

·综述·

肝型脂肪酸结合蛋白与相关疾病的研究

王可欣¹, 马心迪², 刘 剑¹, 许星柱², 徐敬芳³, 陈 炜¹, 苏素文⁴

(1.河北医科大学第二医院药学部, 河北 石家庄 050000;

2.河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011;

3.石家庄市第三医院药剂科, 河北 石家庄 050000;

4.河北医科大学药理学教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要:肝型脂肪酸结合蛋白(FABP1)属于脂肪酸结合蛋白(FABPs)家族的成员之一,是肝脏中唯一表达可结合长链脂肪酸的胞质蛋白,在脂肪酸的吸收、转运等过程中发挥重要作用。近年研究表明 FABP1 表达异常与脂代谢异常相关疾病密切相关,同时其表达异常与肾脏疾病、药物性肝损伤及恶性肿瘤等亦有一定的关系。本文主要对 FABP1 的结构、功能及其和肝脏疾病、肾脏疾病、糖尿病及肿瘤的关系进行综述,旨在为临床相关疾病的防治提供新的治疗靶点和治疗策略。

关键词:肝型脂肪酸结合蛋白;肝损伤;恶性肿瘤;肾脏疾病;糖尿病

中图分类号:Q591.5

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.10.007

文章编号:1006-1959(2020)10-0023-04

Study on Liver-type Fatty Acid Binding Proteins and Related Diseases

WANG Ke-xin¹, MA Xin-di², LIU Jian¹, XU Xing-zhu², XU Jing-fang³, CHEN Wei¹, SU Su-wen⁴

(1.Department of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;

2.The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China;

3.Department of Pharmacy, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;

4.Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China)

Abstract: Liver-type fatty acid binding protein (FABP1) is a member of the family of fatty acid binding proteins (FABPs), it is the only cytoplasmic protein in the liver that can bind long-chain fatty acids and plays an important role in fatty acid absorption and transport. Recent studies have shown that abnormal expression of FABP1 is closely related to diseases related to abnormal lipid metabolism, and that abnormal expression is also related to kidney disease, drug-induced liver injury and malignant tumors. This article mainly reviews the structure and function of FABP1 and its relationship with liver disease, kidney disease, diabetes and tumor, and aims to provide new therapeutic targets and treatment strategies for the prevention and treatment of clinically related diseases.

Key words: Liver-type fatty acid binding proteins; Liver injury; Malignant tumor; Kidney disease; Diabetes

脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding proteins, FABPs)是多基因家族编码的一类相对低分子量(14~15 kD 左右)的胞浆蛋白,含 125~134 个氨基酸,可作为脂肪分子伴侣参与细胞内脂肪酸分子转运及其他信号传导过程^[1,2]。目前已发现至少 9 种 FABPs,根据它们的主要结构和首次被分离出来所在的组织分类,可分为肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP, FABP1)、小肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP, FABP2)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP, HAPB3)、脂肪型脂肪酸结合蛋白(A-FABP, HAPB4)、上皮型脂肪酸结合蛋白(E-FABP, HAPB5)、回肠型脂肪酸结合蛋白(I1-FABP, HAPB6)、脑型脂肪酸结合蛋白(B-FABP, HAPB7)、髓磷脂型脂肪酸结合蛋白(My-FABP, HAPB8)和睾丸型脂肪酸结合蛋白(T-FABP, HAPB9)^[3]。FABPs 参与细胞内脂质代谢,如脂肪酸

的摄取、转运、氧化、脂质合成、储存及代谢等过程,并在核受体调控中发挥重要作用,其中肝型脂肪酸结合蛋白(FABP1)是最早克隆并纯化的 FABP 家族成员,近年来研究表明 FABP1 表达异常与脂代谢异常相关疾病,如脂肪肝、高脂血症及 2 型糖尿病等密切相关,同时其表达异常与肾脏疾病、药物性肝损伤及恶性肿瘤等亦有一定的关系。本文就 FABP1 的结构特性、生物学特性及其在肝脏疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤和糖尿病中作用的研究进展作一综述。

1 FABP1 的结构特性

FABP1 最早在肝脏中发现,随后发现其在胃、小肠、胰腺及肾脏等组织细胞中均有表达,只是表达量有所不同^[4]。FABP1 在肝脏中表达丰富,约占人类肝胞质蛋白(700~1000 $\mu\text{mol/L}$)的 7%~10%,在胃、肾脏、小肠及胰腺中也有少量表达。FABP1 编码基因定位于 2 号染色体上,共编码 127 个氨基酸^[5]。与其它脂肪酸结合蛋白(FABPs)家族成员一样, FABP1 N 端也有典型的 β 折叠结构和 2 个短的 α 螺旋;与其它 FABPs 不同的是, FABP1 的结合腔更大,可以容纳两个亲脂配体,具有广泛的配体亲和力、特异性和功能多样性^[6]。

基金项目:1.国家自然科学基金(编号:81773828);2.河北省自然科学基金(编号:H2018206297、C2011206145)

作者简介:王可欣(1992.10-),女,河北行唐县人,硕士研究生,初级药师,主要从事药品调剂和药理学研究

通讯作者:苏素文(1971.3-),女,河北石家庄人,博士,教授,博士生导师,主要从事药理学研究

2 FABP1 的生物学特性

2.1 配体结合特性 FABP1 可以结合长链脂酰辅酶 A、类固醇激素(睾酮、雌二醇)、脂肪醇(二十醇、松香油)、视黄酸及维生素等多种物质,参与调节代谢、免疫、炎症、能量稳态等一系列生理过程。FABP1 也能结合并转运脂肪酸到细胞内线粒体或过氧化物酶体等细胞器,通过 β 氧化代谢提供能量,这一过程在脂肪酸平衡中可能起到重要的作用。Galassi VV 等^[7]采用傅立叶变换红外光谱的方法研究 FABP1 和脂质膜的相互作用,结果表明 FABP1 在与膜结合过程中,膜能够诱导脂肪酸结合蛋白构象变化并降低 β -链比例,增加 α -螺旋二级结构,实现其转运功能。此外,FABP1 能结合脂肪酸过氧化产物并将其排泄到尿中,不仅能减少脂肪酸过氧化产物,而且能抑制炎症因子的产生,也可以减轻双氧水、缺氧等导致的氧化应激损伤^[8]。因此,FABP1 可能是一种具有抗氧化应激作用的内源性保护剂。

2.2 参与脂稳态调节功能 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)是核激素受体,可调节肝细胞内的脂稳态,是脂肪酸调节和调血脂类药物(他汀和贝特类)的重要靶点。有研究报道^[9],FABP1 与 PPAR α 结合,激活 PPAR α ,启动靶基因的转录,活化的 PPAR α 也可正反馈调节 FABP1,使 FABP1 表达量增加,且 PPAR α 的激活和细胞内 FABP1 浓度呈正相关。因此,FABP1 可通过直接和间接作用参与脂肪酸代谢,实现脂稳态调节功能。

2.3 参与大麻素系统调节功能 研究发现^[9],FABP1 参与了内源性大麻素系统的调节。X 射线晶体学、分子建模和体外结合等方法证明 FABP1 在其配体结合腔中容纳一个 Δ^9 -四氢大麻酚分子。Elmes MW 等^[10]研究显示,FABP1 敲除小鼠的原代肝细胞中 Δ^9 -四氢大麻酚生物转化减少。总之,以上研究表明 FABP1 是肝 Δ^9 -四氢大麻酚转运和失活的关键介质。

3 FABP1 与疾病的关系

3.1 肝脏疾病 药物性肝损伤(drug-induced liver injury,DILI)引起药物不良反应和药物停产或药物撤市的主要原因^[11,12]。Meunier L 等^[13]采用亲和蛋白质组学技术筛选药物性肝损伤的生物标记候选物结果发现,FABP1 水平升高较谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)更早,考虑原因主要是因 FABP1 分子量较小,更易从破损的肝细胞中逸出,且 FABP1 具有较好的组织分布特异性^[14],因此与 ALT 相比,FABP1 可能是药物性肝损伤早期的生物标志物。

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)是一种无酒精过量摄入且无明确肝脏

损伤因素而出现的肝脏内脂肪堆积的疾病,其病理特征表现为肝细胞脂肪变性及脂质沉积。Belcher JM 等^[15]对大鼠非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)模型的肝组织进行组织病理学检查,结果发现其改变主要为肝细胞脂肪变性、肝脏脂肪浸润,且 FABP1 表达量明显升高。Mukai T 等^[16]采用基因沉默技术下调小鼠肝脏 FABP1 表达的研究发现,FABP1 的表达下调可减轻 NAFLD 小鼠模型的肝脏重量和肝甘油三酯(triglyceride,TG)的积累,降低肝脏炎症和氧化应激标志物的表达以及脂质过氧化标志物硫代巴比妥酸反应性物质在肝脏中的含量。Pi H 等^[17]研究表明,长期运动可以改善 NAFLD 的脂质平衡,其具体机制与降低 FABP1 表达,调节溶酶体功能,增强自噬清除,从而改善肝脏脂质变性有关。因此,FABP1 在 NASH 的发展进程及脂质代谢紊乱中起着重要的作用;同时,也表明下调肝脏 FABP1 的表达可能是一种有效治疗 NAFLD 的方法。但张英^[18]在四氯化碳致大鼠肝纤维化模型中发现,肝纤维化模型中 FABP1 表达明显减少,因此 FABP1 在肝脏疾病中的作用有待进一步研究。

3.2 恶性肿瘤 FABP1 在各种恶性肿瘤组织中均有较高的表达,如肝癌、胃癌、结肠癌及肺癌等。由于恶性肿瘤组织需要大量营养,故需要大量脂肪酸转运蛋白从外周血中转运脂肪酸进入恶性肿瘤组织以供其生长发育,这种现象提示 FABP1 具有明确的脂肪酸转运功能^[19],故切断这一条肿瘤营养供应渠道,可能抑制肿瘤组织的生长,起到抗肿瘤作用。

FABP1 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)组织中高度表达,并且该表达与血管内皮生长因子(VEGF-A)的表达呈正相关。此外,在异种移植小鼠模型中 FABP1 显著促进肿瘤生长和转移,研究发现^[20],FABP1 与膜上的 VEGFR2 结合并随后激活 Akt/mTOR/P70S6K/4EBP1 和 Src/FAK/cdc42 途径,导致 VEGF-A 上调,伴随着癌细胞血管的生成和迁移。因此,FABP1 可能是 HCC 化疗的潜在靶标。在胰腺癌组织中,FABP1 同样呈现明显高表达,尤其是合并糖尿病的胰腺癌患者的肿瘤组织中,FABP1 表达量更高,这可能与 FABP1 参与胰岛素抵抗的发生及可以促进脂肪酸转运有关^[21]。在胃肠道肿瘤的研究中发现,FABP1 基因敲除鼠肠道内 TG 和胆固醇水平增加,腺瘤数量和总面积显著减少,提示 FABP1 可能为肠道肿瘤的重要修饰因子,促进肿瘤增殖^[22]。定量蛋白质组学分析表明,脂肪酸代谢所需的 FABP1 和脂肪酸合成酶的在胃组织的共表达可能是早期胃癌诊断的生物标志物^[23]。在结直肠癌的研究中发现,结直肠癌患者肠道上皮 FABP1 表达量随分化程度降低而有所下降,甚至有学者认为其可作为一

项与结直肠癌分化程度相关的敏感性指标^[24]。因此,临床上可将 FABP1 作为一个免疫组化指标对恶性肿瘤组织与正常组织或良性组织进行鉴别,同时也可作为对恶性肿瘤组织分化程度判定的指标之一。

3.3 肾脏疾病 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)可导致肾代偿功能的恶化,增加肾衰的发生。肌酸激酶是诊断 AKI 常用的参考指标,然而常因其非特异性和灵敏度低而受限^[25]。有研究发现^[25,26], FABP1 是位于肾脏近曲小管上皮胞浆的小分子蛋白质,参与线粒体脂肪酸的转运并保护细胞免收氧化应激性损伤。缺血和氧化应激性损伤均可导致 FABP1 水平升高,监测 FABP1 水平可以预测各种肾脏疾病的发生和严重程度,因此 FABP1 蛋白可能是一种有前景的肾脏生物标志物。

尿中 FABP1 是一种新兴的 AKI 生物标志物,已被发现对几种急性肾病的早期检测和预后有效^[27]。在肾脏氧化应激损伤过程中,大量的活性氧致脂质过氧化产物增加,在尚未引起肾脏形态学明显改变的前期下,尿中 FABP1 的分泌明显增加,其和脂肪酸氧化产物具有高亲和力,在其 β -折叠结构的口袋中可结合过量的不饱和脂肪酸和脂质过氧化产物,并将这些物质转移到管状内腔中来阻断该过程,由此防止肾损伤,并与细胞毒性脂质一起从近端小管排泄到尿中,是一种有效的内源性抗氧化剂^[28]。研究发现^[29],肾囊肿患儿血清 FABP1 与舒张压标准偏差评分呈显著负相关,血清和尿液中高浓度的 FABP1 显示肾囊肿患儿肾实质损伤。在肾脏移植中, FABP1 可作为一种与移植肾存活和功能恢复相关的指标,其表达量与功能恢复时间成正比^[30]。在对肝移植患者血清 FABP1 的研究中同样发现血清 FABP1 与排斥反应程度成正比^[31],这可能与移植后缺血再灌注对肝、肾等实质性的细胞损伤有关。因此,推测 FABP1 是肾脏缺血再灌注损伤的一种新型的生物标志物。

3.4 糖尿病 糖尿病是一种常见的内分泌功能紊乱性疾病,分为 1 型及 2 型,表现为血糖高、尿糖升高、口渴、消瘦等,多数患者伴有脂代谢紊乱。2 型糖尿病主要是由于代谢紊乱等因素诱发,患者存在不同程度的胰岛素抵抗。儿童 1 型糖尿病患者,其心血管并发症和糖尿病肾病是平行发生的。Panduru NM^[31]研究报道,儿童 1 型糖尿病患者尿中 FABP1 水平可预测早期肾脏损害的发生,进而可预测中风和早死的发生率。Suh JS 等^[32]研究发现,儿童 1 型糖尿病患者尿中 FABP1 水平在尿蛋白正常的肾损伤早期就已经出现升高,是糖尿病肾病发病早期的尿标志物。Yang X 等^[33]研究发现,2 型糖尿病患者尿中 FABP1 水平也可预测糖尿病肾病发生和发展。因此, FABP1

水平可反映糖尿病肾病的病程进展,对糖尿病肾病的早期诊断和预后判断意义重大。

4 总结

FABP1 是一种脂代谢调节相关蛋白,与临床许多疾病,特别是脂代谢紊乱相关性疾病的发生密切相关,测定其在血清和尿液中的含量对临床许多疾病的诊断和预后都有一定的预测价值。FABP1 水平在肿瘤组织的表达情况可作为判断肿瘤良恶性及肿瘤恶性程度的新型标志物,同时检测尿中 FABP1 的含量可用于判断糖尿病肾病或其他原因所致肾损伤发生和严重程度的指标。然而, FABP1 参与多种疾病发生发展的机制尚不清楚,有待进一步研究。开发可调节 FABP1 表达的药物临床应用前景比较广阔,相信在未来通过对 FABP1 的进一步研究可以发现其更大的临床应用价值。

参考文献:

- [1]王慧,郑立,文逸凡,等.动物 FABP 基因家族研究进展及育种应用探讨 [J]. 基因组学与应用生物学,2018,37 (12):5275-5280.
- [2]林茂上.卵形鲳鲹仔、稚鱼脂肪酸结合蛋白克隆与表达的研究[D].大连海洋大学,2018.
- [3]盘道兴,王振,杨茂林,等.江口萝卜猪 FABPs 主要家族基因 SNPs 筛选及生物信息学分析 [J]. 基因组学与应用生物学,2015,34(1):47-52.
- [4]黄荣东.FABP1 基因启动子多态性与血脂的关联及功能研究[D].福建医科大学,2016.
- [5]吴云丽.乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)对人 FABP1 和 NQO1 基因调控及机制研究[D].福建医科大学,2012.
- [6]Schroeder F,McIntosh AL,Martin GG,et al.Fatty Acid Binding Protein-1 (FABP1)and the Human FABP1 T94A Variant: Roles in the Endocannabinoid System and Dyslipidemias [J]. Lipids,2016,51(6):655-676.
- [7]Galassi VV,Villarreal MA,Montich GG.Relevance of the protein macrodipole in the membrane-binding process.Interactions of fatty-acid binding proteins with cationic lipid membranes[J].PLoS One,2018,13(3):e0194154.
- [8]姜华,高建鹏,胡阳,等.肝性脂肪酸结合蛋白基因单核苷酸多态性表达与 NAFLD 的相关性 [J]. 实用医学杂志,2020(1):84-88.
- [9]Martin GG,Seeger DR,McIntosh AL,et al.Sterol Carrier Protein-2/Sterol Carrier Protein-x/Fatty Acid Binding Protein-1 Ablation Impacts Response of Brain Endocannabinoid to High-Fat Diet[J].Lipids,2019,54(10):583-601.
- [10]Elmes MW,Prentis LE,McGoldrick LL,et al.FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of 9-THC [J].Scientific Reports,2019,9(1):7588.
- [11]Li WW,Huang D,Shen PC,et al.Effects of Gubentongluo Formula on Oxidative Stress Reflected by Expressions of PPAR α and FABP1 in Mice with IgA Nephropathy [J].Journal of Sichuan University (Medical Science Edition),2017,48 (2):210-

215.

[12]Church RJ,Kullak-Ublick GA,Aubrecht J,et al.Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury:An international collaborative effort [J].Hepatology, 2019,69(2):760-773.

[13]Meunier L,Larrey D.Drug-Induced Liver Injury:Biomarkers, Requirements,Candidates,and Validation [J].Front Pharmacol, 2019(10):1482.

[14]Mikus M,Drobin K,Gry M,et al.Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1 in association with human drug-induced liver injury[J].Liver Int,2017,37(1):132-140.

[15]Belcher JM,Garcia-Tsao G,Sanyal AJ,et al.Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis [J].Clin J Am Soc Nephrol,2014,9(11):1857-1867.

[16]Mukai T,Egawa M,Takeuchi T,et al.Silencing of FABP1 ameliorates hepatic steatosis,inflammation,and oxidative stress in mice with nonalcoholic fatty liver disease [J].FEBS Open Bio, 2017,7(7):1009-1016.

[17]Pi H,Liu M,Xi Y,et al.Long-term exercise prevents hepatic steatosis:a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery[J].FASEB J,2019,33(11):11870-11883.

[18]张英.CBR1 和 FABP1 在联苯双酯抗大鼠肝纤维化中的作用[D].河北医科大学,2015.

[19]钟承千.脂肪型脂肪酸结合蛋白在肝细胞癌发生发展中的功能和机制研究[D].福建医科大学,2017.

[20]Ku CY,Liu YH,Lin HY,et al.Liver fatty acid-binding protein(FABP1)promotes cellular angiogenesis and migration in hepatocellular carcinoma [J].Oncotarget,2016,7 (14):18229-18246.

[21]Sharaf RN,Butte AJ,Montgomery KD,et al.Computational prediction and experimental validation associating FABP-1 and pancreatic adenocarcinoma with diabetes[J].BMC Gastroenterology,2011(11):5.

[22]Dharmarajan S,Newberry EP,Montenegro G,et al.Liver fatty acid-binding protein(L-Fabp)modifies intestinal fatty acid composition and adenoma formation in ApcMin/+ mice [J].Cancer Prev Res(Phila),2013,6(10):1026-1037.

[23]Jiang Z,Shen H,Tang B,et al.Quantitative proteomic analysis reveals that proteins required for fatty acid metabolism may serve as diagnostic markers for gastric cancer [J].Clin Chim Acta,2017 (464):148-154.

[24]Wood SM,Gill AJ,Brodsky AS,et al.Fatty acid-binding pro-

tein 1 is preferentially lost in microsatellite instable colorectal carcinomas and is immune modulated via the interferon γ pathway[J].Mod Pathol,2017,30(1):123-133.

[25]Parr SK,Clark AJ,Bian A,et al.Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury[J].Kidney Int,2015,87(3):640-648.

[26]Lewandowska L,Malyszko J,Joanna Matuszkiewicz-Rowińska J.Urinary and Serum Biomarkers for Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation[J].Ann Transplant,2019(24):291-297.

[27]祁洁,王钊华,董自杰,等.尿 KIM-1、L-FABP、NGAL 检测对早期 AKI 患儿的诊断价值探讨 [J].临床和实验医学杂志, 2019,18(22):2438-2441.

[28]Katayama M,Miyazaki T,Ohata K,et al.Temporal changes in urinary excretion of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)in acute kidney injury model of domestic cats:a preliminary study[J].J Vet Med Sci,2019,81(12):1868-1872.

[29]Watanabe S,Ichikawa D,Sugaya T,et al.Urinary Level of Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Reflects the Degree of Tubulointerstitial Damage in Polycystic Kidney Disease[J].Kidney Blood Press Res,2018,43(6):1716-1729.

[30]Plesiński K,Adamczyk P,Swietochowska E,et al.Evaluation of liver-type fatty acid binding protein(L-FABP)and interleukin 6 in children with renal cysts [J].Adv Clin Exp Med,2019,28(12): 1675-1682.

[31]Panduru NM,Forsblom C,Saraheimo M,et al.Urinary liver-type fatty acid binding protein is an independent predictor of stroke and mortality in individuals with type 1 diabetes[J].Diabetologia,2017,60(9):1782-1790.

[32]Suh JS,Kim SH,Cho KS,et al.Urinary markers in the early stage of nephropathy in patients with childhood-onset type 1 diabetes[J].Pediatr Nephrol,2016,31(4):623-631.

[33]Yang X,Zhang B,Lu X,et al.Effects of Tangshen Formula on urinary and plasma liver-type fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetic kidney disease:post-hoc findings from a multi-center,randomized,double-blind,placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of Tangshen Formula in patients with type 2 diabetic kidney disease [J].BMC Complementary and Alternative Medicine,2016(16):246.

收稿日期:2019-12-26;修回日期:2020-02-01

编辑/杜帆