

# 中国人视黄醇结合蛋白4水平与冠心病关系的Meta分析

侯晓雯 李光校 赵琼蕊 陈欣 王冲 时景璞

**【摘要】** 目的 综合评价中国人群视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平与冠心病的关系。方法 计算机检索PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)和万方数据知识服务平台(WanFang Database),收集有关中国人群RBP4水平与冠心病关系的病例对照研究,检索时限为从各数据库建库至2015年2月。由2名研究人员独立提取资料并评价纳入文献的质量,采用RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果 共纳入10篇文献。中国人群血液中RBP4水平较高者与较低者相比,可能更易患有冠心病( $WMD=7.17 \mu\text{g/ml}$ ,  $95\%CI: 3.56 \sim 10.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ )。亚组分析表明,中国人群RBP4水平可能与稳定型心绞痛( $WMD=4.81 \mu\text{g/ml}$ ,  $95\%CI: 1.25 \sim 8.37 \mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ )和急性心肌梗死( $WMD=13.96 \mu\text{g/ml}$ ,  $95\%CI: 6.12 \sim 21.80 \mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ )的发生有关。此外,中国人群RBP4水平与冠心病的关系可能只在年龄 $\leq 65$ 岁的人群中存在( $WMD=7.26 \mu\text{g/ml}$ ,  $95\%CI: 2.73 \sim 11.79 \mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ )。敏感性分析与发表偏倚分析表明研究结果稳定、可靠。结论 中国人群RBP4水平可能与冠心病的发生有关。

**【关键词】** 冠心病; 视黄醇结合蛋白4; 病例对照研究; Meta分析

**Association between retinol-binding protein 4 and coronary artery disease in Chinese: a Meta-analysis** Hou Xiaowen, Li Guangxiao, Zhao Qiongrui, Chen Xin, Wang Chong, Shi Jingpu. Department of Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Institute of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China  
Corresponding author: Shi Jingpu, Email: sjp562013@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the association between retinol-binding protein 4 (RBP4) and coronary artery disease (CAD) in Chinese. **Methods** A document retrieval was conducted by using retrieval systems, such as PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), CBM, VIP and WanFang Database, to collect the published papers of case-control studies on association between RBP4 and CAD in Chinese up to February, 2015. Data collection and quality assessment were completed by two authors respectively. All the analyses were conducted with software RevMan 5.2. **Results** A total of 10 qualified studies were included in our meta-analysis. The pooled analysis showed that RBP4 might be associated with CAD in Chinese [ $WMD=7.17$  ( $95\%CI: 3.56-10.78$ )  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ ]. Clinical subtype specific subgroup analysis showed RBP4 might be also associated with both stable angina pectoris [ $WMD=4.81$  ( $95\%CI: 1.25-8.37$ )  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ ] and acute myocardial infarction [ $WMD=13.96$  ( $95\%CI: 6.12-21.80$ )  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ ]. Age specific subgroup analysis showed the significant association between RBP4 and CAD was only found in patients aged  $\leq 65$  years [ $WMD=7.26$  ( $95\%CI: 2.73-11.79$ )  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.05$ ]. Sensitivity and publication bias analyses indicated that our results were stable and reliable. **Conclusion** The meta-analysis suggests that RBP4 might be associated with CAD in Chinese.

**【Key words】** Coronary artery disease; Retinol-binding protein 4; Case-control study; Meta-analysis

我国心血管疾病发病和死亡均居各疾病之首,

已成为重大公共卫生问题<sup>[1]</sup>。现有研究已证明,吸烟、高血压、肥胖、血脂异常和糖尿病等因素可能与冠心病的发生密切相关<sup>[2-3]</sup>。近年有学者认为某些脂肪因子可能与冠心病的发生有关<sup>[4-5]</sup>。视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein 4, RBP4)作为一种循环性脂肪因子,引起了国内外学者广泛关注。近

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.022

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院临床流行病学与循证医学教研室 循证医学教育部网上合作研究中心 中国医科大学分中心

通信作者: 时景璞, Email: sjp562013@126.com

来国内学者在中国人群中开展了 RBP4 水平与冠心病关系的探讨,为此本研究采用 Meta 分析方法对有关中国人 RBP4 水平与冠心病关系的文献进行综合评价。

## 资料与方法

1. 检索策略:计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)和万方数据知识服务平台(WanFang Database),检索时限为各数据库建库至 2015 年 2 月。采用主题词和关键词相结合的方式检索。中文检索词包括视黄醇结合蛋白 4、冠心病、冠状动脉性心脏病、局部缺血性心脏病、心肌梗死和心绞痛;英文检索词包括 retinol-binding protein 4、RBP4、coronary heart disease、coronary artery disease、ischemic heart disease、myocardial infarction 和 angina。

2. 文献纳入与排除标准:纳入标准包括①研究内容为中国人 RBP4 与冠心病的关系;②研究类型为病例对照研究;③病例组均为经临床诊断的冠心病患者;④病例组和对照组均提供了 RBP4 水平的  $\bar{x}$  和  $s$ ;⑤纳入文献的语言为中文或英文。排除标准包括病例报道和综述类文献以及重复发表或数据不全且联系通讯作者也无法获取所需数据的文献。

3. 文献质量评价:由 2 人利用 NOS 量表(Newcastle-Ottawa quality assessment Scale)<sup>[6]</sup>独立对纳入研究进行方法学质量评价,不一致时由第三者裁定。评价内容包括人群选择、可比性和暴露评价。本研究采用 NOS 评分系统的半量化原则评价文献质量,满分为 9 分。

4. 数据提取:对符合纳入标准的文献,由 2 人按预先设计的表格提取数据。提取内容包括第一作者、发表时间、研究对象平均年龄、性别比例、冠心病临床分型、样本量、病例组和对照组的 RBP4 水平以及测量方法。

5. 统计学分析:单项研究中 RBP4 含量以  $\bar{x} \pm s$  表示(否则通过  $M$ 、极差和样本量转化间接获得<sup>[7]</sup>)。应用 RevMan 5.2 统计软件进行数据的处理和评估,对数据进行加权均数差(WMD)及其 95% CI 的计算。对文献数据进行异质性检验后,如果各研究间无统计学异质性( $P \leq 50\%$ ),采用固定效应模型合并数据;如各研究间存在统计学异质性( $P > 50\%$ ),采用随机效应模型进行合并,并根据可能产生异质性的因素进行亚组分析。运用敏感性分析检测 Meta

分析结果的稳定性。以 Begg 检验<sup>[8]</sup>和 Egger 检验<sup>[9]</sup>对潜在的发表偏倚进行评估。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 纳入文献的基本特征:初检相关文献 872 篇,剔除后获得 847 篇。根据纳入、排除标准,最终纳入 10 篇文献<sup>[10-19]</sup>(英文 2 篇,中文 8 篇),共计 1 698 例研究对象(病例组 1 089 例,对照组 609 例)。10 篇文献中有 6 篇<sup>[12,15-19]</sup>的研究对象包括稳定型心绞痛患者、2 篇<sup>[15,19]</sup>包括不稳定型心绞痛患者、3 篇<sup>[15,17,19]</sup>包括急性心肌梗死患者、4 篇<sup>[10-11,13-14]</sup>未提供冠心病的具体分型;有 5 篇文献<sup>[11,14-15,17,19]</sup>的研究对象平均年龄  $< 65$  岁,4 篇文献<sup>[12-13,16,18]</sup>的研究对象平均年龄  $> 65$  岁,另 1 篇<sup>[10]</sup>未给出研究对象的平均年龄(表 1)。质量评价表明,纳入文献的 NOS 评分均  $> 6$  分,认为质量可靠。

### 2. Meta 分析:

(1) RBP4 水平与冠心病的关系:异质性检验结果显示,各研究间异质性差异有统计学意义( $P = 90\%$ ,  $P < 0.05$ ),故采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示,RBP4 水平在病例组和对照组中的差异有统计学意义( $WMD = 7.17 \mu\text{g/ml}$ , 95% CI: 3.56 ~ 10.78  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$ ),病例组 RBP4 水平更高(图 1)。

(2) 亚组分析:为探究 Meta 分析异质性的来源,根据冠心病的临床分型(稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死)和研究对象的平均年龄( $> 65$  岁和  $\leq 65$  岁)进行亚组分析。

在稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者中,RBP4 水平在病例组和对照组中的差异有统计学意义(稳定型心绞痛:  $WMD = 4.81 \mu\text{g/ml}$ , 95% CI: 1.25 ~ 8.37  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$ ;急性心肌梗死:  $WMD = 13.96 \mu\text{g/ml}$ , 95% CI: 6.12 ~ 21.80  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$ ),病例组 RBP4 水平更高;但在不稳定型心绞痛患者中,差异无统计学意义(图 2)。

在年龄  $\leq 65$  岁的人群中,RBP4 水平在病例组和对照组中的差异有统计学意义( $WMD = 7.26 \mu\text{g/ml}$ , 95% CI: 2.73 ~ 11.79  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$ ),病例组 RBP4 水平更高;但在年龄  $> 65$  岁的人群中差异无统计学意义(图 3)。

3. 敏感性分析:采用逐一剔除每项研究的方法进行敏感性分析,重新估计合并效应量,并与排除前的合并效应量比较。结果显示,剔除每项研究前后

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	平均年龄(岁)	男性(%)	临床分型	样本量		RBP4 (μg/ml)		RBP4测量方法	质量评分
					病例组	对照组	病例组	对照组		
Liu <sup>[10]</sup>	2015	-	0.0	CAD	447	225	34.74±2.09 <sup>a</sup>	23.40±1.03 <sup>b</sup>	ELISA	7
Li <sup>[11]</sup>	2014	62.3	50.0	CAD	30	30	17.56±4.92 <sup>b</sup>	16.50±7.85 <sup>b</sup>	ELISA	8
郭继芳 <sup>[12]</sup>	2013	65.2	68.0	SAP	60	40	44.82±15.88	36.60±12.20	ELISA	8
李宁 <sup>[13]</sup>	2013	65.1	70.1	CAD	163	100	62.87±17.30	64.62±18.16	ELISA	7
谢芳艺 <sup>[14]</sup>	2012	48.7	63.6	CAD	94	46	51.69±34.96	37.84±15.94	ELISA	7
金春杰 <sup>[15]</sup>	2012	60.5	66.3	CAD <sup>a</sup>	60	20	72.07±24.71	54.78±17.88	ELISA	7
				SAP	18	20	55.16±17.04	54.78±17.88		
				UAP	20	20	77.84±33.89	54.78±17.88		
				AMI	22	20	80.67±19.58	54.78±17.88		
李蕊 <sup>[16]</sup>	2012	72.6	58.5	SAP	80	50	40.00±17.00	30.00±10.00	ELISA	8
刘海亮 <sup>[17]</sup>	2011	57.8	43.3	CAD <sup>a</sup>	60	30	42.22±9.03	35.49±7.89	ELISA	8
				SAP	30	30	37.24±7.48	35.49±7.89		
				AMI	30	30	47.20±10.35	35.49±7.89		
高璐 <sup>[18]</sup>	2010	74.0	78.2	SAP	31	47	44.72±16.98	39.60±12.10	ELISA	8
王魁凤 <sup>[19]</sup>	2010	43.9	55.3	CAD <sup>a</sup>	64	21	48.39±7.85	43.10±8.79	ELISA	8
				SAP	12	21	43.44±9.54	43.10±8.79		
				UAP	42	21	49.09±6.60	43.10±8.79		
				AMI	10	21	51.37±10.09	43.10±8.79		

注：<sup>a</sup>冠心病不同临床分型的汇总；<sup>b</sup> $\bar{x} \pm s$ 由M、极差和样本量转化得到；CAD:冠心病；SAP:稳定型心绞痛；UAP:不稳定型心绞痛；AMI:急性心肌梗死

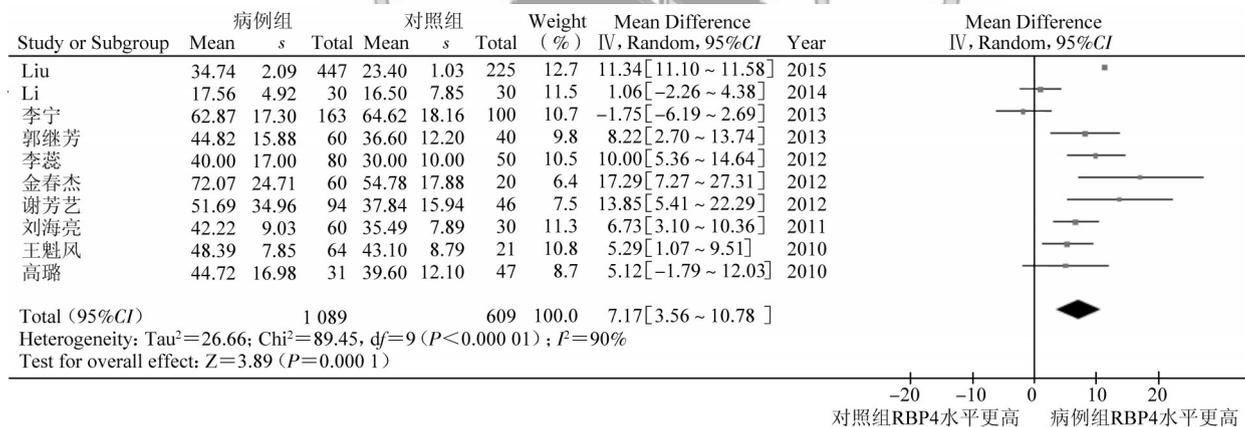


图1 RBP4水平与冠心病关系的Meta分析

的合并效应量均无明显变化,提示本研究所得结果稳定。

4. 发表偏倚评估:运用Begg秩相关法和Egger回归法对发表偏倚进行检验。Begg's检验法P=0.368, Egger's检验法P=0.403,说明差异无统计学意义,整个研究中无明显发表偏倚。漏斗图对称性较好,提示无明显发表偏倚。

### 讨论

RBP4是血液中维生素A的唯一载体<sup>[20]</sup>,主要由肝细胞和脂肪细胞分泌<sup>[21]</sup>。目前为止,高水平的RBP4导致冠心病的机制尚未确定,但有研究者给出相关的推断。Farjo等<sup>[22]</sup>首先提出,高水平的RBP4可以引起内皮细胞的炎症反应,从而导致白细胞黏

附,进而增加了发生动脉粥样硬化的风险。之后,有研究者提出,高水平的RBP4可以通过激活NADPH氧化酶和NF-κB,诱导内皮细胞发生炎症反应,从而增加冠心病的易感性<sup>[23-24]</sup>。此外,有研究显示RBP4与血清脂联素、白细胞和C反应蛋白的水平相关,提示RBP4水平增高可能是炎症反应增强的标志<sup>[25]</sup>。Shinozaki等<sup>[26]</sup>曾提出胰岛素抵抗可以导致动脉病变的发生,是心脑血管病的独立危险因素。RBP4等脂肪因子的分泌失衡或功能障碍可能在导致胰岛素抵抗的过程中发挥作用,因而RBP4等脂肪因子被视为胰岛素抵抗和心血管疾病的可能中间环节<sup>[27]</sup>。尽管研究者已对高水平的RBP4引起冠心病的可能机制进行了探索,但其具体发生机制还有待进一步研究。

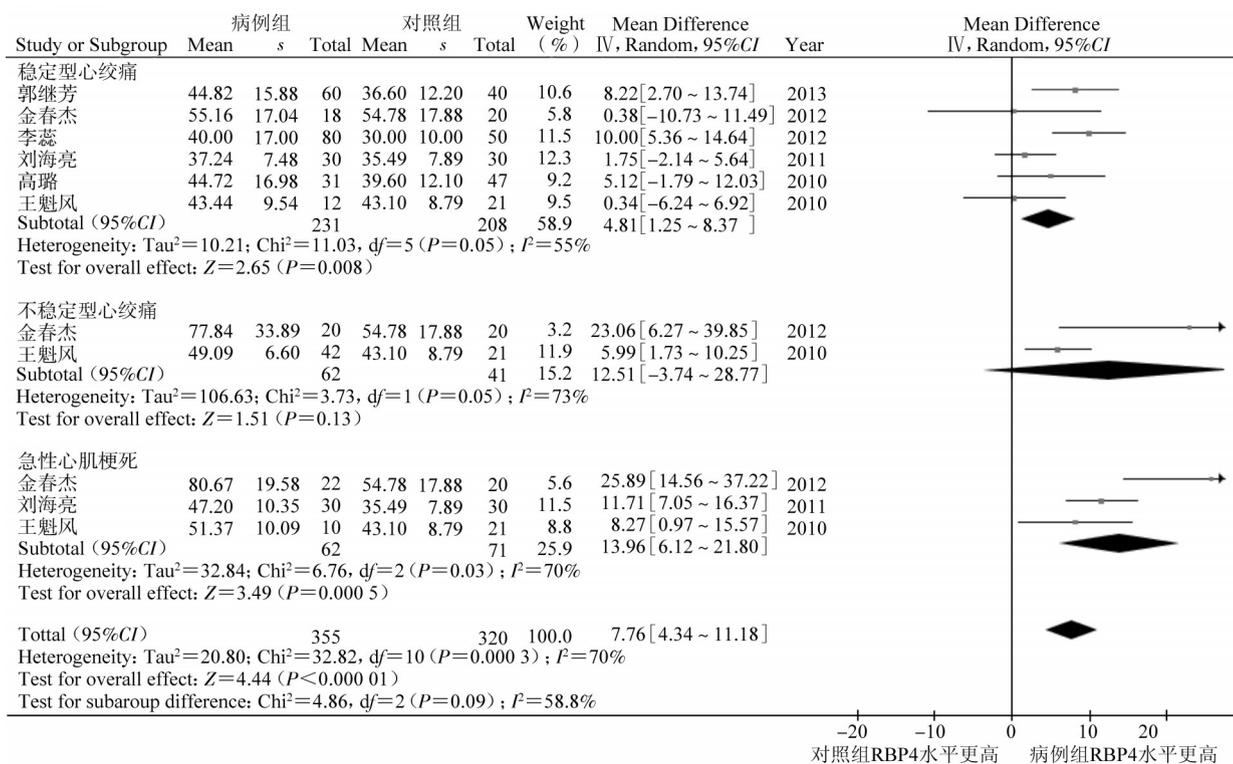


图2 RBP4水平与不同临床分型冠心病的关系

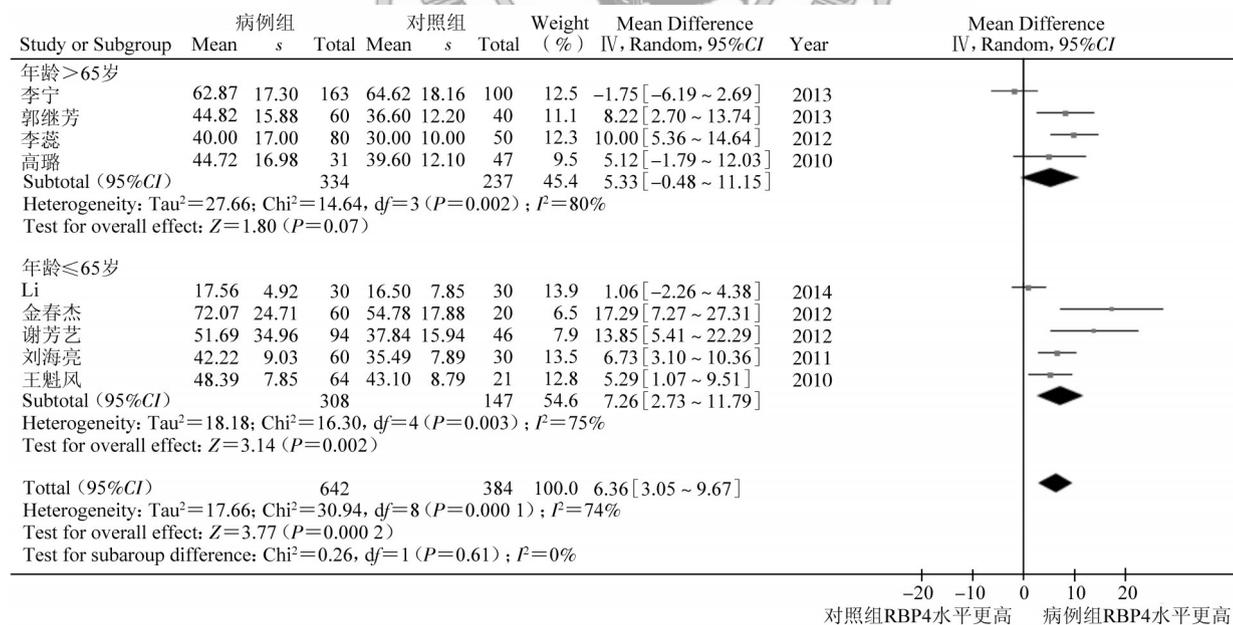


图3 在不同年龄组人群中RBP4水平与冠心病的关系

本研究结果显示,中国人群中血RBP4水平高者较低者可能更易患冠心病,而较高的血RBP4水平可能与稳定型心绞痛和急性心肌梗死的发生有关。本研究由于仅有2篇文献提供了不稳定型心绞痛的相关数据,且数据合并后的样本量仍然不大,尚不能认为较高水平的RBP4与不稳定型心绞痛的发生有关。按年龄进行亚组分析发现,在年龄≤65岁

的人群中可能存在RBP4水平与冠心病的关系,但在年龄>65岁的人群中,二者的关系并不明显。这可能是由于目前只有4篇相关文献选用平均年龄>65岁的人群作为研究对象,而其中1篇样本量较大者对合并后的结果影响较大;也可能是在年龄>65岁人群中确实不存在RBP4水平与冠心病的关系,还需更多以该年龄组人群为研究对象的大样本原始

研究加以证实。

本研究存在一定局限性。首先纳入的文献和研究对象偏少,尤其在对冠心病进行分型和在亚组分析中更加明显;其次纳入的病例对照研究属于观察性研究,病因推理能力相对较弱;此外本研究检索语言仅限中、英文,且纳入研究对象的病情、民族、年龄、性别和地域分布也存在一定差异,可能存在偏倚。

综上所述,中国人群中RBP4水平较高者可能更易患冠心病。但由于样本量的限制,下结论时仍需谨慎,本结论尚需更多大样本研究进一步证实。

### 参 考 文 献

- [1] Wang W, Zhu ML, Wang YJ, et al. Summary of the China cardiovascular disease report 2012[J]. Chin Circ J, 2013, 28(6): 408-412. (in Chinese)  
王文,朱曼璐,王拥军,等.《中国心血管病报告2012》概要[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(6): 408-412.
- [2] Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, et al. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease [J]. Hypertension, 2009, 53(4): 577-584.
- [3] Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, et al. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias[J]. Eur Heart J, 2003, 24(19): 1719-1726.
- [4] Goraliski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2007, 85(1): 113-132.
- [5] González-Juanatey JR, Paz FL, Eiras S, et al. Adipokines as novel cardiovascular disease markers. Pathological and clinical considerations[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62: Suppl 2: 9-16.
- [6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [7] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. BMC Med Res Methodol, 2005, 5: 13.
- [8] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [9] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [10] Liu Y, Wang D, Chen HG, et al. Circulating retinol binding protein 4 is associated with coronary lesion severity of patients with coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2015, 238(1): 45-51.
- [11] Li F, Xia K, Li C, et al. Retinol-binding protein 4 as a novel risk factor for cardiovascular disease in patients with coronary artery disease and hyperinsulinemia[J]. Am J Med Sci, 2014, 348(6): 474-479.
- [12] Guo JF, Kong FH. Relationship between retinol binding protein 4 and cardiovascular disease[J]. J Mudanjiang Med Univ, 2013, 34(2): 12-14. (in Chinese)  
郭继芳,孔繁和. 视黄醇结合蛋白4与冠心病的相关性探讨[J]. 牡丹江医学院学报, 2013, 34(2): 12-14.
- [13] Li N. The clinical significance of serum homocysteine, uric acid, retinol-binding protein 4 in coronary heart disease: a retrospective study [D]. Hangzhou: Zhejiang Medical University, 2013. (in Chinese)  
李宁. 冠心病患者血清同型半胱氨酸、尿酸、视黄醇结合蛋白4的临床意义[D]. 杭州: 浙江医科大学, 2013.
- [14] Xie FY, Chen Z, Ding Z, et al. Elevated plasma levels of retinol-binding protein-4 are associated coronary artery disease and one-year prognosis [J]. Mod Med J, 2012, 40(6): 651-654. (in Chinese)  
谢芳艺,陈忠,丁震,等. 人视黄醇结合蛋白4水平升高与冠心病及其预后相关[J]. 现代医学, 2012, 40(6): 651-654.
- [15] Jin CJ. Correlation research between homocysteine, retinol-binding protein 4, coronary artery lesion and coronary heart disease [D]. Changchun: Jilin Medical University, 2012. (in Chinese)  
金春杰. 同型半胱氨酸、视黄醇结合蛋白4与冠心病及冠脉病变程度的相关性研究[D]. 长春: 吉林医科大学, 2012.
- [16] Li R. Relationship between serum retinol-binding protein 4 and coronary artery disease [J]. Chin Remedies Clin, 2012, 12(2): 219-221. (in Chinese)  
李蕊. 血清视黄醇结合蛋白4与冠心病的关系探讨及相关因素分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 219-221.
- [17] Liu HL. Study the relationship between uriamicroalbuminc, retinol-binding protein 4 and coronary acute myocardial infraction [D]. Shihezi: Shihezi University, 2011. (in Chinese)  
刘海亮. UMA、RBP-4水平与冠心病急性心肌梗死的相关性研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2011.
- [18] Gao L, Chang ZW, Qin MZ, et al. Relationship between retinol-binding protein 4 and coronary heart disease [J]. J Med Forum, 2010, 31(15): 10-12. (in Chinese)  
高璐,常志文,秦明照,等. 视黄醇结合蛋白4与冠心病的关系[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(15): 10-12.
- [19] Wang KF. The relationship between RBP4 and hsCRP and the condition of coronary artery disease and characters of angiographic morphology of coronary arteries [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2010. (in Chinese)  
王魁凤. 视黄醇结合蛋白4、高敏C反应蛋白与冠心病及冠脉病变特征的关系[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [20] Quadro L, Blaner WS, Salchow DJ, et al. Impaired retinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein [J]. EMBO J, 1999, 18(17): 4633-4644.
- [21] 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.
- [22] Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(24): 5103-5115.
- [23] Frey RS, Ushio-Fukai M, Malik AB. NADPH oxidase-dependent signaling in endothelial cells: role in physiology and pathophysiology [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(4): 791-810.
- [24] Violi F, Basili S, Nigro C, et al. Role of NADPH oxidase in atherosclerosis [J]. Future Cardiol, 2009, 5(1): 83-92.
- [25] Lee DC, Lee JW, Im JA. Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents [J]. Metabolism, 2007, 56(3): 327-331.
- [26] Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T, et al. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke [J]. Stroke, 1996, 27(1): 37-43.
- [27] Hamdy O. Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2005, 3(2): 231-241.

(收稿日期: 2015-02-09)

(本文编辑: 张林东)