·临床研究·

老年男性代谢综合征患者外周血巨噬细胞中脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4表达水平及意义

赵翠平[1],卢爱娇[2],胡苏荣[1]*
(南京医科大学附属常州第二人民医院:[1]老年病科,[2]内分泌科,常州 213003)

【摘 要】 **目的** 探讨老年男性代谢综合征(MS)患者外周血单核源性巨噬细胞中脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4(FABP4)表达水平及其临床意义。**方法** 选取2013年1月至2013年10月在南京医科大学附属常州第二人民医院就诊的老年男性患者108例。依据是否患MS分为MS组($n=68$)和非MS组($n=40$)。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、内皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(VEGF);采用免疫比浊法检测高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,密度梯度离心法加贴壁法分离外周血中单核细胞,进行细胞培养,诱导分化成巨噬细胞,采用蛋白质印迹法检测巨噬细胞内FABP4表达水平。依据数据类型,分别采用t检验或χ^2检验。指标间相关性采用Pearson相关分析。**结果** 与非MS组比较,MS组患者的IL-6[(105.7±17.1) *vs* (135.4±11.8)pg/ml]、TNF-α[(20.60±6.19) *vs* (29.50±5.74)pg/ml]、hs-CRP[(1.98±1.00) *vs* (3.54±1.12)mg/L]、VEGF[(130.8±19.9) *vs* (180.2±48.1)pg/ml]及外周血巨噬细胞中FABP4表达水平[(0.25±0.13) *vs* (0.36±0.10)]均显著增高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析表明,FABP4表达水平与VEGF($r=0.536$)、IL-6($r=0.369$)、TNF-α($r=0.441$)、hs-CRP($r=0.597$)均呈显著正相关(均$P<0.05$)。**结论** 老年男性MS患者外周血单核源性巨噬细胞中FABP4表达水平升高,FABP4可能参与了MS患者血管内皮病变的发生发展,作用机制可能与炎症反应及血管内皮功能紊乱有关。

【关键词】 老年人;代谢疾病;巨噬细胞;脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4
【中图分类号】 R589.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.190

Expression of adipocyte fatty acid-binding protein 4 in macrophages of elderly male patients with metabolic syndrome

ZHAO Cui-Ping[1], LU Ai-Jiao[2], HU Su-Rong[1]*
([1]Department of Geriatrics, [2]Department of Endocrinology, Second People's Hospital of Changzhou Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of adipocyte fatty acid binding protein (FABP4) in the macrophages of elderly male patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** A total of 108 elderly patients who were admitted in our hospital from January to October 2013 were enrolled in this study. According to being diagnosed as MS or not, they were divided into MS group ($n=68$) and non-MS group ($n=40$). Serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF-α), epidermal growth factor (EGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). And serum level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by immunoturbidimetric assay. After the peripheral blood monocytes were obtained by Ficoll density gradient centrifugation and adherence method, the monocytes were differentiated to macrophages. The expression of FABP4 in the macrophages was determined by Western blotting. SPSS statistics 16.0 was used to analyze the data. According to data type, Students' t test or Chi-square test were adopted. Correlation between indices was analyzed by Pearson linear correlation analysis. **Results** Compared with the non-MS group, the serum levels of IL-6 [(105.7±17.1) *vs* (135.4±11.8)pg/ml], TNF-α [(20.60±6.19) *vs* (29.50±5.74)pg/ml], hs-CRP[(1.98±1.00) *vs* (3.54±1.12)mg/L] and VEGF [(130.8±19.9) *vs* (180.2±48.1)pg/ml], as well as the expression of FABP4 [(0.25±0.13) *vs* (0.36±0.10)] in the macrophages were significantly higher in the MS group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the FABP4 was positively correlated with VEGF ($r=0.536$), IL-6 ($r=0.369$), TNF-α ($r=0.441$), and hs-CRP ($r=0.597$, all $P<0.05$). **Conclusion** The protein level of FABP4 in the peripheral blood macrophages is high in the elderly male MS patients. FABP4 may be involved in the incidence and

收稿日期:2017-05-13;**修回日期**:2017-07-03
基金项目:江苏省干部保健课题(BJ13028)
通信作者:胡苏荣,E-mail:zcp81730@163.com

development of vascular endothelial impairments in MS patients, and the mechanism may be related to the inflammatory reaction and vascular endothelial dysfunction.

【Key words】 aged; metabolic diseases; macrophages; adipocyte fatty acid-binding protein

This work was supported by the Cadre Health Care Project of Jiangsu Province (BJ13028).

Corresponding author: *HU Su-Rong*, *E-mail*: *zcp81730@163.com*

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)作为一种临床症候群包括肥胖、胰岛素抵抗、高血压、血脂异常等[1]。慢性炎症反应是其发生发展的主要病理生理基础之一。单核细胞在相关因素的刺激下可转化为巨噬细胞,并吞噬过多的氧化低密度脂蛋白(oxygenized low density lipoprotein,ox-LDL),形成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化的形成和发展。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4(adipocyte fatty acid binding protein 4,FABP4)主要在脂肪细胞和巨噬细胞中表达,可促进脂肪酸的运转及脂肪分解,促进甘油三酯(triglycerides,TG)在脂肪细胞中的沉积,在脂质紊乱的发生发展中起一定作用[2,3]。为排除绝经后老年女性体内雌激素水平下降对本研究的影响,本文拟通过分离外周血中单核细胞,体外诱导分化成巨噬细胞,探讨老年男性 MS 患者外周血单核源性巨噬细胞中 FABP4 表达水平及其与慢性炎症和血管内皮功能等的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2013 年 10 月在南京医科大学附属常州第二人民医院门诊、老年病科和内分泌科就诊的老年男性患者 108 例。纳入标准:(1)签署患者知情同意书;(2)60 ~ 85 岁。排除标准:结缔组织病及自身免疫性疾病、严重心脑血管疾病、严重肝肾功能损害、各种急性感染性疾病、哮喘、恶性肿瘤、近期手术及长期服用可能影响本研究的药物等。依据是否患 MS 分为 MS 组(n = 68)和非 MS 组(n = 40)。MS 的诊断按照2004 年中华医学会糖尿病学会提出的诊断标准[4],符合下列3 项或更多指标:(1)体质量指数(body mass index,BMI)≥ 25 kg/m^2;(2)TG≥1.7 mmol/L,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C) <0.9 mmol/L;(3)空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)≥ 6.1 mmol/L,和(或)餐后 2 h 血糖≥ 7.8 mmol/L,和(或)已经确诊为糖尿病并经治疗者;(4)高血压:平静坐位血压≥ 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),和(或)已经确诊为高血压并治疗者。本研究经过常州市第二人民医院医学伦理委员会批准,批准文号:[2013]科研 018-01。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 记录年龄、身高、体质量、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure,SBP)及舒张压(diastolic blood pressure,DBP)等一般临床资料,计算腰臀比(waist-to-hip ratio,WHR)及 BMI。收集血生化指标:外周血白细胞计数(white blood cell count,WBC)、单核细胞计数(mononuclear cell count,MONO)、FPG、空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR),HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L)× 空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

1.2.2 血标本检测 空腹 8 h 抽取静脉血,离心分离血清。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测白细胞介素 -6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α)、内皮生长因子(endothelial growth factor,EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平;免疫比浊法检测外周血中高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)水平。

1.2.3 单核/巨噬细胞的分离、纯化及蛋白提取 留取空腹静脉血 15 ml,肝素抗凝,用密度梯度离心法(Ficoll 分层液法)分离单核细胞。体外用氟波酯(phorbol myristate acetate,PMA)刺激 48 h,发现细胞由悬浮状态变为贴壁状态,有伪足伸出,形状变为不规则,说明单核细胞已诱导分化为巨噬细胞,提取蛋白,-80℃冻存。

1.2.4 Western blotting 法检测巨噬细胞内 FABP4 蛋白表达水平 每个蛋白样品取 20 μg,分别进行如下步骤:煮沸 5 min 后上样进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(sodium dodecyl-sulfate polyacrylamide gelelectrophoresis,SDS-PAGE)电泳,转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜,放入封闭液中 37℃封闭 2 h;加入兔抗人 FABP4 多克隆抗体,4℃过夜,反复洗膜后,加入碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,AP)标记的羊抗兔免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)抗体室温下孵育 2 h,加入

显示底物,暗室中 X 光胶片曝光。使用 Bio-Rad 凝胶成像分析仪进行成像分析。以 β-actin 为内参照,用 FABP4 灰度值/β-actin 灰度值代表 FABP4 的相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。指标间相关性采用 Pearson 相关分析。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料和生化指标比较

MS 组患者的 BMI、SBP、DBP、FPG、FINS、HOMA-IR、WHR、TG 和 LDL-C 均显著高于非 MS 组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$;表 1)。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

($\bar{x} \pm s$)

Index	MS group (n = 68)	Non-MS group (n = 40)
Age(years)	73.5 ± 8.5	73.9 ± 8.6
BMI(kg/m^2)	25.70 ± 2.20 **	22.58 ± 1.52
SBP(mmHg)	144.5 ± 20.0 **	131.2 ± 24.4
DBP(mmHg)	83.2 ± 11.4 **	73.2 ± 10.0
FPG(mmol/L)	8.56 ± 3.47 **	5.98 ± 2.20
FINS(uU/ml)	8.80 ± 4.27 **	4.00 ± 1.52
HOMA-IR	3.49 ± 2.61 **	1.09 ± 0.78
WHR	0.97 ± 0.05 **	0.93 ± 0.05
TG(mmol/L)	2.02 ± 0.85 **	0.84 ± 0.26
TC(mmol/L)	4.37 ± 0.95	4.33 ± 0.82
HDL-C(mmol/L)	1.24 ± 0.34	1.38 ± 0.38
LDL-C(mmol/L)	2.52 ± 0.64 **	2.23 ± 0.57
WBC(× 10^9/L)	5.56 ± 0.66	6.04 ± 0.87
MONO(× 10^9/L)	0.30 ± 0.08	0.25 ± 0.06

MS: metabolic syndrome; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; FINS: fasting insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; WHR: waist-to-hip ratio; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; WBC: white blood cell count; MONO: mononuclear cell count. Compared with non-MS group, ** $P < 0.01$

2.2 两组患者外周血 IL-6、TNF-α、hs-CRP、EGF 和 VEGF 水平比较

与非 MS 组比较,MS 组患者的 IL-6、TNF-α、hs-CRP和 VEGF 均显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

2.3 两组患者外周血巨噬细胞中 FABP4 表达水平比较

MS 组患者外周血巨噬细胞中 FABP4 表达水平显著高于非 MS 组[(0.36 ± 0.10) *vs* (0.25 ± 0.13)],差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,FABP4 表达水平与 BMI、TG、FPG、FINS、HOMA-IR、hs-CRP、IL-6、TNF-α、VEGF 水平呈显著正相关(均 $P < 0.05$;表 3)。

3 讨 论

近年来,较多研究提示脂肪因子表达分泌异常或功能异常与胰岛素抵抗及肥胖密切相关,是发生 MS 的重要原因[5]。肥胖患者脂肪细胞增生、肥大,可分泌大量促炎或炎症因子,如 IL-6、TNF-α、瘦素及脂联素等,这些因子可引起、介导或参与慢性炎症反应,参与心血管疾病、脂代谢异常及糖尿病等疾病的发生和发展。因此,MS 其实也是一种全身慢性系统性的低度炎症状态。本研究表明,男性 MS 患者体内炎症标志物 IL-6、hs-CRP 及 TNF-α 均高于非 MS 患者,与国内外的研究一致[6,7]。有研究发现,利用高浓度葡萄糖和脂多糖模拟糖尿病并发症的局部微环境处理大鼠腹腔巨噬细胞可加剧巨噬细胞向促炎表型极化及炎症因子如 IL-6 的分泌,提示巨噬细胞在糖尿病并发症及慢性炎症的发生中起重要作用[8]。

FABP4 主要在脂肪细胞和巨噬细胞中表达,亦广泛存在于一些组织的微血管内皮细胞中,FABP4 可能调节某些脂质代谢、胰岛素抵抗等代谢和炎症反应的共同通路,从而参与动脉粥样硬化等代谢和炎症具有相关性的疾病形成[9,10]。单核细胞到巨

表 2 两组患者外周血 IL-6、TNF-α、Hs-CRP、EGF 和 VEGF 水平比较

Table 2 Comparison of IL-6, TNF-α, hs-CRP, EGF and VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)	EGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
Non-MS (n = 40)	105.7 ± 17.1	20.60 ± 6.19	1.98 ± 1.00	108.7 ± 17.4	130.8 ± 19.9
MS (n = 68)	135.4 ± 11.8	29.50 ± 5.74	3.54 ± 1.12	112.4 ± 17.0	180.2 ± 48.1
t	−10.66	−7.513	−7.282	−1.071	−6.193
P value	0.000	0.000	0.000	0.287	0.000

MS: metabolic syndrome; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor α; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; EGF: endothelial growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

表3 FABP4与各指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of FABP4 with indices

Factor	*r*	*P* value
Age	0.020	0.840
SBP	0.118	0.225
DBP	0.186	0.054
BMI	0.204	0.034
WHR	0.220	0.022
TC	0.005	0.975
TG	0.261	0.006
HDL-C	0.128	0.188
LDL-C	0.081	0.405
FPG	0.254	0.008
FINS	0.234	0.015
HOMA-IR	0.220	0.022
hs-CRP	0.597	0.000
IL-6	0.369	0.000
TNF-α	0.441	0.000
EGF	0.012	0.899
VEGF	0.536	0.000

FABP4: adipocyte fatty acid binding protein 4; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FPG: fasting plasma glucose; FINS: fasting insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor α; EGF: endothelial growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

噬细胞的分化过程中也会表达FABP4,且其表达受到促炎因子的影响[11]。在巨噬细胞中,FABP4增加胆固醇酯的积累和诱发泡沫细胞的形成,并通过激活IκB激酶复合物/核转录因子-κB和c-Jun氨基末端激酶/转录因子活化蛋白-1通路参与炎症反应的发生[12]。巨噬细胞中FABP4缺失或使用FABP4抑制剂均可显著减少FABP4的表达[13]。FABP4与血管生成及VEGF有关,并且通过VEGF/血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor-2, VEGFR2)通路参与调控血管内皮细胞的增殖[9,14]。在动脉粥样硬化动物模型中,抑制FABP4后可明显降低巨噬细胞中单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-1β、IL-6和TNF-α水平,明显提高其对糖代谢及胰岛素的敏感性,并可对抗严重的动脉粥样硬化及2型糖尿病的发生,提示抑制FABP4的药理作用对心血管疾病具有保护作用[15]。有研究发现,不稳定的颈动脉斑块与巨噬细胞中FABP4表达升高有关[16]。巨噬细胞中产生的FABP4可促进冠状动脉粥样硬化的发展[17]。在既往研究中并无文献着重观察老年MS患者外周血单核细胞分化诱导成巨噬细胞后FABP4表达的变化。本研究结果显示,单核细胞分化为巨噬细胞后,MS组患者巨噬细胞中FABP4的表达水平明显增加,并与BMI、TG、FPG、FINS、HOMAIR呈显著正相关,与炎症相关指标hs-CRP、IL-6、TNF-α和VEGF水平亦呈显著正相关,提示FABP4不仅与糖脂代谢紊乱程度相关,且与机体慢性炎症水平及血管内皮功能密切相关。

总之,本研究结果表明,老年男性MS患者外周血巨噬细胞内FABP4表达水平明显升高,且与相关炎症因子如IL-6、TNF-α、hs-CRP及VEGF呈显著正相关,从体外细胞水平进一步证明了MS患者巨噬细胞中的FABP4在动脉粥样硬化中的作用,并可能通过调节炎症反应及血管内皮功能等不同途径来参与MS各组分的发展。因此,以干预FABP4调节的信号通路为靶点,可成为预防及治疗动脉粥样硬化性疾病及MS的新手段。

【参考文献】

[1] Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, *et al*. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly Finns[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 237-242. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.042.

[2] Boord JB, Maeda K, Makowski L, *et al*. Combined adipocyte-macrophage fatty acid-binding protein deficiency improves metabolism, atherosclerosis, and survival in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2004, 110(11): 1492-1498. DOI: 10.1161/01.CIR.0000141735.13202.B6.

[3] Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, *et al*. Lipid chaperones and metabolic inflammation[J]. Int J Inflam, 2011, 2011: 642612. DOI: 10.4061/2011/642612.

[4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.002.
Chinese Medical Association Diabetes Society Collaborative Group of Metabolic Syndrome. A proposal on metabolic syndrome from Chinese Medical Association Diabetes Society[J]. Chin J Diabetes, 2004, 12(3): 156-161. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.002.

[5] Jennifer K, Timothy SC, Steven NB, *et al*. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? [J]. Diabetes Care, 2006, 299(3): 679-684. DOI: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1500.

[6] 陈泠希, 张赛丹, 朱俐俐, 等. 老年男性代谢综合征与血清IL-10和hs-CRP的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(10): 970-974. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2008.10.015.
Chen LX, Zhang SD, Zhu LL, *et al*. Association of metabolic syndrome with serum interleukin-10 and high-sensitivity C-reactive

protein (hs-CRP) in old men[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2008, 33(10): 970 - 974. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2008.10.015.

[7] Bustos P, Rosas B, Roman P, *et al*. Association of C reactive protein levels with metabolic syndrome in adults: a population-based study[J]. Rev Med Chil, 2016, 144(10): 1239 - 1246. DOI: 10.4067/S0034-98872016001000001.

[8] 靳丽媛, 邓子辉, 张金英, 等. 间充质干细胞上清对高糖慢性炎症损伤的巨噬细胞表型极化的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 283 - 287. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.006.
Jin LY, Deng ZH, Zhang JY, *et al*. Effect of cultural supernatant of mesenchymal stem cells on phenotype of macrophages in high glucose and chronic inflammatory circumstance[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(4): 283 - 287. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.006.

[9] 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. DOI: 10.1096/fj.09-134882.

[10] Yang R, Castriota G, Chen Y, *et al*. RNAi-mediated germline knockdown of FABP4 increases body weight but does not improve the deranged nutrient metabolism of diet-induced obese mice[J]. Int J Obes, 2011, 35(2): 217 - 225. DOI: 10.1038/ijo.2010.128.

[11] Wang XQ, Yang K, He YS, *et al*. Receptor mediated elevation in FABP4 levels by advanced glycation end products induces cholesterol and triacylglycerol accumulation in THP-1 macrophages[J]. Lipids, 2011, 46(6): 479 - 486. DOI: 10.1007/s11745-011-3542-4.

[12] Hui X, Li H, Zhou Z, *et al*. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH2-terminal kinases and activator protein-1[J]. J Biol Chem, 2010, 285(14): 10273 - 10280. DOI: 10.1074/jbc.M109.097907.

[13] Kralisch S, Fasshauer M. Adiocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in pathogenesis of metabolic and vascular disease?[J]. Diabetologia, 2013, 56(1): 10 - 21. DOI: 10.1007/s00125-012-2737-4.

[14] Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, *et al*. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases[J]. Clin Med Insights Cardiol, 2015, 8(Suppl 3): 23 - 33. DOI: 10.4137/CMC.S17067.

[15] Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, *et al*. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2[J]. Nature, 2007, 447(7147): 959 - 965. DOI: 10.1038/nature05844.

[16] Agardh HE, Folkersen L, Ekstrand J, *et al*. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis[J]. J Intern Med, 2011, 269(2): 200 - 210. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02304.x.

[17] Furuhashi M, Fuseya T, Murata M, *et al*. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5): 825 - 834. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307225.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,我刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以"快速通道"发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010 - 66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn