

## RBP4 对糖尿病肾病无症状脑梗死神经认知功能的影响

陈丹燕<sup>1</sup>,黄晓龙<sup>2</sup>,卢松<sup>1</sup>,邓华聪<sup>3</sup>,甘华<sup>4</sup>,杜晓刚<sup>4</sup>,王成剑<sup>1</sup>,黄荣曦<sup>1</sup>,张冰寒<sup>1</sup>

(1. 重庆市人民医院中山院区内分泌肾内科,重庆 400013;2. 解放军第三二四医院神经外科,重庆 400028;3. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016;4. 重庆医科大学附属第一医院肾内科,重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)对糖尿病肾病(DN)无症状脑梗死(SCI)患者神经认知功能的损害及其发病机制。**方法** 选取 60 例新诊断 DN 患者和 30 例健康志愿者为研究对象,根据影像学结果将 60 例 DN 患者分成并发 SCI 组(SCI 组)和未并发 SCI 组(NSCI 组),每组 30 例,评估神经功能缺损程度和蒙特利尔认知评估量表,ELISA 检测 RBP4 水平,Western blot 检测脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)和趋化因子受体 4(CXCR4)表达。**结果** 与 NSCI 组比较,SCI 组患者神经认知功能减退,RBP4、Lp-PLA2 和 CXCR4 表达水平均增高( $P<0.05$ )。RBP4 水平与 SCI 患者神经认知功能损害呈正相关,且 RBP4 与糖尿病并发 SCI 存在回归关系。**结论** 血清 RBP4 可作为 DN 并发 SCI 预测因子,其与神经认知功能损害呈正相关,Lp-PLA2/CXCR4 通路活化可能是其发病机制之一。

**[关键词]** 糖尿病肾病;无症状脑梗死;视黄醇结合蛋白 4;功能损害;脂蛋白相关磷脂酶 A2;受体,CXCR4

**[中图分类号]** R587.2;R743.33

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)04-0473-04

## Effect of RBP4 on neurocognitive function in diabetic nephropathy with silent cerebral infarction

CHEN Danyan<sup>1</sup>,HUANG Xiaolong<sup>2</sup>,LU Song<sup>1</sup>,DENG Huacong<sup>3</sup>,GAN Hua<sup>4</sup>,DU Xiaogang<sup>4</sup>,WANG Chengjian<sup>1</sup>,HUANG Rongxi<sup>1</sup>,ZHANG Binghan<sup>1</sup>

(1. Departments of Endocrinology and Nephrology, Zhongshan Hospital Area, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400013, China; 2. Departments of Neurosurgery, 324 Hospital of PLA, Chongqing 400028, China; 3. Departments of Endocrinology; 4. Departments of Nephrology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the impairment effect of retinol binding protein 4(RBP4) on neurocognitive function in diabetic nephropathy(DN) patients with silent cerebral infarction(SCI) and to explore its mechanism. **Methods** Sixty patients with newly diagnosed DN and 30 healthy volunteers were selected as the study subjects and the DN cases were divided into the complicating SCI group(SCI,  $n=30$ ) and non-complicating SCI group(NSCI,  $n=30$ ) according to the imaging results. The degrees of neurological function deficit and Montreal cognitive assessment(MoCA) were evaluated. Serum RBP4 level was determined by ELISA and expressions of Lp-PLA2 and C-X-C chemokine receptor type 4(CXCR4) were determined by Western blot. **Results** Compared with the NSCI group, the neurocognitive function in the SCI group was subsided, the expression levels of RBP4, Lp-PLA2 and CXCR4 were increased( $P<0.05$ ). The RBP4 level was positively correlated with the neurocognitive function impairment in SCI patients, moreover, there existed a regression correlation between them. **Conclusion** Serum RBP4 may serve as the predictive factor of DN complicating SCI and is positively correlated with neurocognitive dysfunction. Lp-PLA2/CXCR4 pathway activation may be one of its pathogenesis.

**[Key words]** diabetic nephropathies; silent cerebral infarction; retinol binding protein4; function impairment; lipoprotein-associated phospholipase A2; receptors, CXCR4

无症状脑梗死(silent cerebral infarction, SCI)发病率逐年增高,SCI 一般病灶直径为 2~15 mm,以腔隙性脑梗死型最常见,最主要病理基础是微小血管病变的基底膜增厚、内皮细胞增生和小粥样斑块形成,因梗死灶的破坏范围小或受累的脑组织远离功能区而无明显症状和体征,但可以通过 CT 或 MRI 等神经影像学检测验证<sup>[1]</sup>。若患者反复多次发作 SCI 可导致认知功能减退、假性球麻痹、血管性帕金森综合征、有症状性脑梗死等<sup>[2]</sup>。

视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)是新近发现的一种与糖尿病相关的脂肪因子,由 181 个氨基酸残基组成,属于 RBP 家族中分泌型 RBP。RBP4 由肝脏合成并释放入血,通过与视黄醇、甲状腺素转运蛋白及细胞表面受体相互作用,参与代谢综合征、动脉粥样硬化等疾病的发生、发展。

RBP4 表达水平增高可诱发糖尿病大血管病变<sup>[3-4]</sup>,然而,RBP4 是否与糖尿病肾病(diabetic nephropathies, DN)患者 SCI 功能障碍有关,及其可能发生机制的研究国内外尚少见报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 2—10 月重庆市人民医院 60 例新诊断 DN 患者和 30 例健康志愿者(CON 组)为研究对象,根据影像学结果将 60 例 DN 患者分成并发 SCI 组(SCI 组)和未并发 SCI 组(NSCI 组),每组 30 例。SCI 的诊断符合以下条件<sup>[5-6]</sup>:(1)无神经系统症状和体征;(2)MRI T1 加权像存在低信号, T<sub>2</sub> 加权像存在高信号,病灶直径范围大于 3 mm, MRI 弥散加权成像无高信号。患者入组标准:(1)患者日常生活和社会活动未受明显影响;(2)头颅 MRI 证实存在 SCI 病灶;(3)患者均为右利手。排除标准:(1)脑梗死和痴呆病史;(2)其他

中枢神经系统疾病史如感染；(3)严重躯体疾病；(4)精神心理疾病病史；(5)乙醇或毒品依赖者；(6)病情严重或因残疾而无法完成认知功能量表评定者；(7)有活动性出血或出血倾向者；(8)服用非甾体类消炎药、糖皮质激素、甲状腺素片等药物者；(9)肝疾病患者。所有研究对象均签署知情同意书，该研究通过本院伦理委员会审批。

## 1.2 方法

**1.2.1 观察及检测指标** 临床资料包括性别、年龄、吸烟史、高脂血症、心房纤颤史等；检测指标包括收缩压、舒张压、踝臂指数、颈内动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistame, HOMA-IR)、胰岛素 $\beta$ 细胞功能指数(homeostasis model assessment for beta cell function, HOMA- $\beta$ )及体内脂肪水平，计算公式如下：

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5 \quad (1)$$

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{空腹胰岛素} / (\text{空腹血糖} - 3.5) \quad (2)$$

$$\text{体内脂肪水平(男)} = 1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 16.2 \quad (3)$$

$$\text{体内脂肪水平(女)} = 1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 15.4 \quad (4)$$

**1.2.2 颈动脉超声检查** 超声检查由两名严格培训的专业医师操作，所有研究对象均采用多普勒超声诊断仪，探头 3~9 MHz，扫描双侧颈动脉，平卧位、前方和侧面做纵向扫描。观察颈总动脉分叉处和颈内、颈外动脉，每个方向纵切测量 3 个点的 IMT，交叉点最厚处为一个点，另外两个点分别位于交叉部向下 1 cm 和向下 2 cm 处，计算平均颈 IMT。判断标准：若 IMT < 1.0 mm，颈动脉内膜光滑者则为正常；若 IMT  $\geq$  1.0~1.2 mm 则为颈动脉内膜增厚，IMT > 1.2 mm 则为颈动脉斑块形成。根据斑块形态临床意义将低回声斑块和溃疡性混合斑块归为不稳定性斑块，强回声斑与扁平斑归为稳定性斑块。管腔狭窄 30%~50% 为轻度，> 50%~< 70% 为中度， $\geq$  70%~90% 为重度。颈动脉狭窄程度计算公式如下：

$$\text{颈动脉狭窄程度} = 1 - \text{残留血管截面积} / \text{血管截面积} \quad (5)$$

**1.2.3 评估神经认知功能缺损情况** (1)评估神经功能缺损程度：由两名医师按国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)神经功能缺损程度评分标准评定，0~1 分为正常；>1~4 分为轻度；>4~15 分为中度；>15~20 分为中-重度；>20~42 分为重度。(2)蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)：从视空间/执行功能、注意力与集中、记忆力、语言能力、抽象思维、命名、计算和定向力 8 个领域进行评估，10 min 内完成量表，总分 30 分， $\geq$  26 分为认知正常；若受教育年限小于或等于 12 年则加 1 分。

**1.2.4 ELISA 检测外周血清 RBP4 水平** 禁食 10 h 后次日晨空腹采集肘静脉血 2 mL，分离血清，-20℃ 保存待检。ELISA 检测血清 RBP4 水平，ELISA 试剂的批内分析和批间分析变异系数均小于 10%，所有样本设 3 个复孔。

**1.2.5 Western blot 检测脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)和趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)表达** 提取总蛋白用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离。每孔上样 50  $\mu$ g，加等体积 2 $\times$  加样缓冲液，100℃ 变性 5 min，60 V 电泳至样品进入分离胶，120 V 电泳 2 h，取出凝胶。将蛋白转移至硝酸纤维素膜，3% 脱脂奶粉稀释后的一抗 4℃ 孵育过夜，

0.05% Tris 缓冲盐-Tween 溶液室温漂洗后与 3% 脱脂奶粉稀释后的二抗 37℃ 摇动孵育 2 h，充分洗涤后 5-溴-4-氯-3-吡啶-磷酸盐/四唑硝基蓝染色试剂盒显示蛋白印迹条带。Quantity One 图像分析系统检测蛋白表达水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较用  $t$  检验；计数资料以率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验，非参数相关采用 Spearman 相关分析；二分类 Logistic 回归分析糖尿病并发 SCI 的影响因素，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组对象临床检测指标比较** SCI 和 NSCI 组患者的年龄、性别、病程时间、危险因素(吸烟史、高脂血症、心房纤颤史、收缩压和舒张压)比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CON 组 HOMA-IR、HOMA- $\beta$  和 HbA1c 明显低于 DN 患者( $P < 0.05$ )；在 DN 患者中 SCI 组 HOMA-IR、HOMA- $\beta$  和 HbA1c 与 NSCI 组比较，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NSCI 组患者 IMT、FIB 和体内脂肪水平均低于 SCI 组，而高于 CON 组，组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NSCI 组患者踝背指数高于 SCI 组，而低于 CON 组，组间比较均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 各组对象临床检测指标比较( $n=30$ )

指标	CON 组	NSCI 组	SCI 组
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	60.80 $\pm$ 5.10	60.90 $\pm$ 4.70	61.00 $\pm$ 4.90
性别(男/女, $n/n$ )	15/15	16/14	15/15
病程时间( $\bar{x} \pm s$ , 年)	0	0.90 $\pm$ 0.10	0.80 $\pm$ 0.20
吸烟史[ $n(\%)$ ]	8(26.67)	8(26.67)	9(30.00)
高脂血症史[ $n(\%)$ ]	0	8(26.67)	10(33.33)
心房纤颤史[ $n(\%)$ ]	0	3(10.00)	5(16.67)
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	126.20 $\pm$ 5.25	132.70 $\pm$ 4.79	133.90 $\pm$ 5.34
舒张压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	78.70 $\pm$ 4.92	79.90 $\pm$ 4.89	81.20 $\pm$ 3.58
IMT( $\bar{x} \pm s$ , mm)	0.78 $\pm$ 0.13	1.11 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>
HOMA-IR( $\bar{x} \pm s$ )	1.75 $\pm$ 0.23	3.85 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>	5.86 $\pm$ 0.51 <sup>ab</sup>
HOMA- $\beta$ ( $\bar{x} \pm s$ )	79.10 $\pm$ 13.95	36.50 $\pm$ 2.42 <sup>a</sup>	28.60 $\pm$ 5.36 <sup>ab</sup>
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ , %)	5.28 $\pm$ 0.21	6.81 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	8.09 $\pm$ 0.50 <sup>ab</sup>
FIB( $\bar{x} \pm s$ )	2.36 $\pm$ 0.50	3.32 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	4.66 $\pm$ 0.35 <sup>ab</sup>
踝背指数( $\bar{x} \pm s$ )	1.22 $\pm$ 0.05	0.91 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.65 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>
体内脂肪( $\bar{x} \pm s$ , %)	21.60 $\pm$ 3.98	26.10 $\pm$ 4.09 <sup>a</sup>	31.80 $\pm$ 4.10 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 CON 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 NSCI 组比较

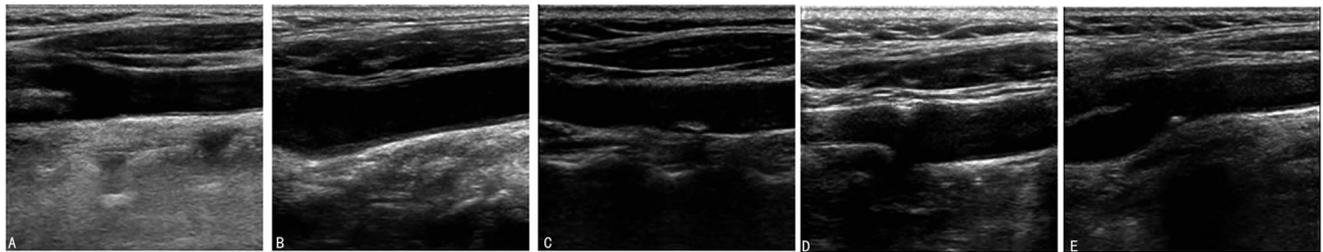
**2.2 SCI 患者 MRI 图像特征和临床表现** SCI 患者梗死灶大小不一，多呈圆形、类圆形，其中腔隙性脑梗死 18 例；单发病灶者 10 例，2 个及以上病灶者 20 例。梗死灶位于基底节区 10 例、内囊 7 例、脑室 2 例、放射冠 3 例、颞叶 3 例、丘脑 6 例、桥脑 3 例和小脑 2 例。SCI 患者非特异性症状包括头痛 8 例、头晕 10 例、乏力 9 例、主观感觉肢体麻木 12 例、反应迟钝 10 例、健忘 15 例。

**2.3 颈动脉粥样硬化程度比较** 30 例 SCI 患者中，20 例有颈动脉粥样硬化斑块形成，颈动脉粥样硬化斑块检出率明显高于 NSCI 组，其中 SCI 组不稳定斑块例数和狭窄程度均明显高于 NSCI 组( $P < 0.05$ )，见表 2，图 1。

表 2 SCI 组与 NSCI 组颈动脉粥样硬化斑块及狭窄程度比较[n(%), n=30]

组别	斑块检出	不稳定斑块			狭窄		
		低	中	高	轻	中	重
SCI 组	20(63.33)	11(36.67)	5(16.67)	4(13.33)	11(36.67)	5(16.67)	4(13.33)
NSCI 组	9(30.00) <sup>a</sup>	5(16.67) <sup>a</sup>	2(6.67) <sup>a</sup>	2(6.67) <sup>a</sup>	4(13.33) <sup>a</sup>	1(3.33) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与 SCI 组比较



A: 正常颈动脉内膜; B: 颈动脉内膜增厚; C: 颈动脉软斑; D: 颈动脉混合斑; E: 颈动脉硬斑

图 1 颈动脉内膜厚度和斑块超声检图像

**2.4 SCI 组与 NSCI 组患者神经功能缺损程度评分和 MoCA 评分比较** 与 NSCI 组患者相比, SCI 组 NIHSS 评分增高(4.43±1.12 vs. 8.48±3.69, P<0.05); 而视空间/执行能力、注意力与集中、计算、抽象思维、记忆力、定向力和 MoCA 综合评分均降低, 组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。SCI 组命名和语言能力评分虽较 NSCI 组低, 但组间比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表 3。

表 3 SCI 组与 NSCI 组患者 MoCA 评分比较(̄x±s, n=30)

MoCA 评分指标	NSCI 组	SCI 组
视空间/执行能力	4.85±0.17	4.01±0.31 <sup>a</sup>
命名	2.73±0.12	2.41±0.16
注意力与集中	4.68±0.38	3.62±0.21 <sup>a</sup>
计算	2.73±0.15	2.12±0.17 <sup>b</sup>
语言能力	1.72±0.12	1.43±0.11
抽象思维	1.67±0.15	1.10±0.07 <sup>b</sup>
记忆力	4.02±0.21	3.30±0.39 <sup>b</sup>
定向力	5.18±0.13	4.36±0.12 <sup>a</sup>
综合评分	27.06±1.08	21.84±2.02 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: P<0.01, <sup>b</sup>: P<0.05, 与 NSCI 组比较

**2.5 血清 RBP4 水平及其与神经认知功能损害相关性** 与 NSCI 组比较, SCI 组血清 RBP4 水平明显增高(17.02±1.83 vs. 28.59±2.16, P<0.05)。SCI 组血清 RBP4 水平与神经功能缺损 NIHSS 评分和 MoCA 综合评分均呈正相关(r=0.72、0.80, P<0.05)。

**2.6 Logistic 回归分析** 以 DN 患者是否并发 SCI 为因变量, 将 IMT、踝背指数、体内脂肪水平和 RBP4 作为自变量引入单因素 Logistic 回归分析, 按 α=0.05 标准, 最终 ITM、踝背指数和 RBP4 纳入回归模型。进一步多元 Logistic 回归分析, 发现 ITM 和 RBP4 与 DN 患者并发 SCI 存在回归关系, 见表 4。

**2.7 Lp-PLA2 和 CXCR4 表达** 与 CON 组比较, SCI 组和 NSCI 组患者 Lp-PLA2 和 CXCR4 表达水平均明显增高, 其中 SCI 组 Lp-PLA2 和 CXCR4 表达水平明显高于 NSCI 组, 组间比较均差异有统计学意义(P<0.05), 见表 5。

表 4 DN 并发 SCI 的影响因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	OR	95%CI	P
IMT	0.025	0.358	1.024	1.006~1.039	0.040
踝背指数	0.124	0.152	1.073	0.853~1.325	0.075
RBP4	0.108	0.352	1.123	1.000~1.046	0.039

表 5 各组研究对象 Lp-PLA2 和 CXCR4 表达水平比较(̄x±s)

指标	CON 组	NSCI 组	SCI 组
Lp-PLA2	26.62±2.65	56.55±2.65 <sup>a</sup>	84.57±1.52 <sup>ab</sup>
CXCR4	7.05±0.96	27.65±2.81 <sup>a</sup>	75.88±2.78 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与 CON 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与 NSCI 组比较

### 3 讨论

DN 患者微血管基底膜增厚, 肾小球内血流动力学异常, 激发慢性炎症反应, 促进血小板聚集并释放活性物质, 形成微血栓, 神经细胞凋亡增多, 缺血性坏死组织形成腔隙状态, 临床上表现为 SCI 和反复发作的短暂性脑缺血发作。本研究结果提示, DN 并发 SCI 患者神经功能缺损程度较 NSCI 患者重, 结合 MoCA 量表评估结果发现, SCI 患者的视空间/执行能力、注意力与集中、计算、抽象思维、记忆力、定向力和综合评分均明显低于 NSCI 组, 而命名、语言能力评分虽较 NSCI 组低, 但差异无统计学意义(P>0.05), 表明早期 SCI 患者较少出现语言功能障碍。

动脉粥样硬化是缺血性脑血管疾病的重要病理、生理基础。颈动脉硬化及狭窄程度越重, 狭窄处血流越快, 越易导致斑块破裂形成新血栓。本文颈动脉超声结果表明所有 DN 患者均存在不同程度 IMT 变化。SCI 组颈动脉斑块检出率达 63.33%, 而 NSCI 组检出率为 30.00%, 其中 SCI 组颈动脉狭窄程度高于 NSCI 组, 提示颈动脉粥样硬化斑块形成与 DN 患者并发 SCI 密切相关。XIAO 等<sup>[7]</sup>发现, 血清 RBP4 水平与 IMT 呈正相关。校正心血管疾病危险因素后, ROH/RBP4 比值与 IMT 高度相关, 提示游离 RBP4 可能在动脉粥样硬化发生中起特殊作用<sup>[8-9]</sup>。RBP4 可自由经肾小球滤过, 几乎全部被近曲小管重吸收, 其是提示 DN 早期肾损害的重要因

子,亦是随访 DN 病情的重要指标<sup>[10-11]</sup>,尿中 RBP4 水平与糖尿病患者血糖控制情况和 HbA1c 水平有关<sup>[12]</sup>。本研究结果发现,SCI 组患者血清 RBP4 水平明显高于 NSCI 组,提示血清 RBP4 可作为 DN 并发 SCI 的预测因子,且 SCI 患者血清 RBP4 水平与神经功能缺损 NIHSS 评分和 MoCA 综合评分均呈正相关。

机体在持续性炎症刺激下,Lp-PLA2 促进炎症因子级联反应,使胰岛素受体信号负反馈环路受阻,加速 DN 的发生、发展。近期研究发现,Lp-PLA2 在受损或破裂粥样斑块的坏死中心或周围的巨噬细胞中表达明显增高<sup>[13-14]</sup>。机体内 80% Lp-PLA2 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)结合,通过水解氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)中氧化修饰的磷脂产生溶血磷脂酰胆碱和氧化型游离脂肪酸,后二者具有强致炎性,可通过诱导内皮细胞生成细胞黏附分子和细胞因子,促进单核细胞聚集并移行入血管内膜,并进一步分化为巨噬泡沫细胞,促进动脉粥样硬化形成<sup>[15]</sup>,是缺血性脑血管疾病发病的独立危险因素。

本研究还发现,SCI 患者 Lp-PLA2 和 CXCR4 表达水平高于 NSCI 组。推测 Lp-PLA2 引起 DN 患者并发 SCI 的可能机制是:(1)DN 患者氧化应激系统被激活,内皮细胞损伤和炎性介质释放增多,Lp-PLA2 生成增多活性增强,诱发和(或)加剧炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块形成,斑块释放 CXCR4 增多,斑块易破裂,导致血栓形成和脑血管事件发生;(2)Lp-PLA2 生成增多,循环系统中血液黏稠度增高,促进粥样斑块形成和稳定性减弱,诱发心脑血管疾病;(3)溶血卵磷脂破坏血管内皮完整性,导致平滑肌细胞过度增殖并向内膜迁移,促进粥样硬化斑块形成。

综上所述,SCI 患者的病情评估和管理很大程度上影响患者预后,DN 并发 SCI 患者尤其是伴有吸烟、高血压、血脂紊乱、颈动脉狭窄的糖尿病患者,无论是否伴有 SCI 均应定期随访,以减轻家庭和社会负担。本研究发现,RBP4 水平与 SCI 患者神经认知功能损害程度呈正相关,其可作为该病的预测因子,Lp-PLA2/CXCR4 通路活化可能是发病机制之一,但该研究尚存在样本量小,未比较 RBP4 对不同 DN 分期 SCI 患者神经认知功能缺损的影响等不足,后续研究将就以上不足继续深入探讨,为临床防治 DN 并发 SCI 提供更科学的理论数据。

#### 参考文献

- [1] HASHIMOTO M, TAKASHIMA Y, UCHINO A, et al. Dual task walking reveals cognitive dysfunction in community-dwelling elderly subjects; the Sefuri brain MRI study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(7): 1770-1775.
- [2] JACQUIN A, BINQUET C, ROUAUD O, et al. Post-stroke cognitive impairment; high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(4): 1029-1038.
- [3] INGELSSON E, SUNDSTRÖM J, MELHUS H, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 239-244.
- [4] LIAO Y, CASTELLO A, FISCHER B, et al. The cardiomyocyte RNA-Binding proteome; links to intermediary metabolism and heart disease[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(5): 1456-1469.
- [5] ZHU Y C, DUFOUIL C, TZOURIO C, et al. Silent brain infarcts; a review of MRI diagnostic criteria[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1140-1145.
- [6] AURIEL E, WESTOVER M B, BIANCHI M T, et al. Estimating total cerebral microinfarct burden from Diffusion-Weighted imaging[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2129-2135.
- [7] XIAO Y, XU A, HUI X Y, et al. Circulating lipocalin-2 and retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66607.
- [8] KADOGLU N P, LAMBADIARI V, GASTOUNIOTI A, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 606-612.
- [9] FENG S Y, ZHU Y, YAN C F, et al. Retinol binding protein 4 correlates with and is an early predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(6): 451-455.
- [10] TITAN S M, VIEIRA J M, DOMINGUEZ W V, et al. Urinary MCP-1 and RBP: Independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(6): 546-553.
- [11] ZAHRA N, JAVAD M A, ABOALFAZL N, et al. Detection of early stage renal disease by elevation of certain low molecular Weight proteins in urine of diabetes patients[J]. *Int J Biol Sci Appl*, 2014, 1(1): 15-18.
- [12] NOVERY E, SUSANAH S, RACHMADI D, et al. The correlation of urine retinol binding protein-4 and serum HbA1c with glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic children; a perspective on the duration of diabetes[J]. *Open J Pediatr*, 2015, 5(2): 134-140.
- [13] SONG J X, REN J Y, CHEN H. Simvastatin reduces lipoprotein-associated phospholipase A2 in lipopolysaccharide-stimulated human monocyte-derived macrophages through inhibition of the mevalonate-geranylgeranyl pyrophosphate-RhoA-p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(2): 213-222.
- [14] FORTUNATO J, BLÁHA V, BIS J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass level is increased in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014(1): 278063.
- [15] ZHENG H D, CUI D J, QUAN X J, et al. Lp-PLA2 silencing protects against ox-LDL-induced oxidative stress and cell apoptosis via Akt/mTOR signaling pathway in human THP1 macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 1017-1023.