

脂肪酸合酶与冠心病的关系

杜建青, 赵婷婷 综述, 许丹焰 审校

(中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 脂肪酸合酶; 脂类代谢; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] 脂肪酸合酶是催化内源性脂肪酸合成的关键酶, 由其介导生成的饱和脂肪酸是动脉粥样斑块的构成成分之一。脂肪酸合酶还通过影响巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取及胆固醇流出, 参与粥样斑块的形成。此外, 脂肪酸合酶参与脂类代谢, 抑制该酶活性具有减轻体重、增加胰岛素敏感性等作用, 可使肥胖、糖尿病等冠心病的危险因素逆转, 因此, 脂肪酸合酶与冠心病的发生发展密切相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Fatty Acid Synthase: Association with Coronary Heart Disease

DU Jian-Qing, ZHAO Ting-Ting, and XU Dan-Yan

(Department of Internal Cardiovascular Medicine, Second Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Fatty Acid Synthase; Lipid Metabolism; Atherosclerosis; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] Deregulation of fatty acid synthase (FASN) catalyzed de novo fatty acids biogenesis could play a central role in the pathogenesis of atherosclerosis. We reviewed pharmacological and genetic alterations of FASN activity that have been shown to significantly influence atherosclerosis and its risk factors including obesity, type 2 diabetes. First, the endogenous fatty acids which are catalyzed by the key enzyme FASN are one of atherosclerotic plaque compositions. Secondly, FASN influences the oxidized low density lipoprotein intake and cholesterol efflux in macrophage, which would absolutely affect the plaque formation. Thirdly, FASN plays a key role in monocytes differentiation. Inhibiting FASN may reduce the formation of foam cells. In addition, FASN involved in lipid metabolism is also associated with metabolic diseases, such as obesity and diabetes which are the risk factors for coronary heart disease. We propose that the development or the progression of atherosclerosis can be prevented or reversed by the modulation of FASN status. The use of FASN inhibitors might be a valuable therapeutic approach for coronary disease.

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)又称脂肪酸合酶,是体内合成内源性饱和脂肪酸的关键酶,在体内各组织中广泛存在,参与细胞增殖、分化和机体能量代谢、脂类代谢等重要生命活动。最早发现该酶在乳腺癌等多种癌组织中高度表达,FASN抑制剂被证实有抗肿瘤作用^[1-3],由此该酶首先在癌症领域中被广泛研究。然而,随着人们对FASN结构与功能的逐步认识,发现该酶的产物存在于动脉粥样斑块内,参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)

的发生、发展。而且越来越多的研究发现,FASN通过影响脂肪酸代谢,与肥胖、2型糖尿病等冠心病的危险因素密切相关。因此,本文就FASN与冠心病的关系作出综述。

1 脂肪酸合酶的结构

脂肪酸合成酶根据结构可分为I型(FASN I)和II型(FASN II)两种。原核生物及低等真核生物的

[收稿日期] 2011-02-01

[基金项目] 国家自然科学基金(30770856);教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-08-0566);湖南省自然科学基金(10JJ3026);中南大学代谢与内分泌研究所基金(DY-2008-02-04)

[作者简介] 杜建青,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail为ddjjqq912@yahoo.com.cn。赵婷婷,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail为zhaokaiqi2@163.com。通讯作者许丹焰,硕士研究生导师,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail为xudanyan02@sina.com,电话为13974874636。

脂肪酸合成由一组功能不同的蛋白来共同完成,称为 FASN 系统,即 FASN II。缺乏此酶的细菌不能存活,因此 FASN II 主要作为药物作用靶点用于抗生素研发。典型的 FASN I 主要存在于哺乳动物中,是由单基因编码的一条多肽链,包含有合成脂肪酸所需的所有催化酶功能域。人类的 FASN 属于 I 型,位于细胞浆内,基因定位于 17q25,是由两条分子量达 273 kDa 的多功能多肽链组成的二聚体。其中每条多肽链的 N 端含 3 个功能域,包括酮酰基合酶(β -ketoacyl synthase, KS)、丙二酰基/乙二酰基转移酶(malonyl/acetyltransferase, MAT)以及脱氢酶(dehydrase, DH);而 C 端则含有 4 个功能域,包括烯酰还原酶(enoyl reductase, ER)、酮脂酰还原酶(β -ketoacyl reductase, KR)、酰基载体蛋白(acyl carrier protein, ACP)和硫酯酶(thioesterase, TE),两者间由 600 个氨基酸残基组成的核心区域所分隔^[4,5]。FASN 多肽以二聚体形式而发挥作用,它以乙酰 CoA (coenzyme A, CoA) 作为底物,由丙二酰 CoA 提供两个碳原子,利用 NADPH 还原酶进行缩合反应,合成新生内源性脂肪酸,其产物主要为十六碳脂肪酸,即棕榈酸等饱和脂肪酸,还可以产生少量的十四酸盐以及一些短链脂肪酸^[6,7]。2005 年, Asturias 等^[8]提出, FASN 二聚体以类似于“头-头”并排方式聚合,而非平行排列,而是由一条多肽链上位于中心位置的酮脂酰合成酶和单酰/乙酰转移酶的结构域与另一条单体上的对应区域接近,使得整个二聚体更像一个蝶形结构^[9]。此模式于 2006 年被 Maier 等^[10,11]用 4.5-Å 电子密度图所证实。

2 脂肪酸合酶与动脉粥样硬化

近年关于 FASN 与冠心病关系研究进展得益于 FASN 基因的发现和明确定位。FASN 基因完全敲除的小鼠不能存活,但组织器官特异性敲除,如肝脏、巨噬细胞的 FASN 基因敲除则成为研究 FASN 的有效手段^[12,13]。

2.1 脂肪酸合酶参与粥样斑块形成

胆固醇并非 As 斑块内的唯一成分,大量研究发现,动物及人类的 As 斑块内含有大量脂肪酸,而 FASN 的主要产物棕榈酸等饱和脂肪酸,即为 As 斑块的主要构成成分之一^[14,15]。进一步研究表明,脂肪酸的分布随斑块的类型及部位的不同而有所变化,由 FASN 介导合成的饱和脂肪酸在不稳定斑块内的含量较高^[16],提示 FASN 的表达水平可能是反

应斑块不稳定的标志。Felton 等^[16]发现粥样斑块内的不饱和脂肪酸与血清中的含量相关,其成分结构相似,但斑块内的饱和脂肪酸则与血清中的饱和脂肪酸的水平无明显关系,提示斑块内的脂肪酸并非单从食物中摄取,而可能部分在动脉内合成。事实上, Lofland、Howard 等^[17,18]分别在不同动物模型中利用 C14 标记追踪乙酰 CoA 的运转,已经证实了动脉本身具有合成新生脂肪酸的能力。且 Whereat^[19]等的深入研究表明,在发生 As 家兔的主动脉内膜中,其脂肪酸的合成较正常的动脉内膜明显增多,进一步说明脂肪酸合成在 As 过程中起重要作用。FASN 作为合成的这些饱和脂肪酸的关键酶,直接参与了粥样斑块的形成。

2.2 脂肪酸合酶与胆固醇的摄取及流出

巨噬细胞通过表面的 CD36 受体摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞并堆积在动脉内膜下是动脉粥样斑块形成的标志。细胞核过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 激活可诱导 CD36 表达增加;另一方面,巨噬细胞上的 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 的载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, Apo A1) 结合,将细胞内的胆固醇逆转运至 HDL 而得以被肝脏清除,这一过程受肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 调节,胆固醇逆转运是机体抗 As 的重要机制。

最近 Chakravourthy 等^[20]研究发现,在特异性 FASN 基因缺失的巨噬细胞(FASN knockout in macrophages, FASNKOM)的 Apo E 敲除小鼠,给予高脂饮食后其动脉粥样斑块较野生小鼠明显缩小。该实验表明, FASN 基因敲除的巨噬细胞上 CD36 表达下降,使得巨噬细胞摄取 ox-LDL 的能力减少,并且此效应可被 PPAR α 激动剂阻断。Chakravarthi 等^[11]的进一步研究证实, FASN 依赖生成的磷脂片段 16:0/18:1-GPC 是 PPAR α 的内源性激动剂, FASNKOM 小鼠巨噬细胞通过减少 PPAR α 激动配体的生成使 CD36 表达下降从而使其对 ox-LDL 摄取减少;该研究同时还发现, FASNKOM 细胞内的 LXR α 表达上升,细胞表面 ABCA1 表达增多,因而由此介导的胆固醇流出增多,但其具体机制尚不完全明确。一般情况下, LXR α 激活可使固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)激活。SREBPs 是调节脂肪酸及胆固醇合成的

反式作用因子,能使 FASN 基因表达增多^[21,22]。而在 Chakravarthy 等^[23]的实验中,FASN 基因的缺失则令新生脂类减少,推测其可能存在负反馈调节机制^[20],即因下游产物生成减少反射性促使 LXR α 表达增多,因而促进了胆固醇流出。Ecker 等^[24]以巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)诱导人外周血单核细胞分化,并通过 DNA 微阵列法发现,分化过程中 SREBP-1c 表达明显上升,其下游产物 FASN 随之升高。这使得分化过程中脂肪酸合成活跃,脂类代谢改变,促使细胞内的胆固醇转变成磷脂酰胆碱而作为丝状伪足、细胞器等的合成原料,有利于单核细胞分化为具有强大吞噬功能的巨噬细胞。该实验还表明,以 FASN 的抑制剂 C75 抑制 FASN 活性或利用 siRNA 使 FASN 表达下降均可以使细胞分化过程中断,进一步说明 FASN 在单核细胞分化中起关键作用。抑制 FASN 可抑制单核细胞分化成巨噬细胞,从而可能减少泡沫细胞的形成。因此新的设想是,若 FASN 抑制剂可特异性定位于巨噬细胞,则有可能成为治疗动脉粥样硬化的新方法^[20]。

3 脂肪酸合酶与炎症反应

炎症被认为是动脉粥样硬化发生发展的主要原因之一,炎症反应参与动脉粥样硬化斑块形成的全程,各种炎症因子水平持续升高可以导致血管内皮细胞损伤和脂质代谢紊乱,使炎性细胞浸润,同时增加巨噬细胞对 LDL 的吞噬摄取,最终促进泡沫细胞形成并在内膜下堆积而导致动脉粥样硬化。众所周知,在肥胖等的慢性炎症状态下,机体内白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子的表达增多。最近有研究表明,在肥胖或 2 型糖尿病患者中,其脂肪组织中的 FASN 基因表达增多,而其中炎症因子 IL-6 在血清的浓度与该人群内脏脂肪组织中的 FASN 基因表达量呈正比,并可作为 FASN 表达的独立预测因子^[25]。另外,抵抗素(resistin)作为脂肪细胞因子,亦可促发炎症反应。Graham 等^[26]通过人巨噬细胞 THP-1 体外培养发现,以抵抗素诱导炎症反应而导致巨噬细胞内的脂类聚积增多的效应可被 FASN 抑制剂 C75 部分阻断,该实验表明,加入 C75 干预后,巨噬细胞内的胆固醇酯及甘油三酯的含量均较不加 C75 干预组明显减少,提示抑制 FASN 活性可以减少因炎症反应引起的巨噬细胞内的脂类堆积,但其具体机制尚未阐明,仍有待进一步研究。

4 脂肪酸合酶与其他冠心病危险因素

众所周知,肥胖、糖尿病、血脂代谢紊乱等都是冠心病的危险因素,有充分的证据显示,在肥胖、糖耐量异常及 2 型糖尿病人群中,FASN 在脂肪组织中的表达及血清中的浓度均明显上调^[25],提示 FASN 与冠心病的这些危险因素有关。

4.1 脂肪酸合酶与肥胖

国内外研究均表明 FASN 的抑制物 C75 具有令小鼠体重明显下降的作用,而其可能机制为通过抑制 AMPK 旁路影响摄食中枢的神经元感受能量状态,引起下丘脑神经肽表达的变化,起到降低食欲的作用^[27]。另一方面,抑制 FASN 可使乙酰 CoA 更多进入三羧酸循环产生能量而被消耗,从而减少脂肪的合成和储存。Kim 等^[28]研究表明,FASN 的抑制剂 C75 可以通过激活 CPT-1 酶使得小鼠周围脂肪组织的 β 氧化活跃,增加机体的脂肪消耗。Loftus 等^[13]研究表明,FASN 抑制剂能逆转小鼠和鸡的脂肪肝。但在人类中,FASN 在外周脂肪组织中表达较少,且合成新脂质能力较弱^[25],抑制 FASN 是否能用于人类减肥,目前证据不多。奥利司他是一种已上市的减肥药,其减肥作用与不可逆抑制肠胰蛋白酶有关,但近年有研究表明,FASN 的 TE 功能域也是其作用靶点之一^[29],奥利司他可能通过抑制 TE 功能域降低 FASN 的活性,从而减少体内新生脂肪酸的合成以及脂肪堆积而达到减肥的效果。作为目前唯一的人体内 FASN 抑制剂,奥利司他及其衍生物将成为今后 FASN 抑制剂研究的重要方向。

4.2 脂肪酸合酶与胰岛素抵抗

最新证据表明,FASN 的表达水平与肥胖、糖耐量异常或 2 型糖尿病等胰岛素抵抗状态有关^[30,31]。印度 Pima 族人是世界上最大的肥胖民族之一,也是 2 型糖尿病发生率最高的一个民族。Kovacs 等^[30]发现,该人群中有 FASN 基因突变的个体患肥胖症和糖尿病的风险大大降低。位于 FASN 基因的第 1 483 个密码子的错义突变使得氨基酸序列中对应的第 1 483 位氨基酸缬氨酸(Valine)被异亮氨酸(Isoleucine)替代(记为 Val1483Ile),导致 FASN 的活性及合成脂肪酸的能力下降而减少体内脂肪堆积,从而抑制由肥胖引起的胰岛素抵抗。Korner 等^[31]在对携带 FASN 基因 Val1483Ile 突变的德国男童的研究中得出类似结果。Berndt^[25]等对携带该突变的白人个体进行研究,进一步证实该人群拥有更高的胰岛素敏感性。由于棕榈酸是脂肪酸合成酶的主要

产物, Williford^[32] 等以低浓度棕榈酸干预 3T3-L1 成熟脂肪细胞, 发现其葡萄糖运转率明显下调, 表明棕榈酸堆积可引起细胞胰岛素抵抗。Fernandez^[33] 等用胰岛素增敏剂干预人类脂肪细胞, 能使 FASN 释放减少; 相反以炎症因子刺激后, 发现细胞释放的 FASN 增多, 且在同等胰岛素浓度作用下, 炎症因子刺激后的脂肪细胞对葡萄糖的摄取率减少, 说明细胞产生了胰岛素抵抗。更深入的研究发现, 人体脂肪组织中 FASN 与血糖水平、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、HbA1c 等呈明显正相关; 并且, FASN 的含量与胰岛素抵抗程度成负相关^[34]。另有实验证实循环血中的 FASN 水平与组织中 FASN 的表达呈正相关, 因此提出外周血中的 FASN 可作为评估胰岛素抵抗的标志物^[35]。

脂肪酸合酶生成的多种新生的脂肪酸具有强大的生物学活性, 通过多个旁路参与机体脂质代谢、血糖代谢。已经证实, FASN 可以影响胰岛素-血糖代谢轴中多种细胞因子的基因表达。如胰岛素生长因子 2 (insulin-like growth factor-2, IGF-2)、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 等^[33]。其中 IGFBP-3 是胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的储存及运载蛋白, 具有帮助 IGF 发挥促进生长发育、促进细胞内葡萄糖的转运及促进细胞分裂增殖的作用。IGF-1 及 IGFBP-3 与糖尿病及其引起的微血管病变密切相关。研究表明, 其在 2 型糖尿病患者血清中的浓度下降, 相反, 血清中 IGFBP-3 浓度较高的患者则有更高的胰岛素敏感性^[36,37]。通过浅蓝菌素抑制细胞 FASN 的活性, 可使细胞 IGFBP-3 基因表达明显上调, 因此研究者提出, 抑制 FASN 活性可能成为逆转胰岛素抵抗状态、治疗 2 型糖尿病的手段^[34]。

5 总结与展望

综上所述, FASN 通过影响脂质代谢直接参与了 As 发生发展的过程。并且, FASN 与冠心病的危险因素, 如脂类代谢紊乱、肥胖、糖尿病等密切相关, 从而间接影响冠心病的发展。因此, FASN 具有其独特的研究价值。但是目前对 FASN 与炎症、胰岛素抵抗、斑块形成之间的相互作用的机制并未完全明了, 仍有待更深入的研究。

[参考文献]

[1] Menendez JA, Lupu R. Oncogenic properties of the en-

dogenous fatty acid metabolism: molecular pathology of fatty acid synthase in cancer cells [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, 9 (4) : 346-357.

- [2] Weibo Z, Simpson PJ, McFadden JM, et al. Fatty acid synthase inhibition triggers apoptosis during S phase in human cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (21) : 7 330.
- [3] Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7 (10) : 763-777.
- [4] Fulmer T. Not so FAS [J]. *SciBX*, 2009, 2 (11) : 1.
- [5] Chirala SS, Jayakumar A, Gu ZW, et al. Human fatty acid synthase: role of interdomain in the formation of catalytically active synthase dimer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (6) : 3 104.
- [6] Hillgartner FB, Salati LM, Goodridge AG. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis [J]. *Physiol Rev*, 1995, 75 (1) : 47-76.
- [7] Semenkovich CF. Regulation of fatty acid synthase (FAS) [J]. *Prog Lipid Res*, 1995, 36 (1) : 43-53.
- [8] Asturias FI, Chadick IZ, Cheung IK, et al. Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12 (3) : 225-232.
- [9] Witkowski A, Joshi AK, Rangan VS, et al. Dibromopropanone cross-linking of the phosphopantetheine and active-site cysteine thiols of the animal fatty acid synthase can occur both inter- and intrasubunit. Reevaluation of the side-by-side, antiparallel subunit model [J]. *Biol Chem*, 1999, 274 (17) : 11 557-563.
- [10] Maier T, Jenni S, Ban N. Architecture of mammalian fatty acid synthase at 4.5 Å resolution [J]. *Science*, 2006, 311 (5765) : 1 258-262.
- [11] Maier T, Leibundgut M, Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase [J]. *Science*, 2008, 321 (5894) : 1 315-322.
- [12] Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L, et al. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPARalpha in liver [J]. *Cell*, 2009, 138 (3) : 476-488.
- [13] Loftus TM, Jaworsky D, Frehywot GL, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors [J]. *Science*, 2009, 288 (5475) : 2 379-381.
- [14] Insull W, Bartsch GE. Cholesterol, triglyceride, and phospholipid content of intima, media, and atherosclerotic fatty streak in human thoracic aorta [J]. *Clin Invest*, 1966, 45 (4) : 513-523.
- [15] Lang PD, Insull W. Lipid droplets in atherosclerotic fatty streaks of human aorta [J]. *Clin Invest*, 1970, 49 (8) : 1 479-488.

- [16] Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8931) : 1 195-196.
- [17] Lofland HB, Clarkson TB, Atrom C. Lipide synthesis in aorta preparations from atherosclerosis-susceptible or resistant pigeons [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1960, 88 : 105-109.
- [18] Howard CF Jr. Denovo synthesis and elongation of fatty acids by subcellular fractions of monkey aorta [J]. *Lipid Res*, 1968, 9 (2) : 254-261.
- [19] Whereat AF. Lipid biosynthesis in aortic intima from normal and cholesterol-fed rabbits [J]. *Atheroscler Res*, 1964, 4 : 272-282.
- [20] Schneider JG, Yang Z, Chakravarthy MV, et al. Macrophage fatty-acid synthase deficiency decreases diet-induced atherosclerosis [J]. *Biological Chemistry*, 2010, 285 (13) : 398-409.
- [21] Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane bound transcription factor [J]. *Cell*, 1997, 89 (3) : 331-340.
- [22] Horton JD, Shimomura A. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1999, 10 (2) : 143-150.
- [23] Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPAR α in liver [J]. *Cell*, 2009, 138 (3) : 476-488.
- [24] Ecker J, Liebisch G, Englmaier M, et al. Induction of fatty acid synthesis is a key requirement for phagocytic differentiation of human monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (17) : 7 817-822.
- [25] Berndt J, Kovacs P, Ruschke K, et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50 (7) : 1 472-480.
- [26] Rae C, Graham A. Fatty acid synthase inhibitor, C75, blocks resistin-induced increases in lipid accumulation by human macrophages [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10 (12) : 1271-274.
- [27] Landree LE, Hardon AL, Strong DW, et al. C75, a fatty acid synthase inhibitor, modulates AMP-activated protein kinase to alter neuronal energy metabolism [J]. *Biol Chem*, 2004, 279 (5) : 3 817-827.
- [28] Kim EK, Miller I, Aja S, et al. C75, a fatty acid synthase inhibitor, reduces food intake via hypothalamic AMP-activated protein kinase [J]. *Biological Chem*, 2004, 279 (19) : 19 970-976.
- [29] Cheng F, Wang Q, Chen M, et al. Molecular docking study of the interactions between the thioesterase domain of human fatty acid synthase and its ligands [J]. *Proteins*, 2008, 70 (4) : 1 228-234.
- [30] Kovacs P, Harper I, Hanson RL, et al. A novel missense substitution (Val1483Ile) in the fatty acid synthase gene (FAS) is associated with percentage of body fat and substrate oxidation rates in nondiabetic Pima Indians [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (7) : 1 915-919.
- [31] Korner A, Ma L, Franks PW, et al. Sex-specific effect of the Val1483Ile polymorphism in the fatty acid synthase gene (FAS) on body mass index and lipid profile in Caucasian children [J]. *Obes*, 2007, 31 (2) : 353-358.
- [32] Epps-Fung M, Williford J, Wells A, et al. Fatty acid-induced insulin resistance in adipocytes [J]. *Endocrinology*, 1997, 138 (10) : 4 338-345.
- [33] Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ortega FJ, et al. Fatty acid synthase: association with insulin resistance, type 2 diabetes, and cancer [J]. *Clinical Chemistry*, 2009, 55 (3) : 425-438.
- [34] Mayas MD, Ortega FJ, Bernal R, et al. Inverse relation between FASN expression in human adipose tissue and the insulin resistance level [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7 : 3.
- [35] Fernandez J, Menendez J, Moreno JM, et al. Extracellular fatty acid synthase: a possible surrogate biomarker of insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (6) : 1 506-511.
- [36] Heald AH, Anderson S, Cruickshank JK, et al. Circulating IGFBP-3 concentration is independently associated with insulin resistance and BMI [J]. *British Endocrine Societies Joint Meeting*, 2003, 5 : 87.
- [37] Lofqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth [J]. *PNAS*, 2007, 104 (25) : 10 589.

(此文编辑 曾学清)