

脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的研究进展

钟 敏 吴 洁[△]

(南华大学附属第一医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, AFABP / aP2) 作为脂肪酸结合蛋白(FABPS)超家族成员之一,广泛存在于各种正常的组织细胞中,参与脂肪酸贮存、运输与降解等过程。近年来,对脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的研究已成为热点,本文就其主要特征及其与各类疾病的关系作一简要综述。

关键词 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白;代谢综合征;动脉粥样硬化;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

中图分类号 R589,Q547 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)07-13979-03

Research on Adipocyte Fatty Acid Binding Protein

ZHONG Min, WU Jie[△]

(Department of Clinic, First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang Hunan 421001, China)

ABSTRACT: Adipocyte fatty acid binding proteins (AFABP), as one of the members of the fatty acid binding proteins family, is widely expressed in all normal tissues, involving in fatty acid storage, transport and degradation processes. In recent years, adipocyte fatty acid binding protein has become a hot spot. This paper is aiming at discussing the main characteristics and the relationship among various diseases.

Key words: Adipocyte fatty acid binding proteins; Metabolic syndrome; Atherosclerosis; Obstructive sleep apnea syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R589, Q547 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)07-13979-03

脂质和脂质信号通路在代谢和炎症反应的过程中具有重要作用,影响慢性代谢性疾病,包括2型糖尿病、脂肪肝和动脉粥样硬化的发病过程。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, AFABP / aP2)作为FABP超家族成员之一,在胰岛素敏感性、脂类代谢、糖类代谢调节中具有重要作用,也是整合能量和炎症反应的重要调节者,与多种疾病密切相关,本文就其研究进展作一简要综述。

1 AFABP 的结构、分布与功能

AFABP 最早在脂肪细胞及脂肪组织中发现,基因定位于人类8号染色体q21区域,由4个外显子和3个内含子组成,编码132个氨基酸,相对分子质量为14588D。其蛋白结构由N端的2个短 α 螺旋和紧接着的10个反向平行的 β 链组成几乎正交的 β 折叠桶,并以螺旋-卷曲-螺旋的结构域作为帽子覆盖顶部,形成一个配体结合口袋^[1],在构想形成和配体转移中具有重要作用。此外,还有糖皮质激素的正性调节区、增强子蛋白结合位点和异源二聚体c-fos/c-jun结合位点。在分化的脂肪细胞中,增强子序列对AFABP表达起关键作用,发挥调节基因转录的作用^[2]。并且AFABP在参与长链脂肪酸的代谢过程中,也起到了信号转导的作用。

一直以来,AFABP被认为主要分布于脂肪细胞及巨噬细胞中,是脂肪细胞分化晚期表达上调的重要蛋白之一,可以由脂肪细胞分泌到血液循环中,在血液循环中稳定存在^[3]。近来研

究发现,AFABP在内皮细胞中也有高表达,是内皮细胞生长因子(VEGF)的靶基因,并且在内皮细胞中调控细胞增殖^[4]。AFABP受过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)激动剂、胰岛素、脂肪酸和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)调节。作为一种膜周边蛋白,AFABP主要参与饱和及非饱和长链脂肪酸的代谢,并且AFABP在此过程中,也起到了信号转导的作用。当游离脂肪酸(FFA)以自由扩散或被动转运方式进入脂肪细胞或巨噬细胞细胞膜后,AFABP立即高亲和地结合FFA,保持了FFA的可溶性,并携带其穿梭于细胞膜、细胞器或其他蛋白之间,通过影响脂肪酸的摄取、运载、酯化和 β 氧化等环节,调节脂肪酸的氧化供能及磷脂、甘油三酯的代谢^[5]。此外,Smith等^[6]发现AFABP还可与激素敏感性脂肪酶(HSL)形成复合物,增强HSL的作用,促进脂肪细胞脂解作用。

2 A-FABP 与代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以糖代谢异常或胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血压、肥胖、脂代谢异常为主要表现的一组征候群。其发病机制尚未明确,认为其主要的病理生理基础为IR及肥胖。动物实验发现,敲除AFABP基因的肥胖小鼠,没有出现因饮食诱导的肥胖和遗传性肥胖相关的IR和高胰岛素血症^[7]。Furuhashi等^[8]通过动物和细胞实验均显示,使用一种口服有效的选择性的AFABP抑制剂-BMS309403,可增加葡萄糖代谢并加强增机体对胰岛素敏感性,对抗2型糖尿病,此研究结果可能为预防和治疗糖尿病提供新的途径。Yang等^[9]对高脂饮食诱导的肥胖小鼠,采用RNA干扰技术沉默AFABP基因,发现小鼠的体重及脂肪量增加但葡萄糖和脂代谢正常进行,提示AFABP表达减少也可改

作者简介:钟敏(1985-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:动脉粥样硬化的防治 0734-8279353 E-mail: YishanZM@163.com
[△]通讯作者:吴洁 E-mail: Wujie702@yahoo.com
(收稿日期:2010-10-23 接受日期:2010-11-18)

善高脂饮食所致的 IR 及血脂异常。近来,对 AFABP 与人类代谢疾病的关系研究也越来越多,Cabré 等^[10]通过对 188 名家族性遗传性混合型高脂血症(FCHL)患者检测其血清 AFABP 水平发现,与对照组相比,FCHL 中 AFABP 水平明显增高,提示脂质的含量与 AFABP 水平明显相关。Xu 等^[11]用串联质谱分析法分析的 229 例血清 AFABP 水平,结果发现 AFABP 水平与血压、血脂紊乱、空腹胰岛素、HOMA-IR(内平衡模式评估指数,用以评价胰岛素抵抗)正相关,由此提出血清 AFABP 水平有可能作为 MS 的生物学标志物。此外,Xu 等^[12]还对 495 名非糖尿病中国人进行 5 年追踪研究,测量血清中 AFABP 的浓度,发现高 AFABP 基线水平个体比低 AFABP 基线水平个体发生代谢综合征的风险增加,提示循环中 AFABP 水平升高可有效独立预测罹患代谢综合征的风险,并独立于肥胖及 IR。以上研究都只基于对成人的研究,那么,对小儿而言呢?Khalyfa^[13]等发现小儿肥胖与高 AFABP 水平密切相关,并且有可能增加致 IR、全身炎症反应及患心血管疾病的风险。

3 A-FABP 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(Atherosclerosis,As)是与多种危险因素包括高血压、糖尿病、吸烟及脂蛋白异常等有关的动脉慢性炎症性疾病,血浆中胆固醇升高、渗入内皮下,被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞是 As 重要的病理过程。早期 Perrella 等^[14]选取载脂蛋白 E 缺陷(ApoE^{-/-})小鼠为实验动物模型,通过原位杂交法在 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化病变中检测到高表达的 AFABP 信使 RNA,而在正常对照小鼠的动脉壁中却未检测到 AFABP,提示 AFABP 在动脉粥样硬化中起重要作用。之后的研究发现,巨噬细胞中 A-FABP 过表达能使三酰甘油和胆固醇沉积,促使巨噬细胞形成泡沫细胞,从而促进 AS 的形成^[15]。Makowski 等^[16]的进一步研究发现,在 ApoE^{-/-}小鼠,同时敲除 AFABP 基因能明显减少动脉粥样硬化的形成,且这种作用独立于胰岛素及血脂水平之外。Layne 等^[17]亦观察到类似现象,ApoE 及 AFABP 双敲除小鼠较单纯 ApoE^{-/-}小鼠能显著减少粥样斑块面积,并降低 MCP-1、TNF- α 等致粥样硬化的化学诱导物及炎症因子的表达,进一步证实了 AFABP 与小鼠动脉粥样硬化密切相关。而对人群中的研究结果也有类似的发现。Yeung 等^[18]研究发现,AFABP 水平与颈动脉内膜中层厚度呈正相关,在女性,AFABP 水平与颈动脉粥样硬化斑块正相关,但在男性中无此现象,可能是血清 AFABP 浓度在男性中低,以及其他因素的影响如吸烟等掩盖了 AFABP 在 AS 中的作用。Cabré 等^[19]研究发现,糖尿病患者血清 AFABP 水平升高可预测动脉粥样硬化发生,且该预测作用不受肥胖和胰岛素抵抗影响。大量的研究提示患者血清 AFABP 与动脉粥样硬化关系密切,而且最新的临床研究发现患者血清 AFABP 与冠心病及冠状动脉狭窄程度密切相关。Rhee 等^[20]研究 234 例冠心病患者血清 AFABP 水平发现,冠状动脉狭窄程度越高血清 AFABP 水平也越高,且 AFABP 水平受抗动脉粥样硬化药物影响。金静^[21]等的研究也发现,血清 AFABP 水平在冠状动脉三支病变中显著高于非冠心病组及单支病变组,提示血清 AFABP 可能与冠状动脉病变的严重程度相关。Lamounier-Zepter V^[22]等发现,在肥胖人群中,由脂肪

细胞分泌的 AFABP 参与了人类心肌细胞收缩功能紊乱的发展过程。

4 AFABP 与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指在夜间 7 h 的睡眠过程中,呼吸暂停及低通气反复发作为 30 次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI,即平均每小时睡眠中的呼吸暂停加上低通气次数) ≥ 5 次/h。众多的临床研究和流行病学的资料表明,OSAS 与代谢综合征及 IR 密切相关,为研究 AFABP 与 OSAS 的相关性,Lam 等^[23]选取了 124 名无高血压、糖尿病、高脂血症以及心血管疾病的男性行多导睡眠记录仪监测并行血清 AFABP 测定。将受试者根据呼吸暂停/低通气指数(AHI)分组,结果表明,血清 AFABP 水平与氧饱和度/最低血氧饱和度的持续时间及 HOMA-IR 均成显著正相关,这说明血清 AFABP 水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和胰岛素抵抗相关,在排除了肥胖的因素后,AFABP 的水平仍与 OSAS 的严重程度显著相关,且在重度阻塞性睡眠呼吸暂停时增高较明显。王凤娟^[24]等通过对国内 25 例 OSAS 患者及 15 例正常人血清 AFABP 的测定,发现校正年龄和 BMI 后,AFABP 的浓度在 OSAS 患者中明显高于正常组,且与 OSAS 的各观察指标(包括 AHI、氧减指数、呼吸暂停及低通气总时间、呼吸暂停总次数、最低血氧饱和度)呈明显的相关。以上均说明 AFABP 可能在阻塞性睡眠呼吸暂停与代谢功能障碍中起一定作用。

5 总结与展望

AFABP 在糖脂代谢、心血管疾病和动脉粥样硬化形成中都起重要作用。近来人们还发现 AFABP 与肾小球肾炎、脑梗死、妊娠及其并发症、膀胱癌等疾病的发病明显相关。然而,其具体作用机制、信号转导途径及与其他脂肪细胞因子的相互作用尚不清楚,有待进一步探讨。此外,随着冠心病已逐渐成为疾病死亡的主要原因,动脉粥样硬化作为冠心病的病理基础,AFABP 抑制剂在动物实验中治疗动脉粥样硬化的成功,为我们开发新的人的 AFABP 抑制剂治疗 AS 带来了曙光,但是,其毒副作用及如何逐步运用于临床有待我们进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Gillilan RE, Ayers SD, et al. Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. J Mol Biol, 2007, 372(5): 1246-60
- [2] Chmurzyńska A. et al. The multigene family of fatty acid binding protein (FABPs): Function, structure and polymorphism [J]. J Appl Genet, 2006, 47(1): 39-48
- [3] Amin X, Yu W, Jian Y X, et al. A dipocyte fatty acid binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Clinical Chemistry, 2006, 52: 405-413
- [4] Elmasri H, Karaaslan C, et al. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells [J]. FASEB J, 2009 Nov; 23(11): 3865-73
- [5] Chmurzyńska A. et al. The multigene family of fatty acid binding protein (FABPs): Function, structure and polymorphism [J]. J Appl Genet, 2006, 47(1): 39-48
- [6] Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, et al. Interaction of

- theadipocyte fatty acid-binding protein with the hormone -sensitivelipase: regulation by fatty acids and phosphorylation [J]. J Biol Chem, 2007,282(44): 32424-32432
- [7] Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2 [J]. Endocrinology, 2000, 141 (9): 3388-3396
- [8] Furuhashi M, Tuncman G, Gergü n CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty acid-binding protein aP2 [J]. Nature, 2007, 447 (7147): 959-965
- [9] Yang R, Castriota G, et al. RNAi-mediated germline knockdown of FABP4 increases body weight but does not improve the deranged nutrient metabolism of diet-induced obese mice. [J] Int J Obes (Lond), 2010 Jul 6
- [10] Cabré A, Lázaro I, et al. FABP4 plasma levels are increased in familial combined hyperlipidemia. [J] Lipid Res. 2010 May;51 (5): 1173-8
- [11] A. Xu, Y. Wang, J. Y. Xu, D. Stejskal, et al. Adipocyte fatty acid binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Clin Chem, 2006, 52 (3):405-13
- [12] A Xu, A W Tso, B M Cheung, et al. Circulating adipocyte fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5 year prospective study [J]. Circulation, 2007, 115 (12): 1537-43
- [13] Khalyfa A, Bhushan B, et al. Fatty-acid binding protein 4 gene variants and childhood obesity: potential implications for insulin sensitivity and CRP levels [J]. Lipids Health Dis, 2010 Feb 15;9:18
- [14] Perrella MA, Pellacani A, Layne MD, et al. Absence of adipocyte fatty acid binding protein prevents the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. FASEB J, 2001, 15 (10): 1774-776
- [15] Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, et al. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor and IB kinase activities [J]. J Biol Chem, 2005, 280(13): 12888-12895
- [16] 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
- [17] 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 J, 2001, 15 (14): 2733-735
- [18] Yeung DC, Xu A, Cheung CW, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (8): 1796-1802
- [19] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes [J]. J Lipid Res, 2008, 49(8):1746-1751
- [20] 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
- [21] 金静, 彭道泉等. 血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与冠心病及其危险因素的相关性 Association of Serum Adipocyte Fatty Acid Binding Proteins with Coronary Artery Disease and Its Risk Factors [J] 中国动脉硬化杂志. 2009, 17(10):851-54
- [22] Lamounier-Zepter V, Look C, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease [J]. Circ Res, 2009, 14;105(4):326-34
- [23] Lam D C, Xu A, Lam K S, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein level is elevated in severe OSA and correlates with insulin resistance [J]. Eur Respir J, 2009, 33: 346-351
- [24] 王凤娟, 范献良等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清脂肪细胞脂肪酸结合蛋白水平的检测及分析 Determination and analysis of adipocyte fatty acid binding protein in serum of patients with obstructive sleep apnea syndrome. [J] 山东大学, 2010 5