

视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病微血管病变的研究进展

程 灿 赵芳芳 王季猛[△]

(南华大学第二附属医院内分泌科 湖南 衡阳 421001)

摘要:视黄醇结合蛋白 4(Retinol binding protein 4,RBP4)是一种分泌型视黄醇结合蛋白,主要由肝脏合成,在协助视黄醇发挥生理功能中起着重要的作用。近年研究发现,RBP4 是一种新的循环性脂肪因子,亦能由脂肪组织特异性分泌,它不仅能够抑制肌肉组织中的胰岛素信号通路,而且能够促进糖异生,增加肝糖输出,从而导致胰岛素抵抗的发生,增加糖尿病的发病风险。目前 RBP4 与 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus ,T2DM)关系逐渐受到人们的重视,本文就 RBP4 的生理功能、RBP4 与 T2DM 微血管病变的研究进展作一综述。

关键词:视黄醇结合蛋白 4;2 型糖尿病;微血管病变

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-384-03

Relationship between Retinol Binding Protein 4 and Microvascular Complication of Type2 Diabetes Mellitus

CHENG Can, ZHAO Fang-fang, WANG Ji-meng[△]

(Department of Endocrinology,the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, 421001, China)

ABSTRACT: Retinol binding protein 4 (RBP4) is a kind of secretion of retinol binding protein,mainly synthesized by the liver. It plays an important role in assisting the physiological function of retinol. In recent years, the studies have found RBP4 is a new kind of circulating adipocytokine, and can be specific secreted by the adipose tissues. It can not only inhibit the insulin signaling pathway of muscle tissue, but also promote gluconeogenesis and increase the glycogen output of liver, thus lead to insulin resistance ,increases the morbidity of diabetes. Currently, the relationship between RBP4 and type 2 diabetes mellitus (T2DM)has been paid gradually attention by many scholars. This article describes the function of RBP4, review the relationship between RBP4 and micro-vascular complication with T2DM.

Key words: RBP4; Type 2 Diabetes Mellitus; Microvascular Complication

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-384-03

2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是一种以胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷为发病基础的慢性代谢性疾病,它不仅发病率增长迅速,而且发病趋向低龄化,累及全身各重要器官的微血管病变是 T2DM 主要的危害之一。新近发现,视黄醇结合蛋白 4(Retinol binding protein 4,RBP4)是一种存在于血液循环中的脂肪源性因子,不及参与了 T2DM 和葡萄糖耐量异常期的胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,而且促进了糖尿病微血管病变的发生发展^[1]。本文就 RBP4 的概况及其与 2 型糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变的最新研究进展进行综述。

1 概述

RBP4 是一种单一肽链的蛋白质,属于 Lipocalin 超家族成员,相对分子质量约为 21 KU,包括 181 个氨基酸残基。人类 RBP4 基因为单拷贝基因,大小约 10 kb,位于与糖尿病发生有

着密切联系的染色体 10 q23.3 上。RBP4 由 6 个外显子和 5 个内含子组成,RBP4 基因的侧翼序列至少包括 3 个不同的控制元件,最近在 RBP4 上游 5' 端调控区发现另外 6 个转录因子的结合序列^[2],但这些控制元件如何相互作用,共同调节基因表达及基因的确切结构仍不十分清楚。

血清 RBP4 主要在肝细胞中合成,其次在脂肪组织合成,它是体内一类将视黄醇从肝中转运至靶组织以及实现视黄醇的细胞内转运代谢的特异性运载蛋白,RBP4 能增加视黄醇的稳定性、溶解性,防止视黄醇的特异性氧化,降低毒性,调节并维持视黄醇在血液中的生理浓度。生理情况下,RBP4 分泌后会特异性结合全反式视黄醇形成 holo-RBP4,再在血液与甲状腺素运载蛋白 1:1 结合形成大分子复合物,从而防止相对分子质量低的 RBP4 被肾小球滤过。当视黄醇被转运到靶细胞后,RBP4 便游离到血浆中,被肾小球迅速滤过,在肾小管几乎又被全部重吸收,并分解供组织利用,仅有少量从尿中排出。RBP4 功能障碍会导致视黄醇储存、转运、分布及代谢异常,进而引发各种疾病,影响上皮和骨组织的生长、分化、繁殖与胚胎发育。随着对 RBP4 研究的深入开展,越来越多的研究认为 RBP4 与

作者简介:程灿(1985-),性别女,硕士研究生,研究方向:糖尿病及其并发症,电话:15173442322,E-mail:chengcan1218@163.com

[△]通讯作者:王季猛,E-mail:a8452041123@126.com

(收稿日期:2010-09-09 接受日期:2010-10-03)

肥胖、糖尿病^[9]、代谢综合征、多囊卵巢综合征以及非酒精性脂肪肝等胰岛素抵抗相关疾病存在密切的关联。

2 RBP4 与 2 型糖尿病

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 2 型糖尿病发病的关键环节之一, 研究发现脂肪源性 RBP4 能通过降低磷酸酰肌醇 3 激酶活性及胰岛素受体底物 1 酪氨酸磷酸化, 抑制肌肉中的胰岛素信号通路, 促使肌肉组织发生胰岛素抵抗, 还可直接诱导肝脏磷酸烯醇式丙酮酸激酶基因表达, 促进糖异生, 增加肝糖输出, 导致 IR 的发生^[1], 增加 T2DM 的发病风险。

Cho 等^[4]研究发现, 血清 RBP4 水平在 T2DM 组及葡萄糖耐量降低 (impaired glucose tolerance, IGT) 组较对照组升高, 但 T2DM 与 IGT 两组间比较差异无统计学意义。相关分析显示, RBP4 水平与空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG) 成正比, FBG 是血清 RBP4 的独立危险因素。Graham 等^[9]发现, 血清 RBP4 水平与肥胖人群、IGT 人群、T2DM 人群及有糖尿病家族史的正常人的 IR 水平密切相关。而且升高的血清 RBP4 水平与身高、体重指数、腰臀比、甘油三酯、收缩压呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇负相关, 这些结论提示 RBP4 是 T2DM 的重要标志物。但 Yang^[11]等观察到, 单纯肥胖和肥胖的糖尿病患者的血清 RBP4 水平无差异, 而单纯肥胖和肥胖的糖尿病患者血清 RBP4 水平较正常对照组高 1.9 倍。他认为 RBP4 升高与肥胖和胰岛素抵抗有关, 与高血糖无关。Von Eynatten 等^[6]通过对 365 例男性个体进行研究, 发现 T2DM 患者组、冠心病患者组和正常对照组的血清 RBP4 水平与稳态模型法 IR 指数及糖化血红蛋白没有相关性, 但与极低密度脂蛋白和甘油三酯有显著的正性相关, 并认为 RBP4 只是与致动脉粥样硬化的前脂蛋白和脂蛋白代谢相关的酶独立相关, 而与糖尿病无关。另外 Lewis 等^[7]通过对 285 例个体进行研究, 发现血清 RBP4 水平不仅与 IR、胰岛素、血糖无关, 且与腰臀比及体重指数无相关性。由此提出, 对于识别 IR、T2DM、代谢综合征, RBP4 可能并不是一个有价值的生化标志物。可见, 尽管目前有大量关于血清 RBP4 水平与 T2DM 关系的临床研究, 但结论不尽一致, 考虑可能由于实验方法的不同所致。

3 RBP4 与糖尿病微血管病变

3.1 RBP4 与 2 型糖尿病肾病

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 患者早期就出现肾小管损害, RBP 是一种可自由通过肾小球, 重吸收率很高的小分子蛋白, 在健康人尿中含量很低。尿中 RBP 是诊断早期糖尿病肾病肾小管损伤的一个较敏感的指标。在发现 RBP4 是一种与胰岛素抵抗、肥胖等相关的脂肪因子前, 关于血清 RBP4 与 DN 的研究不多。

近年, 研究表明 T2DM 病变早期, 在尿素氮、肌酐升高前, 随着尿微量白蛋白排泄率 (Urinary albumin excretion rate, UAER) 的增加, 血清 RBP4 已升高。Raila 等^[8]的临床研究, 发现血清 RBP4 浓度在 T2DM 患者与对照组间没有显著性差异,

但在 UAER 增加的病人中却明显升高, 得出 UAER 是影响 T2DM 患者 RBP4 浓度重要因素的结论。随后, Xu 等^[9]发现血清 RBP4 水平不仅与糖调节受损状态及 T2DM 密切相关, 而且是 UAER 的独立危险因素。后续研究中, 研究人员对其中一部分糖尿病患者进行吡格列酮治疗 12 周后, 血清 RBP4 水平无明显改变。同样, 一项来自日本的研究^[10]表明随着 UAER 的增多, 血清 RBP4 水平亦不断增高。也有不少研究认为, 血清 RBP4 浓度的变化与肾功能减退有关, 它的改变并非 T2DM 所特有。Chang 等^[11]发现, T2DM 患者血清 RBP4 水平显著高于正常人, 它不仅与甘油三酯、尿酸、肌酐清除率、肾小球滤过率相关, 而且随着肾功能不断衰退, RBP4 水平不断升高, 认为在糖尿病肾病早期就有肾功能损伤, 肾小球滤过率和尿酸是血清 RBP4 浓度的决定因素。Carbre 等^[12]发现, 慢性肾功能不全的糖尿病患者的血清 RBP4 显著升高, 血清 RBP4 水平与血清肌酐水平呈显著正相关, 而与 UAER 无显著相关, 提示血清 RBP4 是慢性肾功能不全的独立相关。Henze^[13]等发现, 在肾小球滤过率相近的研究对象中, T2DM 组与非 T2DM 组患者血清 RBP4 水平无显著差异, 认为 T2DM 血清 RBP4 水平仅与肾功能密切相关, 而与糖尿病本身无显著关系。

3.2 RBP4 与糖尿病视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR)

DR 是糖尿病患者重要的致盲原因之一, 其发病机制复杂。RBP4 不仅转运血液循环中的视黄醇, 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, 而且有引起血管内皮细胞功能紊乱的可能。Li 等^[14]发现随着 T2DM 患者病情进展, 血清 RBP4 水平逐渐增高, 认为 RBP4 不仅参与了 DR 的发生发展, 而且是诊断 DR 的新指标。Kohzo 等^[15]研究关于 T2DM 患者 RBP4 临床特征时, 通过多元回归分析发现, T2DM 患者血清 RBP4 水平高于正常人, 甘油三酯、收缩压等是它的主要相关因素, 同时, 合并有增生型 DR 组血清 RBP4 水平显著高于无 DR 组及单纯 DR 组, 推断 RBP4 与 DR 密切相关。国内另有学者^[16]以 72 例肝肾功能正常的糖尿病患者为研究对象进行研究, 发现增生型 DR 患者血清 RBP4 水平较单纯 DR 组及对照组高, 而单纯 DR 组与对照组无显著差异, 认为 RBP4 在 DR 的过程中起重要作用, 比较而言, 血清 RBP4 比值在估计 DR 危险因素是的价值要优于血清 RBP4 浓度。耳其研究人员 Akbay 等^[12]通过对比 53 例 T2DM 与 30 例糖耐量正常者, 认为合并 DR 及大血管病变的 T2DM 患者与对照组相比, 血清 RBP4 水平无显著差异, 血清 RBP4 水平仅仅与 UAER 独立相关, 排除 RBP4 是影响 DR 发展的因素之一。

4 小结

综上所述, RBP4 作为一个新发现的与胰岛素介导的葡萄糖转运直接相关的脂肪源性因子, 因其具有调节肝脏和肌肉组织中胰岛素的作用, 可能引起胰岛素抵抗, 增加糖尿病的发病风险, 它与 T2DM、代谢综合征、肥胖、非酒精性脂肪肝等胰岛素抵抗相关疾病的关系已成为研究焦点。从目前的研究来看还有很多问题有待解决, 特别是 RBP4 与 T2DM 及其微血管并发

症的联系及相互作用机制目前仍在探讨中,尚需更多深入研究和循证依据去证实 RBP4 与糖尿病及微血管病变发病机制的是否存在相关性,为糖尿病微血管病变的早发现,早诊断提供新的研究方向。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] Munkhtulga L, Nakayama K, Utsumi N, et al. Identification of a regulatory SNP in the retinol binding protein 4 gene associated with type 2 diabetes in Mongolia[J]. HumGenet, 2007, 120 (6) :879-888
- [3] Aeberli I, Biebinger R, Lehmann R, et al. Serum retinol binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(11) :4359-4365
- [4] Cho YM, Youn BS, Lee H, et al. Plasma retinol binding protein concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29 (11): 2457-2461
- [5] Graham TE, Yang Q, Blaher M, et al. Retinol-binding protein4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. N Engl J Med, 2006,354(24):2552-2563
- [6] Von Eynatten M, Lepper PM, Liu D, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease[J]. Diabetologia, 2007, 50(9):1930-1937
- [7] Lewis JG, Shand B I, Elder PA, et al. Plasma retinol-binding protein is unlikely to be a useful marker of insulin resistance [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 80 (1): 13-15
- [8] Raila J, Henze A, Spranger J, et al. Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients[J]. Kidney Int, 2000,72(4):505-511
- [9] Xu M, Li XY, Wang JG. Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose regulation and microalbuminuria in a Chinese population[J]. Diabetologia, 2009,52(8):1511-1519
- [10] Murata M, Saito T, Otani T, et al. An increase in serum retinol-binding protein 4 in the type 2 diabetic subjects with nephropathy[J]. Endocr J, 2009,56(2):287-294
- [11] Chang YH, Lin KD, Wang CL, et al. Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with renal dysfunction and uric acid in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2008,24(8):629-634
- [12] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. Intern Med, 2007,262(4):496-503
- [13] Henze A, Frey SK, Raila J, et al. Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels [J]. Diabetes, 2008, 57(12):3323-3326
- [14] Li ZZ, Lu XZ, Liu JB, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels in patients with diabetic retinopathy[J]. Int Med Res, 2010,38(1):95-99
- [15] Kohzo T, Mariko S, Sadao W, et al. Retinol binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients [J]. Clin. Endocrinol. Metab, 2007,92(7):2712-2719
- [16] 蒋伏松. 血清视黄醇结合蛋白 4 在 2 型糖尿病视网膜病研究中的意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2009
- Jiang Fu-song. The Meaning of Serum Retinal Binding Protein 4 in Studing Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes [D]. Su Zhou: Soochow University, 2009(In Chinese)