

RBP4 与炎症因子水平对 2 型糖尿病下肢动脉病变的诊断价值

秦敏丽¹⁾, 赵庆斌²⁾, 王阿静²⁾

(1) 潼关县人民医院内分泌科, 陕西 潼关 714399; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院干三科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨 RBP4 与炎症因子水平对 2 型糖尿病下肢动脉病变的临床意义及诊断价值. **方法** 选择糖尿病患者 118 例, 根据踝肱指数 (ABI) 分为单纯 2 型糖尿病组 (A 组, ABI 1.30~0.91), 中度闭塞组 (B 组, ABI 0.41~0.90)、重度闭塞组 (C 组, ABI <0.40), 分别有 49 例、38 例、31 例. 分别检测各组 RBP、ABI 及 IL-6、IL-8、TNF- α . **结果** B 组 RBP、ABI 均较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 RBP 及 ABI 较 A 组及 B 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$). B 组 IL-6、IL-8 较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 IL-6、IL-8、TNF- α 较 A、B 组有升高 ($P < 0.05$). RBP 与 IL-6、IL-8、TNF- α 有相关性 ($P < 0.05$), ABI 与 IL-6、IL-8 有相关性 ($P < 0.05$). **结论** RBP4 是判断 2 型糖尿病下肢动脉病变进展的重要指标, 与炎症因子同时参与 2 型糖尿病下肢动脉病变的发展过程.

[关键词] RBP4; 炎症因子; ABI; 糖尿病

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 08-0099-04

The Diagnostic Value of RBP4 Levels and Inflammatory Factors in Type 2 Diabetic with Lower Extremity Arterial Disease

QIN Min-li¹⁾, ZHAO Qing-bin²⁾, WANG A-jing²⁾

(1) Dept. of Endocrinology, People's Hospital of Tongguan, Tongguan Shanxi 714399; 2) Dept. of Cadre Care3, The First Affiliate d Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of RBP4 levels and inflammatory factors in type 2 diabetic with lower extremity arterial disease. **Methods** 118 cases were divided into simple type 2 diabetes group (A, ABI 1.30~0.91), severe occlusion group (group B, ABI 0.41~0.90), severe occlusion group (group C, ABI <0.40) according to the ankle-brachial index (ABI), there were 49 cases, 38 cases, 31 cases in the three groups, respectively. RBP, ABI, and IL-6, IL-8, TNF- α were detected in each group. **Results** There was significant difference in RBP and ABI between group A and group B ($P < 0.05$), and between group C and group A and B ($P < 0.05$). There was significant difference in IL-6 and IL-8 between group A and group B ($P < 0.05$), and in the levels of IL-6, IL-8, TNF- α in group C were significantly higher than those in group A and B ($P < 0.05$). RBP and IL-6, IL-8, TNF- α were significantly positively correlated ($P < 0.05$), ABI and IL-6, IL-8 were significantly negatively correlated ($P < 0.05$). **Conclusions** RBP4 can help to determine the type 2 diabetic patients with lower extremity arterial disease and work as an important indicator of progress, while inflammatory factors are involved in the development process of lower extremity arterial disease.

[Key words] RBP4; Inflammatory factors; ABI; Diabetes

随着生活方式的改变与饮食结构的变化, 2 型糖尿病的发生率逐年上升. 由于患者对糖尿病认知的不足及糖尿病控制不佳, 2 型糖尿病所致心血

管病变、脑血管病变及外周动脉病变等血管并发症具有较高的发生率^[1]. 由于胰岛素抵抗可引起动脉超微结构的改变并诱发持续慢性炎症, 该过程中视

[基金项目] 陕西省科技攻关基金资助项目 (2011K14-04-05)

[作者简介] 秦敏丽 (1963~), 女, 陕西潼关县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事糖尿病临床研究工作.

[通讯作者] 赵庆斌. E-mail: zhaqingbin05@163.com

黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 作为新发现的脂肪因子, 可影响机体对胰岛素的敏感性^[2], 加重胰岛素抵抗并引起内皮功能损伤, 加速下肢血管病变的发生^[3]. 笔者对自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于西省潼关县人民医院的糖尿病下肢动脉病变患者检测了 RBP4 水平及其他炎性因子等的变化, 初步明确了其在糖尿病下肢血管病变中的意义, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间到潼关县人民医院就诊的糖尿病患者 118 例, 其中男性患者 68 例, 女性患者 50 例, 年龄 56 ~ 77 岁, 平均 (67.2 ± 10.3) 岁, 均符合 WHO 1999 年制定的 2 型糖尿病的诊断标准^[4], 并根据踝肱指数 (ankle brachial index, ABI) 对入选患者进行分组: 单纯 2 型糖尿病组 (A 组, ABI 1.30 ~ 0.91), 中度闭塞组 (B 组, ABI 0.41 ~ 0.90)、重度闭塞组 (C 组, ABI < 0.40), 分别有 49 例、38 例、31 例. 所有入选患者均无恶性肿瘤、急性重症感染、肺间质纤维化及结缔组织病等. 各组研究对象在年龄、体重、性别等方面具有可比性 ($P > 0.05$).

1.2 方法

1.2.1 RBP 水平检测 所有入选患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 1 500 r/min 离心 30 min 后取血清待检, 采用免疫透射比浊法对 RBP4 进行测定.

1.2.2 血清炎性因子检测 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α). 检测由潼关县人民医院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准.

1.2.3 ABI 测诊 所有入选患者采用飞利浦多普勒

超声仪 (IU22) 对 ABI 进行测定, 分别测量肱动脉压及踝动脉压并计算 $ABI = \text{踝动脉收缩压} / \text{肱动脉收缩压}$.

1.3 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 软件, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组 RBP 及 ABI 水平比较

比较各组 RBP 及 ABI 水平, B 组 RBP、ABI 均较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 RBP 及 ABI 较 A 组及 B 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 各组炎性因子水平比较

比较各组炎性因子水平, B 组 IL-6、IL-8 较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TNF- α 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). C 组 IL-6、IL-8、TNF- α 较 A、B 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 炎性因子与 RBP 及 ABI 相关性分析

分析炎性因子与 RBP 及 ABI 相关性, RBP 与 IL-6、IL-8、TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$), ABI 与 IL-6、IL-8 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 TNF- α 无相关性 ($P > 0.05$), 见表 3.

表 1 各组 RBP 及 ABI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of RBP and ABI levels between different groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | RBP (mg/L) | ABI (mg/24h) |
|-----|----------|------------------------------|-----------------------------|
| A 组 | 49 | 40.57 ± 4.14 | 1.06 ± 0.25 |
| B 组 | 38 | 51.74 ± 7.38* | 0.71 ± 0.16* |
| C 组 | 31 | 63.96 ± 9.97* $\Delta\Delta$ | 0.32 ± 0.08* $\Delta\Delta$ |

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$.

表 2 各组炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of levels of inflammatory cytokines between different groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | IL-6 (ng/L) | IL-8 (ng/L) | TNF- α (ng/L) |
|-----|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| A 组 | 49 | 69.80 ± 9.13 | 214.84 ± 34.25 | 165.31 ± 24.76 |
| B 组 | 38 | 82.12 ± 12.79* | 327.56 ± 49.67* | 204.82 ± 37.35 |
| C 组 | 31 | 143.64 ± 27.99* $\Delta\Delta$ | 480.03 ± 62.46* $\Delta\Delta$ | 326.52 ± 54.28* $\Delta\Delta$ |

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$.

表 3 炎症因子与 RBP 及 ABI 相关性分析

Tab. 3 The correlation between inflammatory cytokines and RBP and ABI

| 项 目 | IL-6 | IL-8 | TNF- α |
|----------|--------|--------|---------------|
| RBP | | | |
| <i>r</i> | 0.453 | 0.407 | 0.428 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| ABI | | | |
| <i>r</i> | -0.396 | -0.342 | -0.084 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | >0.05 |

3 讨论

糖尿病的发病与遗传因素和环境因素密切相关,且近年来我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势^[5]。糖尿病作为一种终身性疾病需长期依赖药物治疗,但由于认知不足等,糖尿病下肢动脉硬化等大血管并发症的出现对患者生存质量造成严重影响^[6]。胰岛素抵抗(IR)作为重要的发病因素,是糖尿病所致动脉粥样硬化的危险因素,视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是近年来发现的新型脂肪因子,可能与胰岛素抵抗相关^[7],而炎症因子 TNF- α 、IL-6、8 等水平的升高提示 IR 的发展状况,并对胰岛素信号传导通路进行干扰,加速 IR 的进展。但针对 RBP 及炎症因子等指标之间的关系尚未完全明确,因此有必要进一步深入研究。

RBP4 多来源于腹内过剩脂肪组织,该类脂肪细胞因子分泌失衡被认为是 IR 与其导致的心血管疾病的重要中间环节之一^[8]。该类脂肪因子可以通过内分泌、旁分泌等途径途径参与的 IR 及其导致的血管内皮慢性炎症的病理生理过程。由本研究可以看出,中度闭塞组及重度闭塞组患者 RBP、ABI 均较单纯糖尿病组患者存在显著性差异。RBP4 在正常状态下主要起维生素 A 转运的作用,可协助完成维生素 A 转运代谢并通过防止视黄醇氧化增强视黄醇稳定性^[9]。而在糖尿病患者体内,RBP4 促进下肢动脉粥样硬化并导致血管发生重塑最终出现狭窄的因素在于 RBP4 可通过增强 ICAM 及 VCAM 等血管内皮黏附分子对血管内皮的损伤,在血压等机械性应力的作用下^[10],加速动脉粥样硬化进程,成为促进下肢动脉狭窄的可能机制。对炎症因子的研究发现,随下肢闭塞程度的加剧,中度闭塞组及重度闭塞组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 等均有显著性升高。IL-6、IL-8 等炎症因子可促进淋巴细胞增殖及吸引并激活中性粒细胞,产生的最终效应包括促进自身抗体的产生并诱导血管内皮炎症

的发生,是下肢动脉硬化的关键环节。TNF- α 则在促进早期炎症反应发生方面起重要的促进作用,具有启动及触发炎症反应的作用。在炎症因子诱导下,粘附因子等的表达会出现上调,最终促进白细胞黏附于血管内皮细胞,进而释放多种炎症介质,导致下游级联反应的出现^[11],包括血管内皮功能位点暴露,而该位点暴露参与基膜降解及细胞外机制重塑、细胞迁移等过程^[12]。分析炎症因子与 RBP 及 ABI 相关性,RBP 与 IL-6、IL-8、TNF- α 显著正相关,ABI 与 IL-6、IL-8 显著负相关。由此可见,RBP 作为反映脂肪因子代谢的重要指标,与 IL-6 等反映炎症状态的重要指标具有较好的相关性,且有助于反映下肢动脉硬化涉及的机制,对于判断糖尿病下肢动脉硬化的病情进展及转归具有重要意义。

综上所述,RBP4 是判断 2 型糖尿病下肢动脉病变进展的重要指标,与炎症因子同时参与 2 型糖尿病下肢动脉病变的发展过程,对其水平检测有助于下肢动脉狭窄的早期发现与诊断。同时有必要进行进一步的研究,明确该指标对判断患者疾病转归与进展的价值,为有效监测糖尿病下肢动脉硬化的病情变化奠定基础。

[参考文献]

- [1] PRAKASH J. Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM)[J]. J Assoc Physicians India, 2013, 61(3):194-199.
- [2] MIRANDO A J, LIU Z, MOORE T, et al. RBP- Jkappa -dependent Notch signaling is required for murine articular cartilage and joint maintenance [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(10):2 623-2 633.
- [3] CHEN Y R, FENG F, WANG L, et al. Deletion of RBP-J in dendritic cells compromises TLR-mediated DC activation accompanied by abnormal cytoskeleton reorganization [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2):1 531-1 539.
- [4] CHEN J M, CHANG C W, CHANG T H, et al. Effects of statins on incident dementia in patients with type 2 DM: a population-based retrospective cohort study in Taiwan [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e8 8434.
- [5] 郭晨佳, 李芳. 地理环境因素对糖尿病患者健康的影响[J]. 国外医学(医学地理分册), 2013, 34(4):263-266.
- [6] GOMENI R, HEIDBREDEDER C, FUDALA P J, et al. A model-based approach to characterize the population pharmacokinetics and the relationship between the pharmacokinetic and safety profiles of RBP-7000, a new, long-acting, sustained-released formulation of risperidone [J]. J Clin

- Pharmacol, 2013, 53(10):1 010 – 1 019.
- [7] ZHOU S, FANG X, XIN H, et al. Correction:osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the notch1-RBP-Jkappa/Msx2 Signaling Pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(8):546 – 559.
- [8] KAWAGUCHI R, ZHONG M, KASSAI M, et al. Differential and isomer-specific modulation of vitamin a transport and the catalytic activities of the RBP receptor by retinoids [J]. J Membr Biol, 2013, 246(8):647 – 660.
- [9] LARABEE J L, SHAKIR S M, BARUA S, et al. Increased cAMP in monocytes augments Notch signaling mechanisms by elevating RBP-J and transducin-like enhancer of Split (TLE) [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (30):21 526 – 21 536.
- [10] ZHOU S, FANG X, XIN H, et al. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jkappa/Msx2 signaling pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68 987.
- [11] 申红霞. 糖尿病足下肢动脉病变的诊断及介入治疗进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2011, 32(4):288 – 290.
- [12] KOO H J, PARK H J, BYEON H E, et al. Chinese yam extracts containing beta-sitosterol and ethyl linoleate protect against atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice and inhibit muscular expression of VCAM-1 in vitro [J]. J Food Sci, 2014, 79(4):H719 – H729.
(2014-04-27 收稿)

(上接第 88 页)

- ession and release of FGF-2 from heparan sulphate binding sites in bronchial tissue in asthma [J]. Thorax, 2013, 59 (7):557 – 562.
- [8] KATO H, PERL A. Mechanistic target of rapamycin complex 1 expands th17 and IL-4+ CD4⁻CD8⁻ double-negative t cells and contracts regulatory t cells in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2014, 15(2):86 – 93.
- [9] ROGNONI E, WIDMAIER M, JAKOBSON M, et al. Kindlin-1 controls wnt and TGF-beta availability to regulate cutaneous stem cell proliferation [J]. Nat Med, 2014, 16 (24):1 873 – 1 883.
- [10] YUM H Y, CHO J Y, MILLER M, et al. Allergen-induced coexpression of bFGF and TGF-beta1 by macrophages in a mouse model of airway remodeling:bFGF induces macrophage TGF-beta1 expression in vitro [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 155(1):12 – 22.
- [11] HASHIMOTO A, KUROYANAGI Y. Standardization for mass production of allogeneic cultured dermal substitute by measuring the amount of VEGF, bFGF, HGF, TGF-beta, and IL-8[J]. J Artif Organs, 2012, 11(4):225 – 231.
- [12] GUO X, ZUO H, CAO C X, et al. Abnormal expression of Col X, PTHrP, TGF-beta, bFGF, and VEGF in cartilage with kashin-beck disease [J]. J Bone Miner Metab, 2012, 24(4):319 – 328.
(2014-03-20 收稿)