 型糖尿病合并脑梗死有关联。

国外有研究表明,在 2 型糖尿病并发代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患者中,RBP4 与 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,并与高血压并发 MS 相关,提示 RBP4 与糖脂代谢紊乱、高血压相关^[16-17]。本研究结果显示,2 型糖尿病并发急性脑梗死组收缩压高于 2 型糖尿病组,血清 TG、Cyc-C 水平与 RBP4 呈正相关,血清 HDL-C 水平与 RBP4 呈负相关,与上述结果一致,提示治疗糖尿病、脑梗死需注意同时兼顾血脂、血压的调整。既往大量文献报道

(下转第 417 页)

ular edema; a systemic review and Meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7 (6) : 1048-1055.

[20] Liu X, Zhou X, Wang Z, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (19) : 3471-3476.

[21] Palejwala NV, Lauer AK. Aflibercept; an update on recent milestones achieved [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2014, 50 (12) : 779-790.

[22] Al-Halafi AM. Vascular endothelial growth factor trap-eye and trap technology; Aflibercept from bench to bedside [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2014, 7 (3) : 112-115.

[23] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11) : 2247-2254.

(收稿日期: 2015-03-02; 修回日期: 2015-04-24)

(本文编辑: 齐 名)

(上接第 374 页)

糖尿病肾病 (DN) 患者早期就有肾小管损害, RBP4 可以作为诊断早期 DN 较敏感的指标。2007 年 Carbre 等^[18] 研究发现, 血清 RBP4 水平与微量白蛋白尿无显著相关, 而与血清肌酐水平呈显著正相关, 与肾小球滤过率 (GFR) 负相关。血清 Cyc-C 可用于诊断早期肾脏疾病, 本研究显示血清 Cyc-C 水平与 RBP4 呈正相关, 提示两者均可作为反映早期肾脏疾病的指标。

综上所述, RBP4 与 2 型糖尿病并发脑梗死尤其急性脑梗死有关, 可作为预测 2 型糖尿病并发急性脑梗死的预测因子。对 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者进行 RBP4 筛查和尽早干预是必要的, 但治疗方法与途径有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Ning G, Xu Y, Wang L, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310 (9) : 948-959.

[2] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991 ~ 2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病回顾性分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2000, 24 (5) : 447-451.

[3] Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (2) : 355-359.

[4] 吴金飞, 陈传琳, 曾素琴, 等. 脑梗死危险因素及生化特征分析 [J]. *东南国防医药*, 2014, 16 (3) : 270-272.

[5] Yang Q, Graham TE, 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.

[6] Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Vanhoutte PM, et al. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women [J]. *PLoS One*, 2012, 7 : e48612.

[7] Sasaki M, Otani T, Kawakami M, et al. Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects

with cerebral infarction [J]. *Metabolism*, 2010, 59 (4) : 527-532.

[8] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316 (2) : 129-139.

[9] 杨 伟, 李 耘. 老年 2 型糖尿病患者血清抵抗素、游离脂肪酸水平研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 26 (9) : 840-841.

[10] Schipper HS, Nuboer R, Prop S, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (10) : 2800-2810.

[11] Antoniadis AG, Petridou ET, Antonopoulos CN, et al. Insulin resistance in relation to melanoma risk [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21 (6) : 541-546.

[12] Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, et al. RBP4: a controversial adipokine [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165 (5) : 703-711.

[13] Lee DC, Lee JW, Im JA. Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (3) : 327-331.

[14] Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44 (17-18) : 1457-1463.

[15] Jia WP, Wu HY, Bao YQ, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (3) : 3224-3229.

[16] Mostafaie N, Sebesta C, Zehetmayer S, et al. Circulating retinol-binding protein 4 and metabolic syndrome in the elderly [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161 (21-22) : 505-510.

[17] Park CS, Ihm SH, Park HJ, et al. Relationship between plasma adiponectin, retinol-binding protein 4 and uric acid in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41 (4) : 198-202.

[18] Cabre A, Lazaro I, Girona J, et al. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in type2 diabetes [J]. *J Intern Med*, 2007, 262 (4) : 496-503.

(收稿日期: 2015-05-24; 修回日期: 2015-06-02)

(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)