

文章编号: 1000-8020(2016)01-0001-07

·论著·

FABP2 基因 G54A 多态性对单纯性肥胖 儿童糖脂代谢的影响

徐云鹏 饶小娇 郝敏 侯丽娟 朱晓波 常晓彤¹

河北北方学院生物化学教研室 张家口 075000



摘要:目的 探讨小肠型脂肪酸结合蛋白(FABP2)基因 G54A 单核苷酸多态性与儿童单纯性肥胖的关系,分析突变型 54A FABP2 基因对血脂、血糖代谢的影响。方法 筛选 83 例单纯性肥胖儿童和 100 例正常对照儿童,采用聚合酶链反应(PCR)-限制性片段长度多态性(RFLP)技术,检测各组 FABP2 基因 G54A 基因型及等位基因分布频率,并经 DNA 序列测定确证。采用酶法检测空腹血糖(FBG)、血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,放射免疫法测定血浆胰岛素(Ins),ELISA 方法测定游离脂肪酸(FFA),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 FABP2 基因 G54A 单核苷酸多态性频率分布为:在超重/肥胖组,G/G、G/A、A/A 基因型频率分别为 33.7%、49.4% 和 16.9%;在正常对照组,G/G、G/A、A/A 基因型频率分别为 51.0%、40.0% 和 9.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.27, P < 0.05$)。超重/肥胖组 54G、54A 等位基因频率分别为 58.4% 和 41.6%;正常对照组 54G、54A 等位基因频率分别为 71.0% 和 29.0%,两组等位基因分布频率差异有统计学意义($\chi^2 = 6.32, P < 0.05$)。血浆生化指标结果显示,与正常组相比,超重/肥胖组的血浆 TG ($P < 0.01$)、Ins ($P < 0.05$)、HOMA-IR ($P < 0.05$) 均升高,差异有统计学意义。同时,在超重/肥胖组,与 G/G 野生型携带者比较,A/A 纯合子突变型携带者血浆 TG 水平明显升高 ($P < 0.05$),血浆 Ins、FFA 水平和 HOMA-IR 虽有升高,但差异无统计学意义。结论 FABP2 基因 G54A 多态性与儿童单纯性肥胖发生及其脂类代谢异常有关,54A 等位基因可能是促进脂代谢异常和胰岛素抵抗进程的一个潜在因素。

关键词: 儿童单纯性肥胖 小肠型脂肪酸结合蛋白 基因多态性

中图分类号: R589.2

文献标志码: A

Effect of FABP2 gene G54A polymorphism on lipid and glucose metabolism in simple obesity children

XU Yunpeng, Rao Xiaojiao, HAO Min, HOU Lijuan, ZHU Xiaobo, CHANG Xiaotong

Department of Biochemistry, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between intestinal fatty acid binding protein (FABP2) gene G54A polymorphism and simple childhood obesity, the effect of mutant 54A FABP2 gene on serum lipids and glucose metabolism. **Methods** The total of 83 subjects with overweight/obesity and 100 subjects with healthy/normal weight were involved in this study. The G54A FABP2 gene allele and genotype frequencies between control group and overweight/obesity group were detected using

基金项目: 河北省自然科学基金(No. C2011405015); 河北北方学院创新人才培育项目(No. CXRC1316)

作者简介: 徐云鹏,男,硕士,研究方向: 单纯性肥胖的发病机制, E-mail: unicorn_xyp@hotmail.com

¹ 通信作者: 常晓彤,女, E-mail: changxt1212@vip.sina.com

polymerase chain reaction (PCR) -restriction fragment length polymorphism (RFLP) technology , and DNA sequences were confirmed by DNA sequencing. The automatic biochemical analyzer was used to detect fasting blood glucose (FBG) , triglyceride (TG) , total cholesterol (TC) , high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. Plasma insulin (Ins) was detected by radiation immune method , free fatty acids (FFA) was tested by ELISA method , insulin resistance index (HOMA-IR) was also calculated. The correlation between FABP2 G54A polymorphism and the development of children' obesity was analyzed. The relation between FABP2 G54A polymorphism and abnormal blood lipid and insulin resistance was assessed. **Results** The results of study on FABP2 gene polymorphism revealed as followed. In overweight/obese groups , the frequencies of GG ,GA , AA genotypes was 33. 7% , 49. 4% and 16. 9% , respectively. In control group , the frequencies of GG ,GA , AA genotypes was 51. 0% , 40. 0% and 9. 0% , respectively. The differences between two groups was statistically significant ($\chi^2 = 6. 27$, $P < 0. 05$) . In overweight/obesity group , the frequencies of alleles were 58. 4% for 54G and 41. 6% for 54A. In control group , the frequencies of alleles were 71. 0% for 54G and 29. 0% for 54A. There was significant differences ($\chi^2 = 6. 32$, $P < 0. 05$) . The plasma biochemical variables results showed that compared with the normal control group , plasma TG ($P < 0. 01$) , Ins ($P < 0. 05$) , HOMA-IR ($P < 0. 05$) were elevated in overweight/obesity group , the difference between two groups was statistically significant. At the same time , in overweight/obesity group , the carriers of AA homozygous genotypes had significantly higher plasma TG levels than those with GG wild genotypes ($P < 0. 05$) . A increased tendency of plasma Ins , FFA levels and HOMA-IR was found in the carriers with AA homozygous genotypes , but no differences compared with those with GG wild genotypes. Compared with those with GG wild genotypes , related plasma biochemical variables in the carriers with GA heterozygous genotypes had no differences ($P > 0. 05$) . **Conclusion** The FABP2 gene G54A polymorphism is related to simple children obesity and lipid metabolism abnormality. The allele encoding in FABP2 gene may be a potential factor contributing to promoting lipid metabolism abnormality of and insulin resistance.

Key words: simple childhood obesity , intestinal fatty acid-binding protein 2 , gene polymorphism

儿童肥胖多属于单纯性肥胖症,即一种无明显病因可寻的机体摄入量多于生理需求量而形成的肥胖症。近年呈现持续快速增加的趋势,已成为影响儿童健康的重要因素^[1],而且与其成人期糖尿病、心脑血管疾病、高脂血症等密切相关^[2]。高热量饮食是儿童单纯性肥胖发生的主要诱因,而良好的肠道吸收以及脂类合成和分解代谢的失衡则是该病形成机制的根源。小肠是人体营养物质吸收的主要场所,小肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, FABP2)是一种低分子量胞内载脂蛋白,特异地分布于小肠上皮吸收细胞,与食物中长链脂肪酸(LCFA)的吸收、靶向运输及代谢关系密切^[3]。人类 FABP2 基因第 2 外显子 54 密码子(rs1799883)存在单核苷酸多态性位点,密码子 54 位点的鸟嘌呤替换为腺嘌呤(G→A),即由

丙氨酸替换成苏氨酸(Ala→Thr),分为野生型 GCT/GCT(G54G),突变杂合子型 GCT/ACT(G54A),突变纯合子型 ACT/ACT(A54A)。G54A 突变可能影响了蛋白质的功能。近几年,国内外学者相继报道 54A 等位基因与脂代谢障碍、胰岛素抵抗相关^[3-5],但儿童肥胖的发生是否与 FABP2 基因 54 位密码子单核苷酸多态性有关,尚不清楚。为此,本文检测了单纯性肥胖儿童 FABP2 基因多态性分布频率及血清脂质等生物化学指标,探讨 54A 等位基因与儿童肥胖的相关性以及 G54A 多态性对血脂、血糖代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 依据中国肥胖问题工作组制

定的《中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体质指数分类标准》^[6],排除继发性肥胖症,选取符合标准的超重、肥胖儿童 83 例,其中男 59 例,女 24 例,年龄 7~18 岁,平均(13.36 ± 2.79)岁,平均 BMI(24.77 ± 2.84);正常对照组 100 例,男 50 例,女 50 例,年龄 7~18 岁,平均(12.24 ± 3.10)岁,平均 BMI(17.74 ± 2.34)。超重/肥胖组 BMI 平均值高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。每名受试者采集空腹静脉血 10 mL,枸橼酸钠抗凝。血液标本提供者均知情同意。所有受试对象均来自河北省张家口市,民族分布全部为汉族。

1.1.2 试剂及仪器 血液基因组 DNA 提取试剂盒(cat. #DP319-02),北京天根生化科技有限公司;Taq DNA Polymerase(cat. #DR100A),大连宝生物公司;Hha I 限制性内切酶(cat. #ER1851),美国 Thermo fisher Scientific 公司;人游离脂肪酸测定试剂盒,上海酶联生物科技有限公司;人胰岛素免疫放射分析试剂盒,山东潍坊三维生物工程有限公司;其他生化指标分析试剂均为中生北控生物科技股份有限公司产品。

Thermo PX2 thermal cycler PCR 扩增仪及 Multiskan MK3 酶标仪,美国 Thermo Scientific 公司;SMA4000 微量紫外分光光度计,美林恒通公司;75S/00771 型凝胶成像分析系统,美国 Bio-Rad 公司;上海科华卓越 320 全自动生化分析仪;XH-6080 γ 放射免疫计数器,西安核仪器厂。

1.1.3 PCR 引物设计与合成 根据 Genbank 中人类 FABP2 基因序列(NC_000004.11)和 GAPDH 基因序列(NC_000012.11),采用 Primer 5.0 软件设计引物,Oligo 7.0 软件对引物进行评价,在 NCBI 网站分析引物特异性。扩增 FABP2 基因引物序列:上游引物 5'-ACAGGTGTTAAT ATAGTGAAAAGG-3';下游引物 5'-ATTGGC TTCTTCAGTTACTGAAGG-3',扩增片段长度为 304bp(其中包含 G54A 多态性位点)。GAPDH 内参对照引物序列:上游引物 5'-ACCACAGT CCATGCCATCAC-3';下游引物 5'-TCACCACC CTGTTGCTGTA-3',扩增片段长度为 451bp。引物由美国 Invitrogen 公司合成。

1.2 血液基因组 DNA 提取

取枸橼酸钠抗凝全血 300 μ L 在细胞裂解缓冲液和蛋白酶 K 中充分裂解,经异丙醇沉淀,获得基因组 DNA,具体提取过程详见试剂盒说明书。提取产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳鉴定基因组 DNA 制品的质量和完整性,紫外分光光度计测量 A_{260} 和

A_{280} ,计算 A_{260}/A_{280} 比值和 DNA 含量(ng)。

1.3 目的基因的扩增、酶切及测序

采用 PCR-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP)检测各组基因型分布频率。目的基因 FABP2 第 2 外显子扩增反应体系为 50 μ L: Taq polymerase(5 U/ μ L) 0.25 μ L,10 \times PCR Buffer 5 μ L,dNTP Mixture(each 2.5 mmol/L) 4 μ L,上游引物(20 μ mol/L) 1 μ L,下游引物(20 μ mol/L) 1 μ L,模板 DNA 0.1~1 μ g,灭菌蒸馏水补足至 50 μ L。反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min;94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,56 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,33 个循环;72 $^{\circ}$ C 补平 10 min,反应产物于 4 $^{\circ}$ C 保存。同时设 GAPDH 内参对照。1% 琼脂糖凝胶电泳验证 PCR 扩增产物,观察扩增效果。FABP2 基因扩增产物,用限制性内切酶 Hha I 酶切分型,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,反应体系:PCR 反应产物 10 μ L,无 RNA 酶蒸馏水 18 μ L,10 \times Buffer Tango 2 μ L,Hha I 限制性内切酶 1 μ L;酶切产物行 3% 的琼脂糖凝胶电泳,经凝胶成像分析系统摄像,并记录分析结果。根据酶切结果,针对性地选择部分完全切割、不完全切割和未切割的 PCR 产物进行 DNA 序列分析,DNA 测序由北京六合华大基因科技股份有限公司完成。

1.4 生化指标检测

采用全自动生化分析仪酶法测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);放射免疫法测定胰岛素(Ins);ELISA 方法测定游离脂肪酸(FFA)。采用 HOMA 公式计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG(mmol/L) \times Ins(mU/L) / 22.5。

1.5 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。各组计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;两组间均数的比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;FABP2 各基因型及等位基因频率采用直接计数法,基因频率 = 阳性基因数 / 样本数;各组基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验;应用 Hardy-weinberg 平衡定律进行遗传平衡检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超重/肥胖组和正常对照组血浆生化指标检测结果比较

由表 1 可见,与正常对照组比较,超重/肥胖组血浆 TG 水平明显升高($P < 0.01$),血浆胰岛素 Ins 水平和胰岛素抵抗指数也升高($P < 0.05$),而

表1 超重/肥胖组和正常对照组生化指标检测结果

Table 1 The assayed results of biochemical variables between overweight/obesity and control groups

组别	n	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	FBG/ (mmol/L)	FFA/ (μ mol/L)	Ins/ (mU/L)	HOMA-IR
正常对照组	100	0.74 \pm 0.22	4.26 \pm 0.46	2.28 \pm 0.29	1.62 \pm 0.51	5.21 \pm 0.18	133.56 \pm 135.11	4.73 \pm 3.18	1.09 \pm 0.73
超重/肥胖组	83	1.08 \pm 0.40 ⁽²⁾	4.28 \pm 0.60	2.23 \pm 0.27	1.55 \pm 0.67	5.22 \pm 0.21	157.12 \pm 145.69	8.29 \pm 9.07 ⁽¹⁾	1.92 \pm 2.06 ⁽¹⁾

注: (1) 与正常对照组比较 $P < 0.05$; (2) 与正常对照组比较 $P < 0.01$

血浆 TC、HDL-C、LDL-C、FBG、FFA 的含量两组间差异无统计学意义。

2.2 目的基因片段和内参基因片段的 PCR 扩增
以基因组 DNA 为模板,进行 PCR 扩增,经 1% 琼脂糖凝胶电泳观察,在约 300 bp 处扩增出一条与预期值相符合的特异 FABP2 基因片段, GAPDH 内参扩增片段为 451 bp (图 1)。

2.3 限制性片段长度多态性分析结果

限制性内切酶 *Hha* I 识别 GCG ↓ C 序列, FABP2 基因扩增片段经 *Hha* I 酶切,酶切结果行电泳分析,显示 3 种基因型:野生型 G54/G54,显示 204 bp 和 100 bp 两条带;突变杂合子型 G54/A54,只有其中 1 条链上存在酶切位点,显示 304 bp、204 bp 和 100 bp 三条带;突变纯合子型 A54/A54,2 条链上均无酶切位点,电泳显示 304 bp 一条带 (图 1)。

2.4 目的基因片段序列分析

FABP2 基因第 2 外显子扩增片段测序结果显示 3 种基因型扩增片段 FABP2 基因序列与

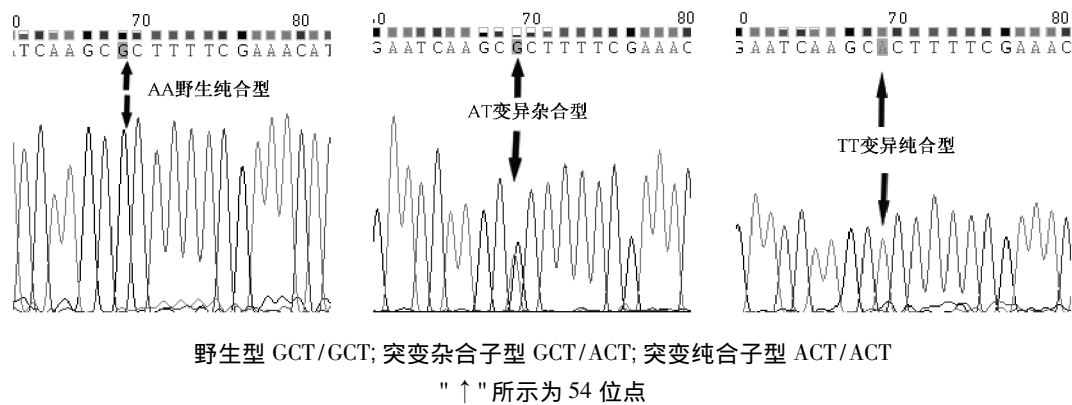


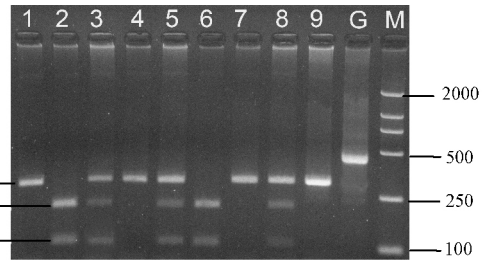
图2 FABP2 基因 PCR 扩增产物测序结果

Figure 2 Sequence maps of PCR products of FABP2 gene

2.5 FABP2 基因 G54/A54 突变频率

研究发现,无论在超重/肥胖组 ($P = 0.903$) 还是在正常组 ($P = 0.824$),男性与女性不同基因型分布频率差异均无统计学意义。提示性别分布对基因型分布无影响。

由表 2 可见,超重/肥胖组与正常对照组基因型分布频率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.27, P < 0.05$); 两组等位基因分布频率差异亦有统计学意义 ($\chi^2 = 6.32, P < 0.05$),其中等位基因 GCT 的



M: 2000 bp DNA Marker; G: GAPDH (451 bp); 3、5、8: G54/A54 杂合子基因型(3 条带分别为 304 bp、204 bp 和 100 bp); 1、4、7: A54/A54 突变纯合子基因型(1 条带 304 bp); 2、6: G54/G54 野生基因型(2 条带分别为 204 bp 和 100 bp); 9: 未经酶切的 FABP2 基因 PCR 产物

图1 FABP2 基因 PCR 产物 *Hha* I 酶切结果Figure 1 Restriction endonuclease *Hha* I digestion analysis of PCR products of FABP2 gene

GeneBank 参考序列的核苷酸一致性均为 100%。测序图显示:野生纯合子型 54 位点碱基为 G,突变纯合子型 54 位点碱基为 A;突变杂合子型 54 位点碱基为 G,而相对应的峰却有两个,即 G 和 A,提示此基因为杂合子型(图 2)。

比值比 (OR) 为 1.22 (95% CI 1.04~1.42),等位基因 ACT 的 OR 为 0.70 (95% CI 0.53~0.93)。

2.6 FABP2 基因 G54A 多态性对血浆生化指标含量的影响

表 3 显示,在超重/肥胖组与 GG 野生型携带者比较,AA 纯合子突变型携带者血浆 TG 水平明显升高 ($P < 0.05$),血浆 Ins、FFA 水平和 HOMA-IR 虽有升高,但差异无统计学意义;G/A 杂合子突变型血浆各项指标与 GG 野生型比较无差异。

表 2 超重/肥胖组和正常对照组 FABP2 基因型及等位基因分布

Table 2 The distributions of genotype and allele of FABP2 between overweight/obesity and control groups

组别	N	基因型			等位基因	
		G/G	G/A	A/A	GCT	ACT
超重/肥胖组	83	28(33.7)	41(49.4)	14(16.9)	97(58.4)	69(41.6)
正常对照组	100	51(51.0)	40(40.0)	9(9.0)	142(71.0)	58(29.0)
χ^2			6.27			6.32
P			0.043			0.012

表 3 超重/肥胖组 G54A 多态性对血浆生化指标的影响

Table 3 Effects of FABP2 gene G54A polymorphism on plasma biochemical variables

基因型	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	FBG/ (mmol/L)	FFA/ (μ mol/L)	Ins/ (mU/L)	HOMA-IR
AA/28	0.96 \pm 0.40	4.35 \pm 0.66	2.30 \pm 0.25	1.61 \pm 0.76	5.27 \pm 0.20	125.34 \pm 65.73	7.89 \pm 6.57	1.86 \pm 1.57
AT/41	1.09 \pm 0.39	4.19 \pm 0.57	2.19 \pm 0.29	1.50 \pm 0.66	5.22 \pm 0.21	135.17 \pm 79.20	7.13 \pm 6.35	1.66 \pm 1.49
TT/14	1.30 \pm 0.37 ⁽¹⁾	4.39 \pm 0.58	2.19 \pm 0.29	1.61 \pm 0.55	5.11 \pm 0.20	284.95 \pm 290.37	12.47 \pm 16.80	2.79 \pm 3.71

注: (1) 与 GG 基因型比较 $P < 0.05$

3 讨论

食物中脂类经肠道胆汁酸盐和胰酶乳化解后,中、短链脂肪酸以扩散方式直接被肠粘膜细胞吸收,而长链脂肪酸(LCFA)则需膜受体脂肪酸转位酶 FAT/CD36 转运入细胞,在胞浆内与脂肪酸伴侣蛋白结合后,被靶向运输至胞内的合成、分解代谢场所。人 FABP2 基因定位于 4 号染色体 q28~31,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。FABP2 蛋白由 132 个氨基酸残基组成,相对分子质量约为 15 100,由 10 条反向平行的 β 折叠(β A~ β J)形成被称为“ β -barrel”的桶状构象,肽链 N 端两个 α (α I, α II)螺旋帽盖结构将桶状结构的末端封闭,控制 FABP2 与长链脂肪酸(LCFA)的结合。FABP2 的表达几乎被限定在成熟的小肠上皮细胞,其含量占胞质蛋白的 5% 左右,远远高于细胞内其他小分子量蛋白质,如此高的含量有利于机体对脂肪酸的利用,进行脂肪的生物合成和能量代谢,是重要的脂肪酸伴侣蛋白之一^[3]。肥胖症的发生、发展与脂质代谢紊乱关系密切,在研究遗传与环境因素的作用中,FABP2 基因成为重要候选基因之一。

近年,突变型 54A FABP2 基因与脂代谢障碍关系备受关注。CHAMBERLAIN 等^[4]对美国 2148 名年轻人的调查研究发现,在高饱和脂肪酸饮食后突变型 FABP2 携带者低密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酯等指标明显高于野生型。更多的报道也证实了此结论,FABP2 基因多态性可能是脂代谢紊乱发生的遗传易感因素,与肥胖、胰岛素抵抗相关^[7-11]。但也有相反的结论,DANIEL 等^[12]研究了西班牙肥胖人群中代谢综合征与

FABP2 基因多态性的关系,认为 FABP2 基因多态性与代谢综合征可能无关。分析这些不同的研究结果,造成差异的原因与研究区域、调查范围和民族异质性等原因相关,也与 54A 纯合子或 G54A 杂合子基因型有关,为此,本文调查了中国张家口市汉族单纯性肥胖儿童 FABP2 基因 G54A 基因型及等位基因分布频率,并探讨了与脂质代谢的关系。

本研究首先分析了超重/肥胖儿童血糖和血脂代谢生化指标含量的变化,发现与体重正常儿童相比,超重/肥胖儿童血浆 TG、胰岛素 Ins 水平和胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 均显著升高,差异有统计学意义;血浆 FFA 水平差异虽无统计学意义,但也有升高趋势;FBG 水平虽无差异,但是 Ins 和 HOMA-IR 的升高表明超重/肥胖儿童已表现出胰岛素敏感性降低。结果提示超重/肥胖儿童有脂代谢异常和胰岛素抵抗的倾向。预示未来将加速代谢综合征发生的进程^[2,13]。

基因型和等位基因频率分布的研究结果还显示,与体重正常的对照组比对,超重/肥胖组 FABP2 基因 G/G、G/A、A/A 三种基因型分布频率差异显著,G/A 突变杂合子和 A/A 突变纯合子基因型携带者明显高于正常对照组;ACT 等位基因频率也显著高于正常对照组。调查人群经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检查,达到遗传平衡,G54A 基因型在人群中分布频率具有群体代表性($P > 0.05$)。结果揭示儿童超重/肥胖的发生与 FABP2 基因 G54A 多态性存在一定的关系。TAVRIDOU 等^[14]调查了 172 名希腊高加索人群肥胖患者,结果发现 G54G 野生型肥胖患者在整

群中的比例远低于 A54A 突变型,推测 FABP2 基因多态性与肥胖关系密切,纯合子突变型 A54A 携带者更易发展为肥胖。此外,DE KONING 等^[15]也得到了类似的结果,他们在加拿大 3 个城市中采用随机抽样的方法选择了分属于 3 个不同种族的 972 人,并按照基因型的不同进行分组,通过比对发现,突变型组的甘油三酯水平明显高于野生型组,而且突变型组存在胰岛素抵抗的人数明显多于野生型组,不同种族人群的甘油三酯水平也存在差异,但明显不如基因多态性造成的差异显著。

有研究显示,在高脂饲料喂养的情况下,FABP2 基因缺失鼠与野生型小鼠相比,体重增长加快,且血中游离 TG 浓度增高,提示 FABP2 对于食物中脂肪的吸收并不是必需的^[16]。MONTAUDIS 等^[17]通过细胞转染实验证实,FABP2 基因的过表达提高了肠上皮细胞线粒体的 β 氧化,降低了脂肪的合成,即 FABP2 参与了肠道脂肪酸的利用。FABP2 基因缺失鼠对脂肪酸的利用减少,所以体重增加,血中游离 TG 浓度升高。进一步的研究揭示,肠道脂肪酸利用的增加,导致促进食欲的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 分泌降低,饥饿感降低,故对食物的摄入减少,使脂肪组织蓄积减少、体重降低,对胰岛素的敏感性增强^[18]。以上的研究表明,FABP2 参与了细胞内脂质平衡的调节,与肠道脂肪酸的利用相关。据此推测,儿童超重/肥胖的发生与 FABP2 基因 G54A 多态性存在关联的原因可能是由于 54A 位点的突变,改变了 FABP2 蛋白的功能,致使肠道脂肪酸 β 氧化降低、脂肪酸的利用减少,从而 GIP 分泌增加,饥饿感增强,对食物摄取的欲望提高,食量增大,所以 54A 等位基因携带儿童易形成脂肪积累、体重增加,发展为肥胖表型,这与高脂饮食 FABP2 基因缺失鼠更易出现肥胖表型的结果一致^[16]。

进一步的 FABP2 基因 G54A 基因型频率分布对血浆生化指标含量影响的分析结果显示,在超重/肥胖组儿童,与 G/G 野生基因型携带者比较,只有 FABP2 A/A 纯合子突变基因型携带者血浆 TG 水平显著升高 ($P < 0.05$),血浆 Ins、FFA 水平和 HOMA-IR 差别虽然无统计学意义,但有升高趋势;而 G/A 杂合子突变基因型携带者血浆各项指标含量与 G/G 野生基因型携带者比较未出现差异。值得一提的是,与肥胖相关的另一个基因,即 *ob* 基因,只有是 *ob/ob* 纯合子携带者才表

现出肥胖表型,并伴随高胰岛素血症^[19],提示纯合子突变对生化代谢的影响更为严重。鼠的 FABP2 基因缺失与血清高 TG 水平相关^[16],说明 FABP2 基因参与了细胞内脂质平衡调节,这与 A54A 纯合子突变基因型携带者血浆高 TG 水平的结果是一致的。

已知升高的 TG 和 FFA 反过来可以通过肝脏极低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成提高低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的含量;而且 54A 等位基因的突变提高了 FABP2 与配基 LCFA 的亲合力,对 LCFA 亲和力的增高使脂肪和胆固醇的吸收增加,引起 54A 携带者 LDL-C 和餐后 TG 的升高^[20];进而,升高的餐后 TG 有助于丰富 HDL 颗粒的 TG 含量,从而导致 HDL-C 的降低^[21]。最近,一个关于成年人的 meta 分析揭示 54A 等位基因与血浆 TC、LDL-C 水平的升高及 HDL-C 水平的降低密切相关^[22]。本研究结果显示携带 A54A 基因型的超重/肥胖儿童血浆 TC、HDL-C、FBG 和 ALT 含量未出现差异,可能是由于儿童正处于身体的快速生长期,新陈代谢旺盛,尚未表现出这些血浆生化指标的改变。若不对超重/肥胖儿童体重加以干预,其进入成年期将可能导致严重的脂代谢障碍和胰岛素抵抗,进一步提高心脑血管疾病、糖尿病等脂代谢障碍相关疾病发生的危险性。

综上,儿童超重/肥胖的发生与 FABP2 基因 G54A 多态性存在一定的关系;FABP2-54A 等位基因可能是促进脂代谢异常和胰岛素抵抗进程的一个潜在因素。但由于本研究所包含的样本量有限,所得结论尚需在更大样本中进行验证;另外,还需进一步对 FABP2 基因与营养的交互作用及其基因表达调控进行深入的研究。

参考文献

- [1] BAMMANN K, PEPLIES J, DE HENAUW S, et al. Early life course risk factors for childhood obesity: the idedics case-control study [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e8691.
- [2] CHRISTODOULOS A D, DOUDA H T, TOKMAKIDIS S P. Cardiorespiratory fitness, metabolic risk, and inflammation in children [J]. Int J Pediatr, 2012, 2012: 270515.
- [3] 徐云鹏,常晓彤. 人类小肠型脂肪酸结合蛋白基因多态性与脂代谢关系的研究进展 [J]. 卫生研究, 2013, 42(5): 863-867.
- [4] CHAMBERLAIN A M, SCHREINER P J, FORNAGE M, et al. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene and saturated fat intake in

- relation to lipid levels and insulin resistance: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study [J]. *Metabolism*, 2009, 58(9): 1222-1228.
- [5] DE LUIS D A, GONZALEZ SAQRADO M, ALLER R, et al. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on insulin resistance and adipocytokines in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(2): 89-95.
- [6] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.
- [7] TAVRIDOU A, ARVANITIDIS K I, TIPTIRI-KOURPETI A, et al. Thr54 allele of fatty-acid binding protein 2 gene is associated with obesity but not type 2 diabetes mellitus in a Caucasian population [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(2): 132-137.
- [8] DE KONING L, MERCHANT A T, HEGELE R A, et al. Association of the FABP2 T54 variant with plasma triglycerides and insulin resistance in a multiethnic population [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(10): 1742-1744.
- [9] 常晓彤,王振辉,侯丽娟,等. 中老年人小肠脂肪酸结合蛋白 FABP2 基因 54 位密码子多态性与血脂水平的关系 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(7): 1397-1400.
- [10] 刘亚琪,翟成凯,曹佩,等. FABP2 基因多态性对中老年人脂代谢紊乱的影响 [J]. *卫生研究*, 2011, 40(04): 461-464.
- [11] 李竹,陈莉明,常宝成,等. 小肠脂肪酸结合蛋白基因多态性与糖尿病肾病的相关性 [J]. *中国糖尿病杂志* 2010, 18(3): 182-184.
- [12] de LUIS D A, SAGRADO M G, ALLER R, et al. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese patients [J]. *Metabolism*, 2011, 60(5): 664-668.
- [13] PHILLIPS K L, SCHIEVE L A, VISSER S, et al. Prevalence and impact of unhealthy weight in a national sample of us adolescents with autism and other learning and behavioral disabilities [J]. *Matern Child Health J*, 2014, 18(8): 1964-1975.
- [14] TAVRIDOU A, ARVANITIDIS K I, TIPTIRI-KOURPETI A, et al. Thr54 allele of fatty-acid binding protein 2 gene is associated with obesity but not type 2 diabetes mellitus in a Caucasian population [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(2): 132-137.
- [15] DE KONING L, MERCHANT A T, HEGELE R A, et al. Association of the FABP2 T54 variant with plasma triglycerides and insulin resistance in a multiethnic population [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(10): 1742-1744.
- [16] VASSILEA G, HUWYLER L, POIRIER K, et al. The intestinal fatty acid binding protein is not essential for dietary fat absorption in mice [J]. *FASEB J*, 2000, 14(13): 2040-2046.
- [17] MONTOUDIS A, SEIDMAN E, BOUDREAU F, et al. Intestinal fatty acid binding protein regulates mitochondrion beta-oxidation and cholesterol uptake [J]. *J Lipid Res* 2008, 49(5): 961-972.
- [18] AUINGER A, HELWIG U, RUBIN D, et al. Human intestinal fatty acid binding protein 2 expression is associated with fat intake and polymorphisms [J]. *J Nutr*, 2010, 140(8): 1411-1417.
- [19] MONTAGUE C T, FAROOQI I S, WHITEHEAD J P, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans [J]. *Nature*, 1997, 387(6636): 903-908.
- [20] HELWIG U, RUBIN D, KLAPPER M, et al. The association of fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism with postprandial lipemia depends on promoter variability [J]. *Metabolism*, 2007, 56(6): 723-731.
- [21] BERTHIER M T, COUILLARD C, PRUD'HOMME D, et al. Effects of the FABP2 A54T mutation on triglyceride metabolism of viscerally obese men [J]. *Obes Res*, 2001, 9(11): 668-675.
- [22] ZHAO T, NZEKEBALOUDOU M, LV J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 461-467.

收稿日期: 2014-11-17