

文章编号: 1004-0374(2012)02-0139-06

肝型脂肪酸结合蛋白研究进展

王南南, 徐力致*, 王亚平

(南京大学医学院遗传教研室, 江苏省医学分子技术重点实验室, 南京 210093)

摘要: 肝型脂肪酸结合蛋白 (liver fatty acid binding protein, L-FABP) 是脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding proteins, FABPs) 家族重要的成员, 在肝脏、小肠、肾脏等组织中均有表达。L-FABP 在不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸、胆固醇、胆汁酸等转运过程中扮演重要角色。目前研究显示 L-FABP 在脂肪肝、肝硬化以及肝癌发生发展中起到重要作用, 并有望作为肝损伤的早期检测指标。此外, 新近研究发现尿中 L-FABP 水平还可以用于预测 1 型糖尿病患者的临床结局。在 2 型糖尿病中, 尿中 L-FABP 与糖尿病性肾病的病程有密切关系。主要就 L-FABP 的特性、结构及其与疾病的关系做一综述。

关键词: 肝型脂肪酸结合蛋白; 脂肪酸; 转运; 脂肪肝; 糖尿病

中图分类号: R587.1; R575 **文献标志码:** A

Progress in liver type fatty acid binding protein

WANG Nan-Nan, XU Li-Zhi*, WANG Ya-Ping

(Jiangsu Key Laboratory of Molecular Medicine, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Liver fatty acid binding protein (L-FABP) which mainly expresses in liver, intestine and kidney, is an important member of FABP family. It is found that L-FABP is related to the translocation of saturated fatty acid, unsaturated fatty acid, cholesterol, bile acid and so on. Many studies have indicated that L-FABP was involved in fatty liver, cirrhosis and hepatocarcinoma. Moreover, L-FABP can be an appropriate biomarker in predicting the progression of liver injury. Recent researches have demonstrated that u-LFABP might be a new tool in the prediction of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. Besides, L-FABP levels reflect the severity of diabetic nephropathy accurately in type 2 diabetes. This article aims to review the characteristics, conformation of L-FABP, and its relationship with some diseases.

Key words: liver fatty acid binding protein; fatty acid; transport; liver fatty; diabetes

脂肪酸结合蛋白 (liver fatty acid binding proteins, FABPs) 是一组同源性的低分子 (相对分子质量为 14 000~15 000) 胞浆蛋白。1972 年, Ockner 等^[1] 在研究大鼠的小肠脂肪酸吸收调节时, 于肠黏膜首先发现了 FABPs, 并采用凝胶过滤以及等电聚焦的方法首次获得了纯化的小肠型脂肪酸结合蛋白 (intestinal-FABP, I-FABP)。FABPs 广泛分布于哺乳动物的肠道黏膜、肝脏、肾脏、心肌、脑、脂肪组织等组织细胞中, 目前已分离并鉴定了 9 种不同类型的脂肪酸结合蛋白: 肝脏型 (liver-FABP, L-FABP)、小肠型 (I-FABP)、心肌型 (heart-FABP, H-FABP)、睾丸型 (testis-FABP, T-FABP)、表皮型 (epidermal-

FABP, E-FABP)、回肠型 (ileal-FABP, Il-FABP)、脂肪细胞型 (adipocyte-FABP, A-FABP)、脑细胞型 (brain-FABP, B-FABP) 和髓磷脂型 (myelin-FABP, M-FABP)^[2]。FABPs 含有 126~137 个氨基酸序列, 表现出 38%~70% 的同源性。同时, FABPs 也具有明显的组织特异性, 即来自不同组织的 FABPs 与脂肪

收稿日期: 2011-06-03; 修回日期: 2011-07-26

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973”项目)(2008CB418102); 江苏省环境监测科研基金项目 (1015)

*通信作者: E-mail: xulizhi@nju.edu.cn

酸的亲和力、动力学及热力学特性都有明显差异；但是在不同物种中，相同组织中的 FABPs 具有相似的功能。细胞内的 L-FABP 是 FABPs 家族中特殊一员，其有 2 个脂肪酸结合位点，与脂肪酸具有较强的亲和力。作为肝脏内唯一表达的脂肪酸结合蛋白，L-FABP 水平的改变与脂肪肝、肝硬化以及肝癌的发生发展有密切关系，并有望作为肝损伤早期检测指标^[3-5]。最新研究显示，L-FABP 与糖尿病的发生、发展密切相关。尿液中 L-FABP 水平可以用于预测 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者的预后^[6]；而在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 中，尿中 L-FABP 与糖尿病性肾病的病程也密切相关^[7]。本文将就 L-FABP 的生物学特性及其与疾病的相关性做一简要介绍。

1 L-FABP 结构特性

L-FABP，即 FABP1，又名 Z-蛋白，相对分子质量为 14 400，含有 127 个氨基酸残基和 2 个脂肪酸结合位点^[8]，广泛分布于哺乳动物的肝脏、小肠、肾脏、心、脑、脂肪等处。L-FABP 是肝脏内唯一表达的脂肪酸结合蛋白，占肝脏内总胞质蛋白的 2%~5%。研究表明，L-FABP 与其他 FABPs 空间结构相似：由 10 个反向平行的 β 链以及 N-端 2 个短的 α -螺旋组成 β -桶型结构。此外 L-FABP 还具有一个特殊打开的 β -桶型结构的盖子。 β -桶型结构稳定性较强，其空间构型不易受到化学修饰、大分子荧光物质和基因诱变的影响^[9]。

L-FABP 基因结构具有高度保守性，由 4 个外显子和 3 个内含子组成。在不同种属中，L-FABP 基因的定位略有差异，人源 L-FABP 基因位于 2 号染色体 p11，小鼠位于 6 号染色体，而裸鼠定位于 4q33。鼠类肝细胞 L-FABP 基因的启动子上游 132 位与下游 21 位存在正向和反向的顺式作用元件，包括肝细胞核因子 -1 (heptaocyte nuclear factor-1, HNF-1)、TATA、CCAAT 框。在不同器官、组织中，调控 L-FABP 表达的序列的定位不同，如抑制和增强盲肠和结肠表达 L-FABP 的序列分别位于 -4 000 至 -1 600 位点与 -597 至 -351 位点，而抑制肾脏表达 L-FABP 的序列位于 -183 至 -144 位点^[10]。

2 L-FABP 生物学特性

2.1 L-FABP 的配体结合特性

L-FABP 的结合特性是 FABPs 家族中所特有的，其有 2 个结合位点，即每摩尔 L-FABP 可以结合 2

摩尔长链脂肪酸，而其他 FABPs 仅有 1 个结合位点。L-FABP 的 β -桶状结构帮助其构建了一种模型：配基通过构象改变来吻合螺旋-转角-螺旋结构，通过 β -桶型结构盖子的开闭实现与 L-FABP 的结合^[11]。位于 L-FABP 中心的是一个主要结合位点，以羧基与精氨酸及两个丝氨酸残基相互结合；另一个结合位点位于分子结构出口处，其羧基朝向入口并与分子周围的溶质相接触。两个结合位点对饱和脂肪酸具有相同的亲和力，但中心位点对非饱和脂肪酸的亲和力却是入口位点处的 10 倍^[9]。在细胞中，L-FABP 不仅可以结合长链脂肪酸，还可以结合其他酰基配体，包括磷脂、过氧化物酶增殖体、酰基辅酶 A、溶血磷脂、胆汁酸盐等^[12]，其中 L-FABP 与长链脂肪酸的亲和力最高。L-FABP 对油酸盐的亲和力随盐浓度的增加而降低，而 L-FABP 结合胆固醇的作用目前仍存在争议。

2.2 L-FABP 与脂肪酸转运

脂肪酸是细胞生命重要的分子，通过 β -氧化分解生成 ATP，酯化为甘油和固醇。食物中的脂肪酸以及来自脂肪组织中的脂肪酸进入细胞主要有三种方式 (图 1)：(1) 被动扩散；(2) 由 CD36 或其他脂肪酸转运蛋白介导；(3) 脂肪酸的从头合成 (*de novo* lipogenesis, DNL)^[13]。其中，短链脂肪酸通过扩散作用可直接进入肠道上皮细胞，而长链脂肪酸进入细胞需要转运蛋白介导，进而与 FABPs 结合并被转运至内质网、细胞核、线粒体以及微粒体等处。FABPs 与长链脂肪酸的亲和力随着长链脂肪酸长度的降低而减弱，且饱和脂肪酸的亲和力高于非饱和脂肪酸。研究表明，L-FABP 与小肠内脂质的吸收、肝脏内脂类转运以及脂蛋白代谢均有密切关系^[14]。体外细胞膜脂类转运模型表明 L-FABP 介导脂类运输时并不与膜结构发生碰撞，而是通过扩散作用达到转运目的^[15]。

研究表明，敲除 L-FABP 基因的小鼠的脂肪酸结合能力下降，甘油三酯总量下降，脂肪酸吸收和肝脏磷脂扩散均发生改变^[16-17]。Ockner 和 Manning^[18]发现高脂饮食能增加 L-FABP 的含量，冯爱娟和陈东风^[3]在研究 L-FABP 在大鼠非酒精性脂肪性肝病形成中的表达及意义时，证明由于高脂饮食脂肪肝大鼠肝脏中的 L-FABP 的 mRNA 及蛋白表达增强。

2.3 L-FABP 与胆固醇代谢

肝脏中含有三种潜在的胆汁酸结合蛋白：L-FABP、谷胱甘肽转移酶 (glutathione S-transferase,

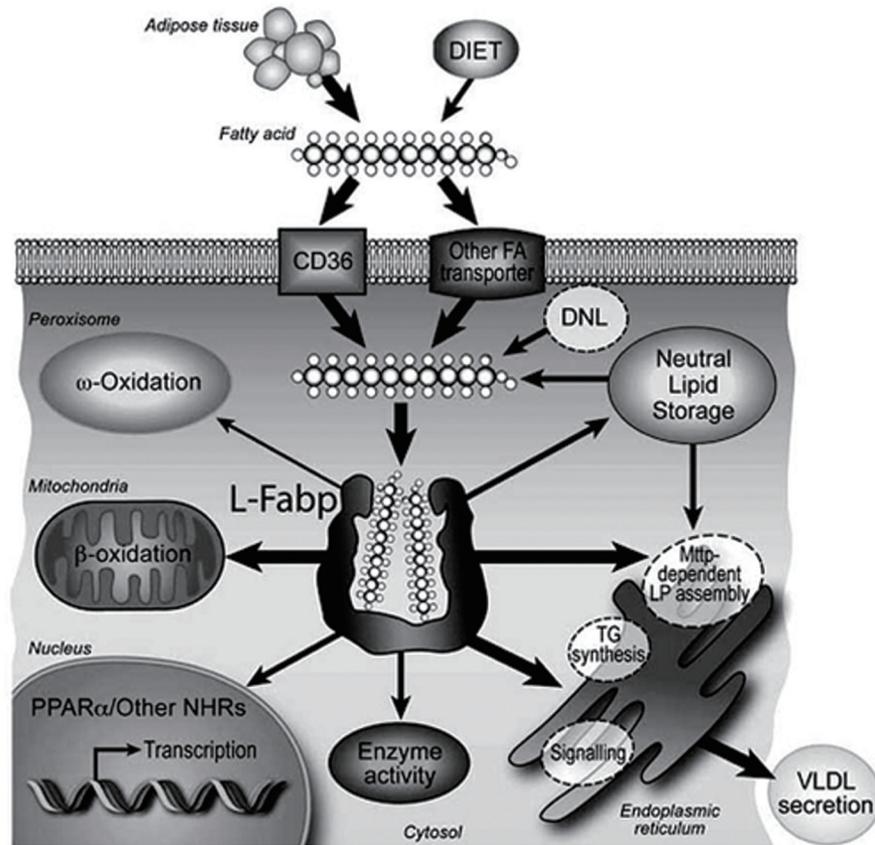


图1 脂肪酸代谢及L-FABP在肝脏细胞中的作用^[13]

GST) 以及 3α 羟类固醇脱氢酶 (3α -hydroxysteroid dehydrogenase, 3α -HSD), 其中 FABPs 是目前光敏感性胆汁酸探针标记的主要胞浆蛋白^[19]。L-FABP 可以调节胆固醇的吸收和代谢, 且能影响膜双分子层中胆固醇的移动。SCP-x/SCP-2 基因沉默的小鼠实验发现, L-FABP 表达明显增加, 而胆汁酸代谢降低^[20]。由于 SCP-x/SCP-2 也参与了胆汁酸的代谢^[21], 使得体内胆汁酸代谢研究复杂化。

敲除 L-FABP 基因的雄鼠实验表明, L-FABP 在调节胆汁酸的合成和胆汁酸在肝脏中的储存起到关键作用, 且在实验中并未发现 I-FABP 以及其他 FABPs 表达上调^[19]。Martind 等^[22] 敲除 L-FABP 基因雄性小鼠实验表明, 高胆固醇饮食条件下, L-FABP 可能成为雄性小鼠胆汁酸合成、肝中胆固醇聚集的重要调节因素。Newberry 等^[23] 发现敲除 L-FABP 基因的大鼠由于改变了饱和脂肪酸的代谢, 而不易发生肥胖。另一方面高胆固醇饮食不会使敲除 L-FABP 基因的大鼠发生肥胖, 也不会积累过多甘油三酯。由于高胆固醇饮食可以调节许多遗传途径, 如肝 X 受体依赖途径, 每一条途径均可激活肝脏脂肪合成过程中的下游靶位^[24-25], 使得 L-FABP

在胆固醇代谢过程中的调节机制复杂化。

2.4 参与细胞信号转导

L-FABP 可以直接调控长链脂肪酸的代谢, 还可以通过调节脂肪酸在细胞核里的分布、与过氧化物酶增殖体激活受体 α (peroxisome proliferation activated receptor- α , PPAR- α) 的相互作用以及 PPAR- α 对长链脂肪酸代谢相关基因的转录活性的调节等核转录机制间接调控长链脂肪酸的代谢^[26]。此外, L-FABP 进入细胞核后还可以引起细胞质内非脂化脂肪酸浓度升高。研究表明, L-FABP 参与了脂肪酸激动 PPAR- α 过程, 即 L-FABP 实际上起到了配体的作用^[27]。Schachtrup 等^[28] 研究发现, L-FABP 基因启动子序列包含过氧化物增殖酶体增殖物受体反应元件 (peroxisome proliferator activated response element, PPRE)。有证据表明, 在由过氧化物增殖酶体增殖物诱导的有丝分裂中, L-FABP 可与丝裂原物质结合进入细胞核, 促进细胞恶性转化, 因此认为其具有核转录因子的作用^[29]。

2.5 L-FABP 的表达调控

体外研究表明, L-FABP 表达上调可以促进脂肪酸的摄取及在细胞中的转运, 而在敲除 L-FABP

基因的小鼠实验中发现, 脂肪酸的摄取明显减少。新近研究证实 L-FABP 主要由 PPAR- α 来调控。PPAR- α 与 L-FABP 基因启动子区的过氧化物酶体增殖物反应元件结合, 调节其转录^[30]。PPAR 在脂肪酸分解代谢率高的组织中高表达, 如肝脏、肾脏、心脏及肌肉组织中, 并通过诱导线粒体和过氧化物酶体氧化水平及 L-FABP 基因表达来刺激脂肪酸分解代谢^[31]。L-FABP 可激活 PPAR 受体, 进而导致 L-FABP 合成增加^[32-33]。两者构成了正反馈调节通路, 其具体机制有待进一步研究。

3 L-FABP与疾病

3.1 L-FABP与肝脏疾病

谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 以及天冬氨酸转氨酶是诊断肝损伤常用的标记物。然而在肝损伤早期检查中, ALT 浓度并不能上升到一定的界限值。Pelsers 等^[34]发现, 进行肝移植手术后的患者, 在发生免疫排斥的所有时期都可以检测到 L-FABP 明显升高, 而在早期 ALT 的升高并不明显, 提示 L-FABP 可以作为肝移植手术后监测指标。冯爱娟和陈东风^[3]在研究大鼠非酒精性脂肪肝中 L-FABP 的动态表达时发现, 高脂饮食能引起 L-FABP 表达明显增强, 导致脂肪酸代谢紊乱, 最终引起脂肪肝的发生和发展。研究表明, 在脂质代谢中, L-FABP 对总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 与载脂蛋白 B (apolipoprotein B, APOB) 结合形成极低密度胆固醇 (very low density lipoprotein, VLDL) 过程起负调控作用。L-FABP 增高, 对 VLDL 的负调控作用增强, 进而使 TC、TG 积聚, VLDL 形成减少, 导致脂质代谢紊乱, 最终形成脂肪肝^[4]。董立华等^[5]在研究 L-FABP 与血管内皮生长因子在原发性肝癌中的表达变化时发现, L-FABP、血管内皮生长因子的基因以及蛋白质在肝癌组织中表达均显著上调, 且具有正相关性, 即 L-FABP 通过摄取血液中的脂肪酸, 促进血管内皮生长因子表达, 从而促进血管内皮的生长, 最终促进了肝癌的发展。种种研究提示, L-FABP 在脂肪肝、肝癌的发生过程中起重要作用, 并有望成为肝脏损伤的监测指标。

3.2 L-FABP与肾脏疾病

目前在肾脏中发现两种类型的 FABPs: 一种为 L-FABP, 表达于近曲小管上皮细胞; 另一种为 H-FABP, 表达于远曲小管。在生理情况下, 由肾小球滤过的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 在

近曲小管被吸收进而与 L-FABP 结合, L-FABPs 对 PPARs 起到配体依赖的激活作用。在大量蛋白尿或局部缺血或其他损伤情况下, 近曲小管处的 FFAs 超负荷^[35]。增多的 FFAs 通过激活 PPAR- γ 介导细胞的凋亡, 进而促进慢性肾脏疾病的发展^[36]。研究表明, 在肾病中, 近曲小管 L-FABP 表达上调^[37]。由于 L-FABP 对 FFAs 具有较高的亲和力, 并能促进脂肪酸在线粒体以及过氧化物酶体中的 β -氧化, 调节脂质代谢相关基因的表达进而减少细胞内脂肪酸的堆积, 发挥一定的保护作用。Kamijo 等^[38]对 120 例非糖尿病性肾病患者进行尿 L-FABP 检测发现, 肾功能恶化患者尿中的 L-FABP 水平明显高于肾功能稳定患者, 且 L-FABP 的改变早于尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶和尿蛋白, 提示尿中 L-FABP 可以作为肾脏疾病早期诊断的新指标。而 Tölle 等^[39]发现, 在透明细胞肾癌中, 并未检测到 L-FABP 的 mRNA; 而在正常肾组织中, L-FABP 的 mRNA 明显高表达。目前 L-FABP 在肾脏疾病发生发展过程中的改变仍无定论, 其具体确切机制有待更深一步研究。

3.3 L-FABP与糖尿病

Newberry 等^[23]研究发现, L-FABP 基因沉默小鼠通过改变能量供应底物来抵制肥胖, 即 L-FABP 基因沉默小鼠增加对糖的利用, 而减少了脂质代谢。间接说明 L-FABP 的功能与胰岛素抵抗有一定关系。L-FABP 在脂质代谢以及肝脏疾病中发挥重要作用, 而肝内或肝外组织的脂质代谢缺陷被证实是导致胰岛素抵抗的一个重要病因, 提示 L-FABP 与糖尿病的发生有密切关系。此外, Nielsen 等^[40]对 1 型糖尿病研究时发现, 在未检测到肾小球损伤时, 其尿 L-FABP 已明显高于正常群体, 而伴有微量或大量蛋白尿的 T1DM 患者尿 L-FABP 进一步增加。在对 165 例首次尿样分析未发现微量白蛋白的 T1DM 患者长期随访中发现, 39 例出现持续性微量蛋白尿, 其中 8 例发展为持续性大量蛋白尿, 在校正蛋白尿发生的其他风险因素后, 其尿 L-FABP 具有统计学差异^[6]。提示尿 L-FABP 水平可以被用来预测 T1DM 患者的临床结局, 且具有较高的敏感性。Kamijo-Ikemori 等^[7]对 140 例 2 型糖尿病患者研究中发现, 尿 L-FABP 水平可以准确地反应糖尿病性肾病的病程阶段, 并有望作为糖尿病性肾病的早期诊断指标。提示尿 L-FABP 在 T1DM 以及 T2DM 所致糖尿病性肾病的检测、分期、发展以及临床结局中都具有重要意义。

4 结论

L-FABP 是肝脏中唯一表达的脂肪酸结合蛋白, 介导脂肪酸及多种疏水基团的转运, 其确切的转运机制尚不十分清楚, 有待进一步研究。研究发现, 高脂饮食能引起 L-FABP 表达增强, 最终导致脂肪肝的发生; 且在光镜下肝组织病理无明显变化时, L-FABP 表达已发生明显改变。临床实验中发现, 进行肝移植手术后的患者, 在发生免疫排斥的所有时期都可以检测到 L-FABP 明显升高, 而在早期 ALT 的升高并不明显。提示 L-FABP 可以作为早期肝损伤的高敏感检测指标。此外, 尿 L-FABP 水平的改变有望用来预测无蛋白尿的 T1DM 患者的死亡风险及微量、大量蛋白尿发生的风险, 有助于对 T1DM 患者进行早期预防治疗。在 T2DM 中, 尿 L-FABP 与糖尿病性肾病的分期有着密切关系, 对 T2DM 患者病情发生发展有重要提示意义。总之, L-FABP 基础研究的继续深入和临床研究的广泛开展, 必将对疾病的早期诊断治疗方面具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Oekner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, et al. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*, 1972, 177(43): 56-8
- [2] Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*, 2006, 47(1): 39-48
- [3] 冯爱娟, 陈东风. 大鼠非酒精性脂肪肝中L-FABP的动态表达. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(6): 1373-5
- [4] 赵和平, 梁利群. 肝型脂肪酸结合蛋白在大鼠非酒精性脂肪肝中的动态表达. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(9): 64-6
- [5] 董立华, 李华, 王凡. 肝型脂肪酸结合蛋白及血管内皮生长因子在原发性肝癌中的表达以及相互关系. *南方医科大学学报*, 2007, 27(3): 318-21
- [6] Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, et al. Urinary liver-fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1320-4
- [7] Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011, 34(3): 691-6
- [8] Chuang S, Velkov T, Horne J, et al. Characterization of the drug binding specificity of rat liver fatty acid binding protein. *J Med Chem*, 2008, 51(13): 3755-64
- [9] He Y, Yang X, Wang H, et al. Solution-state molecular structure of apo and oleate-liganded liver fatty acid-binding protein. *Biochemistry*, 2007, 46(44): 12543-56
- [10] Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*, 2006, 47(1): 39-48
- [11] 张虎, 朱金玲, 张玉萍, 等. 脂肪酸结合蛋白与脂类转运. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(27): 3065-9
- [12] Stremmel W, Pohl L, Ring A, et al. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids*, 2001, 36(9): 981-9
- [13] Newberry EP, Davidson NO. Liver fatty acid binding protein (L-FABP) as a target for the prevention of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis. *Immunol Endocr Metab Agents in Med Chem*, 2009, 9(1): 30-7
- [14] Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res*, 2009, 50 (suppl): S126-31
- [15] Weisiger RA. Cytosolic fatty acid binding proteins catalyze two distinct steps in intracellular transport of their ligands. *Mol Cell Biochem*, 2002, 239(1-2): 35-43
- [16] Martin GG, Danneberg H, Kumar LS, et al. Decreased liver fatty acid binding capacity and altered liver lipid distribution in mice lacking the liver fatty acid-binding protein gene. *J Biol Chem*, 2003, 278(24): 21429-38
- [17] Newberry EP, Xie Y, Kennedy S, et al. Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene. *J Biol Chem*, 2003, 278(51): 51664-72
- [18] Oekner RK, Manning JA. Fatty acid-binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J Clin Invest*, 1974, 54(2): 326-38
- [19] Martin GG, Atshaves BP, McIntosh AL, et al. Liver fatty-acid-binding protein (L-FABP) gene ablation alters liver bile acid metabolism in male mice. *Biochem J*, 2005, 391(Pt3): 549-60
- [20] Kannenberg F, Ellinghaus F, Assmann G, et al. Aberrant oxidation of the cholesterol side chain in bile acid synthesis of sterol carrier protein-2/sterol carrier protein-x knockout mice. *J Biol Chem*, 1999, 274(50): 35455-60
- [21] Atshaves BP, McIntosh AL, Landrock D, et al. Effect of SCP-x gene ablation on branched-chain fatty acid metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(3): 939-51
- [22] Martin GG, Atshaves BP, McIntosh AL, et al. Liver fatty acid binding protein gene ablation potentiates hepatic cholesterol accumulation in cholesterol-fed female mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(1): G36-48
- [23] Newberry EP, Xie Y, Kennedy SM, et al. Protection against Western diet-induced obesity and hepatic steatosis in liver fatty acid-binding protein knockout mice. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1191-205
- [24] Hoekstra M, Stitzinger M, van Wanrooij EJ, et al. Microarray analysis indicates an important role for FABP5 and putative novel FABPs on a Western-type diet. *J Lipid Res*, 2006, 47(10): 2198-207
- [25] Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by

- microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res*, 2003, 44(11): 2109-19
- [26] Martin GG, Atshaves BP, McIntosh AL, et al. Liver fatty acid binding protein gene-ablated female mice exhibit increased age-dependent obesity. *J Nutr*, 2008, 138(10): 1859-65
- [27] Wolfrum C. Cytoplasmic fatty acid binding protein sensing fatty acids for peroxisome proliferator activated receptor activation. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(19-20): 2465-76
- [28] Schachtrup C, Emmler T, Bleck B, et al. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J*, 2004, 382(Pt 1): 239-45
- [29] Khan SH, Sorof S. Liver fatty acid-binding protein: specific mediator of the mitogenesis induced by two classes of carcinogenic peroxisome proliferators. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(3): 848-52
- [30] Atshaves BP, Martin GG, Hostetler HA, et al. Liver fatty acid-binding protein and obesity. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(11): 1015-32
- [31] Zimmerman AW, van Moerkerk HT, Veerkamp JH. Ligand specificity and conformational stability of human fatty acid-binding proteins. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(9): 865-76
- [32] Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, et al. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids*, 2008, 43(1): 1-17
- [33] Huang H, Starodub O, McIntosh A, et al. Liver fatty acid-binding protein colocalizes with peroxisome proliferator activated receptor α and enhances ligand distribution to nuclei of living cells. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2484-500
- [34] Pelters MM, Morovat A, Alexander GF, et al. Liver fatty acid-binding protein as a sensitive serum marker of acute hepatocellular damage in liver transplant recipients. *Clin Chem*, 2002, 48(11): 2055-7
- [35] 孙祥雷, 许冬梅. 肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)与肾脏疾病. *国际泌尿系统杂志*, 2008, 28(4): 517-9
- [36] Arici M, Chana R, Lewington A, et al. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor γ . *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(1): 17-27
- [37] Kamiyo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1243-55
- [38] Kamiyo A, Kimura K, Sugaya T, et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med*, 2004, 143(1): 23-30
- [39] Tölle A, Jung M, Lein M, et al. Brain-type and liver-type fatty acid-binding proteins: new tumor markers for renal cancer. *BMC Cancer*, 2009, 9: 24-8
- [40] Nielsen SE, Sugaya T, Tarnow L, et al. Tubular and glomerular injury in diabetes and the impact of ACE inhibition. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1684-8