

DOI: 10.13376/j.cbls/2017021

文章编号: 1004-0374(2017)02-0164-06

脂肪酸结合蛋白研究进展

田 臻, 张昌军*, 刁红录

(湖北医药学院附属人民医院生殖医学中心, 十堰 442000)

摘 要: 脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding proteins, FABPs) 家族目前已知类型有 12 种, 主要表达在哺乳动物的各种组织中, 具有组织表达的特异性。脂肪酸结合蛋白的主要功能是进行脂肪酸的转运, 特别是多不饱和脂肪酸的转运。脂肪酸结合蛋白还具有许多其他的生物学功能, 如影响血管的生成和细胞的增殖分化等。而在哺乳动物胎盘形成的过程中, FABPs 也起着重要作用。FABPs 还与许多代谢综合征等疾病的发生发展密切相关。现主要对脂肪酸结合蛋白的功能、与生殖过程和疾病的关系作一综述。

关键词: 脂肪酸结合蛋白; 功能; 胎盘形成; 疾病

中图分类号: Q591.5; Q492.6 **文献标志码:** A

Advances in fatty acid binding proteins research

TIAN Liu, ZHANG Chang-Jun*, DIAO Hong-Lu

(Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract: Fatty acid binding proteins (FABPs) family currently has 12 kinds of known types, which have different expression in various tissues of mammals. The main function of FABPs is to transport fatty acids, particularly polyunsaturated fatty acids. Moreover, FABPs also have many other biological functions, such as influencing the angiogenesis, cell differentiation and proliferation and playing an important role in the process of placentation in mammals. Further more FABPs is closely related to the pathogenesis of many diseases such as metabolic syndrome. In this paper, we aim to review the functions of FABPs, and their relationship with the progress of reproduction and diseases.

Key words: fatty acid binding proteins (FABPs); function; placentation; disease

1 脂肪酸结合蛋白概述

在哺乳动物中, 脂肪酸 (fatty acid) 不仅是一种营养物质, 也是细胞代谢活动的调节者^[1-2]。由于脂肪酸具有高度的疏水性和细胞毒性, 在体液中它们很少以游离的形式存在, 而细胞内的脂肪酸结合蛋白可使这种疏水分子在体液中溶解而存在, 以确保代谢转运的顺利进行^[3-7]。脂肪酸结合蛋白 (FABPs) 是编码 15 kDa 蛋白质的多基因家族的成员, 它具有结合疏水生物分子如脂肪酸的能力 (表 1)。到目前为止, 在哺乳动物中至少已经发现 9 种 FABPs, 根据它们在特定组织的高表达可以分别命名为: 肝脏型 (liver-FABP)、肠型 (intestinal-FABP)、心脏型 (heart-FABP)、脂肪型 (adipose-FABP)、表皮型 (epidermal-FABP)、回肠型 (ileum-FABP)、脑

型 (brain-FABP)、髓鞘型 (myelin-FABP) 和睾丸型 (testis-FABP)。FABP1~9 分别和以上分型相对应。FABP10 和 FABP11 被报道在非哺乳动物物种中表达^[8-9]。FABP12 是近来新发现的一种类型, 在啮齿类动物的视网膜和睾丸组织, 以及人类视网膜母细胞瘤细胞系中均有表达^[10]。哺乳动物中的这 10 种类型 FABPs 有组织分布的特异性, 但在其他组织中也有不同类型的 FABPs 表达。

收稿日期: 2016-03-02; 修回日期: 2016-06-08

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2015CFB543); 湖北医药学院优秀中青年创新团队(2014CXX03); 湖北医药学院重点学科建设项目

*通信作者: E-mail: sycjzhang@sohu.com, Tel: 086-0719-8637128, Fax: 086-0719-8669587

表1 FABPs的命名与组织分布

类型	别名	初次发现的部位
FABP1	L-FABP	肝脏
FABP2	I-FABP	小肠
FABP3	H-FABP	心脏、骨骼肌等
FABP4	A-FABP	脂肪组织
FABP5	E-FABP	上皮组织
FABP6		回肠
FABP7	B-FABP	脑组织
FABP8	M-FABP	髓鞘
FABP9	T-FABP	睾丸组织
FABP10		非哺乳动物中
FABP11		非哺乳动物中
FABP12		睾丸、视网膜等

脂肪酸结合蛋白 (FABPs) 具有高度保守的三级结构, 它由两条反向平行的 β 折叠构成, 形成一个“壳形钳夹”, 是与配体结合的区域^[11]。在结合部位的内部, 脂肪酸的羧基阴离子与氨基酸侧链发生相互作用。尽管这些蛋白质的三级结构有相似之处, 但它们之间也只有 20%~70% 的氨基酸序列同源性, 这表明不同的脂肪酸结合蛋白存在功能特异性^[12-13]。

2 FABPs的生物学功能

2.1 转运脂肪酸

脂肪酸转运进入细胞要经过以下几个步骤: (1) 化学吸附, 即与细胞外膜结合; (2) 跨过细胞膜; (3) 与细胞膜分离, 进入细胞质。其中的每一步都需要蛋白质的催化来促进脂肪酸的转运^[14]。脂肪酸进入细胞质有两种途径: 简单扩散和由蛋白质介导的跨膜转运。哺乳动物组织中, 脂肪酸结合蛋白的过表达会增加脂肪酸的转运^[15]。脂肪酸从质膜进入细胞质的过程中, 脂肪酸结合蛋白可能通过以下几种方式增加脂肪酸的摄取: 通过增加脂肪酸的溶解性来提高其从质膜释放的速率^[16], 或者直接加强其与磷脂双分子层上的脂肪酸受体的结合, 或者增加其扩散过程中物质的水溶性^[17]等。因此, FABPs 可以作为脂肪酸的转运蛋白而存在。母胎间营养和代谢废物通过胎盘来进行交换, 这一过程对胚胎的生长、发育至关重要。在人类和啮齿类动物, 足月发育的胎盘有三层主要结构: 包含有母体血管的子宫蜕膜细胞层; 中间的功能区域, 含有母体合体滋养层细胞, 与胎盘的胚胎部分和子宫联系; 最内层的由高度分支的绒毛膜组成, 含有胚胎的合体滋养层细胞用于有效的物质交换。在妊娠期间, 胚胎的生长发

育依赖于胎盘摄取母体饮食中的必需氨基酸和多不饱和脂肪酸。脂肪酸是一种重要的能源物质, 参与生物体内多种生物合成的过程。它是许多重要生物活性分子的前体物质, 如前列环素、前列腺素、血栓烷素和白三烯等。人体不能直接合成含有双键的 n-3 或 n-6 碳的脂肪酸, 因此具有这些结构的脂肪酸必须从饮食中获取, 例如人体需要的必需脂肪酸亚油酸、亚麻酸等, 或者是长链多不饱和脂肪酸的衍生物花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸等。研究表明, 多不饱和脂肪酸在胎儿血循环中的浓度比母体中的要高, 暗示胎盘高活性的物质转运支持胚胎的发育。然而, 异常的胚胎和营养物质都会造成不利的后果, 如胚胎停育或成年后的代谢性疾病。研究指出, 人胚胎中的脂质沉积会延长妊娠的时间, 且胎盘的重量会以 7 g/d 的速度增长^[18]。胎儿脂肪的积累来自于胚胎中脂肪的形成, 但是大部分的胚胎脂质源于母体的血液循环。任何物质从母体到胎儿血循环都必须通过胎盘的绒毛滋养层, 而这个过程是非常迅速的^[19]。有研究表明, 在哺乳动物细胞质和细胞膜上, 胎盘中的合体细胞滋养层中已经发现一些脂肪酸结合蛋白, 如 H-FABP 和 L-FABP, 它们被认为能促进脂肪酸的跨膜转运和细胞内的信号转导^[20-22], 从而促进胚胎的生长和发育。

2.2 FABPs与血管新生

血管新生的过程对人体的生长发育和组织的修复有重要作用^[23]。它会发生在一些特定的情况或者病理情况之下, 如胎盘形成的过程、肿瘤的生长与代谢等^[24]。已有研究数据表明, FABPs 在血管新生过程中有确定性的作用。

血管新生是一个非常复杂的动态过程, 在各个水平都受到一些促进和拮抗血管新生分子的调控, 如血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、血小板源性生长因子 (PDGF)、纤维母细胞生长因子 (FGF) 和胎盘生长因子 (PIGF) 等^[25-27]。大多数生长因子包括以上几种都是酪氨酸激酶受体, 这些生长因子结合它们的受体, 激活细胞内的信号转导, 最终导致核内生长因子的转录, 影响血管的生成。研究指出, 一些 FABPs 能提供核转录因子的配体, 因此在组织特异性的水平上来调节基因的表达。另一方面, n-3 长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA), 如二十碳五烯酸 (EPA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 能抑制血管形成, 而 n-6 多不饱和脂肪酸, 如花生四烯酸 (AA) 则促进血管生成^[28-30]。这些脂肪酸通过影响血管新生因子或者其他分子, 如 FABPs、

COX 和 NO 等来调节血管形成^[31]。胎盘中适当的血管形成对胎盘循环的建立和胚胎正常的生长发育是非常重要的,一些 FABPs 也在胎盘中有表达,它们对细胞内脂肪酸的转运和代谢起重要作用^[32]。FABPs 的转运功能部分是通过蛋白质和蛋白质之间的相互作用或者蛋白质和质膜的相互作用来实现的。FABPs 被认为是细胞和组织水平脂质代谢的重要调节者,对脂肪酸诱导血管新生的任何过程都有深远的影响。事实上,FABPs 的广泛表达受到各种促血管形成因子的调节。在 FABPs 家族中,FABP4 是具有脂肪特异性的蛋白,它能促进内皮细胞的增殖。在经过 VEGF 和 bFGF 处理后培养的内皮细胞中,FABP4 mRNA 和蛋白的表达水平是增加的^[33]。

FABP4 是一种脂肪特异性蛋白,且与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和癌症等有关。在培养的内皮细胞中,VEGF 诱导生成 FABP4,而抑制 FABP4 将会阻断大部分 VEGF 的作用。在人脐静脉的内皮细胞中,FABP4 基因和蛋白的表达依赖于 DLL4-NOTCH 的调控,且直接受到 NOTCH 的诱导。抑制 DLL4 与 NOTCH 的结合或者抑制 NOTCH 的信号转导会降低 FABP4 产生,而 FABP4 基因的表达依赖于转录因子 FOXO1D 的作用。因此,DLL4-NOTCH 的信号通路可能是血管形成前的一个节点,对肿瘤环境中血管形成有重要作用^[34]。

2.3 FABPs与生殖

胚胎植入是接受态的子宫和合格的胚泡发生亲密联系的互动过程,在胚泡植入子宫内膜以后,植入位点的基质细胞就开始发生蜕膜化。蜕膜化对于母胎循环的建立和胚胎植入过程是非常重要的。研究表明,FABP4 在小鼠妊娠早期高表达于蜕膜化组织中,并且在妊娠的第 1~4 天未检测到 FABP4 mRNA 和蛋白表达,在妊娠的第 5~6 天,FABP4 mRNA 和蛋白开始有低水平的表达,而在第 7~8 天的二级蜕膜化区域则有较强的表达。FABP4 mRNA 和蛋白在体外人工蜕膜化的第 5~8 天有高表达。而在人子宫内膜基质细胞蜕膜化过程中,FABP4 的表达也出现上升的趋势。这些数据都表明不论是人还是啮齿类动物,FABP4 与胚胎植入和蜕膜化的关系密切。

FABP4 与 FABP5 在序列和结构上类似,且在脂肪细胞和巨噬细胞中呈现相关性表达^[35]。FABP4 基因敲除的小鼠,FABP5 的表达量呈补偿性上调。而在蜕膜化和蜕膜相关肿瘤组织中,FABP4 和 FABP5 均高表达,表明这两种脂肪酸结合蛋白在蜕

膜化的过程中有互相补偿的作用。

2.4 FABPs与滋养层细胞

在胎盘形成、发育和成熟的过程中,滋养层的作用至关重要,它能确保胚胎营养的供给且具有分泌功能来维持一系列的生理功能。人和啮齿类动物同属于绒毛胎盘,主要是由胎儿丛密绒毛膜和母体底蜕膜组成的圆盘状的结构。绒毛膜是母胎之间物质交换的场所。绒毛膜是由外层的合体细胞滋养层和内层的细胞滋养层组成。两种滋养层细胞产生大量对胚胎发育和妊娠维持所必需的多种激素和细胞因子,如 HCG、催乳素、神经递质等。胎盘发育功能缺陷会造成胎儿宫内发育迟缓,生长受限,甚至胎死宫内。而其发生的机制与滋养层细胞的关系匪浅,从而影响母体的正常机能。滋养层细胞分化过程中,细胞滋养层融合形成多核的合体细胞滋养层是最重要的步骤,由许多因素调节,如细胞因子、转录因子、蛋白酶、蛋白激素、膜蛋白等。这其中的一个因素或几个因素发生异常就会影响滋养层细胞的融合,并且影响胎盘功能的维持和胎盘的完整性,最终对妊娠结局产生影响。事实上,一些核转录因子如 PPAR、LXR、RXR、SREBP-1 在一系列复杂生物事件中调控相关基因的转录,与胎盘的形成功能密切相关。研究表明,PPAR 与滋养层细胞的分化有关,它也调节 FABPs 在组织中的表达。胎盘中 FABPs 的存在可能有助于脂肪酸等配体与 PPAR 结合,从而引起一些基因的表达。

FABP4 在各种组织中调节细胞内的脂质转运。近期研究表明,FABP4 在小鼠第 16.5 天的迷路滋养细胞中有表达,并调节甘油三酯的合成,从而对胚胎-胎盘的的生长和胎盘中的脂质积累发挥重要作用。

2.5 FABPs与细胞分化

研究指出,表皮型脂肪酸结合蛋白(E-FABP)大量表达在有丝分裂的角化细胞和银屑病患者皮肤的表皮中,使用 E-FABP 抑制剂于银屑病患者皮肤的表皮后,这种病变表皮的分化显著减少,并且银屑病标记分子 K16 和生存蛋白也出现下调。A-FABP 在鸭的肌肉组织和许多器官中均有表达,特别是在皮脂部位,油酸可以使 A-FABP 和与脂肪分化相关的基因表达出现上调;而敲除 A-FABP 后,培养鸭的脂肪细胞再经油酸刺激,相关基因的表达却受到了抑制。这说明了 FABPs 与细胞的分化有关。

3 FABPs与疾病

FABPs 已经被证实与一些疾病有关,包括肥胖

和非酒精性肝疾病 (FABP1、FABP2、FABP4)、心血管疾病 (FABP3) 和癌症 (FABP5、FABP7)。随着对这些疾病潜在机制了解的深入, FABPs 可能作为一种新的药物作用靶点。除此之外, FABPs 作为一种重要的信号分子在近来已逐渐被重视。

肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) 在人类肾脏近端小管的细胞质中有表达, 在受各种刺激如高血糖、缺血、毒素和盐敏感性高血压等因素的影响下, 它的表达量和在尿中的排泄会增加, 而这又会导致肾脏损伤的进展。尿中 L-FABP 的水平反应了对肾小管和肾间质损伤的程度, 且与临床上慢性肾损伤疾病的预后密切相关。1、2 型糖尿病患者的尿中, L-FABP 的水平增加。因此, 这些数据都说明尿中高水平的 L-FABP 已经成为糖尿病性肾病的一个危险因素^[36]。FABP1 最早在肝中被检测到, 它对肝脏中未酯化的脂肪酸的 β 氧化有重要作用, 近来有研究表明, 在皮脂腺和非酒精性肝疾病患者的肝脏中 FABP1 的表达量下降。FABP1 对小鼠肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSCs) 中脂滴的维持不可缺少, 肝病患者的肝脏中 FABP1 的表达量下降, 而正是由于 FABP1 的下调导致脂滴的缺少, 且 HSCs 分泌胶原和细胞外基质减少, 最终致使肝脏发生纤维化^[37-40]。

FABP2 主要在肠上皮细胞中表达, 给予 FABP2 基因敲除的小鼠高脂饮食后, 其体重反而下降, 是因为脂肪酸合成甘油三酯的量减少, 并且优先利用碳水化合物作为能量的来源, 考虑 FABP2 与小肠中营养的摄取有关^[41]。

FABP3 可能参与对抗氧化应激反应, 在斑马鱼模型中发现特异性敲除 FABP3 基因后将会导致线粒体功能障碍, 活性氧生成增加和细胞凋亡的发生^[42]。

FABP4 是由脂肪细胞和巨噬细胞分泌的一种脂肪因子。研究证明它与脂质代谢和炎症反应有关, 所以在某些疾病状况下, 如代谢综合征、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化等, 会使 FABP4 的功能受到影响, 引起疾病的异常代谢和炎症反应^[43-46]。

FABP5 在乳腺癌患者中的水平下降, 且在体外培养的过程中能促进细胞的增殖和代谢, 可能是与过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) δ 相互作用的结果^[47], 表明 FABP5 与乳腺癌有关。

FABP7 在人类神经胶质瘤中的异常表达可能与肿瘤的侵袭性和恶性程度有关^[48]。

由此可见, FABPs 除了传统地作为脂肪酸转运蛋白, 也是细胞和系统性代谢网络的重要组成部分, 是整个代谢网络的重要调控者, 与绝大部分的代谢性疾病有关, 广泛影响着各种疾病的发生发展, 而其中具体的机制则有待研究。

4 结语与展望

综上所述, FABPs 是一类存在于各种组织中的, 可结合疏水性配体的蛋白家族, 与一些脂类物质有高度的亲和力, 能调节脂肪的转运, 促进血管的形成、细胞的分化, 参与各种代谢疾病的发生。在生殖方面, 能促进胚胎的生长和发育, 对妊娠中胚胎的着床及蜕膜化有重要作用。但 FABPs 参与各种生理过程和疾病的具体分子机制, 以及如何影响生殖过程中胎盘各部位结构的形成和发育等还有待进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [2] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001, 414: 799-806
- [3] Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*, 2006, 47: 39-48
- [4] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 489-503
- [5] Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins--insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res*, 2004, 43: 328-49
- [6] Hertzell AV, Bernlohr DA. The mammalian fatty acid binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11: 175-80
- [7] Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16: 543-8
- [8] Alves-Costa FA, Denovan-Wright EM, Thisse C, et al. Spatio-temporal distribution of fatty acid-binding protein 6 (*fabp6*) gene transcripts in the developing and adult zebrafish (*Danio rerio*). *FEBS J*, 2008, 275: 3325-34
- [9] Karanth S, Denovan-Wright EM, Thisse C, et al. The evolutionary relationship between the duplicated copies of the zebrafish *fabp11* gene and the tetrapod *FABP4*, *FABP5*, *FABP8* and *FABP9* genes. *FEBS J*, 2008, 275: 3031-40
- [10] 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. *Genomics*, 2008, 92: 436-45
- [11] Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and

- functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1391: 287-306
- [12] Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem*, 2010, 285: 32679-83
- [13] Hamilton JA. Fatty acid transport: difficult or easy? *J Lipid Res*, 1998, 39: 467-81
- [14] Clarke DC, Miskovic D, Han XX, et al. Overexpression of membrane-associated fatty acid binding protein (FABPpm) *in vivo* increases fatty acid sarcolemmal transport and metabolism. *Physiol Genomics*, 2004, 17: 31-7
- [15] Vork MM, Glatz JF, Van Der Vusse GJ. On the mechanism of long chain fatty acid transport in cardiomyocytes as facilitated by cytoplasmic fatty acid-binding protein. *J Theor Biol*, 1993, 160: 207-22
- [16] Hsu KT, Storch J. Fatty acid transfer from liver and intestinal fatty acid-binding proteins to membranes occurs by different mechanisms. *J Biol Chem*, 1996, 271: 13317-23
- [17] Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth—a review. *Placenta*, 2002, SupplA: S28-38
- [18] Kamp F, Zakim D, Zhang F, et al. Fatty-acid flip-flop in phospholipid-bilayers is extremely fast. *Biochemistry*, 1995, 34: 11928-37
- [19] Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*, 1996, 35: 243-82
- [20] Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, Luiken JJ, et al. Role of membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in cellular fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997, 57: 373-8
- [21] Veerkamp JH, Peeters RA, Maatman RG. Structural and functional features of different types of cytoplasmic fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1081: 1-24
- [22] Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 464-78
- [23] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, 473: 298-307
- [24] Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*, 2000, 77: S113-9
- [25] Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*, 1987, 235: 442-7
- [26] Gealekman O, Burkart A, Chouinard M, et al. Enhanced angiogenesis in obesity and in response to PPAR γ activators through adipocyte VEGF and ANGPTL4 production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295: E1056-64
- [27] Morisada T, Kubota Y, Urano T, et al. Angiopoietins and angiopoietin-like proteins in angiogenesis. *Endothelium*, 2006, 13: 71-9
- [28] Sapielha P, Stahl A, Chen J, et al. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of Ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 69ra12
- [29] Sterescu AE, Rousseau-Harsany E, Farrell C, et al. The potential efficacy of Ω -3 fatty acids as anti-angiogenic agents in benign vascular tumors of infancy. *Med Hypotheses*, 2006, 66: 1121-4
- [30] Spencer L, Mann C, Metcalfe M, et al. The effect of Ω -3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 2077-86
- [31] Campbell FM, Bush PG, Veerkamp JH, et al. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. *Placenta*, 1998, 19: 409-15
- [32] Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Prog Lipid Res*, 2009, 48: 52-61
- [33] Elmasri H, Ghelfi E, Yu CW, et al. Endothelial cell-fatty acid binding protein 4 promotes angiogenesis: role of stem cell factor/c-kit pathway. *Angiogenesis*, 2012, 15: 457-68
- [34] Harjes U, Bridges E, McIntyre A, et al. Fatty acid-binding protein 4, a point of convergence for angiogenic and metabolic signaling pathways in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 23168-76
- [35] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 489-503
- [36] Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease. *Rinsho Byori*, 2014, 62: 163-70
- [37] Peng XE, Wu YL, Lu QQ, et al. Two genetic variants in *FABP1* and susceptibility to nonalcohol fatty liver disease in a Chinese population. *Gene*, 2012, 500: 54-8
- [38] Guzman C, Benet M, Pisonero-Vaquero S, et al. The human liver fatty acid binding protein (FABP1) gene is activated by FOXA1 and PPAR α ; and repressed by C/EBP α : implications in FABP1 down-regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831: 803-18
- [39] Chen A, Tang Y, Davis V, et al. Liver fatty acid binding protein (L-FABP) modulates murine stellate cell activation and diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2013, 57: 2202-12
- [40] Hoo RL, Lee IP, Zhou M, et al. Pharmacological inhibition of adipocyte fatty acid binding protein alleviates both acute liver injury and nonalcoholic steatohepatitis in mice. *J Hepatol*, 2013, 58: 358-64
- [41] Gajda AM, Zhou YX, Agellon LB, et al. Direct comparison of mice null for liver or intestinal fatty acid-binding proteins reveals highly divergent phenotypic responses to high fat feeding. *J Biol Chem*, 2013, 288: 30330-44
- [42] Liu YQ, Song GX, Liu HL, et al. Silencing of FABP3 leads to apoptosis induced mitochondrial dysfunction and stimulates Wnt signaling in zebrafish. *Mol Med Rep*, 2013, 8: 806-12
- [43] Kralisch S, Fasshauer M. Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease? *Diabetologia*, 2013, 56: 10-21

- [44] Kajimoto K, Takayanagi S, Sasaki S, et al. RNA interference-based silencing reveals the regulatory role of fatty acid-binding protein 4 in the production of IL-6 and vascular endothelial growth factor in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*, 2012, 153: 5629-36
- [45] Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20: 425-42
- [46] He Y, Li Y, Zhang S, et al. Radicol, a heat shock protein 90 inhibitor, inhibits differentiation and adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436: 169-74
- [47] Levi L, Lobo G, Doud MK, et al. Genetic ablation of the fatty acid-binding protein FABP5 suppresses HER2-induced mammary tumorigenesis. *Cancer Res*, 2013, 73: 4770-80
- [48] De Rosa A, Pellegatta S, Rossi M, et al. A radial glia gene marker, fatty acid binding protein 7 (FABP7), is involved in proliferation and invasion of glioblastoma cells. *PLoS One*, 2012, 7: e52113