

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.044

视黄醇结合蛋白 4 对肾脏疾病早期诊断的评估*

金莉¹ 徐宽² 牛凯莉² 沈鹤柏^{2△}

(1 上海市浦东新区东明社区卫生服务中心 上海 200120; 2 上海师范大学生命与环境科学学院化学系 上海 200234)

摘要:视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是一类合成于肝脏且广泛分布于人体血液、尿液等其它体液中的维生素 A 运载蛋白,它在协助维生素 A 发挥生理功能中起着决定性的作用。近年来的研究表明:当近端肾小管受损时,人体血液或尿液中视黄醇结合蛋白 4 的含量会出现不同程度的升高。同时它与糖尿病肾病、营养性疾病的发展等其它疾病都在临床上存在着一定的相关性。临床上已将 RBP4 的含量测定作为判定肾功能有效且成熟的指标之一。目前临床上对视黄醇结合蛋白 4 的检测主要是传统的酶联免疫法、免疫比浊法等,近年来随着研究水平的不断提高,对 RBP4 的检测方法已有逐渐转向新型的快速检测方法的趋势。本文在对视黄醇结合蛋白 4 的理化性质、在肾脏等各类疾病方面的应用以及新型临床检测方法等方面作一综述,随着研究的不断完善,视黄醇结合蛋白 4 的更多临床意义将逐渐显现。

关键词:视黄醇结合蛋白 4;肾脏疾病早期诊断;肾小管损伤

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)15-2976-04

Retinol Binding Protein4 Assessment of the Early Diagnosis of Kidney Disease*

JIN Li¹, XU Kuan², NIU Kai-li², SHEN He-ba^{2△}

(1 Pudong New Area; Shanghai Dongming Community Health Center, Shanghai, 200120, China;

2 College of life and environment sciences, Shanghai Normal University, Shanghai, 200234, China)

ABSTRACT: Retinol-binding protein 4 (RBP4) is a class of synthesis in the liver and widely distributed in the vitamin A in human blood, urine and other body fluids carrying protein, and it is to play in assisting vitamin A plays a decisive role in the physiological functions. Recent studies show that: when proximal tubular damage in human blood or urine retinol binding protein 4 content there will be different degrees. While its other diseases and diabetic nephropathy, and the development of nutritional diseases in clinical practice the existence of certain correlation. Assaying of RBP4 has been set as one of the effective maturity indicators to determine renal function. Clinical detection of retinol binding protein 4 main traditional enzyme-linked immunosorbent assay, immune turbidimetric method, along with the increasing levels of research in recent years RBP4 detection has gradually turned to a new rapid detection method. In this paper, the physical and chemical properties of retinol-binding protein 4 in the kidneys and other types of diseases, and new clinical detection methods are reviewed, along with the constant improvement of the study, retinol binding protein 4 more clinical significance will gradually emerge.

Key words: Retinol Binding Protein4 ; Early Diagnosis of Kidney Disease; Tubular Injury

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)15-2976-04

前言

视黄醇结合蛋白(RBP)是体内将维生素 A 由肝脏运转至靶组织中从而达到维生素 A 在细胞内转运代谢功能的一种特异性运载蛋白,在协同维生素 A 表达生理功能作用的过程中起着决定性的作用^[1]。1961 年, Berggard^[2]在进行免疫电泳实验时,发现在 α 2-球蛋白区域有一条长沉淀线,便将其称为长 α 2-球蛋白。此后,在对这种蛋白不断研究的过程中发现, RBP4 广泛存在与正常人的体液中,属于 α 1-球蛋白。近年来,随着文献

的不断报道表明 RBP4 含量的改变可灵敏地反映近端肾小管的损伤、糖尿病肾病的早期诊断。据文献报道, RBP4 还是反映肾脏、肝脏及营养性疾病发展、转归的敏感指标^[3]。以下将是本文对 RBP4 的理化性质、对肾脏等疾病的意义以及新型临床检测方法的综述:

1 视黄醇结合蛋白 4 理化性质的研究

视黄醇结合蛋白属于 Lipocalin 超家族, RBP4 分子由少量碳水化合物和一条多肽链组成(不含氨基己糖和中性糖的),分

* 基金项目:上海市科委项目(11nm0505300)

作者简介:金莉(1980-),女,上海交通大学医学院本科,检验科主任,主要从事临床检验相关研究;

徐宽(1986-),男,上海师范大学硕士研究生,研究方向:纳米生物技术

△通讯作者:沈鹤柏, E-mail: hebaishen@126.com

(收稿日期:2013-11-18 接受日期:2013-12-15)

子量约为 21000, 等电点 pH4.4-4.8, 沉降系数为 3S, 半衰期 3-12h。配体主要是全反式视黄醇, 即维生素 A, $K_d=20\text{nM}$, 结合位点 1^[4]。视黄醇类结合蛋白主要分为: 血浆视黄醇结合蛋白(RBP)、胞内视黄酸结合蛋白(CRABP)、胞内视黄醛结合蛋白(CRALBP)、胞内视黄醇结合蛋白(CRBP)以及光受体视黄醇类结合蛋白(IRBP)五大类, 它们具有分布广泛及空间结构高度保守的特性。RBP4 属于分泌型 RBP, 是一种单一肽链的蛋白质。RBP 主要在肝脏中合成, 它广泛分布于人体血清、尿液、脑脊液等其它体液中。血液中的 RBP 与视黄醇、前白蛋白以 1:1:1 的复合物形式存在, 运转体内大部分的视黄醇至机体组织各处, 当复合物接触靶细胞时, 视黄醇即与白蛋白分离, 游离的 RBP 从肾小球滤出。其中绝大部分被近端肾小管上皮细胞吸收、降解而供组织利用, 仅有极少量从尿中排出^[5]。当体内锌、铁缺乏及严重感染等疾病能降低 RBP 的生物合成^[6,7]。

2 视黄醇结合蛋白 4 对肾脏疾病的研究

2.1 RBP4 在早期肾小管损伤方面的研究

研究表明, RBP4 排泄量的改变能够敏感地反映肾小球过滤功能减退或近曲肾小管重吸收功能障碍的程度。张宝栋^[8]等在采用 ELISA 法对 241 例肾脏病患者尿 RBP4 进行检测以探讨尿 RBP4 在早期肾小管损伤的诊断价值实验中发现, 肾损伤患者尿 RBP4 较正常对照组明显增高; 同时, 尿 RBP4 在酸性环境中稳定性好且不易被破坏, 是反映肾小管受损的敏感指标^[9,10]。

王瑞石^[11]等在对 9 例干燥综合征肾损害、14 例慢性马兜铃酸肾病、169 例 IgA 肾病、83 例狼疮性肾炎等四种经肾穿刺活检诊断的肾脏病患者进行尿 RBP4 的变化特点、与肾小管间质形态学改变之间的关系和肾功能对其影响的研究中发现, 以肾小管间质损伤为主的干燥综合征肾损害及慢性马兜铃酸肾病, 尿 RBP4 与肾小管间质的形态学改变相关性良好, 其水平高低直接反应肾小管间质的病变程度。Bosin^[12]等对 14 例慢性肾功能衰竭及 4 例急性肾小管坏死患者的白蛋白、肌酐、血 RBP4 以及尿 RBP4 等含量的测定中发现: 慢性肾功能衰竭和急性肾小管坏死患者的血 RBP4、尿 RBP4 以及肌酐含量显著高于正常值。由此表明患者 RBP4 含量的改变与传统反映肾功能的指标相一致。

夏运成^[13]等以 1353 例健康人群及 186 例经肾活检确诊的各种肾脏病患者为研究对象, 进行 Ccr、Cr、尿 RBP4、 β_2 -MG、NAG 等项目进行测定并同肾小管间质受损评分进行 Spearman 等级相关分析后发现, 肾小管间质受损与尿 RBP4、 β_2 -MG、NAG 呈正相关 (分别 $r=0.863, P<0.01$; $r=0.777, P<0.01$; $r=0.374, P=0.02$)。因此, 尿 RBP4 是反映近端肾小管功能的特异性标志物, 可能对鉴别诊断各种肾脏疾病小管间质病理受损及受损程度具有重要临床意义。荀文军^[14]等采用 ELISA 法测定尿 RBP4 后经数据处理发现, 肾盂肾炎组和继发性肾损害组显著高于对照组, RBP4 可作为肾小管早期重吸收功能障碍的诊断指标。因此, 对尿液中 RBP4 的检测对肾小管损伤的早期诊断有着十分重要的意义, 目前 RBP4 已被公认为一个很好的肾小管损伤的早期诊断标志物并广泛应用于临床肾脏疾病的诊断中^[15,16]。

2.2 视黄醇结合蛋白 4 在糖尿病肾病早期诊断的研究

糖尿病是一种多发病、常见病, 但其早期肾损伤的诊断历来都重视不够。糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)的主要慢性并发症。随着胰岛素使用的逐渐普及, DM 的死亡率显著下降, 而 DN 便逐渐成为 DM 的主要死因。WHO 预测, DM 将于 21 世纪广泛流行发展中国家。一旦 DM 患者出现持续性蛋白尿, 则病情将会最终发展至终末期肾脏疾病。因此, 对 DN 发病机制的研究将有助于防止 DN 的发生和恶化。据文献报道^[17,18], 在高血压和糖尿病发生肾脏显形病变早期, RBP 早于 Urea、Cr 和尿 mALB 给予提示。

郑红英^[19]等在探讨尿视黄醇结合蛋白 4 对诊断 II 型糖尿病早期肾损伤的临床意义时, 对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)病人测定尿 RBP4、N-乙酰- β -D-氨基糖苷酶(NAG)、微量白蛋白(mALB)后发现, mALB 正常的 DM 组 RBP4、NAG 比对照组明显升高, mALB 异常的 DM 组 mALB、RBP4、NAG 与对照组比较, $P<0.01$, 均显著升高, 且三者之间呈明显正相关。因此, RBP4 敏感性高于 mALB、NAG, 它是肾近端小管重吸收功能的敏感指标。对 NIDDM 病人测定尿 RBP4、尿 NAG 水平变化, 可以了解 DM 的肾损伤分期, 可鉴别肾小管或肾小球损害, 以达到早期诊断糖尿病肾病的目的。郭常辉^[20]等用酶联免疫法测定了 90 例 2 型糖尿病患者及 38 例健康对照者的尿 RBP4, 发现糖尿病组尿 RBP4 明显高于正常对照组 ($P<0.01$), 尿 RBP4 排泄量增高可作为早期糖尿病肾病肾小管损害的检测指标之一。

牟晓峰^[21]等人应用免疫投射比浊法和免疫速率散射比浊法对 98 例糖尿病(DM)病人(其中无 DN 病人 41 例, DN 病人 32 例, 临床 DN 病人 25 例)和 87 例正常人 24h 尿 RBP4、尿清蛋白排泄率、转铁蛋白和 β_2 -微球蛋白的含量进行检测。研究结果显示, 早期 DN 病人较早期 DN 组的各项指标明显升高; DN 病人组较早期 DN 组上述指标明显升高。尿 RBP4 增高可反映 DN 早期肾小管功能损害, 对 DN 的早期诊断有重要意义。吴瑜霞^[22]等在探讨联合检测尿液视黄醇结合蛋白 RBP4、 α_1 -微球蛋白、NAG 在糖尿病早期肾损害诊断过程中, 对 68 例糖尿病早期肾损害患者和 30 例健康人标本的尿液 RBP4、 α_1 -微球蛋白、NAG 各项指标单独分析及联合分析发现, 尿 RBP4 是诊断糖尿病早期肾损害的敏感指标。

王玉洁^[23]等在研究尿视黄醇结合蛋白 4 在糖尿病早期肾损害诊断中的意义中发现: 糖尿病患者的肾小管功能在早期会出现一定损害。由此, 视黄醇结合蛋白 4 可作为肾脏疾病早期损害的灵敏指标之一。同时检测尿、血 RBP4 有助于提高阳性率, 且尿 RBP4 的敏感性优于血 RBP4。在糖尿病肾病早期 RBP4 排泄量增多, 且 RBP4 的改变早于包括 mALB 在内的其他用于诊断糖尿病肾病的指标, 并与血 RBP4 同时检测有助于提高。肾脏功能受损的敏感性, 对于糖尿病肾病早期诊断与治疗有着积极的意义。

Smith^[24]等在对 2 例糖尿病性肾硬化、2 例系统性红斑狼疮性肾病、2 例肾硬化各两例、9 例慢性肾盂肾炎、6 例慢性肾小球肾炎以及 5 例原因不明的肾脏疾病等 26 例慢性肾脏疾病患者的血清 RBP4 水平采用放免法进行检测时发现 26 例患者血清 RBP4 水平均显著高于正常组。

2.3 视黄醇结合蛋白 4 在其他疾病方面的研究

近年来,研究还不断发现视黄醇结合蛋白 4 和高血压、肝脏疾病、胰岛素抵抗、肥胖等也有关联。张晓伟^[29]等在来院检查的糖尿病、糖尿病伴高血压和高血压患者进行血 RBP4、肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白等项目检测结果分析研究时发现,糖尿病、糖尿病伴高血压和高血压患者的血 RBP4 均高于正常组。因此,对糖尿病和高血压患者肾脏改变的早期观察,有利于预防糖尿病和高血压肾病的发生。对尿液或血清中 RBP4 含量的测定,能及时地反映出患者肾功能的情况,可见 RBP4 是高血压和糖尿病患者肾功能损害早期诊断的敏感指标。

刘连红^[20]等在检测 110 例高血压病患者(42 例尿蛋白阴性、68 例尿蛋白阳性)和 100 例健康成人的尿 RBP4、微量白蛋白、NAG 等项目并分析后发现,阴性尿蛋白高血压患者尿 RBP4 高于正常组;阳性尿蛋白高血压患者尿 RBP4 高于阴性尿蛋白高血压患者。由此可以知道,对高血压患者进行尿 RBP4 的实时监测,可以通过其水平变化来判断高血压患者早期肾损伤。吴限^[27]等在对内分泌科 71 例病人(其中 19 例肥胖男孩,17 例肥胖女孩;35 例正常体重)进行体重腰围血压等的测量,同时还测定其血清 RBP4、空腹血糖及胰岛素水平时指出,相对于正常体重病例,肥胖患者血清 RBP4 存在明显升高,并无明显性别差异。同时 RBP4 与胰岛素抵抗指数有显著相关。因此,肥胖儿童血清 RBP4 水平升高,其水平与肥胖程度、胰岛素抵抗指数显著相关^[28]。

另外, Vaquist^[29]等采用放免扩散法对 35 例消化系统疾病患者和 19 例正常人的血清 RBP4 水平测定并进行比较时发现 36 例(9 例慢性腹泻外)患者血清 RBP4 水平均显著低于正常人。同时,在分析暗适应能力及 VitA 同血清 RBP4 的关联时还发现血清 RBP4 与 VitA 的相关系数为 0.879;另外,当血清 RBP4 低于正常值的一半时,患者才出现暗适应能力降低,由此提示血清 RBP4 的含量变化可灵敏地反映 VitA 缺乏症。

2.4 视黄醇结合蛋白 4 临床检测方法

综上所述,检测 RBP4 的含量对包括肾小管损伤在内的肾脏疾病以及其它疾病都有着良好的临床诊断意义。目前,国内外临床上已将尿 RBP4 的检测作为诊断肾脏疾病的特异性标志物之一。传统的方法包含放射免疫法、免疫比浊法、以及酶联免疫法等。这些方法均存在着耗时长、所需仪器昂贵、操作不方便等缺陷。同时,随着近来文献的报道,新型的检测方法如免疫传感器和胶体金免疫层析法等正沿着低检测限、快速、安全的床边诊断方向发展。

胡宸溢^[30]等设计出了基于 Ag@BSA 核壳材料的电化学 RBP 免疫传感器(Anal. Chem., 2012, 84(23): 10324~10331)。该电化学免疫传感器以 Ag@BSA 作为仿生界面,通过戊二醛,共价交联 RBP 单克隆抗体,以经典的铁氰化钾作为氧化还原探针,实现了对 RBP 的高灵敏检测。检测结果与 ELISA 数据对比,相对标准偏差控制在 6.5%以内,在肾小管早期损伤的临床快速检测领域显示出良好的应用前景。

邢国杰^[31]等采用胶体金免疫层析法研制出了胶体金 RBP4 定性试剂盒。他们选取上海太阳生物技术有限公司生产的 RBP 含量测定试剂盒(酶联免疫法)进行临床病例对比试验,同时设定临界值为 300 ng/mL。通过对比试验发现:两种检测方法的诊

断结果一致性良好(市一医院:K=0.9070,95%CI:0.8277~0.9863,P<0.01;市六医院:K=0.9391,95%CI:0.8714~1.000,P<0.01)。同时,该试剂的特异度和精确度也符合相关要求,表明胶体金法定性检测 RBP 同临床上的金标准等效,对肾小管功能损伤的早期诊断具有重大应用价值。另外,该研究小组的"胶体金免疫层析法定量检测 RBP"研究近来已取得重大突破。相信不久后,胶体金免疫层析法将成为临床诊断 RBP 的有效检测方法之一。

3 小结与展望

视黄醇结合蛋白 4 是一个经典的血浆运载蛋白,它在调节机体维生素 A 的分布、摄取及其代谢物生理功能的正常发挥中具有不可替代的关键性作用。作为一项敏感的肾功能检测指标,RBP4 已广泛应用于各类肾脏疾病的早期诊断过程中。而随着其在糖尿病、高血压、肥胖和胰岛素抵抗等方面作用的陆续发现,更将其功能由运载蛋白拓展到信号分子层面。近年更是研究得出 RBP4 是肝功能损害程度与营养性疾病发展转归的敏感指标,同时随着各类型快速定量检测方法的显现,临床对 RBP4 的检测将日趋便捷。因此,对 RBP4 的深入研究将更有意义,同时也值得临床推广应用。

致谢

感谢上海市科委对本项目的资助,基金号:11nm0505300。

参考文献(References)

- [1] 郭晓红,储明星,周忠孝. 视黄醇结合蛋白及其基因分子生物学[J]. 遗传, 2004, 26(2): 257-262
Guo Xiao-hong, Chu Ming-xing, Zhou Zhong-xiao. Retinol-binding protein and its gene molecular biology[J]. Hereditary, 2004, 26(2): 257-262
- [2] Berggard I. Studies on the plasma protein in normal human urine[J]. Clin Chim Acta, 1961, 6: 413-415
- [3] Cooper EH, et al. Fast Protein liquid chromatography scale up procedures for the preparation of low-molecular-weight proteins from urine[J]. Chromatography, 1985, 3(27): 277-278
- [4] 彭彦梦,孟家和,周度全,等. 视黄醇结合蛋白的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(8): 736-737
Peng Yan-meng, Meng Jia-he, Zhou Du-quan, et al. Research Progress of retinol-binding protein[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2007, 28(8): 736-737
- [5] 贾伟平. 视黄醇结合蛋白 4 与糖尿病[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(3): 155-156
Jia Wei-ping. Retinol-binding protein 4 and diabetes[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2008, 25(3): 155-156
- [6] Drozd M. Zinc vitamins A and B retinol-binding protein in sera of patients cancer of the larynx[J]. Neoplasma, 1989, 36(3): 357-361
- [7] Fex G. Factors affecting the concentration of free holo retinol-binding protein in the plasma[J]. Chin Invest, 1984, 14(2): 146-149
- [8] 张宝栋,邢薇. 尿视黄醇结合蛋白在早期肾小管损伤诊断中的临床意义[J]. 中华现代临床医学杂志, 2004, 2(9A): 1354-1355
Zhang Bao-dong, Xing Wei. The clinical significance of urinary retinol-binding protein in the diagnosis of early renal tubular injury[J]. Journal of Modern Clinical Medicine, 2004, 2(9A): 1354-1355
- [9] 戴旭明,梁剑波,潘巧红,等. 尿视黄醇结合蛋白与糖尿病肾病[J].

- 中华肾脏病杂志, 1997, 13(4): 215
- Dai Xu-ming, Liang Jian-bo, Pan Qiao-hong, et al. Urinary retinol binding protein and diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Nephrology, 1997, 13(4): 215
- [10] 叶山东. 糖尿病肾病的早期诊断[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11(4): 107
- Ye Shan-dong. Early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Endocrinology and Metabolism, 1995, 11(4): 107
- [11] 王瑞石, 刘志红, 尹茹, 等. 肾小管损伤标记物检测的临床意义及其影响因素[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 14(2): 110-116
- Wang Rui-shi, Liu Zhi-hong, Yin Ru, et al. Tubular injury markers of clinical significance and its influencing factors[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008, 14(2): 110-116
- [12] Bosin E, Mon N. Analysis of serum and urinary retinol-binding protein at different values of PH and temperature in normal and pathological urine[J]. Clin Chim Acta, 1990, 95: 133
- [13] 夏运成, 彭灿辉. 尿视黄醇结合蛋白与肾小管间质受损的相关性研究[J]. 中南大学学报, 2011, 36(10): 1008-1011
- Xia Yun-cheng, Peng Can-hui. Urinary retinol binding protein and tubular interstitial damage[J]. Journal of Central South University, 2011, 36(10): 1008-1011
- [14] 荀文军, 顾猛. RBP 和 GGT 对肾小管损害的评价 [J]. 吉林医学, 2011, 32(24): 4976-4978
- Xun Wen-jun, Gu Meng. Tubular damage evaluation of RBP and GGT[J]. Jilin Medicine, 2011, 32(24): 4976-4978
- [15] 成海恩, 金亚平. 尿视黄醇结合蛋白检测在肾功能早期损伤中的诊断价值[J]. 检验医学, 2010, 25(8): 640-643
- Chen Hai-en, Jin Ya-ping. The diagnostic value of urinary retinol-binding protein in early renal injury[J]. Laboratory Medicine, 2010, 25(8): 640-643
- [16] Chinen R, Camara N O S, Nishida S, et al. Determination of renal function in long-term heart transplant patients by measurement of urinary retinol-binding protein levels[J]. Braz J Med Biol Res, 2006, 39(10): 1305-1313
- [17] Alfred M B, A dolf AV, Pel M, et al. Assessment of urinary retinol-binding protein an index of proximal tubular injury[J]. Clin Chem, 1987, 33(6): 775-779
- [18] 毕月华. 测定视黄醇结合蛋白对高血压早期肾损害的实验研究[J]. 医学理论与实践, 2004, 17: 754-755
- Bi Yue-hua. Experimental determination of retinol binding protein early hypertensive renal damage[J]. Medical Theory and Practice, 2004, 17: 754-755
- [19] 郑红英, 朱新兴, 张学智. 尿视黄醇结合蛋白判断糖尿病早期肾损害的临床价值[J]. 中国医学检验杂志, 2003, 4(4): 275-276
- Zheng Hong-ying, Zhu Xin-xing, Zhang Xue-zhi. The clinical value of urinary retinol binding protein to determine early renal damage[J]. Chinese Journal of Medical Laboratory, 2003, 4(4): 275-276
- [20] 郭常辉, 王玉君. 糖尿病患者尿视黄醇结合蛋白与尿 α 1-球蛋白、白蛋白的关系及意义[J]. 重庆医学, 2001, 30(5): 121-123
- Guo Chang-hui, Wang Yu-jun. Diabetes urinary retinol binding protein and urinary α 1-globulin, albumin and its significance [J]. Chong Qing Medicine, 2001, 30(5): 121-123
- [21] 牟晓峰, 朱婕, 李红霞. 糖尿病肾病人尿视黄醇结合蛋白的变化及意义[J]. 齐鲁医学杂志, 2004, 19(5): 412-413
- Mou Xiao-feng, Zhu Jie, Li Hong-xia. Patients with diabetic nephropathy urinary retinol binding protein and its significance [J]. Journal of Qi Lu Medical, 2004, 19(5): 412-413
- [22] 吴瑜霞, 龚兰, 陈振宇, 等. 多项指标联合检测对糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 现代医院, 2010, 10(12): 65-66
- Wu Yu-xia, Gong Lan, Chen Zhen-yu, et al. Many markers in the diagnosis of early renal damage in diabetes[J]. Modern Hospital, 2010, 10(12): 65-66
- [23] 王玉洁, 国霞, 杨晶. 视黄醇结合蛋白在糖尿病早期肾损害的监测 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(9): 1128-1130
- Wang Yu-jie, Guo Xia, Yang Jing. Monitoring of retinol-binding protein in early renal damage[J]. Laboratory Diagnosis, 2008, 12(9): 1128-1130
- [24] Smith F R. The effects of disease of the liver, thyroid and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma[J]. Clin Invest, 1971, 25: 2426
- [25] 张晓伟, 丛占杰, 王文龙. 视黄醇结合蛋白检测在观察高血压及糖尿病早期肾脏改变中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(2): 187-189
- Zhang Xiao-wei, Cong Zhan-jie, Wang Wen-long. Retinol-binding protein detected in the observed hypertension and diabetes, early kidney changes[J]. Laboratory Diagnosis, 2007, 11(2): 187-189
- [26] 刘连红, 马艳华, 罗建祥. 高血压病早期肾损害患者尿视黄醇结合蛋白检测的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2010, 2(7): 1177-1178
- Liu Lian-hong, Ma Yan-hua, Luo Jian-xiang. Hypertension early kidney damage in patients with urinary retinol binding protein and its clinical significance[J]. Journal of Practical Medicine, 2010, 2(7): 1177-1178
- [27] 吴限, 杨玉. 视黄醇结合蛋白 4 与肥胖、胰岛素抵抗的关系[J]. 江西医药, 2012, 47(4): 210-211
- Wu Xian, Yang Yu. The relationship of retinol-binding protein 4 and obesity, insulin resistance [J]. Jiang Xi Medicine, 2012, 47(4): 210-211
- [28] Gavi S, Stuart L M, Kelly P, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5): 1886-1890
- [29] Vahlquist A, et al. Plasma vitamin A transport and visual dark adaptation in diseased of the intestine and liver[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1978, 38(4): 301
- [30] Hu Chen-yi, Yang Dapeng, Kuan Xu, et al. Ag@BSA core/shell microspheres as a novel electrochemical interface for sensitive detection of Urinary Retinol-Binding Protein[J]. Anal. Chem, 2012, 84(23): 10324-10331
- [31] 邢国杰, 张芳, 王锋. 胶体金免疫层析法视黄醇结合蛋白检测试剂对肾小管功能损伤的诊断价值评价[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7029-7032
- Xing Guo-jie, Zhang Fang, Wang Feng. Colloidal gold immunochromatography retinol binding protein assay for the evaluation of the diagnostic value of tubular function injury[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(36): 7029-7032