

脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与动脉粥样硬化的研究进展

金 静 综述, 彭道泉 审校

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 动脉粥样硬化; 冠心病; 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白

[摘 要] 动脉粥样硬化与代谢和炎症反应异常密切相关。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白作为脂肪酸结合蛋白家族中的一员, 与动脉粥样硬化、代谢综合征等代谢相关疾病关系密切, 成为近来研究的热点。本文就脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的主要特性及其与动脉粥样硬化的关系研究进展作一简要综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

冠心病被认为是目前发达国家和部分发展中国家疾病死亡的主要原因, 而动脉粥样硬化是导致冠心病的病理基础。大量证据表明代谢和炎症反应异常与动脉粥样硬化的发生发展关系密切, 而脂质和脂质信号通路在整合代谢和炎症反应过程中具有重要作用, 继而影响动脉粥样硬化的发病过程^[1]。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 (adipocyte fatty acid binding proteins AFABP) 亦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, 作为脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein FABP) 家族中的一员, 在动脉粥样硬化等代谢和炎症相关疾病中的作用越来越引起人们的重视。本文简述了 AFABP 的生物学特性和功能, 并就其与小鼠和人类动脉粥样硬化的关系研究进展及其致动脉粥样硬化机制作一综述。

1 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的结构、基因表达及调控

FABP 是一组同源低分子量的细胞内蛋白质, 分子量为 14~15 kDa, 含 125~134 个氨基酸。按其最先发现或分离的组织来源而命名, 包括肝型 (L-FABP)、小肠型 (IFABP)、心型 (HFABP)、脂肪细胞型 (AFABP)、表皮细胞型 (EFABP)、回肠型 (ILFABP)、脑型 (BFABP)、髓磷脂型 (MFABP) 和睾丸型 (TFABP)^[2] 等多种类型, 具有组织特异性, 占细胞内可溶性蛋白总量的 3%~8%, 在同一细胞中可分布多种 FABP。AFABP 最早在脂肪组织中被发现, 目前已知不同种属间 AFABP 氨基酸序列的同源性大于 73%。人类 AFABP 基因是定位于 8q21.13 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 个反向的 FSE1 元件、1 个 FSE2 元件和 1 个甘油-3-磷酸脱氢酶基因。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, 这一区域可被过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 和视黄醛类受体激活, 各种亲脂类复合物与上述受体结合, 发挥调节基因转录的作用^[2]。

2 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的分布、分泌调节及功能

AFABP 主要表达于脂肪细胞和巨噬细胞上, 在膀胱、呼吸道上皮、睫状神经节、阑尾、皮肤、胎儿甲状腺、胎盘等各种正常组织和细胞中亦有分布^[3-5]。AFABP 主要被 PPAR γ 激动剂、胰岛素、脂肪酸和氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 所调节。巨噬细胞中的 AFABP 还能在 Toll 样受体的介导下表达增加, 而他汀类药物则抑制 AFABP 的表达。

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。其分子中心有高亲和力的结合位点, 与长链脂肪酸以非共价键结合, 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^[2]。由于长链脂肪酸和其代谢产物在信号传递通路中可起到一级或二级信号的作用, 因而 AFABP 可能以非酯化脂肪酸为配体, 在转移脂肪酸的同时, 起到信号转导的作用。AFABP 还可能通过蛋白与蛋白直接作用调节激素敏感性脂肪酶 (HSL) 活性。由此可见, AFABP 通过调节信号传导和酶的活性两个方面参与一系列复杂的反应。另外, AFABP 还能与维甲酸和花生酸类物质结合, 参与其转运。

3 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与鼠动脉粥样硬化

早期关于 AFABP 的研究多是基于动物 (特别是基因敲除小鼠) 的。起初的实验表明, AFABP 与小鼠糖脂代谢、胰岛素抵抗等关系密切, 上述异常又与动脉粥样硬化的形成密切相关, 因而 AFABP 与动脉粥样硬化的关系备受关注。

3.1 动脉粥样硬化病变中脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白表达增加

AFABP 曾一度被认为专属的由成熟脂肪细胞分泌, 而

[收稿日期] 2008-12-05 [修回日期] 2009-04-03

[作者简介] 金静, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科与动脉粥样硬化。Email为 kinking06@sohu.com。通讯作者彭道泉, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管内科与动脉粥样硬化, Email为 pengdq@hotmail.com。

后来有研究发现,巨噬细胞中亦能检测到 AFABP,并且在动脉粥样病变中发现有大量的 AFABP。Perrella等^[6]选取载脂蛋白 E 缺陷 (ApoE -/-) 小鼠为实验动物模型,该基因缺陷小鼠极易形成高胆固醇血症及自发的动脉粥样硬化。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。此外,Perrella 等还通过特异的免疫染色证明斑块中的 AFABP 主要由巨噬细胞表达,并在体外分离培养小鼠及人的巨噬细胞,发现 AFABP 在 ox-LDL 的诱导下表达增加。而巨噬细胞摄取 ox-LDL 转化为泡沫细胞是动脉粥样硬化形成的起始阶段,推测 AFABP 可能参与巨噬源性泡沫细胞的形成,在动脉粥样硬化的发生中起重要作用,然而在当时,其具体机制并未阐明。

3.2 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白基因敲除鼠动脉粥样硬化改变

为探讨 AFABP 与动脉粥样硬化等代谢相关疾病的发病机制,研究者们对 AFABP 基因敲除 (Ap2 -/-) 小鼠进行了大量研究。1996 年 Hotamisligil 等^[7]发现,不论是在饮食所致肥胖或是遗传性肥胖小鼠,Ap2 -/- 均能减少高胰岛素血症、高血糖及胰岛素抵抗等代谢相关症状,使 Ap2 -/- 小鼠成为研究 2 型糖尿病等代谢相关疾病的有用动物模型。随后的研究发现,Ap2 -/- 能显著改善肥胖小鼠外周胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能,并降低血甘油三酯和胆固醇水平,从而优化糖脂代谢。而上述代谢紊乱均为动脉粥样硬化的危险因素,提示 AFABP 可能通过影响这些危险因素参与动脉粥样硬化的形成。

Makowski 等^[8]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^[9]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。Ap2 -/- 还能减少 ApoE -/- 小鼠因西方高脂饮食所致的动脉粥样硬化,并大大提高小鼠在致动脉粥样硬化饮食下的存活率^[10],进一步表明 AFABP 与小鼠动脉粥样硬化密切相关。

3.3 干预对动脉粥样硬化的影响

大量的基因敲除鼠的实验已证明 AFABP 在动脉粥样硬化等代谢相关疾病的发生发展中起重要作用,而利用药物选择性的阻断 AFABP 功能,则从另一方面证实了这种作用。

Funahashi 等^[11]研制出一种口服有效的、选择性的 AFABP 抑制剂 BM S309403 并在多个动物模型中发现,该抑制剂对动脉粥样硬化和 2 型糖尿病具有治疗作用。实验选取 ApoE -/- 小鼠作为病理模型。在喂食西方高脂的老鼠里,ApoE -/- 小鼠用 BM S309403 治疗比载体治疗能减少动脉粥样硬化对主动脉根部的损伤程度。并通过细胞实验证明 BM S309403 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。在 AFABP 缺失的细胞中运

用 BM S309403 未发现上述作用,进一步证明 AFABP 在泡沫细胞形成及炎症反应中的独特作用。表明 AFABP 的化学阻断剂可能成为动脉粥样硬化等代谢相关疾病的有效治疗制剂。

4 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与动脉粥样硬化的人体研究

已有的证据表明 AFABP 与小鼠的肥胖、高血糖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等关系密切,且人类与小鼠的 AFABP 在表达和调节模式方面十分相似^[7,10],但这种基于动物的发现与临床的相关性知之甚少。近年来,越来越多的国内外学者开始关注 AFABP 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 AFABP 的关系受到重视。

4.1 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与动脉粥样硬化危险因素的关系

动脉粥样硬化是多因素多机制参与的复杂过程。肥胖、脂质代谢紊乱、糖尿病、高血压等是目前公认的主要危险因素。目前研究表明 AFABP 水平与上述特征密切相关,并随着危险因素数目的增多而升高。

Xu 等^[12]发现,超重或肥胖的人群 AFABP 水平较正常体重人群明显升高,并且有研究表明血清 AFABP 可以作为鉴别持续性或暂时性体重减轻的有用指标^[13],提示 AFABP 水平与肥胖关系密切。AFABP 基因的过度表达能够增加清道夫受体 Aiv (SR-Aiv) 及乙酰辅 A: 酰基转移酶 (ACAT1) 基因的表达,从而加速胆固醇和甘油三酯在泡沫细胞中的聚集,并且可以下调 ABCA1 的表达使胆固醇流出减少^[14],提示 AFABP 在脂质代谢及泡沫细胞形成中起了关键作用。空腹血糖受损及糖耐量减低个体 AFABP 的基线水平明显高于糖耐量正常个体,且 AFABP 的基线水平是独立于肥胖、胰岛素抵抗或血糖指数的预测糖尿病的重要因子,并可独立预测糖调节受损个体发展为糖尿病的风险^[15],提示 AFABP 与糖代谢联系紧密。在一项为期 5 年的前瞻性研究中,Xu 等^[16]发现基线 AFABP 水平是除胰岛素抵抗指数以外预测代谢综合征的唯一指标,且这种预测作用独立于肥胖和胰岛素抵抗之外;还发现血浆 AFABP 浓度与腹围、血压、血脂异常、空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数呈正相关,且随着代谢综合征组成数目的增加而升高。

4.2 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白基因多态性与动脉粥样硬化的关系

关于人 AFABP 基因多态性的研究也发现 AFABP 与动脉粥样硬化有关。Tunçman 等^[17]对 7899 名个体进行遗传学研究,发现有一部分人 AFABP 基因 5' 端启动子区 -87 位点发生 T-C 突变 (T-87C),而携带该突变基因的个体血甘油三酯降低,冠心病、2 型糖尿病的风险明显下降。推测这种 T-87C 基因多态现象可能导致 CAAT 盒/增强子结合蛋白结合力的改变和 AFABP 启动子转录活性的降低,从而减少冠心病、2 型糖尿病、高甘油三酯血症的发生。由此可见,人体内 AFABP 基因的突变能产生同以往的动物研究相似的效应,

提示人 AFABP在动脉粥样硬化等代谢相关疾病的发生中起重要作用。

4.3 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与动脉粥样硬化替代指标的关系

目前研究表明,颈动脉内膜中膜厚度(MT)增厚是全身动脉粥样硬化的早期征象,并能有效预测心血管事件^[18],常被当作动脉粥样硬化的替代指标。Yeung等^[19]对479名个体进行研究后发现,无论是男性还是女性,血清AFABP均与MT呈正相关。在女性,有粥样斑块个体的AFABP水平明显高于无粥样斑块的个体,表明人类AFABP与动脉粥样硬化密切相关。按性别采用多元逐步回归分析后发现,血清AFABP与女性MT独立相关,而在男性患者未发现此种独立相关性,提示有一定的性别差异。这种性别上的差异可能与女性较少有吸烟等混杂因素有关,另外还与体内脂肪的含量和分布有关,女性脂肪含量多,且多分布在皮下,而男性脂肪含量少,多分布在腹部^[19],而有研究表明皮下脂肪分泌AFABP较内脏脂肪多^[20]。

4.4 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与冠心病的关系

大量的研究提示人AFABP与动脉粥样硬化关系密切,然而人AFABP与动脉粥样硬化及冠心病的直接相关性却鲜有文献报道。在美国心脏病协会(AHA)2008年科学会议上,Tou等研究指出血清AFABP与冠状动脉粥样硬化独立相关。实验选取221名稳定型心绞痛患者为研究对象,通过冠状动脉造影和血管内超声检查评估动脉粥样斑块面积,发现冠状动脉病变患者中血清AFABP与斑块面积呈正相关。Rhee等^[21]研究发现血清AFABP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AFABP升高为人类冠心病的独立危险因素,AFABP与动脉粥样硬化的临床相关性进一步得到证实。

5 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白致动脉粥样硬化的可能机制

动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应过程,是冠心病的主要原因。大量临床研究证实,炎症过程参与不同临床背景的动脉粥样硬化性疾病的所有阶段。炎症导致血管局部单核细胞浸润,并跨内皮迁移至内皮下转化为巨噬细胞,巨噬细胞摄取脂质转化为泡沫细胞,引起动脉粥样硬化脂质条纹等早期病变的发生。动脉粥样硬化斑块纤维帽中激活的巨噬细胞有可能通过基质金属蛋白酶(MMP)、细胞因子和其它参与炎症的介质导致斑块破裂,引发急性冠状动脉综合征。AFABP可能通过作用于上述反应的多个环节参与动脉粥样硬化的发生与发展。

5.1 影响泡沫细胞形成和炎症反应

氧化型低密度脂蛋白能够促进AFABP在巨噬细胞中的表达,提示巨噬细胞中的AFABP与泡沫细胞的形成有关^[14]。Makowski等^[8]研究发现,ApoE^{-/-}小鼠在敲除AFABP基因后能够显著减少动脉粥样硬化的发生,随后的骨髓移植表明,特异的巨噬细胞Ap2^{-/-}与全身Ap2

^{-/-}所减少的粥样硬化病变面积相当,提示这种保护作用主要来自于巨噬细胞中AFABP的缺失,进一步阐明了巨噬细胞AFABP在动脉粥样硬化中的重要作用^[9]。

随后几年,Makowski等^[22]又对其分子机制进行了大量研究,指出AFABP通过影响巨噬细胞PPAR-LXR- α -ABCA1通路介导胆固醇流出,在泡沫细胞的形成中起作用。AFABP的缺失导致PPAR γ 活性增强,并刺激其下游的LXR- α 、ABCA1及载脂蛋白E的表达,使胆固醇的流出明显增加,从而减少泡沫细胞的形成。同时还指出,AFABP还通过影响IKK-NF- κ B通路介导炎症因子释放,调节巨噬细胞的炎症活性。在AFABP缺失的巨噬细胞,包括TNF- α 、IL-6、MCP-1在内的许多细胞因子或炎症趋化因子分泌明显减少;一些促进炎症反应的酶,如环氧合酶2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(NOS)等的表达和功能明显下调。由此可以看出,AFABP通过影响泡沫细胞形成和炎症反应两方面参与动脉粥样硬化的形成。

5.2 影响系统脂肪代谢和糖代谢

局部细胞中的作用不能完全解释其在动脉粥样硬化中的作用。大量的动物及临床试验表明AFABP是肥胖、胰岛素抵抗及代谢综合征等疾病的重要调节因子,而这些疾病又大大增加动脉粥样硬化风险,且均与代谢与炎症反应有关^[1]。运用AFABP抑制剂BM309403能通过减少肝脏葡萄糖的生成及促进外周组织葡萄糖的利用来增加胰岛素的敏感性^[11]。选择性的阻断脂肪细胞中AFABP的表达能够减少巨噬细胞中炎症因子的释放,而巨噬细胞中AFABP的缺失能够增强脂肪细胞胰岛素信号传导和葡萄糖的摄取,推测AFABP可能通过调节某些脂质代谢、胰岛素抵抗等代谢和炎症反应的共同通路,从而参与动脉粥样硬化等代谢和炎症相关疾病的形成^[23]。而细胞(特别是脂肪细胞)中的AFABP还大量释放入血,可能通过作用于远处的肝脏、肌肉等组织或器官,调节脂质和能量代谢,影响动脉粥样硬化进程^[24]。其具体调节机制还有待进一步研究。

6 总结与展望

AFABP是连接动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病等炎症和代谢相关疾病的一座桥梁,在这些疾病的发生、发展过程中起重要作用。近年来人们还发现AFABP与许多慢性炎症性疾病如哮喘、关节炎、阿尔茨海默病等的发病明显相关。然而,AFABP的生理功能及其在代谢和炎症方面的具体调节机制尚未完全阐明,仍需进一步探讨。AFABP抑制剂在动物实验初步成功,提示AFABP可能成为预防和治疗炎症和代谢性疾病药物的潜在靶点,AFABP抑制剂可能有望成为有发展潜力的抑制和治疗代谢疾病的新药。下一步可能着重于在动物实验中对AFABP抑制剂毒性及副作用方面的研究,开发新的人AFABP抑制剂,并逐步运用于临床。

[参考文献]

- [1] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature* 2006 444 (7121): 860 - 867.
- [2] Chmura-Ska A. The multigene family of fatty acid binding protein (FAB-

- Ps): Function, structure and polymorphism [J]. *J Appl Genet* 2006 **47** (1): 39-48
- [3] 卫超, 杨为民, 叶章群. 膀胱移行细胞癌脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的表达及其意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2008 **23** (1): 65-66
- [4] Shum BO, Mackay CR, Gorgun CZ, et al. The adipocyte fatty acid-binding protein ap2 is required in allergic airway inflammation [J]. *J Clin Invest* 2006 **116** (8): 2183-192
- [5] Xu Y, Iyengar S, Roberts RL, et al. Primary culture model of peroxisome proliferators activated receptor gamma activity in prostate cancer cells [J]. *J Cell Physiol* 2003 **196** (1): 131-143
- [6] Perrella MA, Pellacani A, Layne MD, et al. Absence of adipocyte fatty acid binding protein prevents the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemia mice [J]. *FASEB J* 2001 **15** (10): 1774-776
- [7] Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in ap2, the adipocyte fatty acid binding protein [J]. *Science* 1996 **274** (5291): 1377-379
- [8] 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
- [9] Layne MD, Patel A, Chen YH, et al. Role of macrophage-expressed adipocyte fatty acid binding protein in the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemia mice [J]. *FASEB J* 2001 **15** (14): 2733-735
- [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): 1686-691
- [11] Funahashi M, Tuncman G, Garg CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein ap2 [J]. *Nature* 2007 **447** (7147): 959-965
- [12] Xu A, Wang Y, Xu JY, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome [J]. *Clin Chem* 2006 **52** (3): 405-413
- [13] Stejskal D, Kapisek M, Bronsky J. Serum adipocyte-fatty acid binding protein discriminates patients with permanent and temporary body weight loss [J]. *J Clin Lab Anal* 2008 **22** (5): 380-382
- [14] 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): 102-111
- [15] Tso AW, Xu A, Sham PC, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese [J]. *Diabetes Care* 2007 **30** (10): 2667-672
- [16] Xu A, Tso AW, Cheung BM, 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): 1537-543
- [17] Tuncman G, Erbay E, Han X, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein Ap2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 **103** (18): 6970-975
- [18] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circulation* 2007 **115** (4): 459-467
- [19] 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): 1796-802
- [20] Fisher RM, Eriksson P, Hoffstedt J, et al. Fatty acid binding protein expression in different adipose tissue depots from lean and obese individuals [J]. *Diabetologia* 2001 **44** (10): 1268-273
- [21] 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
- [22] 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-γ and IκB kinase activities [J]. *J Biol Chem* 2005 **280** (13): 12888-895
- [23] Funahashi M, Fucho R, Garg 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): 2640-650
- [24] Baar RA, Dingfelder CS, Smith LA, et al. Investigation of in vivo fatty acid metabolism in AFABP/ap2(-/-) mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 **288** (1): 187-189

(此文编辑 文玉珊)