

· 论著 ·

视黄醇结合蛋白 4、超敏 C 反应蛋白与糖尿病视网膜病变的关系

殷俏 张云良 郭淑芹 提素芳 白广琴 张海江 杜亚涛 马朝朋

【摘要】 目的 检测糖尿病视网膜病变(DR)患者血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,探讨RBP4、hs-CRP与 DR 的相关性。**方法** 选取保定市第一中心医院内分泌一科住院治疗的 123 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,其中单纯 2 型糖尿病(DM)组 41 例,非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)组 40 例,增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)组 42 例。另选取 40 名正常体检人员作为对照组。应用日立全自动 7600 生化仪检测所有受试者空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、尿酸、同型半胱氨酸水平,电化学发光法测定空腹胰岛素水平,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数。酶联免疫吸附法测定血清RBP4、hs-CRP水平。*Pearson*相关分析方法分析上述指标的相关性,*Logistic*回归分析明确 DR 的危险因素。**结果** 与对照组相比,DM 组、NPDR 组、PDR 组RBP4、hs-CRP显著升高,与NPDR 组相比,PDR 组RBP4、hs-CRP水平显著升高($F = 33.224, 597.296$, P 均 < 0.05)。RBP4与收缩压、舒张压、空腹血糖、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、甘油三酯、总胆固醇、同型半胱氨酸、hs-CRP呈正相关($r = 0.172 \sim 0.900$, P 均 < 0.05),与高密度脂蛋白-胆固醇呈负相关($r = -0.406$, $P < 0.05$)。*Logistic*回归分析发现,收缩压($OR = 3.947$, 95% CI : 1.484 ~ 10.502, $P = 0.006$)、空腹血糖($OR = 43.494$, 95% CI : 10.490 ~ 180.325, $P = 0.000$)、RBP4($OR = 2.183$, 95% CI : 1.043 ~ 4.57, $P = 0.038$)、hs-CRP($OR = 6.802$, 95% CI : 1.791 ~ 25.833, $P = 0.005$)为DR的危险因素。**结论** DR患者血清RBP4、hs-CRP水平显著升高,两者与 DR 的发生、发展密切相关。

【关键词】 视黄醇结合蛋白 4;超敏 C 反应蛋白;2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变

Relationship of retinol binding protein 4 and high sensitive C-reactive protein with diabetic retinopathy Yin Qiao, Zhang Yunliang, Guo Shuqin, Ti Sufang, Bai Guangqin, Zhang Haijiang, Du Yatao, Ma Zhaopeng. Department of Endocrinology, Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding 071000, China
Corresponding author: Guo Shuqin, Email: yinqiaosnow@163.com

【Abstract】 Objective To detect serum retinol binding protein 4 (RBP4) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with diabetic retinopathy (DR), and to explore the relationship of RBP4 and hs-CRP with DR. **Methods** A total of 123 patients with type 2 diabetes hospitalized in the Department of Endocrinology in Baoding NO. 1 Central Hospital were selected as research subjects, including 41 cases of type 2 diabetes mellitus (DM group), 40 cases of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR group), Forty cases of proliferative diabetic retinopathy (PDR group). Forty cases of normal person were selected as control (NC group). Fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, uric acid and homocysteine were measured by Hitachi 7600 automatic biochemical analyzer. Fasting insulin were measured by electrochemical luminescence, and homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR) was calculated. RBP4 and hs-CRP were measured by enzyme linked immunosorbent assay. The relationship among the indicators mentioned above was analyzed by *Pearson* correlation analysis, and *Logistic* stepwise regression analysis was used to analyze the risk factors of DR. **Results** Compared with NC group, RBP4, hs-CRP in DM group, NPDR group and PDR group were

significantly increased; compared with NPDR group, RBP4 and hs-CRP were significantly higher in PDR group ($F = 33.224, 597.296$, all $P < 0.05$). RBP4 was positively correlated with systolic pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, HOMA-IR, triglycerides, total cholesterol, homocysteine and hs-CRP ($r = 0.172-0.900$, all $P < 0.05$), but was negatively correlated with high density lipoprotein-cholesterol ($r = -0.406, P < 0.05$). Logistic stepwise regression analysis showed that systolic pressure ($OR = 3.947$, 95% $CI: 1.484-10.502, P = 0.006$), fasting blood glucose ($OR = 43.494$, 95% $CI: 10.490-180.325, P = 0.000$), RBP4 ($OR = 2.183$, 95% $CI: 1.043-4.570, P = 0.038$) and hs-CRP ($OR = 6.802$, 95% $CI: 1.791-25.833, P = 0.005$) were risk factors of DR. **Conclusion** RBP4 and hs-CRP are significantly increased in patients with DR, and are related to the occurrence and development of DR.

【Key words】 Retinol binding protein 4; High-sensitivity C-reactive protein; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病严重的微血管病变之一, 我国 24.7% ~ 37.5% 的糖尿病患者并发视网膜病变, 其病变过程包括白细胞黏附、聚集和移行, 血管通透性增加和血流动力学改变, 但具体发病机制尚不清楚^[1]。由于 DR 的发生有多种炎症反应因素参与, 越来越多的学者认为 DR 可能是一种慢性、低度炎症反应过程^[2]。视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 是由肝脏及脂肪细胞分泌的一种脂溶性视黄醇 (维生素 A) 运载蛋白, 可增加肝糖原的输出^[3]。RBP4 亦是一种脂肪因子, 参与炎症反应, 促进胰岛素抵抗^[4]。超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 是由肝脏合成的一种提示全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, 是预测心血管事件有力的因子之一。慢性炎症反应与胰岛素抵抗有关, 可加速糖尿病患者微血管病变的进展^[5]。因此, 猜测 RBP4 与 hs-CRP 可能相关且与 DR 有密切关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 12 月至 2015 年 5 月于保定市第一中心医院内分泌一科住院治疗的 2 型糖尿病患者 123 例, 同时, 选取同期于保定市第一中心医院体检科体检的 40 名体检结果正常者作为对照组, 其中糖尿病组男 65 例, 女 58 例, 平均年龄 (54.53 ± 10.02) 岁, 对照组男 23 名, 女 17 名, 平均年龄 (52.97 ± 9.71) 岁。所有患者散瞳后查眼底, 根据 2002 年国际临床 DR 分期标准分为单纯 2 型糖尿病 (DM) 组 41 例, 非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 组 40 例, 增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 组 42 例。

1.2 诊断标准 糖尿病患者均符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准。DR 患者分期依据 2002 年国际临床 DR 分期标准, 即 I 期: 仅有毛细血管样膨出改变; II 期: 介于轻度到重度的视网膜病变, 可合并视网膜出血、硬渗和棉絮斑; III 期: 每象限

视网膜内出血 ≥ 20 个出血点, 或者至少 2 个象限已有明确的静脉串珠样改变, 或者至少 1 个象限视网膜内微血管异常, 无明显特征的增殖性 DR; IV 期: 出现视网膜新生血管或视乳头新生血管, 当视乳头新生血管 $> 1/4 \sim 1/3$ 视乳头直径或视网膜新生血管 $> 1/2$ 视乳头直径, 或伴视网膜前出血或玻璃体出血时称 PDR; V 期: 出现纤维膜, 可伴视网膜前出血或玻璃体出血; VI 期: 牵拉性视网膜脱离, 合并纤维膜, 可合并或不合并玻璃体出血, 也包括虹膜和房角的新生血管。I ~ III 期为 NPDR 组, IV ~ VI 期为 PDR 组。

1.3 排除标准 (1) 患有感染性疾病、肝脏疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤。(2) 伴有 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、糖尿病急性并发症、糖尿病足、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、外伤等。(3) 1 个月内服用过影响血液流变学药物、糖皮质激素、非甾体类抗炎药等药物。

1.4 方法 所有糖尿病患者均初次诊断 DR 且未应用药物治疗, 询问并记录所有受试者的年龄、性别, 测量其身高、体重、血压, 均禁食 10 h 后次日清晨采集空腹静脉血 5 ml。由保定市第一中心医院检验科人员采用日立全自动 7600 生化仪器检验空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、尿酸、同型半胱氨酸。电化学发光法 (德国罗氏电化学发光仪 Cobas6000-E601) 测定空腹胰岛素。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 ($HOMA-IR$) = 空腹血糖 (mmol/L) \times 空腹胰岛素 (mIU/L) / 22.5。酶联免疫吸附法测定 RBP4、hs-CRP (上海酶联免疫生物科技有限公司提供试剂盒), 批内差异 $< 6\%$, 批间差异 $< 10\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, Shapiro-Wilk 检验资料是否符合正态分布, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐性检验采用 Levene 检验, 方差齐的多组间比较用方差分析, 组

间差异比较采用SNK- q 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析方法。采用Logistic回归分析DR发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标比较 4组年龄、性别及体重指数差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与对照组相比,DM组、NPDR组、PDR组RBP4、hs-CRP、舒张压、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、甘油三酯水平显著升高,高密度脂蛋白-胆固醇水平呈下降趋势(P 均 <0.05)。与DM组相比,NPDR组及PDR组空腹血糖、HOMA-IR、总胆固醇、同型半胱氨酸、hs-CRP水平显著升高(P 均 <0.05)。与NPDR组相比,PDR组RBP4、hs-CRP、同型半胱氨酸水平显著升高(P 均 <0.05),见表1。

2.2 RBP4与相关指标的相关性分析 收缩压、舒张压、空腹血糖、HOMA-IR、甘油三酯、总胆固醇、同型半胱氨酸、hs-CRP与RBP4呈正相关(r 分别为0.235、0.200、0.336、0.428、0.172、0.242、0.900、0.793, P 均 <0.05),与高密度脂蛋白-胆固醇呈负

相关($r = -0.406, P < 0.05$)。

2.3 DR的危险因素分析 将所有患者按照有无DR分组后以收缩压、舒张压、空腹血糖、高密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯、RBP4、hs-CRP为协变量进行Logistic回归分析,结果显示收缩压、空腹血糖、RBP4、hs-CRP是DR患者的危险因素,见表2。

3 讨论

据统计,截止2013年全世界大约3.82亿人患有糖尿病,其中大约10%的患者存在视力障碍,2%的患者失明,随着糖尿病患病率的增加,预计到2030年糖尿病患者失明的人数将增加1倍^[6]。DR在2型糖尿病患者中的患病率为40.3%,是糖尿病患者的常见并发症^[2]。因此,对DR的发病机制、早期筛查及治疗方法的探索显得尤为重要。目前研究认为DR的发病是高血糖、多元醇-肌醇代谢异常、血流动力学障碍、凝血机制异常、蛋白质非酶促糖基化、氧自由基形成及血管增生因子等多种因素协同作用的结果^[1]。视网膜早发性小胶质细胞活化、白细胞介素-18 mRNA及其蛋白表达增加,表明视网膜病变是由炎症机制促使的^[7]。

表1 各组患者一般资料及生化指标分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FBG (mmol/L)	FINS (μ U/L)	HOMA-IR
对照组	40	23/17	52.97 \pm 9.71	24.87 \pm 2.52	129.71 \pm 25.49	77.21 \pm 12.63	5.53 \pm 0.31	6.51 \pm 2.41	1.66 \pm 0.19
DM组	41	25/16	53.54 \pm 10.18	26.56 \pm 2.46	137.90 \pm 19.71	83.41 \pm 12.43 ^a	9.77 \pm 3.40 ^a	9.96 \pm 4.53 ^a	3.59 \pm 2.00 ^a
NPDR组	40	18/22	57.34 \pm 9.82	26.85 \pm 3.83	140.42 \pm 21.15 ^a	83.52 \pm 10.74 ^a	10.93 \pm 2.97 ^{ab}	13.32 \pm 5.92 ^a	5.82 \pm 2.55 ^{ab}
PDR组	42	22/20	57.07 \pm 7.72	26.79 \pm 3.43	148.29 \pm 16.18 ^{ab}	84.71 \pm 8.12 ^a	10.96 \pm 1.52 ^{ab}	12.21 \pm 4.89 ^a	7.24 \pm 3.00 ^{ab}
F值/ χ^2 值			2.554	1.895	3.079	4.092	2.957	42.240	2.965
P值			0.466	0.537	0.030	0.008	0.035	0.000	0.032

组别	例数	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SUA (μ mol/L)	Hcy (μ mol/L)	RBP4 (mg/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	40	1.05 \pm 0.29	4.62 \pm 0.65	2.63 \pm 0.54	1.52 \pm 0.25	270.56 \pm 51.51	11.98 \pm 1.34	41.80 \pm 6.22	1.85 \pm 0.34
DM组	41	1.82 \pm 0.68 ^a	4.92 \pm 1.00	2.89 \pm 0.78	1.13 \pm 0.25 ^a	290.90 \pm 86.10	12.49 \pm 1.51	45.20 \pm 7.09 ^a	3.48 \pm 0.18 ^a
NPDR组	40	1.61 \pm 0.79 ^a	5.76 \pm 1.30 ^{ab}	2.55 \pm 0.69	1.08 \pm 0.26 ^a	308.83 \pm 73.89 ^a	14.37 \pm 1.83	48.19 \pm 6.49 ^a	4.59 \pm 0.49
PDR组	42	1.82 \pm 0.76 ^a	5.90 \pm 1.30 ^{ab}	2.70 \pm 0.87	1.01 \pm 0.32 ^{ab}	319.91 \pm 90.19 ^a	16.16 \pm 2.30 ^{abc}	57.13 \pm 8.13 ^{abc}	6.72 \pm 0.79 ^{abc}
F值/ χ^2 值		11.876	15.278	1.742	34.313	2.931	47.828	33.224	597.296
P值		0.000	0.000	0.161	0.000	0.036	0.000	0.000	0.000

注:DM组:单纯2型糖尿病;NPDR组:非增殖性糖尿病视网膜病变组;PDR组:增殖性糖尿病视网膜病变组;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FBG:空腹血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TG:甘油三酯;CHO:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;SUA:血尿酸;Hcy:同型半胱氨酸;RBP4:视黄醇结合蛋白4;hs-CRP:超敏C反应蛋白;与对照组相比,^a $P < 0.05$;与DM组相比,^b $P < 0.05$;与NPDR组相比,^c $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa

表2 Logistic回归分析DR患者的危险因素

指标	β 值	SE值	Wald值	OR值	95%CI	P值
SBP	1.373	0.499	7.562	3.947	1.484 ~ 10.502	0.006
FBG	3.773	0.726	27.033	43.494	10.490 ~ 180.325	0.000
RBP4	0.781	0.377	4.292	2.183	1.043 ~ 4.570	0.038
hs-CRP	1.917	0.681	7.931	6.802	1.791 ~ 25.833	0.005

注:DR:糖尿病视网膜病变;SBP:收缩压;FBG:空腹血糖;RBP4:视黄醇结合蛋白4;hs-CRP:超敏C反应蛋白

RBP4 是血液中唯一转运视黄醇的蛋白,主要在肝脏合成,脂肪组织是第二来源。Farjo 等^[7]研究发现 RBP4 可直接与膜受体维甲酸诱导蛋白 6 结合,激活内皮细胞的 NADPH 氧化酶进而产生自由基超氧化物,其可与其他过氧化物反应生成活性氧簇,活性氧簇可促进促炎细胞的信号转导,包括诱导促进基因表达的转录因子核因子 κ B 的表达,进而产生促进白细胞聚集和黏附的因子,引发视网膜微血管的炎症反应,促进 DR 的发生。同时,有研究发现转基因小鼠血清 RBP4 水平升高并没有引起视网膜血管病变,而表现为感光体色带突触的缺乏和随后双极细胞的损失,通过损伤上述神经细胞促进视网膜病变的发展^[8]。本研究发现,DR 患者较单纯糖尿病患者血清 RBP4 水平明显升高,推测 RBP4 可直接通过上述血管及神经炎症反应机制共同作用,促进 DR 的发生。

同时, Park 等^[9]研究发现 RBP4 可以抑制内皮细胞的胰岛素敏感性,导致血管舒张依赖的一氧化氮水平降低,促进血管内皮功能紊乱。也有研究表明, RBP4 通过活化 toll 样受体 4 和 c-Jun 氨基末端激酶信号,激活脂肪组织巨噬细胞分泌促炎因子,影响胰岛素信号转导,引起胰岛素抵抗^[10]。周薇霞等^[11]研究表明,胰岛素抵抗可引起糖、脂、蛋白代谢异常,促进 DR 的发生。Wu 等^[12]研究显示血清 RBP4 可促进小而密的低密度脂蛋白-胆固醇及氧化型低密度脂蛋白-胆固醇合成增多,高血脂可通过多元醇及非酶促糖基化促进组织氧化,同时高血脂还可增加血黏度,减慢血流速度,增加视网膜血管缺氧,加快 DR 进展。本研究相关分析得出 RBP4 与 HOMA-IR、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇呈正相关,推测 RBP4 通过影响血脂、血糖及机体的胰岛素敏感性,共同促进 DR 的发展。

hs-CRP 由肝脏合成,含有 5 个多肽链亚单位,非共价地结合为盘形多聚体。研究发现 hs-CRP 可致内皮功能障碍和动脉粥样硬化,被认为是预测糖尿病大血管病变的炎症标志物^[13]。本研究发现,DR 患者血清 hs-CRP 水平随病情加重而升高,其机制可能是 hs-CRP 使白细胞聚集、浸润,同时抑制一氧化氮释放,损伤血管内皮细胞功能,使炎细胞与血管内皮细胞黏附,加重眼部组织炎症反应,引起血小板活化、微血栓形成、新生血管形成,从而加速 DR 的进展^[14]。

本研究发现 RBP4 与 hs-CRP 呈正相关,但两者之间的具体影响机制尚不清楚。推测 hs-CRP 与 RBP4 都与炎症反应有关,都能促使白细胞聚集黏附,损伤

血管内皮细胞,进而在 DR 的进程中起到协同作用。Logistic 回归分析显示 RBP4 和 hs-CRP 是 DR 的危险因素,提示两者与 DR 的发生、发展密切相关。

另外,本研究得出 RBP4 与同型半胱氨酸呈正相关,具体机制尚不明确。可能的机制是同型半胱氨酸可减少一氧化氮释放,促进血小板聚集,损害血管内皮。本文得出 DR 患者血尿酸水平较正常人升高,与泰国研究结果相同,而国内亦有研究显示血尿酸 >212 mmol/L, DR 发生率及发病风险均增加^[15]。

Logistic 回归分析显示,血压为 DR 的危险因素。目前认为控制血压、血脂可延缓 DR 的病程,但血压控制目标值各指南有所不同。英国前瞻性糖尿病研究指出的目标血压是小于 150/85 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),而澳大利亚、英国、加拿大指南建议应控制在 130/80 mmHg 以下。糖尿患者在控制血糖、血脂时严格控制血压可降低 DR 等微血管的发生率,但收缩压降至 120 mmHg 时低血压及高血钾事件的发生较 140 mmHg 时增加^[16]。关于降压对 DR 的整体收益,还需要前瞻性临床试验研究印证。

综上所述,DR 患者 RBP4 与 hs-CRP 水平升高,提示二者是 DR 的危险因素。hs-CRP 可影响 DR 患者血清 RBP4 的水平,这为 DR 的较早筛查、发病机制的探讨、治疗提供了新的思路。但 RBP4 与 hs-CRP 在 DR 发病中的具体作用机制还需要更深入的研究证实。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [2] 耿爽,叶俊杰. 糖尿病视网膜病变发病机制及其药物治疗研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(01): 76-81.
- [3] Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The metabolic role of retinol binding protein 4: an update[J]. Horm Metab Res, 2012, 44(1): 6-14. DOI: 10.1055/s-0031-1295491.
- [4] Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, et al. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2014, 19(3): 512-526. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.01.018.
- [5] Hummasti S, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes[J]. Circ Res, 2010, 107(5): 579-591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225698.
- [6] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [7] Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(24): 5103-5115. DOI: 10.1128/MCB.00820-12.

(下转第 156 页)

独立相关。笔者考虑可能与以下原因有关,首先 2 型糖尿病患者戊糖素的水平更高,故其对骨质量的影响可能更明显。另外血戊糖素水平与糖尿病慢性并发症的发生相关^[9]。而糖尿病患者合并糖尿病视网膜病变或糖尿病神经病变是其易发生跌倒的重要因素,故血戊糖素水平与导致 2 型糖尿病患者骨折风险增加的两个重要因素,即骨质量下降和跌倒风险增加均相关。这可能是戊糖素水平在 2 型糖尿病患者中与椎体骨折相关而在对照组无相关性的原因。Yamamoto 等^[10]研究也发现,戊糖素水平与绝经后女性糖尿病患者的椎骨骨折独立相关,但其未发现在男性患者中两者存在相关性。由于本研究男性受试者较少,故未做进一步的分层分析。

综上所述,笔者的研究提示 2 型糖尿病患者腰椎骨密度较对照组无差异,其血戊糖素与椎体骨折的发生相关,故监测血清戊糖素水平可能有助于评价 2 型糖尿病患者的椎体骨折风险。但本研究为横断面研究,且样本量相对较少,特别是男性受试者的比例较低,其结论尚需进一步的研究证实,以便为监测及预防糖尿病相关的骨折提供新的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] Sanguineti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 975872. DOI: 10.1155/2014/975872.
- [2] Hein G, Weiss C, Lehmann G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(1): 101-104.
- [3] 刘忠厚. 骨质疏松学 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 460-471.
- [4] de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus; the Rotterdam Study [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12): 1713-1720.
- [5] Peter J, Juraj P. Osteoporosis, fractures, and diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 820615. DOI: 10.1155/2014/820615.
- [6] Ji JD, Woo JH, Choi SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): a novel therapeutic target for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(2): 201-202. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.02.020.
- [7] Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, et al. Pentosidine effects on human osteoblasts *in vitro* [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1126: 166-172. DOI: 10.1196/annals.1443.044.
- [8] Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 710-717.
- [9] Yamagishi SI, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(5): 663-671. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.03.014.
- [10] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 1013-1019. (收稿日期: 2015-07-22)
- [8] Du M, Otolara L, Martin AA, et al. Transgenic mice overexpressing serum retinol-binding protein develop progressive retinal degeneration through a retinoid-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(16): 2771-2789. DOI: 10.1128/MCB.00181-15.
- [9] Park SE, Kim DH, Lee JH, et al. Retinol-binding protein-4 is associated with endothelial dysfunction in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1): 23-25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.012.
- [10] Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(10): 2010-2019. DOI: 10.1128/MCB.06193-11.
- [11] 周薇霞, 邢玉波, 俞宁娟. 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 含量与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2014, 7(1): 55-57. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.01.013.
- [12] Wu J, Shi YH, Niu DM, et al. Association among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subjects [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(9): 619-622. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.022.
- [13] Lim LS, Tai ES, Mitchell P, et al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4458-4463. DOI: 10.1167/iovs.09-4939.
- [14] Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18(12): 1450-1452.
- [15] 曾静波, 装晓明, 穆君. 血清尿酸与我国 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(12): 1079-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.1.007.
- [16] Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(8): 84784-84789. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960120. (收稿日期: 2015-09-20)

(上接第 152 页)