

## 脂肪酸结合蛋白与糖尿病血管病变的研究进展

刘津菡, 周智广, 肖扬

(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 脂肪酸结合蛋白; 糖尿病血管病变; 动脉粥样硬化

[摘要] 糖尿病在全球的患病率日益增加,糖尿病血管并发症是目前老龄人群中致死和致残的首要原因。脂肪酸结合蛋白(FABP)是一类脂质伴侣家族,是联结肥胖、糖尿病与血管疾病的关键炎症分子,在糖尿病血管病变中发挥重要作用。本文对 FABP 家族成员在糖尿病及其血管病变发生发展中的分子机制、作为干预靶点的治疗价值以及成为生物标志物的临床意义进行综述,以期能为以 FABP 为代表的抗糖尿病血管病变的药物研发提供证据与思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Research progress on fatty acid binding protein and diabetic vasculopathy

LIU Jinhan, ZHOU Zhiguang, XIAO Yang

(Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] fatty acid binding protein; diabetic vasculopathy; atherosclerosis

[ABSTRACT] The prevalence of diabetes is increasing globally. Diabetic vascular complications are the primary cause of death and disability in the elderly at present. Fatty acid binding protein (FABP), a family of lipid chaperones, is a key inflammatory molecule linking obesity, diabetes and vascular diseases, and plays an important role in diabetic vasculopathy. This article reviews the molecular mechanism of FABP family members in the occurrence and development of diabetes mellitus and its vasculopathy, the therapeutic value as intervention target and the clinical significance as biomarkers, in order to provide evidence and ideas for the research and development of anti-diabetic vasculopathy drugs represented by FABP.

糖尿病是一种以血糖升高为主要临床表现的代谢性疾病。糖尿病的慢性高血糖状态导致的血管病变,包括大血管病变,如主动脉、冠状动脉、脑动脉等动脉粥样硬化,以及微血管病变,如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等,是糖尿病致残和致死的最主要原因。糖尿病血管病变一旦发生,目前尚没有治疗手段可以逆转,只能在发生早期采取综合措施延缓其发展。此外,也没有指标可以预测糖尿病血管病变的发生,因此,进一步阐明糖尿病血管病变的分子机制,寻找药物靶标,并鉴定新的预测预警生物标志物,对于开发新的糖尿病血管病变的

治疗药物以及早期识别高危人群,具有重要意义。

慢性炎症以炎症标志物升高为特征,被认为是糖尿病及血管病变发病的“共同土壤”。糖尿病患者血流中升高的炎症因子可以直接作用于血管,诱导胰岛素抵抗、内皮功能障碍和血管炎症,最终导致动脉粥样硬化。因而,从炎症信号通路方面筛选药物靶点是治疗糖尿病血管病变颇具前景的策略。其中,脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)最近被认为是联结糖尿病和动脉粥样硬化的一类关键炎症分子。本文现将 FABP 在糖尿病血管病变中的研究进展综述如下,以期能为以 FABP 为

[收稿日期] 2020-05-15

[修回日期] 2020-05-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81670772,81870577)

[作者简介] 刘津菡,博士研究生,研究方向为 1 型糖尿病的发病机制,E-mail 为 liujinhan@csu.edu.cn。通信作者肖扬,博士,副研究员,研究方向为糖尿病的发病机制及干预靶点,E-mail 为 xiaoyang29@csu.edu.cn。

代表的抗动脉粥样硬化药物的研发提供新思路。

## 1 脂肪酸结合蛋白概述

脂肪酸结合蛋白是一组 14 ~ 15 kDa 的低分子量蛋白质,目前已经在哺乳动物中至少确定了 10 种 FABP 亚型,最初根据在不同组织中表达的情况将 FABP1-9 分别命名为肝型 (FABP1, L-FABP)、小肠型 (FABP2, I-FABP)、心型 (FABP3, H-FABP)、脂肪细胞型 (FABP4, A-FABP)、表皮细胞型 (FABP5, E-FABP)、回肠型 (FABP6, IL-FABP)、脑型 (FABP7, B-FABP)、髓磷脂型 (FABP8, M-FABP) 和睾丸型 (FABP9, T-FABP),以及在人视网膜母细胞瘤细胞系与啮齿动物视网膜和睾丸中表达的 FABP12<sup>[1]</sup>。不过后来的研究发现,各 FABP 成员在组织中表达并不是绝对的,有些 FABP 在多个组织中表达,几种 FABP 也可以共同表达于同一组织。各 FABP 成员的蛋白三级结构相同,基本三维结构是包含 10 条反向平行  $\beta$  折叠链和 2 个  $\alpha$  螺旋的  $\beta$  桶状结构,其一端有一个螺旋-旋转-螺旋结构域,而另一端封闭,形成一个脂肪酸结合口袋,脂肪酸结合后被固定于内腔中。但各 FABP 在螺旋-旋转-螺旋结构域存在一定的构象差异,该结构域为脂肪酸转运机制的重要决定因素。另外,特定配体与 FABP 结合后可使其表面结构发生变化,从而允许其发生特定功能的相互作用<sup>[2]</sup>。基于上述结构,FABP 可以结合多种脂肪酸,作为脂质的分子伴侣,调节脂质的摄取和运输,参与调节代谢反应和体内炎症反应,而机体的炎症反应是糖尿病及血管病变发生发展的重要病因<sup>[3]</sup>。FABP 最初被认为是一种胞质蛋白,后来发现其可通过囊泡分泌到细胞外作为分泌性蛋白发挥作用<sup>[4]</sup>,循环 FABP 水平不仅可反映其主要分泌组织的病理过程,并可能影响远隔组织的生理功能<sup>[5]</sup>。

## 2 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与糖尿病血管病变

FABP4 在脂肪细胞中含量丰富,也在巨噬细胞、内皮细胞等细胞内表达,可以结合多种长链脂肪酸,并将脂肪酸运输到线粒体、过氧化物酶体、内质网和细胞核等细胞内特定的细胞器中,参与调节酶活性以及脂肪酸的贮存。FABP4 是脂肪细胞中含量最丰富的蛋白之一,在前脂肪细胞分化为脂肪细胞的过程中其表达显著增强,因此可以作为脂肪

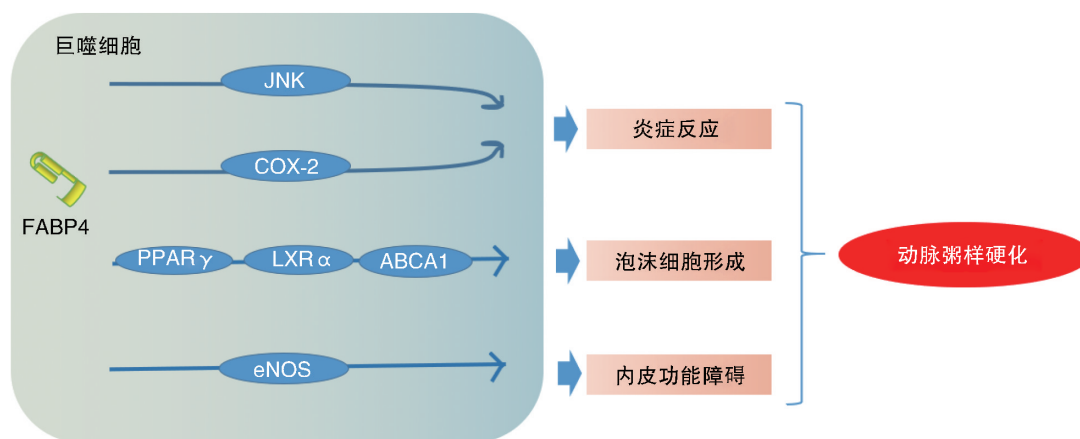
细胞分化的标志,并在脂肪组织的功能调控中起到重要作用<sup>[4]</sup>。然而,FABP4 在糖尿病血管病变中的作用,主要由巨噬细胞中的 FABP4 所介导。众所周知,巨噬细胞在动脉粥样硬化的各个阶段起着重要作用,而巨噬细胞内的炎症反应主要由 FABP4 通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 等信号通路诱导<sup>[6]</sup>,因而 FABP4 基因敲除小鼠最显著的表型变化是其对动脉粥样硬化发生具有强抵抗作用。FABP4 基因敲除可以引起载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠整个主动脉粥样硬化斑块减少约 88%,且作用独立于对胰岛素信号通路或血脂紊乱的影响之外。巨噬细胞特异性的 FABP4 缺失对于载脂蛋白 E 缺失引起的动脉硬化的保护作用与全身性敲除作用相当,且进一步的骨髓移植实验证明 FABP4 相关的动脉硬化保护作用主要由巨噬细胞内而非脂肪细胞内的 FABP4 所介导<sup>[7]</sup>。

在巨噬细胞内,FABP4 调节胆固醇酯的积累和炎症反应。腺病毒介导的人巨噬细胞过度表达 FABP4 能引起胆固醇酯聚集和诱导泡沫细胞形成<sup>[8]</sup>。另一方面,FABP4 基因缺失的巨噬细胞内过氧化物酶体增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 活性增加,刺激其下游靶基因肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor alpha, LXRA) 和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达,从而显著增加胆固醇流出,抵抗氧化型低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞形成<sup>[9-10]</sup>;同时,FABP4 基因的缺失可抑制  $\kappa$  激酶抑制因子 (inhibitor of  $\kappa$  kinase, IKK) 和核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 活性,抑制环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶的表达以及促炎症因子的产生<sup>[7,10]</sup>。FABP4 可以抑制胰岛素信号通路激活,致使血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 激活和一氧化氮产生减少,导致内皮功能障碍<sup>[11]</sup> (图 1)。此外,有研究显示 FABP4 基因缺失所介导的抗动脉粥样硬化作用可能是通过其调节巨噬细胞内的非折叠蛋白反应,部分通过 LXRA 介导的硬脂酰基辅酶 A 去饱和酶的活化而生成富含单不饱和脂肪酸的磷脂和具有生物活性的脂质,从而对抗内质网应激以及动脉粥样硬化<sup>[12]</sup>。Furuhashi 等<sup>[13]</sup>通过体外实验发现外源性 FABP4 来源于心外膜和血管周围脂肪细胞与动脉粥样硬化病变中的巨噬细胞,作用于包括巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞在内的多种细胞,通过加速血管炎症和平滑肌细胞增殖、迁移以

及内皮功能受损等作用,导致冠状动脉粥样硬化的发展。有研究对冠状动脉血栓与外周血中单核细胞基因表达谱进行对比数据分析,并对动脉粥样硬化斑块进行蛋白质组学分析,认为 FABP4 可作为冠心病的生物标志物<sup>[14]</sup>。

一系列临床研究表明 FABP4 在糖尿病血管病变的发生发展过程中具有重要作用。一项前瞻性研究对 950 例 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 男性患者进行为期 22 年的随访研究,结果显示高水平 FABP4 与 T2DM 患者心血管疾病死亡率升高有关<sup>[15]</sup>。另外一项关于 170 例新诊断的 T2DM 患者 8 年前瞻性研究证实,高基线 FABP4 水平是 T2DM 患者 8 年后发生亚临床动脉粥样硬化的独立预测因子,提示循环 FABP4 水平可预测 T2DM 患者亚临床动脉粥样硬化的发展<sup>[16]</sup>。另外,有横断面研究显示新诊断 T2DM 患者 FABP4/脂联素比值与股动脉内膜中膜厚度及动脉粥样硬化的早期病

理生理改变——内皮依赖性和非依赖性舒张功能紊乱均密切相关<sup>[17]</sup>。糖尿病微血管并发症视网膜病变是造成糖尿病患者失明的重要原因<sup>[18]</sup>。内质网应激是糖尿病视网膜病变发病机制中的主要事件,而 FABP4 是巨噬细胞中饱和脂肪酸与内质网应激偶联的必需介质<sup>[19]</sup>。有研究对来自中国的 738 例无糖尿病视网膜病变的 T2DM 患者进行了 5 年前瞻性队列研究,发现血清 FABP4 水平与糖尿病视网膜病变严重程度相关,表明 FABP4 在中国 T2DM 患者中可能作为预测糖尿病视网膜病变的生物标志物<sup>[20]</sup>。FABP4 对于糖尿病合并脑血管疾病也具有重要意义,有研究通过多因素分析评价 FABP4、卒中量表和常规危险因素对合并急性缺血性脑卒中的 T2DM 患者预后的预测价值,发现 FABP4 的升高与死亡风险增加和发生功能不良结局事件有关,并且这种预测独立于其他风险预测因子和生物标志物<sup>[21]</sup>。



**图 1. 巨噬细胞 FABP4 参与动脉粥样硬化发病机制** 巨噬细胞内 FABP4 在动脉粥样硬化发病的多个环节中都起着重要作用。它通过 JNK 信号通路和 COX-2 信号通路促进炎症因子的产生;通过抑制 PPAR $\gamma$  信号通路的作用引起胆固醇酯聚集,诱导巨噬细胞泡沫化;通过抑制胰岛素信号通路激活,致使血管内皮细胞的 eNOS 激活和一氧化氮产生减少,导致内皮细胞功能障碍。

**Figure 1. Macrophage FABP4 involved in the pathogenesis of atherosclerosis**

### 3 表皮细胞型脂肪酸结合蛋白与糖尿病血管病变

FABP5 在表皮细胞中表达最丰富,同时在巨噬细胞和脂肪细胞中也有表达。FABP4 和 FABP5 在巨噬细胞、脂肪细胞和内皮细胞中均有共同表达,二者具有氨基酸序列同源性,在调节脂肪细胞和巨噬细胞的代谢和炎症反应方面表现出协同作用。内皮细胞中,FABP5 与 FABP4 均可促进内皮细胞增殖和趋化迁移,在调控血管生成中起着重要的作用。此外,FABP5 同时表达于微血管内皮细胞和较

大血管的内皮细胞,并且在一定条件下能促进内皮细胞的凋亡<sup>[22]</sup>。

FABP5 也是肥胖相关代谢性疾病的重要介导分子,FABP5 基因敲除小鼠表现出胰岛素刺激的葡萄糖摄取增强和胰岛素敏感性增加,而 FABP5 过度表达则加重胰岛素抵抗和高血糖<sup>[23]</sup>。小鼠进食后 FABP5 可以通过上调肠内分泌细胞分泌葡萄糖依赖型促胰岛素多肽,从而促进肥胖发生<sup>[24]</sup>。FABP5 参与调节巨噬细胞表型,FABP5 缺失可以促进抗炎反应的发生<sup>[25]</sup>。FABP5 敲除小鼠的动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞数目减少,提示单核细胞募集受



损, FABP5 敲除小鼠分离的巨噬细胞 PPAR $\gamma$  活性增加, PPAR $\gamma$  相关胆固醇运输基因 CD36 上调, 且 CC 趋化因子受体 2 (CC-chemokine receptor 2, CCR2) 基因和蛋白质的表达水平降低, 提示 FABP5 通过抑制 PPAR $\gamma$  活性、增加 CCR2 的表达而参与动脉粥样硬化病变的形成<sup>[26]</sup>。

循环 FABP5 被证明可作为动脉粥样硬化性疾病的生物标志物。Ibarretxe 等<sup>[27]</sup>对 459 名动脉粥样硬化性血脂异常的患者进行分析和检查, 发现颈动脉斑块患者的血清 FABP5 升高, 且高 FABP5 是斑块存在的主要决定因素。巨噬细胞胆固醇流出量 (cholesterol efflux capacity, CEC) 与动脉粥样硬化性心血管疾病的残余风险呈负相关, Furuhashi 等<sup>[28]</sup>调查了 250 名未服用任何药物的受试者 CEC 与 FABP4 和 FABP5 水平之间的关系, 发现 CEC 与 FABP5 呈负相关, 而与 FABP4 无明显相关性; 多元回归分析后发现 FABP5 为 CEC 的独立预测指标, 颈动脉超声检查显示平均内膜中膜厚度与 CEC 呈负相关, 与 FABP4 和 FABP5 呈正相关, 提示 FABP5 是判断颈动脉粥样硬化残余风险的潜在生物标志物, 可用于预测动脉粥样硬化患者预后的情况。

#### 4 其他脂肪酸结合蛋白与糖尿病血管病变

FABP3 在心肌细胞中含量丰富, 参与心肌细胞中的脂肪酸结合与转运。在缺氧时新生大鼠中 FABP3 表达上调, 可增强丝裂原活化蛋白激酶信号通路磷酸化, 降低磷酸化蛋白激酶 B 水平, 增加细胞凋亡和结构重塑; 相反地, FABP3 缺乏通过抑制心肌细胞凋亡而减少结构重塑<sup>[29]</sup>。FABP3 在心血管疾病中具有重要作用, 可作为心肌梗死早期诊断的良好指标和心房颤动的潜在生物标志物<sup>[30]</sup>。Scherthane 等<sup>[31]</sup>研究了包括 FABP3 在内的多种新生物标志物在急性心肌梗死发病中的作用, 通过回顾性分析发现, 急性心肌梗死患者血浆中 FABP3 水平显著高于排除冠心病的对照组, 且与多项临床参数如射血分数降低有显著相关性。最近也有研究认为 FABP3 与心肌缺血程度有关, 可以作为临床预测慢性心力衰竭患者疾病进展的生物标志物<sup>[32]</sup>。FABP3 在糖尿病微血管病变中也起着重要作用。将 eNOS 基因敲除小鼠给予链脲霉素诱发糖尿病后, 分离肾小球并进行微阵列分析, 结果显示该小鼠肾小管系膜细胞中 FABP3 mRNA 表达升高, FABP3 蛋白定位于系膜细胞, 但在心脏中的表达水平未改变, FABP3 在肾小球系膜细胞中可能通过诱

导单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子导致糖尿病肾病的发生, 对揭示糖尿病肾病的发病机制提供了科学依据<sup>[33]</sup>。

FABP6 在回肠细胞中高表达, 具有较强的结合胆汁酸的能力。研究发现肥胖者 FABP6 基因 Thr79Met 突变与其患 T2DM 的风险降低有关<sup>[34]</sup>, 且已有研究表明 T2DM 患者和动物模型中的胆汁酸代谢发生了改变<sup>[35]</sup>。另外, 有研究发现 FABP6 可抑制 PPAR 信号通路, 在中度蛋白限制饮食后, FABP6 对 PPAR 信号通路的抑制作用减弱, PPAR 信号通路激活, 从而改善胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>。以上研究均提示 FABP6 可能与 T2DM 及相关疾病关联。

#### 5 以脂肪酸结合蛋白为靶点的治疗策略

研究者们一直致力于开发针对 FABP 的用于治疗糖尿病及血管病变的药物, 其中以 FABP4 的研究最多。目前已经合成了数百种 FABP4 抑制剂<sup>[37]</sup>, 其中效果显著的为 FABP4 的选择性化学抑制剂 BMS309403, 这是一种芳香族二苯唑复合物, 以竞争性抑制的方式抑制脂肪酸结合至 FABP4。BMS309403 能显著改善自发性肥胖症模型 ob/ob 小鼠的胰岛素敏感性, 并降低血浆甘油三酯的水平<sup>[20]</sup>。一项利用心肌细胞模型的研究证实外源性 FABP4 使心肌细胞内脂质增加, 损伤胰岛素信号通路的作用, 从而减少胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 而使用 FABP4 抑制剂 BMS309403 后这种作用被消除, 细胞内脂质积累减少, 胰岛素信号通路作用及葡萄糖摄取得到改善<sup>[38]</sup>。T2DM 患者血清中的 FABP4 浓度与胰岛素抵抗密切相关<sup>[39]</sup>, Burak 等<sup>[40]</sup>鉴定了一种抗 FABP4 的单克隆抗体, 可以降低空腹血糖、改善葡萄糖代谢, 增加胰岛素敏感性及降低肝脏脂肪变性, 因此 FABP4 单克隆抗体靶向作用于循环中 FABP4 是治疗糖尿病等代谢性疾病的新策略。另外有研究发现一种小分子配体能阻断 FABP4 结合内源性配体, 也可能发展为一种治疗 T2DM 的药物<sup>[41]</sup>。氯喹可减少小鼠异丙肾上腺素诱导的血浆 FABP4 分泌增加, 从而抑制小鼠血浆中 FABP4 水平的升高, 为调控 FABP4 分泌失调相关的代谢紊乱提供了一种潜在治疗手段<sup>[42]</sup>。

FABP4 和 FABP5 的双重抑制可以更好地改善胰岛素敏感性和血糖水平, 并能预防动脉粥样硬化。Lan 等<sup>[43]</sup>研发了一种 FABP4/5 双抑制剂, 通过基于极化荧光分析法的配体置换实验测量其取代占据蛋白质配体结合口袋的能力, 发现与

BMS309403 相比,该抑制剂对 FABP4 与 FABP5 的体外效力更显著,研究者也对该抑制剂进行了体内代谢研究,给饮食诱导肥胖小鼠长期注射后,可以比 BMS309403 更低的剂量水平降低血浆游离脂肪酸和甘油三酯水平,但胰岛素、葡萄糖和葡萄糖耐量没有明显改变,提示该 FABP4/5 抑制剂可改善饮食诱导的肥胖小鼠的血脂异常,但未改善胰岛素抵抗。最近也有研究人员设计了另一种新型 FABP4/5 双抑制剂,发现该新抑制剂对小鼠巨噬细胞 IKK/NF- $\kappa$ B 通路有明显的抑制作用,可以降低促炎症因子的水平,具有较好的抗炎作用<sup>[44]</sup>。因此,FABP4、FABP5 双抑制剂有望在治疗糖尿病、动脉粥样硬化和炎症相关疾病方面提供新的策略。

## 6 总 结

综上,FABP 作为一大类脂质伴侣家族,可以结合与转运脂肪酸,是联结肥胖、糖尿病与血管疾病的关键炎症分子,在糖尿病血管病变中发挥重要作用。血清中 FABP 可作为糖尿病血管病变诊断与预测的生物标志物,并可作为治疗动脉粥样硬化性疾病的潜在药物靶点,为糖尿病血管病变的治疗提供新的方向和思路。

### [参考文献]

- [1] Liu RZ, Li X, Godbout R. A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals: transcription in rat retina and testis[J]. *Genomics*, 2008, 92(6): 436-445.
- [2] Storch J, Mcdermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (Suppl): S126-S131.
- [3] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders[J]. *Nature*, 2017, 542(7640): 177-185.
- [4] Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 592-605.
- [5] Xu H, Diolintzi A, Storch J. Fatty acid-binding proteins: functional understanding and diagnostic implications [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(6): 407-412.
- [6] Hui X, Li H, Zhou Z, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH2-terminal kinases and activator protein-1 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10273-10280.
- [7] 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.
- [8] Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF, et al. The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165(2): 259-269.
- [9] Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins--the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses [J]. *J Nutr*, 2004, 134(9): 2464s-2468s.
- [10] 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 gamma and I kappa B kinase activities [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12888-12895.
- [11] Martinez-Micaelo N, Rodriguez-Calvo R, Guaita-Esteruelas S, et al. Extracellular FABP4 uptake by endothelial cells is dependent on cytokeratin 1 expression [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 234-244.
- [12] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (12): 1383-1391.
- [13] Furuhashi M, Fuseya T, Murata M, et al. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 825-834.
- [14] Reiser H, Klingenberg R, Hof D, et al. Circulating FABP4 is a prognostic biomarker in patients with acute coronary syndrome but not in asymptomatic individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(8): 1872-1879.
- [15] Liu G, Ding M, Chiuev SE, et al. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: A 22-year prospective study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2259-2267.
- [16] Xiao Y, Xiao X, Xu A, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels predict the development of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(12): 1100-1104.
- [17] 肖扬,姚岚,李兴,等. 新诊断 2 型糖尿病脂肪细胞脂肪酸结合蛋白/脂联素比值与股动脉中膜厚度及内皮舒张功能的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(4): 231-235.
- [18] Zhao Q, Wu XX, Zhou J, et al. Elevated plasma levels of copeptin linked to diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 442: 106-112.
- [19] Sanchez-Chavez G, Hernandez-Ramirez E, Osorio-Paz I, et al. Potential role of endoplasmic reticulum stress in

- pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 1098-1106.
- [20] Zhang XZ, Tu WJ, Wang H, et al. Circulating serum fatty acid-binding protein 4 levels predict the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 187: 71-79.
- [21] Li S, Bi P, Zhao W, et al. Prognostic utility of fatty acid-binding protein 4 in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke[J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(2): 309-315.
- [22] Yu CW, Liang X, Lipsky S, et al. Dual role of fatty acid-binding protein 5 on endothelial cell fate: a potential link between lipid metabolism and angiogenic responses[J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(1): 95-106.
- [23] Maeda K, Uysal KT, Makowski L, et al. Role of the fatty acid binding protein mall in obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 300-307.
- [24] Shibue K, Yamane S, Harada N, et al. Fatty acid-binding protein 5 regulates diet-induced obesity via GIP secretion from enteroendocrine K cells in response to fat ingestion [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(7): E583-E591.
- [25] Moore SM, Holt VV, Malpass LR, et al. Fatty acid-binding protein 5 limits the anti-inflammatory response in murine macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2015, 67(2 Pt B): 265-275.
- [26] Babaev VR, Runner RP, Fan D, et al. Macrophage Mall deficiency suppresses atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-regulated genes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1283-1290.
- [27] Ibarretxe D, Girona J, Amigo N, et al. Impact of epidermal fatty acid binding protein on 2D-NMR-assessed atherogenic dyslipidemia and related disorders[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 330-338.
- [28] Furuhashi M, Ogura M, Matsumoto M, et al. Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 217.
- [29] Zhuang L, Li C, Chen Q, et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5): H971-H984.
- [30] Golaszewska K, Harasim-Symbor E, Polak-Iwaniuk A, et al. Serum fatty acid binding proteins as a potential biomarker in atrial fibrillation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(1). DOI: 10.26402/jpp.2019.1.11.
- [31] Scherthaner C, Lichtenauer M, Wernly B, et al. Multi-biomarker analysis in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(9): 638-648.
- [32] Jirak P, Fejzic D, Paar V, et al. Influences of ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1189-1196.
- [33] Ozawa S, Ueda S, Li Y, et al. Fatty acid binding protein 3 as a potential mediator for diabetic nephropathy in eNOS deficient mouse [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(4): 531-536.
- [34] Fisher E, Grallert H, Klapper M, et al. Evidence for the Thr79Met polymorphism of the ileal fatty acid binding protein (FABP6) to be associated with type 2 diabetes in obese individuals[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 98(4): 400-405.
- [35] Andersen E, Karlaganis G, Sjoval J. Altered bile acid profiles in duodenal bile and urine in diabetic subjects [J]. *Eur J Clin Invest*, 1988, 18(2): 166-172.
- [36] Zhang X, Qiu K, Wang L, et al. Integrated remodeling of gut-liver metabolism induced by moderate protein restriction contributes to improvement of insulin sensitivity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(19): e1800637.
- [37] Floresta G, Pistara V, Amata E, et al. Adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) inhibitors: A comprehensive systematic review[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 138: 854-873.
- [38] Rodriguez-Calvo R, Girona J, Rodriguez M, et al. Fatty acid binding protein 4 (FABP4) as a potential biomarker reflecting myocardial lipid storage in type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2019, 96: 12-21.
- [39] Nakamura R, Okura T, Fujioka Y, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues: A clinical study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179737.
- [40] Burak MF, Inouye KE, White A, et al. Development of a therapeutic monoclonal antibody that targets secreted fatty acid-binding protein ap2 to treat type 2 diabetes[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(319): 319ra205.
- [41] Wang Q, Rizk S, Bernard C, et al. Protocols and pitfalls in obtaining fatty acid-binding proteins for biophysical studies of ligand-protein and protein-protein interactions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 503: 318-324.
- [42] Villeneuve J, Bassaganyas L, Lepreux S, et al. Unconventional secretion of FABP4 by endosomes and secretory lysosomes[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 649-665.
- [43] Lan H, Cheng CC, Kowalski TJ, et al. Small-molecule inhibitors of FABP4/5 ameliorate dyslipidemia but not insulin resistance in mice with diet-induced obesity[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(4): 646-656.
- [44] He Y, Dou H, Gao D, et al. Identification of new dual FABP4/5 inhibitors based on a naphthalene-1-sulfonamide FABP4 inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(19): 115015.