

## FABP2 多态性与 2 型糖尿病胰岛素抵抗、糖、脂代谢的关系

周海艳<sup>1</sup>, 石建华<sup>2</sup>, 黄咏齐<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的: 探讨小肠脂肪酸结合蛋白基因 (FABP2) 多态性与 2 型糖尿病 (T2DM) 胰岛素抵抗、糖、脂代谢的关系。方法: 应用聚合酶链反应, 对 140 例蚌埠地区汉族人 80 例 2 型糖尿病 (T2DM) 组及 60 例正常对照 (NC) 组的小肠脂肪酸结合蛋白基因 54 密码子的 *Hha* I 酶切位点进行限制性片段长度多态性分析。结果: 蚌埠地区汉族人存在 FABP2 *Hha* I 多态性位点, 有 FABP2 Ala54Ala、Ala54Thr 和 Thr54Thr 多态片段 (等位基因频率 Ala 为 0.67, Thr 为 0.33)。与 NC 组比较, T2DM 组的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR 指数)、胰岛素均明显增高 ( $P < 0.01$ ), 胰岛素敏感指数显著降低 ( $P < 0.01$ ); 甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白均明显增高 ( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白明显降低 ( $P < 0.01$ )。T2DM 组中, FABP2 Ala54Ala 与 Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者比较, 后两者的空腹胰岛素、HOMA-IR 指数、空腹血糖、甘油三酯水平、低密度脂蛋白明显增高 ( $P < 0.01$ ), 而胰岛素敏感指数显著降低 ( $P < 0.01$ )。结论: 蚌埠地区汉族人存在 FABP2 多态性。2 型糖尿病患者存在胰岛素抵抗及脂代谢异常, 且 FABP2 Ala54Thr、Thr54Thr 基因型与胰岛素抵抗相关, 是脂代谢异常的影响因素之一。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 小肠脂肪酸结合蛋白基因; 54 密码子变异

**[中国图书资料分类法分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** A

## Relationship between polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein gene and metabolic parameters of type 2 diabetic patients

ZHOU Hai-yan<sup>1</sup>, SHI Jian-hua<sup>2</sup>, HUANG Yong-qi<sup>2</sup>

(1. Department of Gerontology, 2. Department of Endocrinology,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore relationship between polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein gene and metabolic parameters of type 2 diabetic patients. **Methods:** One hundred and forty Han nationality in Bengbu were screened for presence of codon 54 variation by PCR-RFLP assay, identified by the enzyme *Hha* I [Eighty patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and sixty normal controls (NC)]. **Results:** The polymorphic restriction site was found in the FABP 2 identified by the enzyme *Hha* I in Han nationality of Bengbu (the frequencies of Ala54 and thr54 in Bengbu were 0.67 and 0.33, respectively). The type 2 diabetes - mellitus (T2DM) subjects had higher HOMR-IR, FINS, FPG, TC, TG, LDL and lower ISI than NC subjects. The 2DM subjects with genotype Thr54(+) (Thr54 homozygotes and heterozygotes) had higher FPG, FINS, HOMR-IR, TG, LDL ( $P < 0.01$ ) and lower ISI ( $P < 0.01$ ) than those with genotype Thr(-) (Ala54 homozygotes). **Conclusions:** The polymorphism of FABP2 has been identified in the Han nationality in Bengbu. The genotype Thr54 homozygotes and heterozygotes of FABP2 gene seems to be associated with the insulin resistance of the type 2 diabetic patients. They also may be involved in the determination of lipoprotein profiles in the type 2 diabetic patients.

**[Key words]** diabetic mellitus, type 2; fatty acid binding protein gene; codon 54 variation

**[收稿日期]** 2008-09-02

**[基金项目]** 安徽省教育厅自然科学研究资助项目(2002kj225)

**[作者单位]** 蚌埠医学院第一附属医院 1. 老年病科, 2. 内分泌科, 安徽 蚌埠 233004

**[作者简介]** 周海艳(1972-), 女, 硕士, 住院医师。

**[通讯作者]** 石建华, 研究生导师, 主任医师, 教授。

随着人民生活水平的提高、人口老龄化、生活方式的影响, 糖尿病的发病率迅速增加。糖尿病已成为发展中国家继心脏病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病。目前认为, 2 型糖尿病 (T2DM) 是一种由多基因遗传及环境因素共同作用引起的复杂疾病。

- [6] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunological self-tolerance maintained by activated T cells expression IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune disease [J]. *J Immunol*, 1995, 155 (3): 1 151 - 1 164.
- [7] Yamagiwa S, Gray JD, Hashimoto S, et al. A role for TGF- $\beta$  in the generation and expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells from human peripheral blood [J]. *J Immunol*, 2001, 166 (12): 7 282 - 7 289.

- [8] Pyzik M, Piccirillo CA. TGF- $\beta$ 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4<sup>+</sup> T cell subsets [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82 (2): 335 - 346.
- [9] 王敏, 张林杰, 何金生, 等. 流式细胞术检测 CFSE 标记人 T 细胞亚群增殖反应 [J]. *免疫学杂志*, 2005, 21 (5): 423 - 426.
- [10] Fantini MC, Becker C, Monteleone G, et al. TGF- $\beta$  induces a regulatory phenotype in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7 [J]. *J Immunol*, 2004, 172 (9): 5 149 - 5 153.

糖尿病病因的研究中,糖尿病相关基因研究日益受到重视,脂代谢相关基因尤其受到关注。小肠脂肪酸结合蛋白基因(FABP2 基因)就属于其中之一。我们选择近年来研究最多的第54位密码子所在的外显子,作为扩增的目的片段,来探讨 FABP2 基因多态性与我国人群 T2DM 糖、脂代谢的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 T2DM 组 80 例,男 30 例,年龄(52.60 ± 9.28)岁;女 50 例,年龄(57.78 ± 7.99)岁,均为 T2DM 患者(未接受胰岛素治疗),上述病例均按 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准。均为 2003 年 10 月~2004 年 10 月我院内分泌科住院及门诊患者。正常对照(NC)组 60 名,男 23 名,年龄(58.83 ± 8.37)岁;女 37 名,年龄(56.11 ± 7.05)岁,为门诊体检的正常人。所有受检对象均是蚌埠地区汉族人,受检者之间无血缘关系。

1.2 方法 (1)对所有研究对象按照预先设定的表格进行糖尿病调查。测身高、体重、腰臀围,测空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2hPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)及糖化血红蛋白(HbA1C),测定均在 CL7200 全自动生化分析仪上进行。空腹胰岛素(FINS)及餐后 2 h 胰岛素(2hINS)测定采用放射免疫法。(2)采用酚-氯仿法提取外周血基因组 DNA。(3)FABP2 基因引物设计按参考文献<sup>[1]</sup>,由上海生物工程公司合成,序列如下:(F) 5'-ACAGGT GTT AAT ATA GTG AAA AG-3',(R) 5'-TACCCT GAG TTC AGT TCC GTC-3'。DNA 扩增体系:在反应液中依次加入基因组 DNA 3 μl,4 种脱三磷酸核苷酸 5 μl 各 2 mmol/L,上、下游引物各 1 μl, Taq Plus 酶(5 u/μl)0.5 μl, MgCl<sub>2</sub> 3 μl, 10 × Buffer 5 μl,用去离子补充反应体系至 50 μl(PCR 扩增试剂盒来自上海生工)。初次反应于 95 °C 水浴变 10 min,加 TaqDNA 聚合酶(复华公司)2.5 u,加 50 μl 石蜡油进入扩增,95 °C 变性 60 s,55 °C 退 60 s, 72 °C 延伸 120 s,共 35 个循环,最后 1 次循环 72 °C 延伸 3 min,然后用 0.8% 琼脂糖凝胶电泳测扩增产物。(4)限制性内切酶消化:将扩增产物提纯后,依次加入 PCR 产物 15 μl, RE 10 × Buffer 2 μl, Acetylated BSA (10 μg/μl) 0.2 μl, 双蒸水 2.3 μl, 混匀后加入限制性内切酶 HhaI 10 u/μl 0.5 μl 10 u,37 °C 消化 10 h(反应体系来自 Promega 公司)。以 8% 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳,EB 染色、摄片。(5)公式计算:体重指数(BMI)按照体重(kg)除以身高的平方(m<sup>2</sup>)。胰岛素抵抗指数

(HOMA - IR) = (FPG × FINS)/22.5;胰岛素敏感指数(ISI) = -ln(FPG × FINS)。

1.3 统计学方法 采用 t(t') 检验、χ<sup>2</sup> 检验和单因素方差分析。

2 结果

2.1 T2DM 患者组和对照组的一般特征 T2DM 组和 NC 组两组在性别构成比、BMI、WHR 均无统计学意义(P > 0.05)(见表 1)。

表 1 T2DM 和 NC 一般临床特征指标(̄x ± s)

分组	n	年龄(岁)	男	女	BMI	WHR
T2DM	80	55.84 ± 8.81	30	50	24.74 ± 2.32	0.86 ± 0.03
NC	60	58.55 ± 8.25	23	37	24.36 ± 0.95	0.85 ± 0.03
t	—	1.85	0.01 <sup>Δ</sup>		0.38 <sup>*</sup>	1.95
P	—	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

Δ示χ<sup>2</sup>值; \*示t'值

2.2 蚌埠汉人 FABP2-54 号密码子变异情况 FABP2-Ala54 存在 HhaI 切点,PCR 产物酶解后呈 99 bp 及 81 bp 两个片段,而 FABP2-Thr54 上 HhaI 切点消失,仅 180 bp 一个片段(见图 1)。在 140 例受试蚌埠汉人中,Ala54Ala、Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型频率分别为 0.44、0.45 及 0.11,即 Thr54(-)及(+)频率分别为 0.44、0.56,观察杂合度 0.45。Ala54 及 Thr54 等基因频率分别为 0.70 及 0.30,与文献<sup>[1]</sup>报道美国 Pima 印第安人及白种人的频率(均为 0.69 及 0.31)近似。基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。

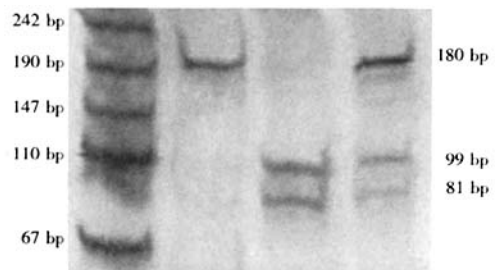


图 1 NC 的 FABP2-2 号外显子 PCR 产物酶切图形

2.3 FABP2 基因多态性与 T2DM 代谢间的关系

2.3.1 T2DM 患者与 NC 组代谢的关系 FINS、HOMA-IR 均明显增高(P < 0.01),而 ISI 敏感指数明显降低(P < 0.01);FPG、TG、TC、LDL-C、HbA1C 均明显增高(P < 0.01),HDL-C 明显降低(P < 0.01)(见表 2)。

2.3.2 FABP2 基因多态性与糖尿病患者代谢的关系 将糖尿病患者按照 FABP2 基因型分成 3 组进

行比较 (FABP2 Ala 54Ala、Ala54Thr 与 Thr54Thr), Ala54Ala 与 Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者的 FINS、HOMA-IR 指数、FPG、TG、LDL 比较, Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者比 Ala54Ala 明显增高 ( $P < 0.01$ ), ISI 显著降低 ( $P < 0.01$ )。NC 组中 3 组 FPG 和 TC 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其余各项比较均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

### 3 讨论

FABP2 是细胞内脂质结合蛋白家族中的成员之一, 它参与细胞内长链脂肪酸 (16 ~ 20 C) 的吸

收、代谢和 (或) 转运。FABP2 蛋白含有 131 个氨基酸残基, 分子量为 15 kDa<sup>[2]</sup>。三维结构像一个半扁平的圆柱体, 一端开放, 一端关闭。圆柱体的体部由 10 个反向平行的  $\beta$  序列构成, 互相配对的  $\beta$  序列又组成  $\beta$  板, 依次  $\beta$  板又形成了所谓的  $\beta$  片层。 $\beta$  片层的末端由两个  $\alpha$  螺旋封闭。两个  $\beta$  片层合起来的结构称之为钳夹。这种蛋白结构的关键部位是  $\beta$  钳夹转角处 54 和 55 位的氨基酸, 若 FABP2 基因发生变异, 导致转角处氨基酸出现任何细微变化 (例如 Ala54Thr), 都能影响 FABP2 的结构、特性, 从而影响它对长链脂肪酸的亲合力。

表 2 两组 IR、糖、脂代谢各参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	2hINS (mIU/L)	CP	ISI
T2DM	80	8.82 ± 2.52	13.57 ± 4.02	14.00 ± 6.26	38.85 ± 21.87	2.24 ± 1.02	-4.70 ± 0.48
NC	60	4.79 ± 0.49	6.69 ± 0.33	11.58 ± 1.59	23.43 ± 1.56	2.66 ± 0.23	-4.00 ± 0.20
t'	—	13.96	15.24	3.32	6.29	3.56	11.75
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

分组	n	HOMA-IR	HbA1C (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
T2DM	80	5.43 ± 2.70	6.83 ± 1.22	5.18 ± 0.76	2.92 ± 1.21	3.34 ± 0.57	1.17 ± 0.26
NC	60	2.47 ± 0.47	4.99 ± 0.48	4.49 ± 0.70	1.85 ± 0.16	3.03 ± 0.41	1.39 ± 0.18
t'	—	9.61	12.28	5.56	7.82	3.74	5.91
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 T2DM 组和 NC 组不同基因型的 IR、糖、脂代谢参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	T2DM (n=80)						NC (n=60)					
	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr	F	P	MS <sub>组内</sub>	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr	F	P	MS <sub>组内</sub>
FPG	7.88 ± 1.58	9.21 ± 2.66	10.35 ± 3.43	17.19	<0.01	7.112	4.75 ± 0.48	4.88 ± 0.51	4.54 ± 0.44	7.74	<0.01	0.228
2hPG	12.38 ± 2.75	14.07 ± 4.63	15.45 ± 4.22	12.12	<0.01	15.603	6.76 ± 0.30	6.63 ± 0.28	6.64 ± 0.59	1.82	>0.05	0.417
NS	10.78 ± 3.31	14.55 ± 5.19	22.22 ± 9.08	67.78	<0.01	40.113	11.63 ± 1.62	11.43 ± 1.62	11.92 ± 1.48	1.47	>0.05	2.480
2hINS	32.14 ± 18.98	42.99 ± 22.21	44.59 ± 25.67	7.31	<0.01	504.158	23.50 ± 1.50	23.33 ± 1.66	23.46 ± 1.73	0.18	>0.05	2.666
CP	2.09 ± 1.04	2.28 ± 0.95	2.54 ± 1.26	3.43	<0.01	1.191	2.71 ± 0.31	2.63 ± 0.56	2.67 ± 0.20	0.64	>0.05	0.150
ISI	-4.36 ± 0.38	-4.82 ± 0.38	-5.30 ± 0.26	148.78	<0.01	0.119	-3.99 ± 0.23	-4.00 ± 0.19	-3.95 ± 0.12	1.22	>0.05	0.035
HOMA-IR	3.68 ± 1.07	5.92 ± 2.58	9.17 ± 2.31	139.21	<0.01	4.379	2.48 ± 0.51	2.49 ± 0.46	2.34 ± 0.28	2.30	>0.05	0.183
HbA1C	6.77 ± 1.14	6.75 ± 1.23	7.34 ± 1.43	5.55	<0.01	1.619	5.01 ± 0.46	4.92 ± 0.39	5.12 ± 0.82	1.74	>0.05	0.345
TC	4.98 ± 0.75	5.24 ± 0.75	5.58 ± 0.71	13.34	<0.01	0.543	4.62 ± 0.65	4.28 ± 0.72	4.65 ± 0.79	4.86	<0.01	0.522
TG	2.33 ± 1.02	3.03 ± 0.91	4.36 ± 1.53	60.62	<0.01	1.403	1.86 ± 0.19	1.84 ± 0.59	1.83 ± 0.48	0.07	>0.05	0.205
HDL	1.19 ± 0.28	1.19 ± 0.26	0.99 ± 0.16	18.65	<0.01	0.057	1.42 ± 0.33	1.39 ± 0.43	1.29 ± 0.35	2.00	>0.05	0.139
LDL	3.06 ± 0.54	3.44 ± 0.53	3.83 ± 0.25	56.07	<0.01	0.212	3.02 ± 0.43	3.04 ± 0.43	3.09 ± 0.35	0.48	>0.05	0.164

作为脂类代谢基因, FABP2 基因 54 位密码子变异作为危险因子被广泛的研究其与血脂、血糖的关系<sup>[3-9]</sup>。然而, 迄今为止关于 FABP2 Ala54Thr 该基因多态性与脂代谢异常及 T2DM 糖、脂代谢的关系的研究结论尚不一致。美国人<sup>[10]</sup>和日本人<sup>[11]</sup>的研究表明, FABP2 基因 Ala54Thr 其变异基因频率与

BMI、体脂含量、空腹血浆甘油三酯水平增高亦相关, 而在芬兰人<sup>[12]</sup>的研究则提示 FABP2 Ala54Thr 各种基因型间体重、BMI、体脂含量等均无统计学意义。

本研究中, T2DM 组的 HOMA-IR 指数、FINS、FPG 明显增高 ( $P < 0.01$ ), ISI 显著降低 ( $P < 0.01$ );

TG、TC、LDL 明显增高 ( $P < 0.01$ ), HDL 明显降低 ( $P < 0.01$ )。这表明 T2DM 组中存在胰岛素抵抗及脂代谢异常。FABP2 Ala54Ala 与 Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者的空腹胰岛素、HOMA-IR 指数、空腹血糖比较, Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者比 Ala54Ala 明显增高 ( $P < 0.01$ ), 胰岛素敏感指数显著降低 ( $P < 0.01$ ); FABP2 Ala54Ala 与 Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者的 TG 水平、LDL 比较, Ala54Thr 及 Thr54Thr 基因型患者比 Ala54Ala 明显增高 ( $P < 0.01$ )。这表明 FABP2 基因 Ala54Thr、Thr54Thr 组不仅存在胰岛素抵抗, 而且存在脂代谢异常。这与 Baier 等<sup>[13]</sup>研究的结果相似。其可能的机制是变异的 FABP2 基因编码的蛋白对长链脂肪酸的吸收增加, 从而导致血 TG 水平明显增高, 进一步导致脂代谢异常。血脂代谢异常进一步增加了 T2DM 发病的危险性。有试验表明血脂中的游离脂肪酸的增高可导致胰岛的  $\beta$  细胞的凋亡<sup>[14]</sup>, 变异的 FABP2 蛋白与 FA 的亲合力比野生型的 FABP2 蛋白要高<sup>[15]</sup>。因此该突变将导致血浆 FA 的增加。高 FA 可从以下几个途径导致胰岛素抵抗: (1) FA 可影响胰岛素的合成和释放, 导致高胰岛素血症<sup>[16]</sup>。(2) Ala54Thr 的变异情况下, 游离脂肪酸的增加可以导致脂肪细胞的加速肥大, 尤其是伴有正碳平衡的情况下, 脂肪细胞的肥大导致脂肪细胞膜表面的胰岛素受体密度降低, 并可抑制胰岛素与受体的结合<sup>[17]</sup>。(3) FA 可抑制外周组织对葡萄糖的摄取, 促进糖原异生<sup>[17]</sup>。(4) 高 FA 可抑制胰岛素的信号传导及胰岛素受体酪氨酸磷酸酶的活性, 促进靶细胞内蛋白酪氨酸磷酸酶的表达, 并抑制胰岛素受体底物的表达及酪氨酸磷酸化<sup>[18,19]</sup>。

本研究表明 FABP2 基因 Ala54Thr 多态性可作为 T2DM 密切相关的胰岛素抵抗和脂代谢异常的筛选指标之一, 对从分子水平防治 T2DM 具有一定意义。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Georgopoulos A, Aras O, Noutsou M, et al. Unlike type 2 diabetes, type 1 does not interact with the codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene[J]. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2002, 87(8): 3 735 - 3 739.
- [2] Bemlohr DA, Simpson MA, Hertzell AV. Intracellular lipid-binding proteins and their genes[J]. *Annu Rev Nutr*, 1997, 17(7): 277 - 303.
- [3] Silver KD, Shuldiner AR. Candidate genes for type 2 diabetes mellitus[M]// LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 705 - 719.
- [4] Weiss EP, Brown MD, Shuldiner AR, et al. Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene-environment interaction effects[J]. *Physiol Genomics*, 2002, 10(3): 145 - 157.
- [5] Zhang F, Lücke C, Baier LJ, et al. Solution structure of human intestinal fatty acid binding protein with a naturally occurring single amino acid substitution (A54T) that is associated with altered lipid metabolism [J]. *Biochemistry*, 2003, 42 (24): 7 339 - 7 347.
- [6] Albala C, Santos JL, Cifuentes M, et al. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women [J]. *Obes Res*, 2004, 12(2): 340 - 345.
- [7] Chiu KC, Chuang LM, Chu A, et al. Fatty acid binding protein 2 and insulin resistance [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(6): 521 - 527.
- [8] Galluzzi JR, Cupples LA, Meigs JB, et al. Association of the Ala54-Thr polymorphism in the intestinal fatty acid binding protein with 2-h postchallenge insulin levels in the Framingham Offspring Study [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(7): 1 161 - 1 166.
- [9] Weiss EP, Brandauer J, Kulaputana O, et al. FABP2 Ala54Thr genotype is associated with glucoregulatory function and lipid oxidation after a high-fat meal in sedentary nondiabetic men and women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1): 102 - 108.
- [10] Pihlajamaki J, Rissanen J, Heikkinen S, et al. Codon 54 polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene is associated with dyslipidemias but not with insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(6): 1 039 - 1 044.
- [11] Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, et al. The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6(1): 45 - 49.
- [12] Erkkila AT, Lindi V, Lehto S, et al. Variation in the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with markers of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2002, 12(2): 53 - 59.
- [13] Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(3): 1 281 - 1 287.
- [14] Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, et al. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(6): 3 547 - 3 550.
- [15] Baier LJ, Bogardus C, Sacchettini JC. A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(8): 10 892 - 10 896.
- [16] Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM [J]. *Diabetes*, 1997, 46(1): 3 - 10.
- [17] Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 1999, 27(1): 1 - 36.
- [18] 邵建华, 高 妍, 袁振芳. 游离脂肪酸对大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体与胰岛素受体底物 1 的表达和酪氨酸磷酸化的影响 [J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30(5): 425 - 428.
- [19] 邵建华, 高 妍, 袁振芳. 游离脂肪酸抑制大鼠肝细胞胰岛素受体和胰岛素受体底物 21 酪氨酸磷酸化 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15(6): 342 - 345.