

本文引用: 谭崇赋, 徐旭英. 脂肪酸结合蛋白 4 在下肢动脉粥样硬化及介入术后再狭窄中的作用和机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 725-730. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.013.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0725-06

· 文献综述 ·

脂肪酸结合蛋白 4 在下肢动脉粥样硬化及介入术后再狭窄中的作用和机制

谭崇赋, 徐旭英

(首都医科大学附属北京中医医院疮疡血管外科, 北京市 100010)

[关键词] 脂肪酸结合蛋白 4; 动脉粥样硬化; 动脉硬化闭塞症; 介入术后再狭窄

[摘要] 下肢动脉硬化闭塞症介入术后的主要难题是再狭窄。脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)主要由巨噬细胞分泌,促进巨噬细胞内脂质积聚,从而使巨噬细胞转化为泡沫细胞,造成动脉粥样硬化。在动脉粥样硬化闭塞介入术后,血管内皮细胞也能特异性分泌 FABP4;FABP4 作用于血管平滑肌细胞,使之增殖和迁移形成增生内膜,并促进炎症反应,造成介入术后再狭窄。提示 FABP4 可能是治疗动脉粥样硬化和介入术后再狭窄的一个重要靶点。本文简述 FABP4 的生物学特性与功能,并就其在动脉粥样硬化及介入术后再狭窄中的作用及机制进行综述。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Role and mechanism of fatty acid-binding protein 4 in lower extremity atherosclerosis and restenosis after interventional therapy

TAN Chongfu, XU Xuying

(Department of Sore and Vascular Surgery, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

[KEY WORDS] fatty acid-binding protein 4; atherosclerosis; arteriosclerosis obliterans; restenosis after interventional therapy

[ABSTRACT] Restenosis is the main problem after interventional therapy in lower extremity arteriosclerosis obliterans. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) is mainly secreted by macrophages and promotes lipid accumulation in macrophages, thereby converting macrophages into foam cells and causing atherosclerosis. After atherosclerotic occlusion interventional therapy, vascular endothelial cells can also specifically secrete FABP4; FABP4 acts on vascular smooth muscle cells, causing them to proliferate and migrate to form proliferative intima, and promote inflammatory response, resulting in restenosis after interventional therapy. It is suggested that FABP4 may be an important target for the treatment of atherosclerosis and restenosis after interventional therapy. This article briefly describes the biological characteristics and functions of FABP4, and reviews its role and mechanism in atherosclerosis and restenosis after interventional therapy.

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)是下肢血管的常见病症之一,据流行病学统计,全球 55 ~ 75 岁人群之中约有 17% 的人患有 ASO^[1]。ASO 患者的动脉壁出现硬化,形成斑块阻塞管腔;血管腔内介入治疗以其微创、安全、疗效好、恢复快的特点,成为了治疗 ASO 的一种重要手段。根据中华医学会外科学分会血管外科学组发

布的《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[2],在 ASO 的间歇性跛行阶段,药物及运动治疗后疗效不满意,应寻求腔内介入治疗;在静息痛、溃疡及坏疽阶段,应首先考虑腔内介入治疗。在介入治疗的手段中,球囊扩张术和支架植入术使用最早,技术最为成熟,运用最为普遍,随后虽然革新了药物球囊、涂层支架、斑块旋切等新的治疗手段,但限制介入治

[收稿日期] 2020-10-27

[修回日期] 2021-03-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673975,81873118)

[作者简介] 谭崇赋,硕士研究生,研究方向为中医外科学,E-mail:tanchongfu@126.com。通信作者徐旭英,副教授,硕士研究生导师,研究方向为中医血管外科,E-mail:xying7341@126.com。

疗远期疗效及预后的主要因素——再狭窄,仍然无法杜绝。Indes 等^[3]分析 28 例 ASO 腔内治疗研究,发现腔内治疗的 1、3、5 年一期通畅率分别为 94.8%、86.0%、82.7%,二期通畅率分别为 95.7%、91.5%、91.0%。Aihara 等^[4]分析 202 例 TASC-II C、D 型股腘动脉闭塞症患者,1、5 年一期通畅率为 68%、51%。有 105 个样本量的股腘动脉闭塞症患者研究显示,紫杉醇药物球囊治疗后 2 年的一期通畅率为 72.4%,二期通畅率为 84.7%^[5]。在再狭窄的形成中,血管平滑肌细胞增殖并迁移到血管内膜和炎症反应是非常重要的两个病理因素^[6-7]。近些年的研究发现,脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 不仅能促进动脉硬化的形成,还能从血管平滑肌增殖、迁移和炎症反应方面调控介入术后再狭窄,故 FABP4 有望成为抑制下肢动脉硬化介入术后再狭窄形成的新靶点。本文就 FABP4 在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 以及介入术后再狭窄中的作用和机制进行综述。

1 FABP4 简介

FABP 是由 Ockner 等在 1971 年首次发现的一类脂质伴侣蛋白,该蛋白家族含有多位成员,蛋白质分子量在 14~16 kDa 之间,并且都有着一个非常相似的三级结构,即 2 条 α -螺旋与 10 条反向平行的 β 链折叠构成一个椭圆形的空腔^[8],FABP 的羧基阴离子与配体的氨基酸侧链在这个空腔里相互结合后,FABP 再将脂肪酸运输至细胞中不同部位参与各种作用,如运输到内质网参与信号转导、蛋白转运和膜生成,运输到线粒体进行氧化反应,运输到细胞质调节酶的活性,运输到细胞核中通过脂肪应答转录因子控制转录的过程,运输到细胞外以旁分泌形式参与信号传递^[9],等等。目前,在哺乳动物体内发现的 FABP 共有 10 种,它们具有各自分布的特异性,表达在不同的组织中行使不同的功能。在哺乳动物体内,脂质是细胞代谢、炎症反应和免疫过程中的关键调节剂,而 FABP 能结合脂肪酸并调控脂肪酸介导的生物化学反应、代谢过程以及免疫应答,故成为了一些疾病靶蛋白研究的热点,如肥胖、2 型糖尿病、炎症、As 等。FABP4 也称为脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid-binding protein, AFABP/aP2),是 FABP 蛋白家族中的一员,分子量为 14 588 Da,由 134 个氨基酸组成,受胰岛素和胰岛素样生长因子 1、脂肪酸以及过氧化物酶体增殖物激活受体 G 激动剂的诱导,主要表

达在分化的脂肪细胞、巨噬细胞中,约占脂肪细胞可溶性蛋白的 6%。在正常的生理状态下,人体内 FABP4 含量比其他 FABP 都要高,故 FABP4 在脂质代谢和炎症中起着中心调节的作用^[10]。

2 FABP4 与动脉硬化

2.1 FABP4 对 As 的影响

因 FABP4 是脂肪酸结合类蛋白,有调控脂质代谢的作用,故 FABP4 的早期研究主要围绕着代谢相关类疾病进行。1996 年,Hotamisligil 等^[11]发现,不论是饮食所致肥胖还是遗传性肥胖的 FABP4 基因敲除小鼠,都没有出现胰岛素抵抗或糖尿病,而对对照组肥胖的 FABP4 基因正常小鼠,都表现出胰岛素抵抗和糖尿病。这表明 FABP4 有促进肥胖发展成胰岛素抵抗或糖尿病的作用。而肥胖、2 型糖尿病以及炎症反应又与 As 的形成密切相关,故 FABP4 与 ASO 的关系开始备受关注。2001 年,Perrella 等^[12]发现,在极易自发 As 的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因缺陷的小鼠模型的动脉壁中,含有高水平的 FABP4 mRNA,而正常小鼠的动脉壁中未见此现象,说明在 As 的小鼠动脉壁中,有大量的 FABP4 表达。并且,Perrella 等^[12]通过免疫荧光染色证明,过量表达的 FABP4 是由巨噬细胞分泌的,氧化型低密度脂蛋白是巨噬细胞分泌 FABP4 的刺激因子。另一方面,Makowski 等^[13]和 Boord 等^[14]发现,同时敲除 FABP4 基因和 ApoE 基因的小鼠,As 发生的概率显著降低,或 As 斑块面积减少。FABP4 与 As 呈正相关,FABP4 大量表达时有利于发生 As,而 FABP4 缺陷时抑制 As 的形成,巨噬细胞分泌的 FABP4 是促进 As 形成的关键。作为一种信号传递蛋白,FABP4 能在血液中循环,并且全身中 FABP4 含量的高低能从血清中检测出。无论是男性还是女性,血清中 FABP4 的含量与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关,并且在女性中,有 As 斑块的个体血清中 FABP4 的水平明显高于无 As 斑块的个体,在男性个体中未发现此现象,这与睾酮能抑制 FABP4 的表达有关。循环中的 FABP4 浓度能作为糖尿病 As 的独立危险因素,并指导介入术后血管事件的二级预防^[15-16]。

2.2 FABP4 促进 As 形成的作用机制

As 是指血液中的胆固醇等类脂质浸润、沉积于血管内膜,引起结缔组织增生和钙质沉着,随后形成粥样物质。早期表现为巨噬细胞内脂质积聚,在动脉壁形成泡沫细胞。FABP4 促进 As 形成主要通

过影响巨噬细胞内脂质流通平衡、提高巨噬细胞内胆固醇和硝酸甘油含量、形成脂质积聚以及促进炎症反应来实现的。(1)在巨噬细胞中,FABP4 的含量经同型半胱氨酸、氧化型低密度脂蛋白和 Toll 样受体激动剂诱导上调后,增加了清道夫受体和乙酰胆碱酯酶的表达,减少胆固醇和甘油三酯外流,促进巨噬细胞向泡沫细胞转化。相反,当巨噬细胞内 FABP4 缺陷时,肝 X 受体介导的 ATP 结合盒转运体 A1 胆固醇外流通路转运增强,增加了胆固醇的外流,减少细胞内胆固醇含量,并且巨噬细胞利用胆固醇和甘油三酯的效率降低,出现脂质积聚缺陷,使巨噬细胞转化为泡沫细胞的能力减弱,阻止 As 的形成^[17-18]。(2)巨噬细胞分泌白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 通常涉及激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,从而导致炎症复合物的生成, NF- κ B 信号通路受细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平的影响, ROS 的增加是脂肪组织炎症的一个重要信号。解偶联蛋白 2 是一种线粒体内膜蛋白,它能降低 ROS 的水平,使巨噬细胞中的氧化还原生物学反应减弱。FABP4 缺失时,能上调解偶联蛋白 2 的表达,降低巨噬细胞中 ROS 的含量,减弱 NF- κ B 激酶的活性,降低 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化,减少环氧合酶 2 和一氧化氮合酶的表达,从而减少炎症细胞因子的产生,并使巨噬细胞从经典激活的 M1 表型分化为 M2 表型,弱化炎症反应。综上,FABP4 通过增加细胞内脂质积聚促进巨噬细胞转化为泡沫细胞,刺激炎症反应,导致动脉发生粥样硬化^[19]。

2.3 FABP4 抑制剂对 As 的影响

FABP4 是 As 发生的关键蛋白,小分子的 FABP4 抑制剂或许能抑制 As 的发生。到目前为止,已经发现了大量的 FABP4 小分子抑制剂,如阿托伐他汀、二甲双胍、吡啶类化合物、喹啉衍生物、吡啶衍生物、联苯唑抑制剂 (BMS309403) 等。特异性 FABP4 抑制剂 BMS309403 在小鼠模型中能有效地预防糖尿病、胰岛素抵抗和 As,这表明 FABP4 的化学抑制剂可能成为一种有效的 As 治疗策略^[20]。进一步了解 FABP 家族的生物学功能和抑制剂对 FABP4 的选择性,可以更好地开发和设计高亲和力和高选择性的抑制剂,阻止 As 的发生。

3 FABP4 与介入术后再狭窄

3.1 FABP4 对介入术后再狭窄的影响

As 是一个缓慢的发展过程,病理过程是逐步形

成的,介入手术虽然能及时扩张血管,但不能完全纠正血管的病理状态,已经经过扩张的血管可能会在原来的基础条件下继续发展,形成粥样硬化,出现再狭窄。但狭窄的出现还有新的原因。在正常状态下,血管平滑肌细胞位于血管中膜,血管内皮细胞位于血管内膜,共同维持着血管形态和功能的稳定。在血管介入术后,正常的血管结构被破坏,内膜撕裂,炎症因子受到激活,局部发生炎症反应,血管中膜的平滑肌细胞通过介质向内膜大量增殖和定向迁移,与炎症细胞产物形成血管内纤维帽和内膜增生,这是血管腔内介入术后再狭窄的重要成因^[21],故了解调控平滑肌细胞增殖迁移的潜在机制与炎症反应的诱因可能为 As 介入术后再狭窄的治疗提供新的方案。Lee 等^[22]发现,在猪冠状动脉内皮球囊剥脱后再生的动脉中,血管内皮细胞中 FABP4 的含量明显上调,这打破了以往对 FABP4 只在脂肪细胞和巨噬细胞中分泌的看法,并将 FABP4 引入到了再狭窄的研究中。Chen 等^[23]也发现,不管是糖尿病小猪还是非糖尿病小猪,血管中发生再狭窄的节段中 FABP4 的含量高于非再狭窄血管组织,这种情况在糖尿病模型小猪中更为显著。Fuseya 等^[24]通过用导丝损伤小鼠的股动脉内皮,发现 FABP4 正常型的小鼠股动脉新生内膜厚度明显大于 FABP4 缺陷型的小鼠股动脉新生内膜厚度,且 FABP4 缺陷型小鼠损伤动脉中炎症因子的表达水平显著降低,包括单核细胞趋化蛋白 1、IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子等;内皮细胞中 FABP4 基因的表达,影响着新生内膜的厚度,并且,和 As 时一样, FABP4 仍然调控内膜新生阶段的炎症反应。Fuseya 等^[24]还通过细胞体外培养实验发现,内皮细胞中过量的 FABP4 是由血管内皮损伤后,损伤部位的新生内膜血管再生内皮细胞中 FABP4 的基因发生特异性表达而分泌的,内皮细胞分泌的 FABP4 以自分泌和旁分泌的方式在邻近细胞中起着作用,包括血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和从骨髓祖细胞分化而来的平滑肌样细胞。

3.2 FABP4 促进介入术后再狭窄的作用机制

血管生成过程是一个高度复杂的动态过程,在每个阶段都受到多种促血管生成和抗血管生成分子的调控。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素样蛋白 4、血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子和胎盘生长因子等多种生长因子都参与血管生成,共同完成血管的生长调控。VEGF 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,在促进血管通透性增加、细胞外

基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等方面有着巨大的作用。有研究显示,介入术后血管内皮细胞特异性分泌 FABP4, 是 VEGF 诱导的结果。介入术后血管内皮受到损伤,作为血管生成的关键调控因子之一,VEGF 通过多种信号途径,包括丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/磷脂酰肌醇 3 激酶、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径,协调血管生成所必需的内皮细胞功能^[25]。在 VEGF 发挥作用的过程中,通过 VEGF 受体 2 促进 FABP4 的表达,诱导血管生成,FABP4 对多种有丝分裂途径的激活和血管生成关键介质的产生都有影响,其缺失会明显损害 VEGF 诱导的血管生成功能,造成 eNOS 的表达和激活显著降低,eNOS 能调节一氧化氮的生物利用率,一氧化氮的相对缺乏会增加血栓形成、炎症、内膜增生和血管收缩等发生的机率,导致 As 和再狭窄的发展^[26]。内皮细胞中的 FABP4 受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路及其抑制剂雷帕霉素的强烈调控。干细胞因子/酪氨酸激酶受体信号通路在介导 FABP4 对内皮细胞促血管生成作用中起着关键作用。然而, mTORC1 不是 VEGF 下游调控 FABP4 表达的唯一

信号通路,其对 FABP4 表达机制的研究仍需进一步探索。

正常的血管内皮细胞中,FABP4 的表达不活跃,而在介入术后的新生内皮细胞中,FABP4 经调控后会异常表达,翻译出大量的 FABP4 蛋白,FABP4 通过自分泌与旁分泌的方式,促进再狭窄的形成。(1)通过 FABP4 的自分泌,作用于自身内皮细胞,血管修复再生的同时抑制一氧化氮的生成,增强内皮细胞的黏附,诱导内皮细胞功能障碍^[27];(2)内皮细胞旁分泌 FABP4 作用于血管平滑肌细胞,通过磷脂酰肌醇 3 激酶和 p38MAPK 通路激活核转录因子 c-Myc 和 c-Jun 氨基末端激酶,并增加其下游通路周期蛋白 D1、基质金属蛋白酶 2、趋化因子配体 2、纤维蛋白 4 和纤维蛋白 5 的表达,从而参与细胞周期调节,促进平滑肌细胞的增殖和迁移;增殖的平滑肌细胞通过球囊损伤的内膜到达血管内壁,继续大量增殖,形成增生内膜^[28];(3)旁分泌作用于血管内皮损伤部位,促进正在进行的炎症反应,加速巨噬细胞和组织细胞分泌生长因子,如血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子等,这些生长因子又能刺激平滑肌细胞增殖,形成新生内膜。总之,FABP4 主要从以上 3 个方面促使了介入术后血管再狭窄的形成^[29]。

FABP4 促进 As 和介入术后再狭窄的作用及机制见图 1。

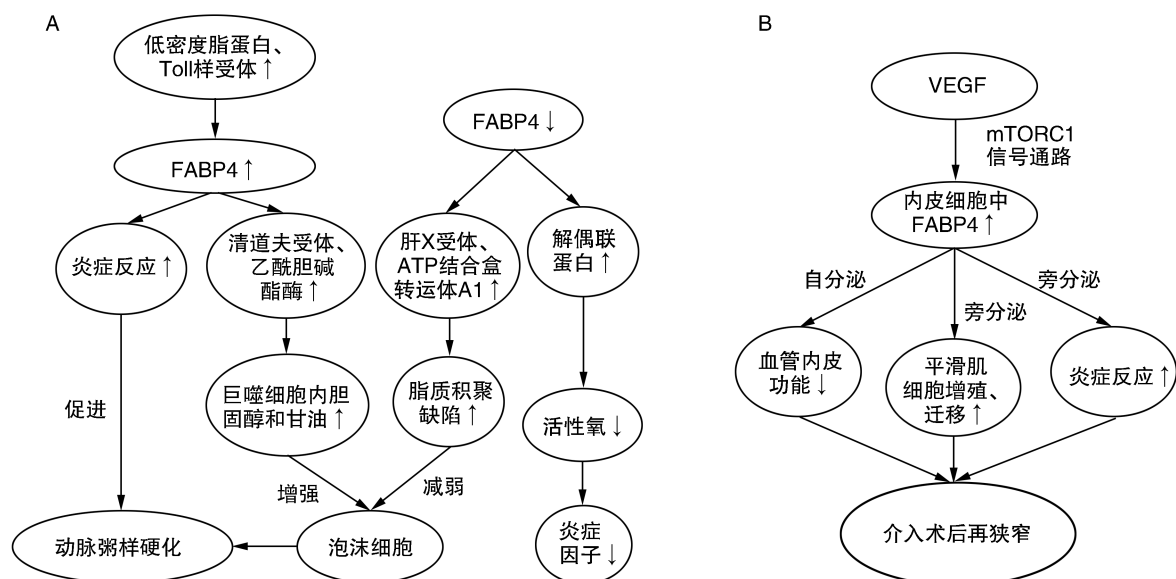


图 1. FABP4 促进动脉粥样硬化和介入术后再狭窄的作用及机制

A 为 FABP4 在动脉粥样硬化中的作用及机制;B 为 FABP4 在介入术后再狭窄中的作用及机制。

Figure 1. Role and mechanism of FABP4 in promoting atherosclerosis and restenosis after interventional therapy

4 展 望

不管是 ASO 还是 ASO 介入术后再狭窄,都是在 As 的基础上发生的,与巨噬细胞相关的糖脂代谢和炎症反应是 As 的重要成因;作为一种重要的脂质伴侣蛋白, FABP4 介导了这两个过程, FABP4 在 ASO 和 ASO 介入术后再狭窄中都扮演着重要的角色。不仅如此,在介入术后内皮损伤的血管中,血管内皮细胞还会特异性地分泌 FABP4 影响内皮功能,促进平滑肌细胞的增殖和迁移,这为研究 FABP4 影响介入术后再狭窄的形成提供了新的视角。

目前,球囊扩张术或支架植入术后,为了延阻再狭窄的发生,通常会使用双联抗血小板疗法,药物洗脱支架和涂层球囊的诞生,也进一步降低了再狭窄的发病率,这些方法从抗血栓、抗炎症、抗平滑肌细胞增殖的角度入手,成功地抑制或延阻了再狭窄。FABP4 在 As 阶段和再狭窄阶段都扮演着重要的角色,巨噬细胞能分泌 FABP4 使脂质发生积聚,促进炎症反应,从而发生动脉硬化和斑块形成;而在经过球囊扩张损伤后的血管中,内皮细胞也能分泌出大量的 FABP4 作用于平滑肌细胞,通过磷脂酰肌醇 3 激酶和 p38MAPK 通路促使平滑肌细胞增殖并迁移到血管内膜,并增强炎症反应,进而促进血管内膜增生,造成血管闭塞、管腔再狭窄。FABP4 或许是治疗 As 和再狭窄的一个重要靶点,抑制球囊扩张术后血管内皮细胞分泌 FABP4 或者使用小分子 FABP4 抑制剂可能是预防和治疗心血管或外周血管介入术后再狭窄的有效方法。据文献^[30]报道,阿托伐他汀和几种血管紧张素 II 受体阻滞剂降低了 FABP4 的浓度,这也从侧面角度说明了 FABP4 抑制剂治疗再狭窄的有效性。但由于介入术后内皮细胞异位表达的 FABP4 不仅仅促进平滑肌细胞的增殖和迁移,同时还是 VEGF 发挥血管生成调控作用的下游通路介质,介入术后血管内皮受到损伤,血管需要 FABP4 发挥作用修复血管,所以不能简单地抑制 FABP4,应该寻找一种既能不阻碍 VEGF 修复血管又能抑制平滑肌细胞增殖的方法,这需要弄清楚 FABP4 促进平滑肌细胞增殖和迁移的具体作用路径,或者找到 FABP4 发挥作用的受体。目前有研究表明 FABP4 是通过溶酶体分泌的,这是一种罕见的分泌途径,然而,目前尚不清楚 FABP4 是如何特异性靶向于外泌体或其他相关的囊泡结构^[31]。平滑肌细胞的增殖和迁移是介入术后新生内膜形成的重要原因,从抑制平滑肌细胞增

殖和迁移的角度去探索延阻再狭窄的方法,也是一个非常有前景的研究方向,未来如果能阐明内皮细胞分泌 FABP4 促进平滑肌细胞增殖和迁移的作用路径和受体,寻找出阻止平滑肌细胞增殖和迁移形成增生内膜的有效方法,那么,介入术后再狭窄的预防和治疗或许能有很大的进展。

[参考文献]

- [1] FOWKES F G R, RUDAN D, RUDAN I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9901): 1329-1340.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896.
VASCULAR SURGERY GROUP, BRANCH OF SURGERY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the diagnosis and treatment of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities[J]. *Chin J Med*, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [3] INDES J E, PFAFF M J, FARROKHVAR F, et al. Clinical outcomes of 5 358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Endovasc Ther*, 2013, 20(4): 443-455.
- [4] AIHARA H, SOGA Y. Long-term outcomes of endovascular therapy versus bypass surgery in the claudicator with TASC-C/D femoropopliteal disease: results from the recanalise registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): E2038.
- [5] MICARI A, CIOPPA A, VADALÀ G, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(3): 282-289.
- [6] ACAMPORA K B, NAGATOMI J, LANGAN E M, et al. Increased synthetic phenotype behavior of smooth muscle cells in response to *in vitro* balloon angioplasty injury model[J]. *Ann Vasc Surg*, 2010, 24(1): 116-126.
- [7] GORMEZ S, ERDIM R, AKAN G, et al. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 46: 107192.
- [8] STORCH J, MCDERMOTT L. Structural and functional analysis of fatty acid binding proteins[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S126-S131.
- [9] FURUHASHI M, HOTAMISLIGIL G S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(6): 489-503.
- [10] ISHIMURA S, FURUHASHI M, WATANABE Y, et al. Circulating levels of fatty acidbinding protein family and

- metabolic phenotype in the general population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81318.
- [11] HOTAMISLIGIL G S, JOHNSON R S, DISTEL R J, 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): 1377-1379.
- [12] PERRELLA M A, PELLACANI A, LAYNE M D, et al. Absence of adipocyte fatty acid binding protein prevents the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *FASEB J*, 2001, 15(10): 1774-1776.
- [13] MAKOWSKI L, BOORD J B, 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.
- [14] BOORD J B, 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): 1686-1691.
- [15] FERNÁNDEZ-MACÍAS J C, OCHOA-MARTÍNEZ A C, VARELA-SILVA J A, et al. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(5): 285-294.
- [16] ZAMZAM A, SYED M H, GRECO E, et al. Fatty acid binding protein 4-A circulating protein associated with peripheral arterial disease in diabetic patients[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2843.
- [17] IMAIZUMI Y, TAKAMI Y, YAMAMOTO K, et al. Pathophysiological significance of cylindromatosis in the vascular endothelium and macrophages for the initiation of age-related atherogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 1168-1174.
- [18] 郭伟, 马胜超, 张辉, 等. 脂肪酸结合蛋白4在Hcy致泡沫细胞胆固醇聚积中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8): 757-762.
- GUO W, MA S C, ZHANG H, et al. The effect of FABP4 on homocysteine induced cholesterol accumulation in the foam cells[J]. *Chin J Arterioscler*, 2016, 24(8): 757-762.
- [19] STEEN K A, XU H, BERNLOHR D A. FABP4/aP2 regulates macrophage redox signaling and inflammasome activation via control of UCP2[J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(2): e00282.
- [20] YAN F F, LIU X G, ZHANG S L, et al. Molecular dynamics exploration of selectivity of dual inhibitors 5M7, 65X, and 65Z toward fatty acid binding proteins 4 and 5[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2496.
- [21] PLEVA L, KUKLA P, HLINOMAZ O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2): 173-184.
- [22] LEE M Y K, TSE H F, SIU C W, et al. Genomic changes in regenerated porcine coronary arterial endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2443-2449.
- [23] CHEN K, CHEN Q J, WANG L J, et al. Increment of HFABP level in coronary artery in-stent restenosis segments in diabetic and nondiabetic minipigs: HFABP overexpression promotes multiple pathway-related inflammation, growth and migration in human vascular smooth muscle cells[J]. *J Vasc Res*, 2016, 53(1-2): 27-38.
- [24] FUSEYA T, FURUHASHI M, MATSUMOTO M, et al. Ectopic fatty acid-binding protein 4 expression in the vascular endothelium is involved in neointima formation after vascular injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006377.
- [25] ELMASRI H, GHELFI E, YU C W, et al. Endothelial cell-fatty acid binding protein 4 promotes angiogenesis: role of stem cell factor/c-Kit pathway[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 457-468.
- [26] ATOCHIN D N, HUANG P L. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction[J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(6): 965-974.
- [27] WU Y W, CHANG T T, CHANG C C, et al. Fatty-acid-binding protein 4 as a novel contributor to mononuclear cell activation and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9245.
- [28] GIRONA J, ROSALES R, PLANA N, et al. FABP4 induces vascular smooth muscle cell proliferation and migration through a MAPK-dependent pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81914.
- [29] 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.
- [30] CABRÉ A, LÁZARO I, GIRONA J, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): e150-e158.
- [31] PRENTICE K J, SAKSI J, HOTAMISLIGIL G S. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 734-740.
- (此文编辑 曾学清)