

引文格式:黄漓莉,于健,周素娴,王莉,彭鹰,刘晓玲,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. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0065

【应用研究】

# 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<sup>△</sup>

黄漓莉 于健 周素娴 王莉 彭鹰 刘晓玲 荀靖琼

作者简介:黄漓莉,女,1981年2月出生,广西桂林人,主治医师,硕士。主要从事糖尿病及其并发症的研究。联系电话:13768135280; E-mail:44143219@qq.com

About HUANG Li-Li: Female, born in February, 1981. Attending doctor, master degree. Tel: 13768135280; E-mail:44143219@qq.com

收稿日期:2015-09-16  
修回日期:2015-11-15  
本文编辑:方红玲

△基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(编号:Z2014592)  
作者单位:541001 广西壮族自治区桂林市,桂林医学院附属医院内分泌科(黄漓莉,于健,周素娴,彭鹰,刘晓玲,荀靖琼);541001 广西壮族自治区桂林市,桂林医学院附属医院眼科(王莉)

Received date: Sep 16, 2015  
Accepted date: Nov 15, 2015  
Foundation item: Health Department Research Project of Guangxi Chuang Autonomous Region (No: Z2014592)  
From the Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College (HUANG Li-Li, YU Jian, ZHOU Su-Xian, PENG Ying, LIU Xiao-Ling, XUN Jing-Qiong), Guilin 541001, Guangxi Chuang Autonomous Region, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College (WANG Li), Guilin 541001, Guangxi Chuang Autonomous Region, China

## Correlation analysis of Hcy and RBP4 with diabetic retinopathy

HUANG Li-Li, YU Jian, ZHOU Su-Xian, WANG Li, PENG Ying, LIU Xiao-Ling, XUN Jing-Qiong

【Key words】 diabetic retinopathy; homocysteine; retinol binding protein 4

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of diabetic retinopathy with homocysteine (Hcy) and retinol binding protein 4 (RBP4). Methods A total of 200 T2DM patients were chosen from the Endocrinology Department at Affiliated Hospital of Guilin Medical College during June 2014 and June 2015. According to funds examination or fundus fluorescein angiography (FFA), all patients were divided into three groups: proliferative diabetic retinopathy (PDR) group, non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group and non-diabetic retinopathy (NDR) group. All of patients were subjected to measure the fasting postprandial glucose (FPG), 2-hour postprandial glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), lipids, Hcy and RBP4. Results The Hcy and RBP4 levels in PDR group were (17.6 ± 4.47) μmol · L<sup>-1</sup> and (16.32 ± 3.57) μg · mL<sup>-1</sup>, NPDR group were (13.01 ± 2.8) μmol · L<sup>-1</sup> and (12.25 ± 2.45) μg · mL<sup>-1</sup>, NDR group were (6.99 ± 2.33) μmol · L<sup>-1</sup> and (8.89 ± 1.9) μg · mL<sup>-1</sup>, the Hcy and RBP4 levels gradually increased as DR progressed (all P < 0.05). The duration and levels of 2hPG, HbA1c, TG, LDL-C, Hcy and RBP4 in PDR group were higher than those in NPDR and NDR groups (all P < 0.05). Correlation analysis showed that RBP4 were significant positive correlated with duration, age, HbA1c, FPG, 2hPG, TG, TC, LDL-C, Hcy, and was negative correlated with HDL-C (P < 0.01). Risk factors for multiple stepwise regression analysis showed that duration, HbA1c, Hcy and RBP4 were major risk factors affecting DR. Conclusion Measuring the Hcy and RBP4 levels can early detect the DR, which provide a certain way for screening and treating.

【关键词】 糖尿病视网膜病变;同型半胱氨酸;视黄醇结合蛋白4

【摘要】 目的 检测并分析同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的关系,以探讨对特定人群DR的诊断方法。方法 选取2014年6月到2015年6月桂林医学院附属医院内分泌科就诊的2型糖尿病患者200例,所有患者进行眼底检查必要时行眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA),根据眼底情况分为增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组、非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组,以及非糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组;检测各组空腹血糖(fasting postprandial glucose, FPG)、餐后2h血糖(2-hour postprandial glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血脂、Hcy、RBP4水平。结果 PDR组的Hcy(17.60 ± 4.47) μmol · L<sup>-1</sup>、RBP4(16.32 ± 3.57) μg · mL<sup>-1</sup>及NPDR组的Hcy(13.01 ± 2.80) μmol · L<sup>-1</sup>、RBP4(12.25 ± 2.45) μg · mL<sup>-1</sup>水平明显高于NDR组的Hcy(6.99 ± 2.33) μmol · L<sup>-1</sup>、RBP4(8.89 ± 1.90) μg · mL<sup>-1</sup>,且随着DR病情的进展逐渐升高,差异均有统计学意义(均为P < 0.05);PDR组病程、2hPG、HbA1c、TG、LDL-C、Hcy、RBP4水平明显高于NPDR组、NDR组(均为P < 0.05)。相关分析显示,2型糖尿病患者的RBP4与病程、年龄、HbA1c、FPG、2hPG、TC、TG、LDL-C、Hcy呈显著正相关,与HDL-C呈负相关。对DR的危险因素进行多元回归分析结果显示,病程、HbA1c、RBP4、Hcy是影响DR的主要危险因素。结论 测定Hcy及RBP4可及早发现DR,为早期筛查及治疗提供一定的方向。

随着经济水平的发展及人们生活方式的改变,糖尿病患病率越来越高。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为糖尿病的一种常见的慢性微

血管病变,也是成人致盲的主要原因之一。目前临床上诊断DR的常用方法为眼底镜检查及眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查,

但是当同时合并有白内障或玻璃体出血时,眼底镜检查效果不理想;FFA检查时需静脉注入造影剂,对于伴有肾功能不全及对荧光素钠过敏的患者不适用,对于以上特定人群,如何更好地早期发现是否存在DR呢?本研究通过联合检测同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)并分析与DR的关系,以探讨早期对特定人群诊断DR的方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014年6月至2015年6月桂林医学院附属医院内分泌科收治的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者200例,所有患者均符合1999年WHO制定的诊断标准。均进行眼底检查,必要时行FFA,根据眼底情况分为非糖尿病视网膜病变组(non-diabetic retinopathy, NDR)组133例,其中女63例,男70例,年龄(60.11 ± 5.01)岁;再根据眼底病变程度,将DR组67例分为2组,增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组20例,其中女8例,男12例,年龄(62.15 ± 5.08)岁;非增殖期糖尿病视网膜病变组(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组47例,其中女20例,男27例,年龄(61.74 ± 4.82)岁。排除糖尿病急性并发症、糖尿病大血管病变及糖尿病肾病等其他糖尿病慢性并发症、感染、应激,以及严重肝、肾、血管疾病等患者。2组间性别、年龄均具有可比性(均为 $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 采用德国罗氏全自动生化分析仪检测所有患者晨起空腹静脉血2 mL,测空腹血糖(fasting postprandial glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial glucose, 2hPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、Hcy。采用高效液相色谱分析法测定糖化血红蛋白(HbA1c),仪器为日本东曹公司HLC-724G8全自动血红蛋白仪。采用酶联免疫吸附双抗体夹心ELISA方法测定RBP4。

**1.3 统计学方法** 使用SPSS 16.0软件进行统计学处理,所有计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较使用单因素方差分析,各指标间关系利用直线回归分析,多因素分析利用多元逐步回归法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组间一般资料比较** PDR组的Hcy(17.60 ± 4.47)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、RBP4(16.32 ± 3.57)  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及NPDR组的Hcy(13.01 ± 2.80)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、RBP4(12.25 ± 2.45)  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 水平明显高于NDR组的Hcy(6.99 ± 2.33)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、RBP4(8.89 ± 1.90)

$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,且随着DR病情的进展逐渐升高,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ );PDR组病程、FPG、2hPG、HbA1c、TG、LDL-C、Hcy、RBP4水平明显高于NPDR组及NDR组(均为 $P < 0.05$ ;见表1)。

**表1 各组一般资料比较** ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	PDR组	NPDR组	NDR组
病程( <i>t/a</i> )	9.46 ± 2.46 <sup>△*</sup>	7.70 ± 1.62*	4.12 ± 1.29
FPG( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	9.11 ± 1.59 <sup>△*</sup>	8.06 ± 1.49	7.62 ± 1.26
2hPG( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	13.47 ± 3.72 <sup>△*</sup>	11.49 ± 2.56*	9.74 ± 1.68
HbA1c( <i>%</i> )	9.24 ± 1.58 <sup>△*</sup>	7.90 ± 1.13*	6.61 ± 0.59
TC( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	6.27 ± 1.61*	5.71 ± 1.10*	5.13 ± 1.62
TG( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	3.90 ± 1.85 <sup>△*</sup>	3.18 ± 1.57*	1.92 ± 0.90
HDL-C( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	1.05 ± 0.15*	1.18 ± 0.20*	1.58 ± 0.42
LDL-C( <i>c/mmol · L<sup>-1</sup></i> )	3.54 ± 0.77 <sup>△*</sup>	3.13 ± 0.58*	2.83 ± 0.45
RBP4( <i>ρ/μg · mL<sup>-1</sup></i> )	16.32 ± 3.57 <sup>△*</sup>	12.25 ± 2.45*	8.89 ± 1.90
Hcy( <i>c/μmol · L<sup>-1</sup></i> )	17.60 ± 4.47 <sup>△*</sup>	13.01 ± 2.80*	6.99 ± 2.33

注:与NPDR组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与NDR组比较,\* $P < 0.05$

**2.2 RBP4与其他检测指标的相关性分析** T2DM患者的RBP4与病程、年龄、HbA1c、FPG、2hPG、TC、TG、LDL-C、Hcy呈显著正相关( $r = 0.727, 0.221, 0.616, 0.227, 0.405, 0.389, 0.424, 0.476, 0.775$ ;均为 $P < 0.01$ ),与HDL-C呈负相关( $r = -0.561, P < 0.01$ )。

**2.3 多因素分析** 对DR患者的危险因素行多元回归分析,结果显示病程、HbA1c、RBP4、Hcy是影响DR发生发展的主要危险因素(表2)。

**表2 DR的多因素分析**

变量	B	Wald	OR(95% CI)	P
病程	2.138	10.271	8.484(2.295 ~ 31.367)	0.001
HbA1c	1.977	4.371	7.221(1.132 ~ 46.083)	0.037
RBP4	2.168	9.763	8.737(2.243 ~ 34.026)	0.002
Hcy	3.390	12.952	0.340(0.005 ~ 0.214)	0.000

## 3 讨论

目前DR的发病机制不明,江帆等<sup>[1]</sup>通过对300例T2DM患者的研究认为,高血糖、高血脂、高血压等代谢综合征组分及病程均为DR的主要危险因素,代谢综合征的中心环节为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),而IR与胰岛素分泌缺陷为DR的基础条件。何媛等<sup>[2]</sup>认为,随着病程增加,DR的发病率增高,是因为病程长说明患者暴露在高血糖、高血脂和高血压等危险因素中的时间越长,各种并发症的发病率就越高。本研究结果显示,病程、HbA1c、2hPG、TG、LDL-C在PDR组高于NPDR组,在NPDR组高于NDR组,且差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ );TC在NPDR组及PDR组患者高于单纯NDR组,HDL-C低于NDR组,与其他学者研究结果大致相同<sup>[3]</sup>。而FPG在NPDR组与NDR组间差异无统计学意义,可能与FPG为患者的瞬时血糖有关,而HbA1c则为患者近8~12周平均血糖水平,更有利于评价患者的血糖状态。

Hcy是一种含硫基的非必需氨基酸,其通过诱

导过氧化氢产生,使具有细胞毒作用的自由基活性增加,对血管内皮功能造成直接损伤。动脉粥样硬化发生发展的重要危险因素是高 Hcy<sup>[4]</sup>。已有研究显示,Hcy 是 T2DM 大血管病变的独立危险因素<sup>[5]</sup>,血浆 Hcy 水平与 DR 的相关性研究不多,且研究结论各家报道不一。陈永生<sup>[6]</sup>及魏忠燕等<sup>[7]</sup>认为,Hcy 是 DR 的危险因素,定期监测糖尿病患者的 Hcy 水平可及时发现 DR。AYDEMIR 等<sup>[8]</sup>研究发现 PDR 患者玻璃体液中检测到高浓度的 Hcy,认为其参与了血-视网膜屏障的破坏。而罗西明等<sup>[9]</sup>通过对 70 例老年 T2DM 患者进行研究发现,Hcy 值与 DR 的发生及程度均无相关性,认为 Hcy 不是促使 DR 发展的独立危险因素。本研究显示:DR 患者 Hcy 水平高于 NDR 组,PDR 患者高于 NPDR 患者,Hcy 水平升高可早期预测 DR 的发生。且随着病情进展,Hcy 水平逐渐升高,由此推测 DR 的严重程度与 Hcy 有相关性。

RBP4 属于视黄醇家族,是一种新的与脂肪组织功能障碍相关的脂肪源性因子,大量研究结果表明其与 IR 和 T2DM 的发生、发展密切相关<sup>[10]</sup>。KO-HZO 等<sup>[11]</sup>通过对 T2DM 患者的研究不认为 RBP4 介导的视黄醇转运增加对视网膜不利,但是肯定两者存在密切相关关系。TAKEBAYASHI 等<sup>[12]</sup>认为,高 RBP4 通过抑制血管内皮细胞和骨骼肌细胞中胰岛素的活性影响血管内皮细胞功能,在 IR 状态下可使 NO 的生成减少,影响血管的舒张;这有可能是 RBP4 参与 DR 发生、发展的机制之一。本研究显示:DR 患者 RBP4 水平高于 NDR 组,PDR 患者高于 NPDR 患者,RBP4 水平升高可早期预测 DR 的发生。且随着病情进展,Hcy 及 RBP4 水平逐渐升高,由此推测 DR 的严重程度与 Hcy 及 RBP4 有相关性。本研究进行进一步相关分析显示,RBP4 与病程、年龄、HbA1c、FPG、2hPG、TC、TG、LDL-C、Hcy 呈显著正相关,与 HDL-C 呈负相关。

本研究进行多因素分析结果显示,病程、

HbA1c、RBP4、Hcy 是影响 DR 的主要危险因素,表明长病程、高 HbA1c、高 RBP4、高 Hcy 是影响 DR 的主要危险因素。预防 DR 发生发展除需积极控制血糖、血脂等因素外,血清 Hcy 及 RBP4 对 DR 发生发展的负性作用亦应引起重视。联合测定 Hcy 及 RBP4 有望成为特定人群诊断 DR 的依据,并为早期治疗提供一定的方向。本研究的结论尚需大样本的前瞻性研究来进一步证实。

## 参考文献

- [1] 江帆,李裕明,邓波,陈璐璐. 2 型糖尿病视网膜病变与视黄醇结合蛋白 4 的相关性[J]. 热带医学杂志,2013,13(9):1075-1077.
- [2] 何媛,于德民,周赛君,陈睿,吕林,马泽军,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,2012,10(4):601-606.
- [3] 牛淑玲. 糖尿病视网膜病变患者 HbA1c、FPG 与血小板参数的变化及危险因素分析[J]. 眼科新进展,2013,33(7):655-657.
- [4] 李佳鹏,肖慧捷,丁洁. 同型半胱氨酸:心肾损伤的共同标志之一[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1355-1357.
- [5] 黄漓莉,苏珂,于健,龙艳,彭鹰,江仁美,等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、CysC、hsCRP 的关系[J]. 广东医学,2015,36(10):1518-1520.
- [6] 陈永生. 2 型 DR 患者同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平的变化及相关性研究[J]. 国际眼科杂志,2010,10(11):2107-2110.
- [7] 魏忠燕,谢立信,郑华,秦睿,张明明,郝晓凤,等. 同型半胱氨酸、尿酸、乳酸脱氢酶及肌酸激酶与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2011,31(9):846-848.
- [8] AYDEMIR O, TURKCOGLU P, GULER M, CELIKER U, USTUNDAAG B, YILMAZ T, et al. Plasma and vitreous homocysteine concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2008, 28(5):741-743.
- [9] 罗西明,黄筱敏,黄秀琴,李珍宇. 老年 2 型糖尿病血清总同型半胱氨酸与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 吉林医学,2012,33(15):3155-3157.
- [10] LIN CJ, CHU NF, HUNG YJ, CHANG JB, HE CT, HSIAO F, 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.
- [11] KOHZO T, MARIKO S, SADA O W, YOSHIMASA A, TOSHIHIKO I. Retinol binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2007, 92(7):2712-2719.
- [12] TAKEBAYASHI K, SOHMA R, ASO Y, INUKAI T. Effects of retinol binding protein -4 on vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(1):58-64.