

RBP4、 α 2-MG、SAA 在 2 型糖尿病及其微血管病变中的表达意义

王 嫻, 闫朝丽[△]

(内蒙古医科大学附属医院内分泌科, 呼和浩特 010000)

[摘要] **目的** 探讨血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、 α 2 巨球蛋白(α 2-MG)、淀粉样蛋白 A(SAA)和脂代谢指标等在 2 型糖尿病(T2DM)及其微血管病变发病中的作用与意义。**方法** 选择 2018 年 3—9 月该院内内分泌科收治的 T2DM 住院患者 197 例,分为单纯糖尿病无微血管并发症组(NMCD 组, $n=132$)、糖尿病合并微血管病变组(MCD 组, $n=65$),另选取同期在该院体检中心健康体检者 80 例作为健康对照组(NGT 组),检测各组 α 2-MG、SAA、RBP4 水平并进行比较,选择多个可能对微血管病变产生影响的因素,通过二分类 logistic 进行多因素分析。**结果** NMCD 组较 NGT 组 RBP4、SAA、 α 2-MG 升高($P<0.05$),较 MCD 组 RBP4、SAA 升高($P<0.05$);MCD 组较 NMCD 组 LDL-C、TC、非 HDL-C、载脂蛋白 B100(ApoB100)显著升高($P<0.05$)。logistic 回归分析显示,RBP4 升高($OR=1.128, 95\%CI: 1.004\sim 1.267, P<0.05$)、空腹 C 肽降低($OR=0.139, 95\%CI: 0.029\sim 0.652, P<0.05$)、SAA 升高($OR=1.219, 95\%CI: 1.075\sim 1.382, P<0.01$)、脂蛋白 a[LP(a)]升高($OR=1.073, 95\%CI: 1.017\sim 1.132, P<0.05$)是发生 T2DM 微血管病变的危险因素。**结论** RBP4、SAA 升高与胰岛素抵抗及 T2DM 的发生相关;高 RBP4、SAA、LP(a)及胰岛功能减退可能是发生 T2DM 微血管病变的危险因素;脂代谢紊乱在 T2DM 微血管病变的发生、发展中起着一定推动作用。

[关键词] 视黄醇结合蛋白 4;淀粉样蛋白 A; α 2-巨球蛋白;2 型糖尿病;糖尿病微血管病变

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)11-1909-06

Expression significance of RBP4, α 2-MG and SAA in type 2 diabetes mellitus and its microangiopathy

WANG Ming, YAN Zhaoli[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role and significance of serum retinol binding protein 4 (RBP4), α 2 macroglobulin (α 2-MG), amyloid A (SAA) and lipid metabolism indexes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its microangiopathy. **Methods** A total of 197 inpatients with T2DM in the endocrinology department of this hospital from March to September 2018 were selected, including the simple T2DM without microangiopathy group (NMCD group, $n=132$) and T2DM complicating microangiopathy group (MCD group, $n=65$), and contemporaneous 80 subjects undergoing the healthy physical examination in the physical examination center were selected as the healthy control group (NGT group). The levels of serum α 2-MG, SAA and RBP4 in each group were detected for conducting the comparison. The factors possibly producing the effect on the microvessels were selected to conduct the multivariate analysis by the binary logistic regression. **Results** The levels of RBP4, SAA and α 2-MG in the NMCD group were higher than those in the NGT group ($P<0.05$); the levels RBP4 and SAA in the NMCD group were higher than those in the MCD group ($P<0.05$); the levels of LDL-C, TC, non-HDL-C, and apolipoprotein B100 (ApoB100) in the MCD group were significantly increased compared with the NMCD group ($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that the RBP4 level increase [odds ratios (OR) = 1.128, 95% confidence interval (CI): 1.004—1.267, $P<0.05$], fasting C-peptide decrease [$OR=0.139, 95\%CI: 0.029\sim 0.652, P<0.05$], SAA increase [$OR=1.219, 95\%CI: 1.075\sim 1.382, P<0.01$] and LP(a) elevation [$OR=1.073, 95\%CI: 1.017\sim 1.132, P<0.05$] were the risk factors of diabetic microangiopathy occurrence in T2DM. **Conclusion** The elevation of RBP4 and SAA is correlated with insulin resistance and T2DM occurrence. Higher RBP4, SAA and

LP(a) levels and islet hypofunction may be the risk factors for T2DM microvascular lesions occurrence. The lipid metabolic disorder plays a certain promotion role in the occurrence and development of T2DM microvascular lesions.

[Key words] retinol binding protein 4; amyloid A; α 2 macroglobulin; diabetes mellitus, type 2; microvascular lesion of diabetes

近年来,我国的糖尿病(DM)患病率逐年上升,以 2 型糖尿病(T2DM)为主,占所有糖尿病患者的 90.0%以上^[1]。糖尿病微血管病变是常见的慢性并发症,它包括糖尿病视网膜病变(DR)和糖尿病肾病(DN)。微血管病变的典型改变是微循环障碍和微血管基底膜增厚,目前认为,DN 及 DR 有着共同的发病机制。本课题前期蛋白质组学研究^[2-3]发现,新发 T2DM 组的视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、 α 2-巨球蛋白(α 2-MG)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)均表达上调。本研究拟通过测定健康人、合并与未合并微血管病变的 T2DM 患者血清 RBP4、 α 2-MG、SAA 水平,并收集相关临床指标,对这些因子与 T2DM 的关系进行验证,并进一步分析其与糖尿病微血管病变的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 3—9 月本院内分泌科收治的 T2DM 住院患者 197 例,分为单纯 T2DM 无微血管并发症组(NMCD 组)和糖尿病合并微血管病变组(MCD 组)。NMCD 组患者 132 例,男 73 例,女 59 例,年龄 29~70 岁,平均(51.5 ± 8.4)岁;MCD 组患者 65 例,男 35 例,女 30 例,其中单纯 DR(DR 组)28 例、单纯 DN(DN 组)21 例、DR 合并 DN(DR+DN 组)16 例,年龄 35~80 岁,平均(57.0 ± 10.0)岁。入选 DM 及 DN 患者均符合 1999 年 WHO 诊断标准^[4],入选 DR 患者均符合 2002 年国际临床分级标准^[5](排除 1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病,并排除糖尿病急性并发症,严重心、脑疾病及外周血管疾病等)。另选取同期本院体检中心健康体检者 80 例作为健康对照组(NGT 组),其中男 37 例,女 43 例,年龄 31~71 岁,平均(51.4 ± 10.0)岁。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集和实验室检测指标

收集入选患者基本信息、年龄、病程、身高、体重等一般资料,以及实验室检查指标,包括 RBP4、空腹血糖(FBG)、空腹 C 肽、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B100(ApoB100)、纤维蛋白原(Fib)、尿素(Urea)、血肌酐(Cr)、血清胱抑素 C(CysC)、尿微量清蛋白/尿肌酐

(UACR)、尿微量清蛋白(mAlb)、脂蛋白 a[LP(a)]。胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA2- β)用 HOMA Calculator v2.2.3 版软件据 FPG 及空腹 C 肽得出(<http://www.dtu.ox.ac.uk/HOMACalculator/>)。肾小球滤过率(eGFR)应用 CKD-EPI Creatinine 2009 Equation 根据血肌酐、年龄、性别、人种计算得出。非 HDL-C 水平由 TC 水平减去 HDL-C 水平得出。

1.2.2 人血清 α 2-MG、SAA 测定

取研究对象清晨空腹静脉血 3~4 mL 至促凝管中,室温血液自然凝固 10~20 min,3 000 r/min 离心 20 min 后分离血清,置于-80 °C 冰箱中保存待测。人血清 α 2-MG、SAA 使用南京建成生物工程研究所生产试剂盒,采用酶联免疫法测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用非参数秩和检验。计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验。以是否患糖尿病微血管病变为因变量($Y=1$ 或 0)进行多因素二分类 logistic 逐步回归分析(逐步前进法筛选自变量,自变量进入方程的显著性水平为 0.10,剔除的显著性水平为 0.05),探讨糖尿病微血管病变的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCD 组中三组与 NMCD 组、NGT 组相关指标比较

DR 组、DN 组、DR+DN 组患者性别、年龄、BMI、RBP4、SAA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),DN 组、DR+DN 组患者 α 2-MG 水平较 DR 组高,但均显著高于 NGT 组,见表 1。

2.2 三组一般资料比较

三组性别构成比差异无统计学意义($P = 0.425$)。MCD 组年龄较另外两组增高($P < 0.05$),NGT 及 NMCD 组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。NMCD 组、MCD 组 BMI、腰围、腰臀比较 NGT 组高($P < 0.05$),NMCD 组 BMI、腰围、腰臀比与 MCD 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);MCD 组病程显著长于 NMCD 组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组 RBP4、 α 2-MG、SAA 水平比较

NMCD 组、MCD 组 RBP4、 α 2-MG、SAA 水平较

NGT 组升高,MCD 组 RBP4、SAA 水平较 NMCD 组高($P<0.05$)。NMCD 组 $\alpha 2$ -MG 水平与 MCD 组比

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 MCD 组中三亚组与 NMCD 组、NGT 组相关指标比较

项目	NGT 组	NMCD 组	DR 组	DN 组	DR+DN 组	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	37/43	73/59	15/13	11/10	9/7	0.778
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51.4±10.0	51.5±8.4	54.7±8.1	58.4±10.7 ^{ab}	58.9±10.5 ^{ab}	0.004
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.9±2.6	25.4±2.2 ^a	24.1±3.4	26.4±4.1 ^a	25.4±2.7 ^a	<0.001
RBP4($\bar{x}\pm s$,mg/L)	28.4±5.6	34.5±6.8 ^a	42.4±11.5 ^{ab}	44.2±11.5 ^{ab}	45.1±13.5 ^{ab}	<0.001
$\alpha 2$ -MG($\bar{x}\pm s$,mg/mL)	0.7±0.3	5.1±2.4 ^a	4.1±1.8 ^{ab}	6.7±2.9 ^{abc}	8.1±3.6 ^{abcd}	<0.001
SAA($\bar{x}\pm s$,μg/mL)	16.1±3.0	21.6±8.2 ^a	34.5±6.2 ^{ab}	37.1±6.4 ^{ab}	37.3±6.8 ^{ab}	<0.001

^a: $P<0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P<0.05$,与 NMCD 组比较;^c: $P<0.05$,与 DR 组比较;^d: $P<0.05$,与 DN 组比较。

2.4 三组间胰岛功能相关指标比较

NMCD 组、MCD 组 FPG 及 HbA1c 较 NGT 组显著升高($P<0.05$),NMCD 组与 MCD 组组间差异无统计学意义($P>0.05$);MCD 组空腹 C 肽及 HO-

MA2-β 水平较 NMCD 组显著降低($P<0.05$),且 NGT 组 HOMA2-β 水平较 NMCD 组与 MCD 组显著增高($P<0.05$);NMCD 组 HOMA2-IR 较 NGT 组及 MCD 组均升高($P<0.05$);FINS 各组间比较差异无统计学意义($P=0.922$)。见表 4。

表 2 三组一般资料比较

项目	NGT 组 (<i>n</i> =80)	NMCD 组 (<i>n</i> =132)	MCD 组 (<i>n</i> =65)	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	37/43	73/59	35/30	0.425
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51.4±10.0	51.5±8.4	57.0±10.0 ^{ab}	0.002
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.9±2.6	25.4±2.2 ^a	25.1±3.6 ^a	<0.001
腰围($\bar{x}\pm s$,cm)	80.1±8.0	90.9±7.1 ^a	91.2±11.1 ^a	<0.001
腰臀比($\bar{x}\pm s$)	0.9±0.1	0.9±0.1 ^a	0.9±0.1 ^a	<0.001
病程[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),年]	—	5(2,10)	10.5(7.0,16.5) ^b	<0.001

^a: $P<0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P<0.05$,与 NMCD 组比较;—:无数据。

表 3 三组 RBP4、 $\alpha 2$ -MG、SAA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	NGT 组 (<i>n</i> =80)	NMCD 组 (<i>n</i> =132)	MCD 组 (<i>n</i> =65)	<i>P</i>
RBP4(mg/L)	28.4±5.6	34.5±6.8 ^a	43.5±11.9 ^{ab}	<0.001
$\alpha 2$ -MG(mg/mL)	0.7±0.3	5.1±2.4 ^a	5.9±3.1 ^a	<0.001
SAA(μg/mL)	16.1±3.0	21.6±8.2 ^a	36.0±6.4 ^{a,b}	<0.001

^a: $P<0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P<0.05$,与 NMCD 组比较。

表 4 三组间胰岛功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	NGT 组 (<i>n</i> =80)	NMCD 组 (<i>n</i> =132)	MCD 组 (<i>n</i> =65)	<i>P</i>
FPG(mmol/L)	4.7±0.4	7.9±2.1 ^a	8.3±2.7 ^a	<0.001
HbA1c(%)	5.2±0.3	8.6±1.6 ^a	8.6±1.6 ^a	<0.001
FINS(μU/mL)	10.3±1.6	10.8±7.2	10.9±2.4	0.922
空腹 C 肽(ng/mL)	2.1±0.3	2.4±0.9	1.8±0.9 ^b	0.002
HOMA2-β	141.0±16.4	69.5±39.6 ^a	54.5±34.9 ^{ab}	<0.001
HOMA2-IR	1.5±0.3	2.0±0.8 ^a	1.5±1.0 ^b	0.001

^a: $P<0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P<0.05$,与 NMCD 组比较。

2.5 三组脂代谢相关指标比较

NMCD 组 LP(a)、TG 水平较 NGT 组升高($P<$

0.05),LDL-C、TC、非 HDL-C 水平与 NGT 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但有升高趋势。MCD

组 LDL-C、TC、非 HDL-C、ApoB100 水平较 NMCD 组显著升高($P<0.05$)。MCD 组与 NMCD 组间 HDL-C、ApoA1、ApoA1/B100 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 三组间脂代谢相关指标比较

项目	NGT 组($n=80$)	NMCD 组($n=132$)	MCD 组($n=65$)	P
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.1 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.3	0.788
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.6 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 1.1 ^{ab}	0.008
TG[M(Q1,Q3),mmol/L]	1.5(1.2,1.7)	1.9(1.2,2.6) ^a	1.8(1.3,2.6) ^a	0.021
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.4 $\pm$ 0.6	4.6 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 1.3 ^{ab}	<0.001
非 HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.2 $\pm$ 0.6	3.5 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 1.2 ^{ab}	<0.001
ApoA1($\bar{x}\pm s$,g/L)	—	1.3 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.3	0.364
ApoB100($\bar{x}\pm s$,g/L)	—	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.4 ^b	0.043
ApoA1/ApoB100[M(Q1,Q3)]	—	1.3(1.2,1.5)	1.2(1.0,1.6)	0.191
LP(a)[M(Q1,Q3),g/L]	—	0.068(0.035,0.127)	0.259(0.134,0.419) ^b	<0.001

^a: $P<0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P<0.05$,与 NMCD 组比较;—:无数据。

2.6 多因素二分类 logistic 回归分析

以是否患糖尿病微血管病变为因变量($Y=1$ 或 0),以 RBP4、SAA、病程、腰围、UACR、Urea、CysC、LDL-C、TC、非 HDL-C、ApoB100、LP(a)、mAlb、空腹 C 肽等为自变量进行二分类 logistic 回归分析,结果显示,RBP4 升高($OR=1.128,95\%CI:1.004\sim1.267,P<0.05$)、空腹 C 肽降低($OR=0.139,95\%CI:0.029\sim0.652$), $P<0.05$)、SAA 升高($OR=1.219,95\%CI:1.075\sim1.382,P<0.01$)、LP(a)升高($OR=1.073,95\%CI:1.017\sim1.132$), $P<0.05$]是发生糖尿病微血管病变的危险因素。见表 6。

表 6 多因素二分类 logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
RBP4	0.120	0.059	4.115	1.128	1.004~1.267	0.042
空腹 C 肽	-1.976	0.790	6.258	0.139	0.029~0.652	0.012
SAA	0.198	0.064	9.593	1.219	1.075~1.382	0.002
LP(a)	0.070	0.027	6.635	1.073	1.017~1.132	0.010
常数项	-8.647	2.665	10.524	<0.001	—	0.001

—:无数据。

3 讨 论

微血管病变是 T2DM 常见并发症,大量流行病学调查显示,年龄、病程、HbA1c、血脂、HOMA2-IR、蛋白尿等是影响糖尿病微血管病变的重要因素。高血糖产生的糖毒性产物可能通过激活多元醇和己糖通路最终导致血管内皮生长因子(VEGF)的表达增强,从而发生微血管病变。本研究 MCD 组年龄较另外两组高,随着年龄增长,糖尿病病程延长,发生糖尿病微血管病变风险增加。而多项研究也显示,排除年龄这一因素,RBP4、SAA 仍在微血管病变患者中显著增高^[6-7]。

RBP4 是一种相对分子质量为 21 ku 的转运蛋

白,主要由肝脏合成,也可由脂肪细胞合成与分泌^[8]。RBP 有几种同种型并在不同的组织中表达,血浆中存在的同种型已知是 RBP4^[9]。本研究结果显示,RBP4 在 T2DM 患者中显著增高,考虑其与胰岛素抵抗相关的可能机制如下:(1)RBP4 损伤肌肉组织中胰岛素信号传导途径,包括降低磷酸肌醇激酶-3(PI-3K)的活性和抑制胰岛素受体底物-1(IRS1)的磷酸化,从而促使肌肉组织中胰岛素作用受损。(2)RBP4 促进肝糖输出,目前大多认为 RBP4 直接对肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的诱导作用导致其过度表达^[10],促进基础状态糖异生,同时又间接通过降低胰岛素抑制肝糖异生的作用对糖代谢造成影响^[11],在两方面的共同作用下导致胰岛素抵抗。(3)血清 RBP4 通过葡萄糖非氧化途径降低胰岛素敏感性^[12]。另外,无论是 DN 组或 DR 组,亦或是 MCD 组,RBP4 水平均较 NMCD 组升高,且二分类 logistic 回归分析也显示出 RBP4 与微血管病变的相关性。因为肾脏是主要负责 RBP4 降解的器官,糖尿病肾病患者系膜细胞增殖、基膜合成加速、肾小球滤过率改变,使 RBP4 排泄障碍,可能是 RBP4 水平升高的原因。同时,本研究也显示,RBP4 与一些脂代谢相关指标呈正相关。既往大量研究认为,脂代谢异常等多种成分可直接或间接引起炎症反应和血管内皮损害,从而引发一系列糖尿病血管并发症,因此也不能除外与 RBP4 相关的脂代谢异常参与了糖尿病微血管并发症的发生、发展。另外,RBP4 不仅转运血液循环中的视黄醇,而且与视网膜上存在的 RBP4 受体结合后,可将视黄醇释放到视网膜,从而致使大量视黄醇聚集于视网膜上,进而引起功能障碍,导致糖尿病视网膜病变的发生。

SAA 是一种主要由肝细胞合成的急性期蛋白,也是由人脂肪细胞分泌的一种促炎性脂肪细胞因子,其促进人体脂肪组织中的局部炎症并触发全身性慢

性低度炎症。本研究结果提示,SAA 与胰岛素抵抗存在相关性。目前认为,SAA 可通过以下机制导致胰岛素抵抗:T2DM 患者多伴有肥胖,脂肪细胞的肥大可导致 SAA 增加^[7],这是因为脂肪组织是巨噬细胞浸润的靶,巨噬细胞浸润可产生大量炎症因子,SAA 是局部和全身的促炎症脂肪细胞因子,它可以刺激中性粒细胞表达和释放大量的炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-8 等),并发挥细胞毒性作用,引起胰岛 β 细胞凋亡,导致胰岛素缺乏,胰岛素的不足又反过来促进急性炎症反应的增加,使急性炎症相关产物 SAA 大量产生,进而形成恶性循环。此外,SAA 在胰岛素敏感性下降的个体中呈现高表达,进而激活肝脏、脂肪组织及骨骼肌中的中性粒细胞中的抑制因子、核因子 κ B、激酶 β 信号通路,以诱导机体产生胰岛素抵抗。另外有研究发现,SAA 可增加脂肪细胞的脂解作用,使脂肪酸的氧化作用增强,进而引起全身的胰岛素抵抗,并对胰岛 β 细胞产生毒性作用,最终导致胰岛 β 细胞功能受损,影响糖代谢^[13]。同时,SAA 可与 HDL-C 结合促进 HDL-C 降解,并激活中性粒细胞胆固醇酯酶,使损伤组织产生并释放大量游离胆固醇,引发高胆固醇血症^[14]。脂代谢的紊乱可使尿清蛋白排出增加,改变肾小球基膜的磷酸脂成分或引起基膜的葡萄糖胺糖化,使肾小球基膜的通透性增加,使肾小球滤过率下降,这与本研究 SAA 与 UACR、mAlb、CysC 呈正相关、与 eGFR 呈负相关的结果相一致,同时 SAA 可直接激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),使肾脏细胞肥大,细胞外基质积聚,导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化,这在一定程度上导致和加速了糖尿病肾病的发生。此外,SAA 导致的脂代谢紊乱还加重了组织缺血、缺氧,从而诱发和加重微血管的内皮损伤。另外,SAA 能参与凝血系统的多个过程,造成凝血系统紊乱,促进血栓形成^[15]。以上多种因素的共同作用导致了 T2DM 微血管病变的发生与发展。

α 2-MG 是由肝脏产生的一种大分子糖蛋白,本研究结果显示, α 2-MG 在 T2DM 患者中显著增高,提示了其胰岛素抵抗的相关性。有学者认为,这与血清 α 2-MG 可同血清中的胰岛素结合或影响靶细胞对胰岛素的内在化有关,血清中高 α 2-MG 可能会降低胰岛素的生物利用度,导致血糖调节受损,引起胰岛素抵抗^[16]。本研究发现,DN 组乃至 MCD 组较 NMCD 组 α 2-MG 水平显著升高,而 DR 组较 NMCD 组 α 2-MG 却无明显增高,考虑原因如下:糖尿病肾病的发病过程多与炎症细胞因子等有关,例如核因子 κ B 会参与糖尿病肾病的发生、发展^[17],而核因子 κ B 又是部分 α 2-MG 的激活因子,其通过促进非特异性蛋白酶抑制剂 α 2-MG 的转录合成,从而促使血清 α 2-MG 水平升高。同时,当发生糖尿病肾病时,肾小球基底膜滤过屏障受损,肾小球滤过率增大,血清中升高的 α 2-

MG 会漏出体外,因而出现了 α 2-MG 与肾损伤标志相关的结果。可以认为 T2DM 患者 α 2-MG 水平的增加与糖尿病肾病相关,但不能肯定 α 2-MG 是糖尿病肾病发病的危险因素。此外,有研究证明, α 2-MG 与氧诱导新血管形成的大鼠视网膜中的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)一起高表达^[18],表明这种蛋白酶抑制及其受体 LRP-1 共同参与视网膜新生血管形成过程,但尚不能认为 α 2-MG 与糖尿病视网膜病变的发生有关。

本研究还发现,MCD 组较 NMCD 组脂代谢紊乱更显著。OUYANG 等^[19]认为,胰岛素抵抗可能是 T2DM 合并脂代谢紊乱发生的始动因素,而有研究认为,胰岛素抵抗相关的脂代谢紊乱是导致糖尿病肾病的独立危险因素之一^[20]。就单独对于肾脏而言,脂质在肾小球沉积可导致系膜增生,于肾小管中沉积减弱肾小管的重吸收能力,进而产生微量蛋白尿,甚至大分子蛋白从尿液中丢失。另外,微血管病变与血液流变学关系密切,脂代谢紊乱使血液黏稠度增高,导致肾脏微循环障碍,进而引起肾小球血管损伤。同时,脂代谢紊乱会导致胰岛素抵抗加重,增高的胰岛素可导致血管紧张素 II 对肾小球系膜的损伤加强。总之,脂代谢紊乱通过直接或间接作用于肾脏促进了糖尿病肾病的进展。对于糖尿病视网膜病变,脂代谢紊乱引起的血流动力学改变,使眼底血管缺血、缺氧,血管内皮受损,进而出现眼底微血管硬化、渗出、增生、闭塞甚至出血。考虑脂代谢紊乱在微血管病变的发生与发展中起着一定的推动作用。

综上所述,RBP4、SAA 升高与胰岛素抵抗及 T2DM 的发生相关, α 2-MG 可能与 T2DM 有关。高 RBP4、SAA、LP(a)水平及胰岛功能减退可能是发生 T2DM 微血管病变的危险因素,而 α 2-MG 在 T2DM 微血管病变发生、发展中的作用尚不确切。脂代谢紊乱在 T2DM 微血管病变的发生、发展中起着一定推动作用。但是由于本研究样本较少,仍需继续收集更多的病例,以大样本的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] 王铭婕,闫朝丽. 蛋白质组学在肥胖和胰岛素抵抗及 2 型糖尿病中的应用研究进展[J]. 中国全科医学,2014(21):2524-2527.
- [3] 王铭婕,闫朝丽. 新发 2 型糖尿病合并肥胖患者血清锌 α 2 蛋白水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 糖尿病新世界,2018,21(5):55-56.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治

- 指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014,30(10):447-498.
- [5] WILKINSON C P, RD F F, KLEIN R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677.
 - [6] ZHANG L, CHENG Y L, XUE S, et al. The role of circulating RBP4 in the Type 2 Diabetes patients with kidney diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020(4): 1-12.
 - [7] ASKARPOUR M, KHANI D, SHEIKHI A, et al. Effect of bariatric surgery on serum inflammatory factors of obese patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(8): 2631-2647.
 - [8] MAM D, QUEIROZ M, LOTUFO P A, et al. Serum RBP4 and CKD: association with insulin resistance and lipids[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(7): 1132-1138.
 - [9] D'AMBROSIO D N, CLUGSTON R D, BLANER W S. Vitamin a metabolism: an update[J]. *Nutrients*, 2011, 3(1): 63-103.
 - [10] LAMBADIARI V, KADOGLU NP, STASINOS V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 121.
 - [11] CHAO L, YANXU C. Retinol binding protein 4 predicts lesion volume (determined by MRI) and severity of acute ischemic stroke[J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(1): 92-99.
 - [12] KWANBUNJAN K, PANPRATHIP P, PHOSAT C, et al. Association of retinol binding protein 4 and transthyretin with triglyceride levels and insulin resistance in rural thais with high type 2 diabetes risk[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2018, 18(1): 26.
 - [13] CHEN C H, WANG P H, LIU B H, et al. Serum amyloid A protein regulates the expression of porcine genes related to lipid metabolism. [J]. *J Nutr*, 2008, 138(4): 674-679.
 - [14] TIMUR H, YIMAZ N, KAHYAOGU I, et al. The effect of serum and follicular fluid amyloid-associated protein levels on in vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(11): 1637-1642.
 - [15] ZHAO Y, ZHOU S, HENG C K. Impact of serum amyloid A on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor expression and activity in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(7): 1645-1650.
 - [16] CHEE C S, CHANG K M, LOKE M F, et al. Association of potential salivary biomarkers with diabetic retinopathy and its severity in type-2 diabetes mellitus: a proteomic analysis by mass spectrometry[J]. *Peer J*, 2016, 4(1): e2022.
 - [17] KANWAR Y S, SUN L, XIE P, et al. A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6(1): 395-423.
 - [18] JALDÍN-FINCATI J R, ACTIS DATO V, DÍAZ N M, et al. Activated α 2-Macroglobulin Regulates LRP1 levels at the plasma membrane through the activation of a Rab10-dependent exocytic pathway in retinal müller glial cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13234.
 - [19] OUYANG S, CAO D, LIU Z, et al. Meta-analysis of the association of ADIPOQG276T polymorphism with insulin resistance and blood glucose[J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 749-757.
 - [20] KHAIROUN M, HEUVEL M V D, BERG B M V D, et al. Early systemic microvascular damage in pigs with atherogenic diabetes mellitus coincides with renal angiopoietin dysbalance [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121555.

(收稿日期: 2020-06-18 修回日期: 2020-12-02)