

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.02.024

脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与代谢性疾病 及动脉粥样硬化研究进展

隋少华 综述 白洁[△] 审校

(泰山医学院研究生部, 山东 泰安 271000; 聊城市人民医院, 山东 聊城 252000)

摘要 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白属于小分子量细胞内脂肪酸结合蛋白超家族成员之一。近年来研究表明脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白对能量代谢, 炎症反应起重要调节作用, 能够可逆性地结合饱和及不饱和长链脂肪酸, 促进脂肪酸的代谢和转运, 调控脂类生成及降解。同时发现与动脉粥样硬化关系密切。本文就脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的主要特性及其与代谢性疾病及动脉粥样硬化的关系研究进展作一简要综述。

关键词 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白; 脂类代谢; 代谢综合征; 动脉粥样硬化

中图分类号: R589.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2011)04-139-04

1 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的分布、结构及功能

脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty-acid binding protein, A-FABP, 又称脂肪细胞脂类结合蛋白 adipocyte lipid binding protein ALBP, FABP4, 422 蛋白, ap2 或 p15 蛋白)广泛存在于各种正常组织和细胞中^[1], 主要在脂肪细胞和巨噬细胞中表达, 为胞浆蛋白。A-FABP 分子量为 14588Da, 由 134 个氨基酸组成。其氨基酸序列 N 末端 1/3 的侧链在构象的形成和配体转移中具有重要作用。人 A-FABP 基因是定位于 8q21 的单拷贝基因, 含 4 个外显子和 3 个内含子, 包含 3 个顺向和 1 个倒置的 FSE1 元件(fat. specific elements)、1 个 FSE2 元件和 1 个甘油-3-磷酸脱氢酶基因。此外, A-FABP 基因上游调控元件中存在一个增强子, 该元件对不同分化的脂肪细胞中 A-FABP 的表达起着至关重要的作用。长链脂肪酸和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)对 A-FABP 基因的表达具有诱导作用, 过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisomal proliferator-Activated receptors, PPARs)是 A-FABP 基因表达的重要调节因子^[2]。A-FABP 在机体代谢、炎症及免疫等方面均具有调节作用。A-FABP 可逆性地结合饱和及不饱和长链脂肪酸, 促进脂肪酸的代谢和转运, 在脂肪细胞分化过程中

A-FABP 表达及活性显著增强, 能促进脂肪细胞的分化。巨噬细胞中 A-FABP 过表达能使三酰甘油和胆固醇沉积, 形成泡沫细胞, 促进 AS 的形成。

2 A-FABP 与脂类代谢

早在 1996 年将小鼠 A-FABP 基因敲除并予以高脂饮食喂养后, 与对照 A-FABP+/+ 鼠比较, 发现 A-FABP-/- 鼠的个体质量稍有增加, 血浆游离脂肪酸的浓度轻度升高, 而胆固醇和三酰甘油的水平却中度降低。结果提示 A-FABP 基因的缺失能防止机体血脂代谢紊乱的发生。将 A-FABP 转染至 L6 成肌细胞, 发现 A-FABP 不影响脂肪酸的摄取, 但降低了脂肪酸的氧化, 卵磷脂、脑磷脂合成却增多^[3]。Smith 等^[4]发现, A-FABP 基因敲除小鼠脂肪组织非酯化脂肪酸增多, 说明脂解增高。Fu 等^[5]通过慢病毒诱导巨噬细胞中 A-FABP 高表达, 发现胆固醇酰基转移酶 1(ACAT1)基因表达上调, 相反三磷酸腺苷结合转运体 A1(ABCA1)和 HSL 基因表达下调, 导致了胆固醇沉积和三酰甘油脂解降低, 与 Smith 等的发现一致。此外, A-FABP 可以调节脂肪和肌肉组织中脂肪酸的成分和利用率。近年来研究发现, A-FABP 与巨噬细胞的几个功能如胆固醇转运, 炎症反应和内质网应激密切相关^[6-7]。

3 A-FABP 与代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以中心性肥胖、胰岛素抵抗、高血压、高三酰甘油血症、

[△][通信作者]白洁, Email: baijiebnm@163.com

低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖耐量下降或2型糖尿病为主要临床表现的一个症候群。MS是多种代谢危险因素在个体内聚集的状态,它的主要临床结果是导致心血管病和2型糖尿病的发生^[8]。其主要病因有肥胖,遗传及环境因素和精神因素。病理生理基础是胰岛素抵抗(IR)。在代谢综合征小鼠模型中,发现A-FABP调节代谢综合征组分,包括胰岛素抵抗、三酰甘油代谢等^[9-10]。目前的研究认为A-FABP是代谢综合征的独立危险因素(OR 1.85, 95% CI 1.43 to 2.23)^[11]。Park SE等^[12]最新研究表明基础血清FABP4水平可以预测未来MS的发展,是独立的促炎性细胞因子。他们对一健康中心465名查体人员随访4年进行研究,研究最初有380人无MS,随访4年后其中63人出现MS,即血压、体重指数、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、肿瘤坏死因子、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoat-tractant protein-1, MCP-1)均明显高于正常人群。而这63人在研究之初测得的血清A-FABP值[11.55(10.00~14.31)]较未出现MS者[8.54(6.65~11.10)]($P < 0.001$)明显升高,这就提示A-FABP值升高可以预测未来MS的发生。校正年龄、性别后提示血清中A-FABP的水平与血压、体重指数、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、肿瘤坏死因子、空腹血糖、空腹胰岛素及IR呈正相关,与年龄和性别无明显相关,并且随着MS组分数目的增加A-FABP值也在升高。可见MS的严重程度与A-FABP浓度的升高有关。

有研究表明,敲除小鼠脂肪细胞中的A-FABP基因,能使机体巨噬细胞中的炎症因子表达降低,而敲除巨噬细胞中A-FABP,却使胰岛素信号和葡萄糖摄取增强,说明A-FABP在脂肪细胞和巨噬细胞中存在交互作用,尤其对脂肪组织中的炎症反应起重要作用,这种炎症反应能导致肥胖的发生^[13]。而肥胖病人可以出现急性心肌收缩功能减低,研究发现与血清A-FABP值升高有关^[14]。

Koh JH等^[15]报道NAFLD(non-alcoholic fatty liver disease非酒精性脂肪性肝病)患者血浆A-FABP显著升高,且与BMI(Body Mass Index体重指数)显著相关,提示A-FABP可能会成为肥胖相关脂肪性肝病的独立预测指标。

4 A-FABP与动脉粥样硬化

A-FABP升高与肥胖、血脂异常、糖代谢异常

均相关,而这些正是动脉粥样硬化(Atherosclerosis AS)的危险因素。动物及人的研究也证明了A-FABP与AS有密切关系。目前研究显示AS是血脂紊乱和炎症反应共同参与的慢性疾病。血浆中高胆固醇水平是AS形成的重要危险因素,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。LDL侵入动脉内膜,氧化成ox-LDL,巨噬细胞通过其表面的清道夫受体摄取ox-LDL后转变成巨噬源性泡沫细胞,动脉中膜的血管平滑肌细胞(SMC)迁入内膜,吞噬脂质形成肌源性泡沫细胞是动脉粥样硬化形成的启动环节,炎症反应也参与了AS的发生发展,是稳定斑块向不稳定斑块发展的重要启动机制。

4.1 A-FABP与鼠动脉粥样硬化

敲除小鼠A-FABP基因后发现在A-FABP-/-小鼠,TNF- α , IL-1b, MCP-1和IL-6在内的多种炎性细胞因子产生显著减少,提示A-FABP-/-巨噬细胞致炎症能力的下降。在不含脂质的情况下,A-FABP-/-鼠巨噬细胞胆固醇酯的水平比A-FABP+/+细胞低29%,含有Ac-LDL时A-FABP-/-细胞胆固醇酯的堆积较aP2+/+细胞对照低37%^[16]。

Makowski等对载脂蛋白E基因敲除小鼠作了研究,ApoE-/-鼠正常饮食下缺少A-FABP对动脉粥样硬化的影响。在这种实验条件下,雄性A-FABP-/-ApoE-/-鼠尽管有严重的高脂血症,其大动脉交叉处的硬化程度与对照A-FABP+/+ApoE-/-组比较少66%及整个动脉损害面积分析少于对照86%,而没有血清脂蛋白、糖或胰岛素水平的明显变化,提示A-FABP的表达与动脉粥样硬化相关,此作用与它在糖、脂质代谢方面的作用无关^[17]。

4.2 A-FABP与动脉粥样硬化的人体研究

已有的证据表明,A-FABP与小鼠的动脉粥样硬化等关系密切,但人的A-FABP与动脉粥样硬化之间的关系却知之甚少。近年来,许多学者开始关注A-FABP与人类代谢与炎症相关疾病的关系,而动脉粥样硬化作为炎症与代谢疾病的重要一员,与A-FABP的关系日益受到重视。Toru Miyoshi等^[18]利用血管内超声对冠状动脉粥样硬化斑块严重程度进行研究,并检测血液中A-FABP指标,结果发现A-FABP量与管腔狭窄程度呈正相关,监测血清A-FABP的水平可以评价冠状动脉粥样硬化程度。Rhee等^[19]研究发现血清A-

FABP 随着冠状动脉病变支数的增多而升高,在调整了年龄、性别、体质指数等混杂因素后,这种相关性依然存在,提示血清 A-FABP 升高为人类冠心病的独立危险因素。Yoo HJ 等^[20]选取没有心血管疾病或糖尿病的韩国男子作为研究对象,发现 A-FABP 水平是血管炎症反应的独立危险因素。

4.3 A-FABP 与动脉粥样硬化斑块稳定性之间的关系

随着研究的深入人们发现 A-FABP 与粥样斑块的稳定性有着明显的相关性。H E Agardh 等^[21]以 CEA(carotid endarterectomy 颈动脉内膜切除术)术后病人为研究对象,将病人根据术前斑块稳定性分为 3 组,研究人员把近 1 月内发生斑块不稳定(包括 TIA、一过性黑蒙,轻度中风发作)情况的作为一组,1 个月以前出现过上述情况的作为一组,无症状的作为一组,共分为 3 个研究组,运用 RT-PCR 技术分别检测三组病人斑块中 A-FABP 的 mRNA 含量,结果得出 1 个月内有症状的一组病人斑块中 mRNA 量是其他 2 组病人的 2 倍。这就提示 A-FABP 的量与斑块的不稳定性有关。Wouter Peeters 等^[22]也以 CEA 术后病人为研究对象,证实了动脉粥样硬化病变中 A-FABP 水平与斑块不稳定性有关,而且 A-FABP 升高会增加心血管事件的风险。同时也探索了 A-FABP 拮抗剂在治疗动脉粥样硬化疾病中潜在的药用价值。在动脉粥样硬化斑块动物模型中,应用 A-FABP 拮抗剂能够延缓斑块进展。

5 A-FABP 的临床研究

既然 A-FABP 与代谢综合征、动脉粥样硬化都有明显的关系,研究人员一直希望找到一种药物干预上述情况。细胞实验证明 BMS309403 能够降低巨噬细胞转化为泡沫细胞、减少胆固醇的积聚、增加胆固醇流出和抑制 MCP-1、IL-6 等多种炎症介质产物的活性结构部位,这就证明 A-FABP 的阻断物可能成为代谢综合征及动脉粥样硬化有效的治疗药物^[23];国内杜克炜等^[24]以兔子为研究对象发现阿托伐他汀能降低血脂异常兔血清及脂肪组织上清液 AFABP 水平,这可能是阿托伐他汀抗动脉粥样硬化的多效性机制之一。

6 研究展望

综上所述,研究已表明 A-FABP 影响机体脂类代谢、炎症反应、胰岛素敏感性,参与代谢综合征

及动脉粥样硬化的发展。相信随着研究的深入 A-FABP 抑制剂的研发将为这些疾病的治疗带来新的曙光,这种抑制剂可能以 A-FABP 作为靶点,抑制它的过表达或阻断某些信号转导通道从而抑制有害的免疫应答,防止机体血脂代谢紊乱。

参考文献:

- [1] Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins(FABPs): function, structure and polymorphism[J]. J Appl Genet, 2006, 47(1): 39-48.
- [2] Xu Y, Iyengar S, Roberts RL, et al. Peehl DM. Primary culture model of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity in prostate cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2003, 196(1): 131-43.
- [3] Prinsen CF, Veerkamp JH. Transfection of L6 myoblasts with adipocyte fatty acid-binding protein cDNA does not affect fatty acid uptake but disturbs lipid metabolism and fusion[J]. Biochem J, 1998, 329(Pt 2): 265-73.
- [4] Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, et al. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: regulation by fatty acids and phosphorylation [J]. J Biol Chem, 2007, 282(44): 32424-32.
- [5] Fu Y, Luo L, Luo N, et al. Lipid metabolism mediated by adipocyte lipid binding protein(ALBP/aP2) gene expression in human THP-1 macrophages[J]. Atherosclerosis, 2006, 188(1): 102-11.
- [6] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discovery, 2008, 7: 489-503.
- [7] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis[J]. Nat Med, 2009, 15: 1383-91.
- [8] Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management[J]. Circulation, 2004, 109(4): 551-6.
- [9] Makowski L, Boord JB, Maeda K, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis[J]. Nat Med, 2001, 7(6): 699-705.
- [10] Boord JB, Maeda K, Makowski L, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(10): 1686-91.
- [11] Roshanak Bagheri, MD, Atif N Qasim, et al. Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and 5 with the metabolic syndrome, inflammation and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus A[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(8): 1118-23.

- strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients[J]. *Histopathology*, 2010, 56(5): 581-588.
- [13] Shimomura T, Hiyama T, Tanaka S, et al. Synchronous and subsequent lesions of serrated adenomas and tubular adenomas of the colorectum[J]. *Pathobiology*, 2010, 77(5): 273-277.
- [14] Lee EJ, Park CK, Kim JM, et al. Deletion mutation of BRAF in a serrated adenoma from a patient with familial adenomatous polyposis[J]. *APMIS*, 2007, 115(8): 982-986.
- [15] Yantiss RK. Serrated colorectal polyps and the serrated neoplastic pathway: Emerging concepts in colorectal carcinogenesis[J]. *Current Diagnostic Pathology*, 2007, 13(6): 456-466.
- [16] Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signaling pathway and its APC partner in colon cancer development[J]. *Gut*, 2007, 56(3): 417-425.
- [17] 田华, 孙焜, 谢晓云, 等. PTEN 在大肠癌癌变过程中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18(6): 542-545.
- [18] O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(4): 947-968.
- [19] Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, et al. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(2): 295-304.
- [20] Kim SW, Cha JM, Cha JM, et al. A significant number of sessile serrated adenomas might not be accurately diagnosed in daily practice[J]. *Gut Liver*, 2010, 4(4): 498-502.
- [21] Fujita K, Hirahashi M, Yamamoto H, et al. Mucin core protein expression in serrated polyps of the large intestine[J]. *Virchows Arch*, 2010, 4: 443-449.
- (收稿日期 2011-03-01)
-
- (上接第 141 页)
- [12] Park SE, Rhee EJ, Lee WY, et al. The role of serum adipocyte fatty acid-binding protein on the development of metabolic syndrome is independent of pro-inflammatory cytokines[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 12(24): 1118-23.
- [13] Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2640-50.
- [14] Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease[J]. *Circ Res*, 2009, 105(4): 326-34.
- [15] Koh JH, Shin YG, Nam SM, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 147-52.
- [16] Layne MD, Patel A, Chen YH, et al. Role of macrophage-expressed adipocyte fatty acid-binding protein in the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *FASEB*, 2001, 15(14): 2733-2735.
- [17] Boord JB, Maeda K, Makowski L, et al. Combined Adipocyte-Macrophage Fatty Acid-Binding Protein Deficiency Improves Metabolism, Atherosclerosis, and Survival in Apolipoprotein E-Deficient Mice[J]. *Circulation*, 2004, 110: 1492-1498.
- [18] Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 164-9.
- [19] Rhee EJ, Lee WY, Park CY, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 165-172.
- [20] Yoo HJ, Kim S, Park MS, et al. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Is Associated Independently with Vascular Inflammation: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): E488-92.
- [21] HE Agardh, L Folkersen, J Ekstrand, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4? aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(2): 200-10.
- [22] Wouter Peeters, Dominique P. V. de Kleijn, Aryan Vink, et al. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events[J]. *European Heart Journal*, 2010, 11(8): 1-11.
- [23] Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2[J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 959-65.
- [24] 杜克伟, 吴洁, 谷祥任, 等. 阿托伐他汀对血脂异常血清和脂肪组织分泌脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2009, (05): 371-374.
- (收稿日期 2011-03-12)