

# 心型脂肪酸结合蛋白的临床应用

庄玲芳 陈康

**【摘要】** 心型脂肪酸结合蛋白(HFABP)是低分子量蛋白质,在心肌细胞中广泛表达,对细胞中长链脂肪酸的转运和氧化起着至关重要的作用。越来越多的研究表明, HFABP 除了转运脂质外,还有许多其他的生物学功能, HFABP 与心肌梗死、肺栓塞等疾病的诊断和预后有密切关系。

**【关键词】** 心型脂肪酸结合蛋白;心肌梗死;代谢

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.007

脂质在维持细胞和机体的正常生物学功能和生长发育中发挥着重要作用,其参与细胞生物膜的形成,作为能源物质为细胞和机体活动提供能量,还可作为信号调节分子参与体内信号的传递<sup>[1]</sup>。由于脂质在细胞内具有高度不溶的特性,其发挥生物学作用需要与非催化作用的伴侣蛋白结合。脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)在 1972 年被首次发现,是体内广泛存在的可与脂肪酸结合的蛋白质,目前已发现 9 个亚型,包括心型(HFABP)、小肠型(IFABP)、肝型(LFABP)、脂肪细胞型(AFABP)、脑细胞型(BFABP)、肾脏型(KFABP)、骨骼肌型(SFABP)、牛皮癣相关型(PAFABP)及表皮型(EFABP)<sup>[2]</sup>。目前研究认为 FABP 家族成员不只是简单的转运脂质,在调节代谢、参与细胞内及器官间的信号转导等方面也发挥着重要的作用<sup>[1,3]</sup>。

## 1 HFABP 的代谢功能

FABP 家族不同亚型的组织表达水平存在差异,其中 HFABP 在心肌细胞中表达水平较高,占心肌细胞内可溶性蛋白的 4%~8%<sup>[4]</sup>。HFABP 主要与长链多不饱和脂肪酸结合,并将其转运到细胞浆内的其他部位,如过氧化物酶体、线粒体、内质网和细胞核等,以实现长链脂肪酸储存、氧化、合成生物膜、信号转导和激活核内受体等相关功能,是实现各种生命活动的重要环节<sup>[5]</sup>。

HFABP 与其他 FABP 家族成员在结构上高度保守,由 3 个功能域组成:脂肪酸结合位点、核定位信号和核输出位点,其生理作用相似,主要参与细胞内脂肪的降解,促进脂质的代谢,减少脂肪组织在细胞或组织中积聚<sup>[6]</sup>。

HFABP 对于细胞的生长和分化发挥着独特的作用,可抑制小鼠乳腺上皮细胞的生长,促进乳腺细胞的分化。Yang 等<sup>[7]</sup>研究发现, HFABP 与乳腺起源的生长因子抑制剂(MDGI)结构相似,两者仅相差 10 个氨基酸,在功能上存在相似性,都可抑制乳腺上皮细胞 DNA 的合成,特异性抑制乳腺上皮细胞的生长,而不影响间质细胞的生长,两者还可刺激乳汁相关蛋白的表达,促进乳腺的分化。

HFABP 与肿瘤的发生发展有关。FABP 家族的主要作用是调节细胞内游离脂肪酸的浓度,同时通过脂质代谢维持细胞内环境的稳定<sup>[8]</sup>。既往研究发现, HFABP 可通过脂质代谢参与肿瘤的生成,并影响肿瘤的进展。FABP 家族成员在不同的组织中特异性表达,可能成为不同肿瘤的生物标志物<sup>[9-10]</sup>。研究发现 HFABP 在不同肿瘤中的作用不一致。在乳腺癌中 HFABP 作为肿瘤基因抑制子,其表达是下降的;在生殖细胞来源的肿瘤细胞中,过表达 HFABP 可抑制细胞生长并导致细胞凋亡<sup>[11]</sup>。Hashimoto 等<sup>[12]</sup>的研究发现, HFABP 升高与肿瘤进展有关,可使肠道肿瘤恶化。

Wang 等<sup>[13]</sup>研究发现 HFABP 在缺氧状态下可影响间充质干细胞的分化和增殖。HFABP 通过负性调节细胞周期和下调细胞生长因子,抑制细胞生

长和增殖,从而影响细胞的功能和状态。

## 2 HFABP 的临床应用

### 2.1 HFABP 作为急性心肌梗死的诊断指标

对急性心肌梗死(AMI)的诊断主要依靠患者的临床症状、血清中心肌损伤标志物的变化和心电图表现,但目前对于超急性期 AMI 的诊断尚有困难<sup>[14]</sup>。HFABP 可以作为早期 AMI 心肌损伤的理想标志物:(1)HFABP 在心肌损伤早期即可迅速进入循环中。(2)在生理情况下,HFABP 在外周血中检测不到,或含量很低。(3)HFABP 具有心脏组织特异性,还可以反映心肌损伤的严重程度<sup>[15]</sup>。Liao 等<sup>[16]</sup>对 74 例急性胸痛住院患者的研究发现,HFABP 诊断 AMI 的敏感性比肌钙蛋白 I 高,但特异性较低。Collinson 等<sup>[17]</sup>比较 1 132 例急性胸痛住院患者不同心肌损伤标志物的诊断价值,发现 cTnI 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)最大,为 0.94 (95%CI:0.90~0.98),而 HFABP 的 AUC 为 0.84 (95%CI:0.77~0.90)。HFABP 对于 AMI 的诊断价值虽然低于 cTnI,但是两者结合后可显著提高诊断的敏感性。

Gerede 等<sup>[18]</sup>发现,HFABP 是诊断非 ST 段抬高型急性心肌梗死(NSTEMI)较好的标志物,其对称状出现 6 h 内诊断的敏感性为 79%,特异性为 93%。Glatz 等<sup>[19]</sup>的研究纳入 83 例 NSTEMI 患者,在出现首发症状 6 h 内,HFABP 诊断的敏感性优于肌红蛋白(78%对 53%, $P<0.05$ )。而 Haastrup 等<sup>[20]</sup>的研究纳入 130 例 NSTEMI 患者,在症状出现的 6 h 内入院,HFABP 的敏感性达 81%~94%。

HFABP 作为 AMI 早期标志物的临床价值尚存在争议<sup>[21-23]</sup>,还需要更大样本的临床研究证实。

### 2.2 HFABP 参与 AMI 的预后评估

Kicullen 等<sup>[24]</sup>对 1 448 例疑似急性冠脉综合征(ACS)患者的研究发现,当 HFABP $<5.8\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,1 年后粗死亡率是 2.1%,但是当 HFABP $>5.8\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,粗死亡率为 22.9%。患者血清 HFABP 水平越高,死亡的风险越高,当 HFABP $>36.2\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,其危险比(HR)为 4.88 (95%CI:2.67~8.93, $P<0.001$ )。O'Donoghue 等<sup>[25]</sup>的研究纳入 2 887 例疑似 ACS 患者,随访 10 个月发现,HFABP 升高的患者发生猝死(HR = 4.1, 95%CI:2.6~6.5),再发 AMI

(HR = 1.6, 95%CI:1.0~2.5)和充血性心力衰竭(HR = 4.5, 95%CI:2.6~7.8)的风险升高。HFABP 的升高与 ACS 患者死亡和大多数不良心脏事件的危险性相关,是 ACS 远期预后的独立危险因素。

### 2.3 HFABP 参与急性肺栓塞的预后评估

HFABP 对于急性肺栓塞患者的危险分层也有独特的作用。Puls 等<sup>[26]</sup>研究发现,HFABP 升高( $>6\text{ ng/mL}$ )时,远期死亡的风险显著增高。Dellas 等<sup>[27]</sup>的一项研究纳入 126 例血压正常的肺栓塞患者,对患者随访 30 d 后发现,HFABP 升高( $\geq 6\text{ ng/mL}$ )可使未来死亡和并发症的风险增高 36.6 倍。

HFABP 是急性肺栓塞后右室损伤和功能不全的有效预测因子,在临床工作中可能作为肺栓塞的危险分层和预后评估指标之一。

### 2.4 HFABP 作为其他心血管疾病诊断的辅助方法

Setsuta 等<sup>[28]</sup>研究发现,高血压患者血 HFABP 水平高于对照组[( $4.7\pm 5.4\text{ ng/mL}$ 对( $2.9\pm 0.8\text{ ng/mL}$ ), $P<0.001$ ],且 HFABP 的增高与心脑血管事件的发生相关(HR = 2.40, 95%CI:1.12~5.16)。Gedikli 等<sup>[29]</sup>研究发现,高血压患者 HFABP 水平增高与心房僵硬有关,与高血压患者远期预后相关。

Daidoj 等<sup>[30]</sup>发现,Brugada 综合征患者血 HFABP 水平增高与 ICD 置入后适当的放电和远期室颤的发生相关(HR = 25.24, 95%CI:1.333~1686),是患者发生远期心脏事件的独立预测因子。

### 2.5 HFABP 在其他疾病诊断和预后中的作用

HFABP 虽然在心肌细胞的中特异性表达,但近年来发现 HFABP 在神经系统中也有独特作用。HFABP 参与脂质转运,脑内 HFABP 可调节膜脂质复合物的形成,甚至影响突触的形成<sup>[31-32]</sup>。Chiasserini 等<sup>[33]</sup>研究发现阿尔兹海默症患者的脑脊液中 HFABP 水平显著高于帕金森病( $896.1\text{ pg/mL}$ 对  $491.5\text{ pg/mL}$ )。HFABP 结合 FABP3 和其他标志物可提高诊断阿尔兹海默症的准确性(AUC = 0.92, 95%CI:0.86~0.98)。HFABP 可在多巴胺能神经元中高表达,促进  $\alpha\text{-Syn}$  在神经元中的低聚化,导致其在细胞和体内的毒性增加,从而促进帕金森病等神经

退行性疾病的发生和发展<sup>[34]</sup>。HFABP 在许多肿瘤的发生发展中也有独特意义, Tang 等<sup>[35]</sup>发现在非小细胞型肺癌组织中 HFABP 的升高伴随着 TNM 分期的进展, 且对患者的远期生存有不利影响 (HR = 2.544, 95% CI: 1.794~3.609;  $P < 0.001$ ), HFABP 是非小细胞肺癌远期预后的独立预测因子。

### 3 结论

HFABP 主要的生理功能是参与细胞间脂质的转运。除参与脂质代谢外, HFABP 还影响细胞间的信号转导, 参与细胞的生长分化和肿瘤的发生发展。HFABP 是心肌损伤的标志物, 对 ACS 的早期诊断和危险分层具有重要价值, 还可作为急性肺栓塞患者远期生存率的独立预测因子。

### 参 考 文 献

- [1] Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions[J]. Hum Genomics, 2011, 5(3):170-191.
- [2] Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, et al. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues[J]. Science, 1972, 177(4043):56-58.
- [3] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6):489-503.
- [4] Offner GD, Troxler RF, Brecher P. Characterization of a fatty acid-binding protein from rat heart[J]. J Biol Chem, 1986, 261(12):5584-5589.
- [5] Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations[J]. Prog Lipid Res, 2004, 43(4):328-349.
- [6] Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4[J]. J Mol Biol, 2007, 372(5):1246-1260.
- [7] Yang Y, Spitzer E, Kenney N, et al. Members of the fatty acid binding protein family are differentiation factors for the mammary gland[J]. J Cell Biol, 1994, 127(4):1097-1109.
- [8] Ma X, Ren X, Han P, et al. SiRNA against Fabp5 induces 3T3-L1 cells apoptosis during adipocytic induction[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(8):4003-4011.
- [9] Levi L, Wang Z, Doud MK, et al. Saturated fatty acids regulate retinoic acid signalling and suppress tumorigenesis by targeting fatty acid-binding protein 5 [J]. Nat Commun, 2015, 6:8794.
- [10] Yarla NS, Bishayee A, Sethi G, et al. Targeting arachidonic acid pathway by natural products for cancer prevention and therapy[J]. Semin Cancer Biol, 2016, 40-41:48-81.
- [11] Song GX, Shen YH, Liu YQ, et al. Overexpression of FABP3 promotes apoptosis through inducing mitochondrial impairment in embryonic cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(12):3701-3708.
- [12] Hashimoto T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of heart-type fatty acid-binding protein in human gastric carcinoma and its association with tumor aggressiveness, metastasis and poor prognosis[J]. Pathobiology, 2004, 71(5):267-273.
- [13] Wang S, Zhou Y, Andreyev O, et al. Overexpression of FABP3 inhibits human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation but enhances their survival in hypoxia [J]. Exp Cell Res, 2014, 323(1):56-65.
- [14] Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB [J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38(3):231-238.
- [15] Meng X, Ming M, Wang E. Heart fatty acid binding protein as a marker for postmortem detection of early myocardial damage[J]. Forensic Sci Int, 2006, 160(1):11-16.
- [16] Liao J, Chan CP, Cheung YC, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2009, 133(3):420-423.
- [17] Collinson P, Gaze D, Goodacre S. Comparison of contemporary troponin assays with the novel biomarkers, heart fatty acid binding protein and copeptin, for the early confirmation or exclusion of myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain[J]. Heart, 2014, 100(2):140-145.
- [18] Gereade DM, Güle S, Kili kap M, et al. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Cardiovasc J Afr, 2015, 26(6):204-209.
- [19] Glatz JF, van der Vusse GJ, Simoons ML, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 1998, 272(1):87-92.
- [20] Haastrup B, Gill S, Kristensen SR, et al. Biochemical markers of ischaemia for the early identification of acute myocardial infarction without ST segment elevation [J]. Cardiology, 2000, 94(4):254-261.
- [21] Liou K, Ho S, Ooi SY. Heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of myocardial infarction in the era of high-sensitivity troponin: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(Pt 3):370-381.
- [22] Xu LQ, Yang YM, Tong H, et al. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies[J]. Heart Lung Circ, 2017, May 4. [Epub ahead of print].

- [23] Bruins Slot MH, Reitsma JB, Rutten FH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. Heart, 2010, 96(24):1957-1963.
- [24] Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(21):2061-2067.
- [25] O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2006, 114(6):550-557.
- [26] Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2007, 28(2):224-229.
- [27] Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19):2150-2157.
- [28] Setsuta K, Seino Y, Mizuno K. Heart-type fatty acid-binding protein is a novel prognostic marker in patients with essential hypertension[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3):1323-1325.
- [29] Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, et al. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension[J]. Am J Hypertens, 2008, 21(9):989-993.
- [30] Daidoji H, Arimoto T, Iwayama T, et al. Circulating heart-type fatty acid-binding protein levels predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome[J]. J Cardiol, 2016, 67(3):221-228.
- [31] Murphy EJ, Owada Y, Kitanaka N, et al. Brain arachidonic acid incorporation is decreased in heart fatty acid binding protein gene-ablated mice[J]. Biochemistry, 2005, 44(16):6350-6360.
- [32] Veerkamp JH, Zimmerman AW. Fatty acid-binding proteins of nervous tissue[J]. J Mol Neurosci, 2001, 16(2/3):133-142; discussion 151-157.
- [33] Chiasserini D, Biscetti L, Eusebi P, et al. Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, alpha-synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1):52.
- [34] Shioda N, Yabuki Y, Kobayashi Y, et al. FABP3 protein promotes alpha-synuclein oligomerization associated with 1-methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity [J]. J Biol Chem, 2014, 289(27):18957-18965.
- [35] Tang Z, Shen Q, Xie H, et al. Elevated expression of FABP3 and FABP4 cooperatively correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Oncotarget, 2016, 7(29):46253-46262.

(收稿:2017-10-01 修回:2017-10-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 340 页)

- [16] Dănilă MD, Privistirescu AI, Mirica SN, et al. Acute inhibition of monoamine oxidase and ischemic preconditioning in isolated rat hearts: interference with postischemic functional recovery but no effect on infarct size reduction[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(9):819-825.
- [17] Madungwe NB, Zilberstein NF, Feng Y, et al. Critical role of mitochondrial ROS is dependent on their site of production on the electron transport chain in ischemic heart[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2016, 6(3):93-108.
- [18] Lonborg JT. Targeting reperfusion injury in the era of primary percutaneous coronary intervention: hope or hype? [J]. Heart, 2015, 101(20):1612-1618.

(收稿:2017-07-20 修回:2017-09-10)

(本文编辑:丁媛媛)