

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.021

# 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与早期 DN 相关性研究进展

文 莉 综述, 欧三桃<sup>△</sup> 审校

(西南医科大学附属医院肾病内科, 四川泸州 646000)

**[摘要]** 作为脂肪酸结合蛋白(FABP)家族众多成员之一的脂肪细胞型 FABP(A-FABP), 参与了多种代谢性疾病的发生, 被认为是糖尿病的关键影响因素。糖尿病肾病(DN)是糖尿病的重要并发症之一, 近年来有研究表明 A-FABP 可参与 DN 的进程, 血浆 A-FABP 水平可作为评判 DN 早期肾功能受损的新生标志物, 但其具体机制尚未完全阐明。因此, 本文就 A-FABP 与 DN 肾组织结构改变、内质网应激(ERS)和炎症反应关系的研究进展综述如下。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白; 生物学标记

**[中图分类号]** R589.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)14-1925-03

近来, 脂代谢紊乱已成为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)早期诊断的研究热点之一, 作为脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)家族成员之一的脂肪细胞型 FABP(adipocyte FABP, A-FABP), 主要储存在成熟脂肪细胞和巨噬细胞内<sup>[1]</sup>。此脂质转运蛋白可能与 DN 肾功能、尿蛋白排泄率、亚临床炎症状态密切相关<sup>[2]</sup>。有研究表明, DN 大鼠早期即可测得空腹血浆 A-FABP 水平升高, 其变化范围较空腹血糖值更加平稳, 提出空腹血浆 A-FABP 水平可作为 DN 早期诊断的标志物之一, 但目前对于二者的关系尚未明确。因此, 本文就 A-FABP 与 DN 之间的研究进展进行综述。

## 1 A-FABP 的结构、分布与功能

FABP 多存在于细胞内, 相对分子质量低, 125~134 个氨基酸排列组合成它独特的空间结构, 根据组织来源不同(肝、小肠、心、脂肪细胞、表皮细胞、回肠、脑、髓磷脂和睾丸)通常分为 9 类, 其中, 针对肝型所进行的研究居多。FABP 家族各成员之间氨基酸排列顺序有所差异, 但其空间结构变化不大, 且啮齿动物和人类的 A-FABP 在表达、调控方面亦有很大的相似之处<sup>[3]</sup>, 则 A-FABP 在动物水平的研究成果应用于人类也有着很大的参考价值。A-FABP 大多储存在脂肪和巨噬细胞内, 被称为是以糖尿病为主的代谢性疾病的危险因素<sup>[4]</sup>。大多数情况下, A-FABP 可在细胞核和细胞质中进行检测, 除此之外, 脂肪细胞释放到血液的那一小部分亦可检测(水平为 6~80 ng)<sup>[5]</sup>, 其释放入血的具体机制尚不可知。

A-FABP 不仅在脂肪细胞分化、脂肪酸氧化、储存、运输、降解等过程中发挥重要作用, 而且还能调节机体免疫功能、代谢状态及炎症反应<sup>[6]</sup>, 在分子水平的转录、表达与调控过程离不开过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、胰岛素和脂肪酸等的共同作用<sup>[7]</sup>。

## 2 A-FABP 与 DN

出现微量清蛋白尿往往是 DN 早期的主要临床表现, 尿蛋白排泄率(UAE)或尿清蛋白与肌酐比值

(UACR)是 DN 早期诊断的评价指标之一<sup>[8]</sup>, 其严重程度可反映 DN 肾损伤情况, 但部分 DN 患者早期并未出现微量清蛋白尿。因此, 寻找灵敏度和特异度更高的早期新生标志物显得尤为重要。已有学者通过大样本数据分析研究表明, 血清 A-FABP 水平是与 UAE 相关联的独立影响因素<sup>[9]</sup>, 以 A-FABP 作为新的突破口探讨 DN 的早期诊断依据较为合适。CABRE 等<sup>[10]</sup>在评估 161 例 2 型糖尿病(T2DM)患者肾功能情况和血浆 A-FABP 的关系时发现, 不管患者尿蛋白定量多少, 血浆 A-FABP 水平始终与血肌酐水平呈正相关, 与肌酐清除率呈负相关。HUANG 等<sup>[1]</sup>通过多变量分析发现血浆 A-FABP 和血肌酐确实明显相关。血肌酐值只有在肾小球滤过率(GFR)下降 1/3~1/2 的时候才会发生明显的变化, 推测可采用血浆 A-FABP 水平来替代血肌酐, 用于早期反映肾功能情况, 但目前仍缺乏相关研究。YEUNG 等<sup>[11]</sup>在研究 237 例 T2DM 患者血浆 A-FABP 与肾功能、DN 分期和心血管并发症的关系时发现, 无论是否考虑年龄、肥胖指数及既往高血压病史等因素, 血浆 A-FABP 水平与肾功能间始终保持负相关关系, 即患者的血浆 A-FABP 水平越高则肾功能受损越严重, 且血浆 A-FABP 水平还与 DN 分期明显相关, A-FABP 水平越高则分期越高, 其机制可能是 DN 患者肾脏清除作用减低, 肾功能下降, 但巨噬细胞炎症活性增加导致血浆 A-FABP 水平升高。这都表明血浆 A-FABP 在早期 DN 诊断方面有临床应用价值, 甚至可成为 DN 的分期依据之一, 为早期治疗提供依据。现有研究提出 A-FABP 可能通过以下机制参与 DN 的进展。

**2.1 导致肾脏结构病变** (1)内皮细胞损伤: 糖尿病慢性并发症众多, 其中, 以累及肾脏微血管病变所致 DN 最为重要, 其可进展成为终末期肾脏病(end stage renal disease, ERSD), 机制可能是微血管内皮损伤导致肾脏结构改变, 逐渐出现蛋白尿进一步加速肾脏损害, 最终发展为 ERSD。脂肪细胞能够释放部分 A-FABP 进入到血液, 微血管内皮细胞同样也可将其释放入血。王丹丹等<sup>[12]</sup>在用链脲佐菌素(STZ)造模观

察 A-FABP 动态变化的过程中发现, A-FABP 可表达于肾脏组织中, 尤其在 DN 早期肾皮质中可呈高表达状态; ELMASRI 等<sup>[5]</sup>研究发现, A-FABP 在小鼠和人体的心脏、肾脏的毛细血管及小静脉中也呈高表达状态。由此推测, 早期 DN 患者肾小球毛细血管中存在 A-FABP 的表达, 当毛细血管内皮损伤时便可将其释放入血, 导致血 A-FABP 水平升高, 而升高的 A-FABP 又可直接损伤内皮细胞, 使血液中 A-FABP 水平进一步升高, 形成恶性循环, 导致毛细血管内皮细胞的损伤更加严重, 肾小球的分子屏障、电荷屏障受到了破坏, 从而在临床上表现为蛋白尿。另有学者认为, 受损内皮细胞的代偿性再生过程中需要 A-FABP 的大量表达<sup>[13]</sup>, 因其可以在一定程度上促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 促进肾小球毛细血管内皮细胞增殖, 修复滤过膜屏障。A-FABP 究竟是损伤内皮细胞还是帮助其修复, 亦或兼而有之, 其明确关系至今尚不清楚, 但可以确定的是血 A-FABP 水平和内皮功能呈负相关, 这与 ARAGNOES 等<sup>[14]</sup>提出的 DN 患者 A-FABP 水平与血管内皮功能呈负相关的观点一致。肾小球毛细血管内皮细胞还易受到血糖、血脂及炎症因子的影响, 检测血浆 A-FABP 水平可评估其受损情况, 相关机制或许与脂质代谢异常诱发氧化应激有关。(2)足细胞损伤: 据报道, 足细胞凋亡在 DN 的发病机制中扮演着重要角色<sup>[15]</sup>。李佑生等<sup>[16]</sup>研究发现高水平的游离脂肪酸 (FFA) 能够导致足细胞凋亡, 而 A-FABP 作为 FFA 的分子伴侣, 帮助增加了其可溶性, 导致血液中 FFA 水平升高, 进而诱导细胞合成大量细胞毒性神经酰胺 (ceramides, Cers)<sup>[17-18]</sup>, 导致足细胞凋亡, 而足细胞数量越少, DN 进展越快。此外, 脂代谢异常对 DN 的进展也十分重要。ZHANG 等<sup>[19]</sup>通过 db/db 小鼠模型及体外实验证明, 脂质沉积可引起肾小球足细胞表型改变, 导致足细胞凋亡, 究其根本原因可能与 A-FABP 所致足细胞脂质代谢异常相关。(3)肾小管功能障碍: 既往认为, 糖尿病患者机体糖摄入量增加可加重氧化应激, 从而诱导肾小管上皮细胞凋亡, 最终出现糖尿病肾损害。但近来研究表明, A-FABP 类小分子蛋白可从肾小球滤过并被肾小管重吸收, 当血 A-FABP 水平明显升高超过肾小管重吸收阈值时, 就可能沉积于肾小管细胞, 影响肾小管功能。DOMINGUEZ 等<sup>[20]</sup>在研究 DN 大鼠肾的铁负荷情况时发现, 脂代谢紊乱组大鼠的肾铁负荷明显增加, 并提出脂肪酸可刺激肾小管细胞铁聚积, 而进行性肾铁过载可能出现肾小管损伤。有研究指出 FFA 可使肾小管细胞脂类聚集增多, 可通过炎症反应加速肾脏损害<sup>[21-22]</sup>。这些研究结果均表明, FFA 与肾小管损伤关系密切, A-FABP 参与 FFA 代谢的信号转导过程, 在介导 FFA 进入细胞影响肾小管功能的过程中起着相当重要的作用, 因此, 如果从肾小管损伤着手, 探讨 A-FABP 与 DN 的关系可能会获得新的突破。

## 2.2 参与内质网应激 (endoplasmic reticulum stress,

ERS) 肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾小囊足细胞等都具有丰富而复杂的内质网结构, A-FABP 可通过发挥信号转导功能将脂质转运至内质网内。近年来有人提出, A-FABP 与 DN 的相关性可能在 ERS 方面有所体现。系膜基质增多和基底膜增厚是 DN 早期肾小球的重要病变, 系膜细胞的凋亡是反映肾小球硬化的重要标志。YAO 等<sup>[23]</sup>对确诊 DN 的患者研究发现, ERS 标志蛋白 Caspase-12 和葡萄糖调节蛋白 (GRP78) 的表达可随着 A-FABP 表达的增加而增加, 提示 A-FABP 可通过调控 ERS 相关分子伴侣蛋白的表达来参与 DN 的进程; 该研究还指出, 系膜细胞的凋亡与持续的 ERS 相关, 而 A-FABP 的表达上调可能是诱发 ERS 介导凋亡的始发因素, 抑制 A-FABP 的表达或许可以抵抗 ERS, 使系膜细胞凋亡减少, 延缓 DN 的进展。最近 RUBY 等<sup>[24]</sup>在探讨 A-FABP、ERS 和自噬之间的相互作用时亦得出了相似的结论, 该研究提出巨噬细胞内 A-FABP 的过表达主要通过抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) 信号通路, 使棕榈酸诱导的自噬相关蛋白 7 (autophagy-related protei, Atg 7) 表达减少, 细胞自噬则减弱, 而 ERS 可增强, 再次说明抑制 A-FABP 的表达可以减弱 ERS, 保护肾小球系膜细胞, 拥有较大的临床获益。

2.3 参与炎症反应 DN 也属于免疫炎症性疾病范畴, 肾组织活检多可见巨噬细胞浸润, 其是引起肾脏炎症反应的最主要炎症细胞<sup>[25-26]</sup>, 可普遍表达 A-FABP, 使促炎因子表达增加<sup>[27]</sup>。若巨噬细胞中 A-FABP 的表达缺失, 不仅可致肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-6、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 等炎症因子减少, 而且可使环氧化酶 2 (COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 等促炎反应酶的表达也明显减少, 由此可见, A-FABP 和炎症反应密切相关。这种联系不仅仅在巨噬细胞中体现, 一旦小鼠脂肪细胞中的 A-FABP 基因被敲除, 巨噬细胞内的炎症介质的表达也同样减少, 其机制可能由 IKK-NF- $\kappa$ B 通路所介导<sup>[28]</sup>。TORUNER 等<sup>[2]</sup>认为 A-FABP 与高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 也呈正相关, 既可刺激 IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症介质释放入血<sup>[29]</sup>, 又可直接作用于肾小动脉, 导致肾小球出现高滤过、高灌注<sup>[30]</sup>, 引起严重的肾脏损害。这都表明 A-FABP 可通过参与炎症反应介导 DN。

## 3 展 望

综上所述, A-FABP 对于 DN 的发生、发展至关重要。它可能通过导致肾小球毛细血管内皮细胞、足细胞、肾小管等结构病变、参与 ERS 和炎症反应等, 加速 DN 进程。检测 A-FABP 的血浆水平将有利于 DN 的早期诊断, 有望将其作为研究新药的潜在靶点。

## 参考文献

- [1] HUANG C L, WU Y W, HSIEH A R, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels in patients with critical illness are associated with insulin resistance and predict mortality[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R22.

- [2] TORUNER F, ALTINOVA A E, AKTURK M, et al. The relationship between adipocyte fatty acid binding protein-4, retinol binding protein-4 levels and early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(2):203-207.
- [3] CHMURZYNSKA A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism[J]. *J Appl Genet*, 2006, 47(1):39-48.
- [4] 章娜, 高瑛, 严宗逊. 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与 2 型糖尿病及糖尿病肾病相关性研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(2):114-116.
- [5] ELMASRI H, KARAASLAN C, TEPER Y, et al. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2009, 23(11):3865-3873.
- [6] 哇芳, 吴洁. 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的临床意义[J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(5):715-717.
- [7] LI Y, GU H. Selective regulation of peroxisome proliferator-activated receptors on fatty acid binding protein-4 in human syncytiotrophoblast cells[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2012, 47(10):726-729.
- [8] 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(3):211-216.
- [9] HU X, MA X, LUO Y, et al. Contribution of serum adipocyte fatty acid-binding protein levels to the presence of microalbuminuria in a Chinese hyperglycemic population[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4):19.
- [10] CABRE A, LAZARO I, MANZANARES J M, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 increases with renal dysfunction in type 2 diabetic patients without microalbuminuria[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(1):181-187.
- [11] YEUNG D C, XU A, TSO A W, et al. Circulating levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins in relation to nephropathy staging and macrovascular complications in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):132-134.
- [12] 王丹丹, 李贞, 齐莉莉. 糖尿病肾损伤大鼠空腹血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白、游离脂肪酸的动态观察及意义[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(11):1271-1276.
- [13] LEE M Y, TSE H F, SIU C M, et al. Genomic changes in regenerated porcine coronary arterial endothelial cells[J]. *Arterioscler Thrombos Vascul Biol*, 2007, 27(11):2443-2449.
- [14] ARAGONES G, FERRE R, LAZAO I, et al. Fatty acid-binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1):329-331.
- [15] Liu W T, Peng F F, Li H Y, et al. Metadherin facilitates podocyte apoptosis in diabetic Nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11):e2477.
- [16] 李佑生, 王文健, 刘毅, 等. 游离脂肪酸对足细胞凋亡的影响及丹酚酸与黄芪多糖的干预作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(7):606-608.
- [17] KANG Y S, CHA D R. The role of visfatin in diabetic nephropathy[J]. *Chonnam Medical*, 2011, 47(3):139-143.
- [18] ZHANG Y, RAO E, ZENG J, et al. Adipose fatty acid binding protein promotes saturated fatty acid-induced macrophage cell death through enhancing ceramide production[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2):798-807.
- [19] ZHANG Y, MA K L, LIU J, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation and Podocyte injuries in diabetic nephropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6):1045-1056.
- [20] DOMINGUEZ J H, LIU Y, KELLY K J. Renal iron overload in rats with diabetic nephropathy[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(12):289-301.
- [21] WEINBERG J M. Lipotoxicity[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(9):1560-1566.
- [22] LEE M Y, TSE H F, SIU C M, et al. Genomic changes in regenerated porcine coronary arterial endothelial cells[J]. *Arterioscler Thrombos Vascul Biol*, 2007, 27(11):2443-2449.
- [23] YAO F, LI Z, EHARA T, et al. Fatty acid-binding protein 4 mediates apoptosis via endoplasmic reticulum stress in mesangial cells of diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411(C):232-242.
- [24] RUBY L C, SHU L L, KENNETH K Y, et al. Adipocyte fatty acid binding protein potentiates toxic lipids-induced endoplasmic reticulum stress in macrophages via inhibition of janus kinase 2-dependent autophagy[J]. *Sci Rep*, 2017, 17(7):40657.
- [25] ZIYADEH F N. Different roles for TGF-beta and VEGF in the pathogenesis of the cardinal features of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82 Suppl 1:38-41.
- [26] CHOW F Y, NIKOLIC D J, OZOLS E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6):1711-1722.
- [27] KAZEMI M R, MCDONALD C M, SHIGENAGA J K, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein expression and lipid accumulation are increased during activation of murine macrophages by toll like receptor agonists[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6):1220-1224.
- [28] MAKOWSKI L, BRITTINGHAM K C, REYNOLDS J M, 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.
- [29] 李军, 吴立友, 王朝阳. 灯盏花素注射液对 2 型糖尿病早期肾病患者相关炎症因子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(3):110-112.
- [30] ZAMBRANO G G, RODRIGUEZ M M, SIMENTAL L E, et al. C-reactive protein is directly associated with urinary albumin-to-creatinine ratio[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(6):451-456.