

基于单细胞转录组测序探索 FABP5 在矽肺纤维化中 II 型肺泡上皮细胞的特异性表达

杨少奇^{a,b}, 史晓妮^{a,b}, 成于思^b, 巢杰^{a,b}

东南大学 a. 公共卫生学院/环境医学工程教育部重点实验室 b. 医学院生理学系, 江苏 南京 210000



DOI 10.11836/JEOM22126

摘要:

[背景] 矽肺是由于长期吸入大量游离的二氧化硅(SiO₂)颗粒所致, 探讨其机制可以为矽肺纤维化的治疗提供新的方向。

[目的] 本研究着重探讨脂肪酸结合蛋白 5(FABP5)在 SiO₂ 诱导的矽肺模型中的表达及发挥的作用。

[方法] 结合前期单细胞转录组测序结果, 利用生物信息分析技术对小鼠肺泡上皮细胞进行分群并探索 FABP5 的表达模式; 采用空间转录组学技术探索 *fabp5* 的分布模式。小鼠气管滴注 SiO₂ 建立矽肺纤维化模型, 设置 4 个组别: 生理盐水(normal saline, NS) 7 d 组、NS 56 d 组、SiO₂ 7 d 组、SiO₂ 56 d 组。SiO₂ 处理小鼠肺上皮细胞系(MLE-12)建立矽肺体外模型。在动物整体水平, 利用组织免疫荧光实验检测上皮细胞的标志物(E-Cad)和 FABP5 的蛋白水平; 在体外水平, 利用 MLE-12 验证细胞模型中 *fabp5* mRNA 表达变化和蛋白水平变化。

[结果] 单细胞转录组测序结果及空间转录组测序结果显示在小鼠矽肺病灶区域 II 型肺泡上皮细胞中 *fabp5* mRNA 表达上调, 伴随着组织免疫荧光蛋白水平升高, 且与 E-Cad 存在共定位现象。同时 SiO₂ 刺激诱导 MLE-12 细胞中 *fabp5* mRNA 表达升高至 1.58 倍和蛋白水平上升至 2 倍, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

[结论] 在肺纤维化模型的肺泡上皮细胞中, FABP5 的蛋白水平上升, 提示 FABP5 可能参与上皮细胞在肺纤维化病理进程。

关键词: 脂肪酸结合蛋白 5; 矽肺; 单细胞转录组测序; 空间转录组测序

Specific expression of FABP5 in type II alveolar epithelial cells in silicosis pulmonary fibrosis based on single-cell transcriptome sequencing YANG Shaoqi^{a,b}, SHI Xiaoni^{a,b}, CHENG Yusi^b, CHAO Jie^{a,b} (a. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education/School of Public Health b. Department of Physiology, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

Abstract:

[Background] Silicosis is caused by long-term inhalation of large amounts of free silica (SiO₂) particles, and exploring its mechanism can provide new directions for the treatment of silicosis fibrosis.

[Objective] To investigate the expression and role of fatty acid binding protein 5 (FABP5) in a silica-induced silicosis model.

[Methods] In combination with the results of single-cell transcriptome sequencing, the expression pattern of FABP5 in mouse alveolar epithelial cells was explored by bioinformatic analysis, and the distribution pattern of *fabp5* was detected by spatial transcriptomics. An *in vivo* model of silicosis was established by intratracheal injection with SiO₂ into mice and four groups were set up: normal saline (NS) 7 d group, NS 56 d group, SiO₂ 7 d group, and SiO₂ 56 d group. An *in vitro* model of silicosis was established in SiO₂-treated mouse lung epithelial cell line (MLE-12). At the whole animal level, the marker of epithelial cells (E-Cad) and the protein level of FABP5 were detected by tissue immunofluorescence assay; *in vitro*, the changes of *fabp5* mRNA expression and protein level in MLE-12.

[Results] The results of single-cell transcriptome sequencing and spatial transcriptome sequencing showed that the mRNA expression of *fabp5* was upregulated in type II alveolar epithelial cells in the focal area of silicosis in mice, accompanied by elevated tissue immunofluorescent protein levels, and there was a co-localization of E-CAD. Meanwhile, SiO₂ stimulation induced a 1.58-fold increase in

基金项目

国家自然科学基金项目(81972987)

作者简介

杨少奇(1996—), 女, 硕士生;

E-mail: 1054224855@qq.com

通信作者

巢杰, E-mail: chaojie@seu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-04-05

录用日期 2022-08-10

文章编号 2095-9982(2022)10-1089-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

杨少奇, 史晓妮, 成于思, 等. 基于单细胞转录组测序探索 FABP5 在矽肺纤维化中 II 型肺泡上皮细胞的特异性表达 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(10): 1089-1094.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22126

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHAO Jie, E-mail: chaojie@seu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-04-05

Accepted 2022-08-10

To cite

YANG Shaoqi, SHI Xiaoni, CHENG Yusi, et al. Specific expression of FABP5 in type II alveolar epithelial cells in silicosis pulmonary fibrosis based on single-cell transcriptome sequencing [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(10): 1089-1094.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22126

fabp5 mRNA expression and a 2-fold increase in protein levels in MLE-12 cells, with significant differences ($P < 0.05$).

[Conclusion] The protein level of FABP5 is increased in alveolar epithelial cells in a pulmonary fibrosis model, suggesting that FABP5 may be involved in the pathological process of epithelial cells in pulmonary fibrosis.

Keywords: fatty acid binding protein 5; silicosis; single cell transcriptome sequencing; spatial transcriptome sequencing

矽肺是尘肺中最为常见的一种类型^[1],是由于长期吸入大量游离二氧化硅(SiO_2)粉尘所引起的肺纤维化疾病。由于早期缺乏筛检诊断的靶标,晚期缺乏特效的治疗措施,现在仍是我国面临最为严重的职业病之一,但其发病机制尚未阐释清楚,因此研究矽肺的发病机制至关重要。主流观点认为纤维化发生的主要原因是纤维细胞的活化、大量细胞外基质的积累、上皮细胞发生间质转化^[2]。当游离 SiO_2 颗粒进入肺泡后引发下呼吸道炎性细胞浸润,成纤维细胞异常增殖,肺泡上皮细胞表达释放多种细胞因子,促进成纤维细胞增生和胶原沉积,可以转分化为成纤维细胞,并在细胞因子刺激下向肌成纤维细胞转化^[3]。对于矽肺动物模型的构建方法有很多,其中气管暴露法粉尘吸收充分、模型成功率高^[4]。近年来,单细胞转录组测序技术得到了蓬勃发展,可以从单个细胞水平揭示全基因组范围内所有基因的表达情况,有利于研究细胞间的表达异质性。在肺部疾病研究中,单细胞转录组测序已经应用到特发性肺纤维化疾病^[5],然而目前对于矽肺的研究未见报道。由于肺泡上皮细胞在肺中扮演着重要的角色,因此,课题组针对性地探究肺泡上皮细胞的异质性变化在矽肺疾病进程中是否起重要作用。文献报道脂肪酸结合蛋白 5(fatty acid binding protein 5, FABP5)是重要的气道上皮细胞炎症相关蛋白^[6]。FABP5 在上皮间质转化^[7]、脂质代谢、细胞增殖、侵袭^[8]等方面发挥重要作用。本研究拟探索 FABP5 在矽肺纤维化进程中是否出现异常表达,及 FABP5 是否与矽肺纤维化的病理进程存在联系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

采用 6 周龄、体重 20~23 g 的 SPF 级 C57BL/6 成年雄性小鼠(购于南京医科大学实验中心)构建矽肺模型。小鼠腹腔注射戊巴比妥钠($20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉,动物呈仰卧位,颈部剃毛,皮肤经碘酒消毒后,暴露气管,经气管软骨环间隙注入 $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ SiO_2 悬液(Sigma, 美国)0.1 mL 后^[9],立即将小鼠直立,轻微晃动小鼠 2 min 使药物均匀分布至双侧肺,缝合皮肤,局部消毒后继续饲养 7 d 和 56 d 作为 SiO_2 模型组。正常

健康小鼠气管注射生理盐水(normal saline, NS)作为对照组,各个组别保持相同的饲养条件。所有操作均符合东南大学动物伦理审查规定,编号为 20190121002。

1.2 单细胞转录组测序

按“1.1 实验动物”建立小鼠 SiO_2 模型组;麻醉、固定、暴露气管、消毒灭菌等实验操作后,用手术刀剪开小鼠胸腔,将心脏暴露。用 50 mL 针管吸取约 10 mL 的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)后插入小鼠的左心室,缓慢且匀速地将 PBS 注入心脏进行灌流,当体内血液排完后停止 PBS 灌注;迅速取出小鼠肺组织,置于冰上,分离两侧肺叶后置于 4°C 预冷的 PBS 快速漂洗 3 遍;将全肺组织切为 1 mm 的小块,使用肺分离试剂盒(Miltenyi Biotec, 德国)将其分离成单个细胞,交由中国北京博奥晶典生物技术公司进行单细胞转录组测序,结果已经上传至数据库 GSE183682。

1.3 空间转录组测序

步骤同“1.2 单细胞转录组测序”,前期用 PBS 灌注鼠肺;迅速取出肺组织,剪取肺门水平的组织,根据需要的水平方向进行取材,干冰上用 OCT 包埋胶(Sakura, 美国)进行包埋。 -25°C 下进行切片,当镜下观察到主支气管、肺动脉、肺静脉时,将所切取的肺组织放置在含有 RNA 捕获探针的玻片上,交由中国北京博奥晶典生物技术公司进行空间转录组测序,结果已经上传至数据库 GSE183683。沿肺门方向的横切面切片,经过 CT 扫描确定纤维化病灶,获取病理切片。

1.4 小鼠肺组织免疫荧光

小鼠肺组织贴片后待其晾干 5 min, PBS 漂洗 2 次,每次 8 min,去除多余 OCT 包埋胶(Sakura, 美国);室温下 4%(质量分数)多聚甲醛固定 20 min, PBS 漂洗 2 次,每次 5 min;使用 0.1% Triton-X-100 溶液(Biosharp, 美国)室温处理 30 min;使用封闭羊血清(Life Technologies, 美国)室温封闭 1 h;以 1:200 的比例加入待测一抗, 4°C 孵育过夜;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;以 1:200 的比例加入荧光二抗,室温避光孵育 2 h;PBS 漂洗 3 次,每次 8 min;使用防淬灭 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色封片液(Thermo, 美国)封片,立即进行荧光显微镜拍照

或 4 °C 避光保存。

1.5 细胞培养

小鼠肺上皮细胞系(MLE-12)(ScienCell, 美国), 在含有 10%(体积分数)胎牛血清的 DMEM 培养基, 5%二氧化碳和 37°C 的恒温箱(Termo Heracell 150iCO₂ 孵化器, 德国泰尔莫费希尔科技有限公司)环境中进行培养。

1.6 构建离体细胞模型

为了进一步验证单细胞转录组测序和空间转录组学结果, MLE-12 细胞消化传代后, 按每孔 1×10⁵ 个铺到 24 孔板中, 待细胞贴壁以后, 采用 50 μg·cm⁻² SiO₂ 刺激细胞, 构建矽肺离体细胞模型, 刺激 0、1、3、6、12、24 h 之后, 收取细胞样品。

1.7 MLE-12 细胞 *fabp5* mRNA 表达量检测

用 Trizol(Takara, 日本)法提取 MLE-12 细胞 RNA, 进行逆转录反应, 逆转录成为 cDNA, 之后进行实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR, qPCR)反应。引物序列见表 1。

表 1 目的基因及内参基因的引物序列

Table 1 Primer sequence of target gene and internal reference gene

基因(Gene)	正向引物(5'—3')	反向引物(5'—3')
<i>fabp5</i>	CACGGCTTTGAGGAGTACATC	AGGTGCAGACCGTCTCAGTTT
<i>gapdh</i>	ACCATCTTCCAGGAGCGAGTA	GGGCAGAGATGATGACCCCTT

1.8 MLE-12 细胞 FABP5 蛋白水平检测

利用蛋白免疫印迹法检测蛋白水平, 蛋白定量后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 聚偏二氟

乙烯膜(Millipore, 美国)转膜 90 min, 封闭 1 h, 孵育相应抗体于 4 °C 冰箱过夜, 孵育相应二抗后经增强型化学发光试剂(上海天能科技有限公司, 中国), 移动至凝胶成像曝光仪(上海天能科技有限公司, 中国)显影。

1.9 数据库富集分析

根据单细胞转录组测序的结果, 寻找 II 型肺泡上皮细胞(alveolar type 2 cells, AT2)在 NS 56 d 组与 SiO₂ 56 d 组的差异表达基因; 打开微生信(www. bioinformatics.com.cn) 在线分析, 输入所得到的差异表达基因, 进行基因本体(Gene Ontology, GO)数据库富集分析。

1.10 统计学分析

使用 Graphpad prism 8.0 统计分析各项实验数据和作图, 每组数据以均值±标准差表示, 多组样本间采用单因素方差分析, 检验水准 α=0.05。使用 ImageJ 进行处理分析。

2 结果

2.1 *fabp5* 在 II 型肺泡上皮细胞中差异性表达

根据矽肺单细胞转录组测序结果展示, 将 20 个细胞群的标志基因可视化展示(图 1), 按照基因表达模式将 AT2 分为 AT2-1 亚型、AT2-2 亚型和 Ig^ha+AT2 亚型。本研究对前 20 的差异高表达基因进行 GO 富集分析得到这些差异高表达基因与肺纤维化有关, 其中共同差异基因为 *fabp5*。小提琴图展示了 *fabp5* 在所有细胞群中的变化, 发现 3 个亚型的 AT2 中 *fabp5* 的表达情况不一致(图 2)。

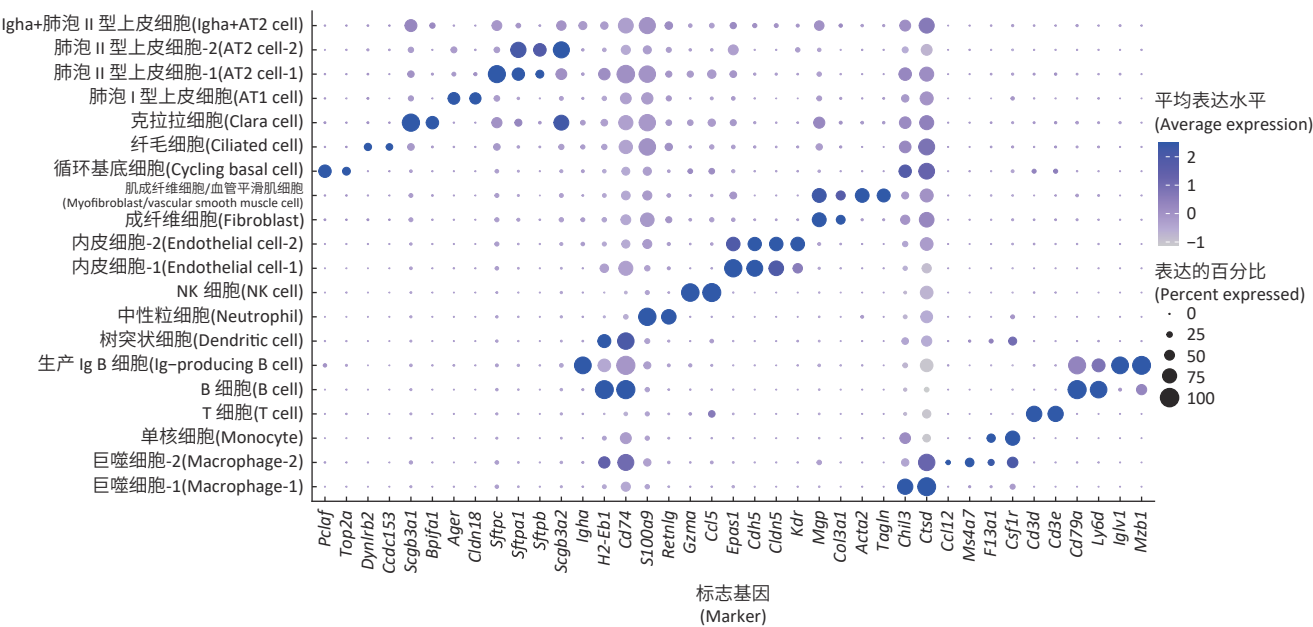


图 1 矽肺单细胞转录组测序标志基因气泡图展示

Figure 1 Bubble diagram display of silicosis single cell transcriptome sequencing marker genes

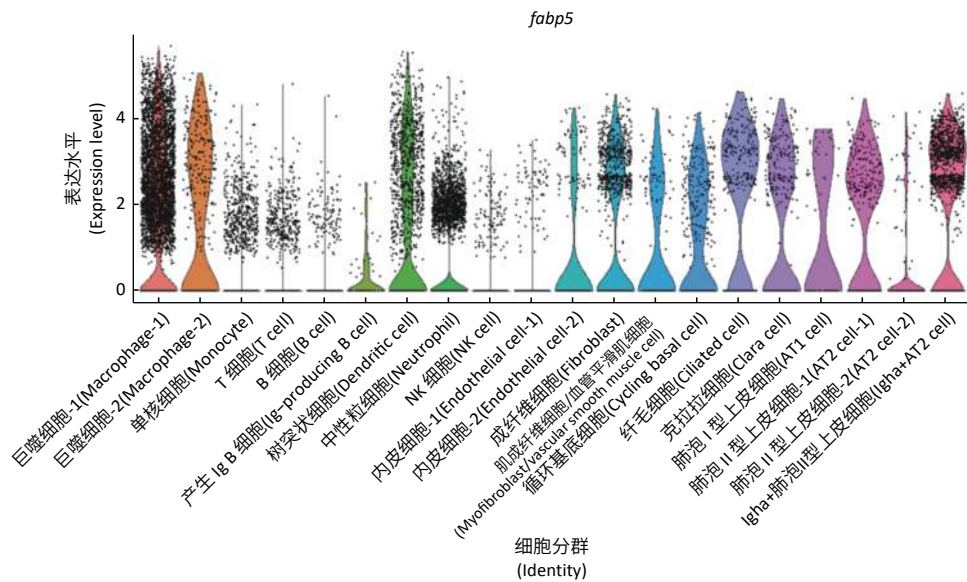


图2 单细胞转录组测序中 *fabp5* 细胞总群中的小提琴图展示

Figure 2 Violin diagram display of *fabp5* cell population in single cell transcriptome sequencing

2.2 *fabp5* 在三个亚型的 AT2 中表达变化

相较于 NS 56 d 组, *fabp5* mRNA 均在 SiO₂ 56 d 组呈差异性高表达, 变化倍数分别为 1.03、2.66、2.65。小提琴图展示了在 4 个组别(NS 7 d、NS 56 d、SiO₂ 7 d、SiO₂ 56 d) 中 AT2 中 *fabp5* mRNA 的表达情况不同, 其中在 SiO₂ 56 d 组中 *fabp5* 的表达上调(图 3)。

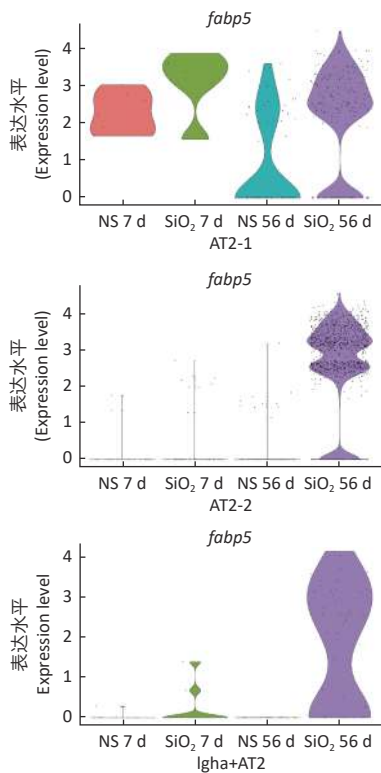


图3 AT2 细胞亚型中 *fabp5* 不同表达模式的小提琴图展示

Figure 3 Violin diagram display of different expression patterns of *fabp5* in AT2 cell subtypes

AT2 细胞在 4 个组别的数量不一致(图 4), 其中在 SiO₂ 56 d 组中细胞数目的增多。柱状图展示了 3 个亚型 AT2 中 *fabp5* 表达阳性的细胞所占比例, 在 SiO₂ 56 d 组占比分别为 76.89%、66.07%、84.92%(图 5)。

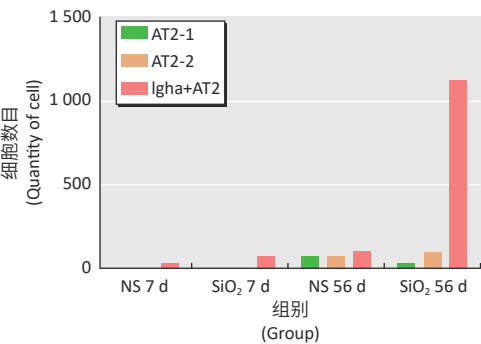


图4 不同组别 AT2 细胞数量

Figure 4 The number of AT2 cells in different groups

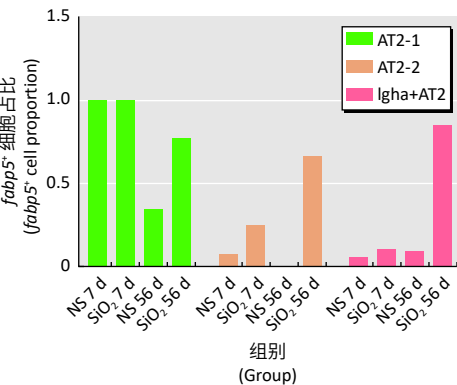
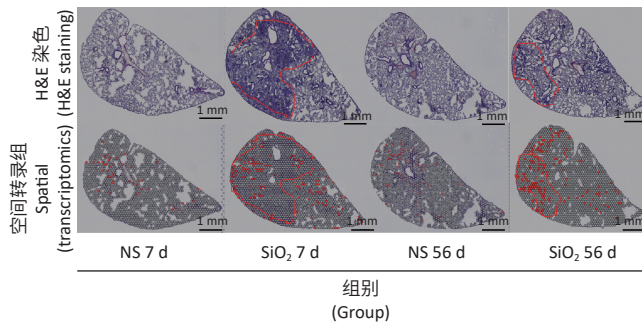


图5 *fabp5* 表达阳性的 AT2 细胞所占全部 AT2 细胞的比例

Figure 5 The proportion of *fabp5*-positive AT2 cells in total AT2 cells

2.3 空间转录组测序结果

采用组织免疫荧光方法对小鼠肺组织切片染色, 结果发现: NS 7 d 和 NS 56 d 组小鼠未见渗出水肿等炎性改变, SiO₂ 7 d 组有炎性浸润, SiO₂ 56 d 组出现纤维化病灶区, 部分肺泡结构丢失, 胶原增加。空间转录组测序结果显示: 在 SiO₂ 56 d 组发现阳性表达 *fabp5* 的 AT2 细胞区域和肺纤维化病灶区相吻合(图 6)。



[注] 上: HE 染色, 圈出部分为病灶区域; 下: 空间转录组学 *fabp5* 阳性表达的 AT2 细胞区域, 圈出区域为阳性表达区域。

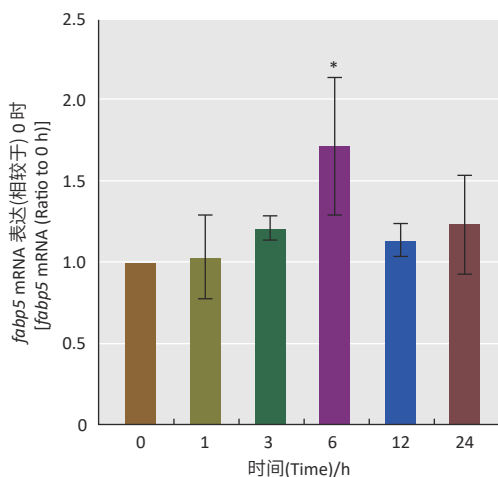
[Note] Upper: HE staining, circle indicates lesions; Lower: Spatial transcriptome sequencing, circle indicates *fabp5* positive expression in AT2 cells.

图 6 *fabp5* 阳性表达的 AT2 细胞区域和肺纤维化病灶区

Figure 6 *fabp5* positive expression in AT2 cell regions and pulmonary fibrosis lesions

2.4 离体实验中 *fabp5* mRNA 表达变化和蛋白水平变化

qPCR 结果显示, 相较于 0 h, 6 h 细胞内 *fabp5* 表达量升高至 1.58 倍, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 7)。蛋白免疫印记法结果发现 FABP5 的蛋白水平呈时间依赖性升高, 在 6 h 时达到高峰, 与 0 h 蛋白水平相比升高至 2.02 倍, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 8)。

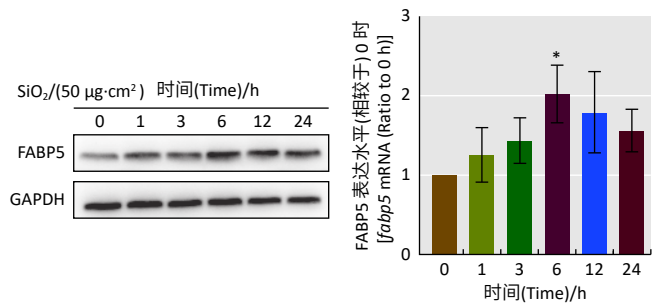


[注] *: 与 0 h 相比, $P < 0.05$ 。

[Note] *: Compared with 0 h, $P < 0.05$.

图 7 SiO₂ 刺激 MLE-12 细胞不同时间后构建的离体模型中 qPCR 检测 *fabp5* 的 mRNA 表达

Figure 7 qPCR detection results of mRNA expression of *fabp5* in the *in vitro* model of MLE-12 cells stimulated by SiO₂ over time



[注] *: 与 0 h 相比, $P < 0.05$ 。

[Note] *: Compared with 0 h, $P < 0.05$.

图 8 SiO₂ 刺激 MLE-12 细胞不同时间后构建的离体模型中蛋白免疫印记法检测 FABP5 的蛋白水平

Figure 8 Western blotting detection results of the protein levels of FABP5 in the *in vitro* model of MLE-12 cells stimulated by SiO₂ over time

2.5 矽肺模型小鼠 FABP5 整体水平变化

组织免疫荧光结果发现矽肺小鼠肺组织结构紊乱, FABP5 和肺上皮细胞的标志物 E-Cad 存在共定位, 且 FABP5 的免疫荧光蛋白水平上调(图 9)。

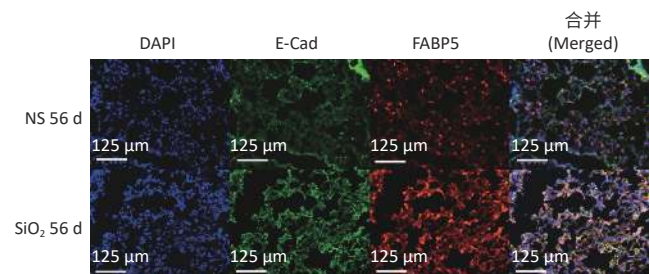


图 9 肺组织 FABP5 蛋白水平的免疫荧光显示

Figure 9 Immunofluorescence of FABP5 protein levels in lung tissues

3 讨论

矽肺是职业性尘肺病中常见的类型之一, 是一种无法治愈的职业病, 其病理特征是弥漫性肺纤维化。肺上皮细胞在矽肺发病机制中的扮演着重要的角色^[10], 它参与胶原形成, 细胞外基质的恶性增生, 导致肺发生广泛性的纤维化病变, 从而产生呼吸受阻, 进而引发一系列的并发症。

单细胞转录组测序可以揭示细胞群体间的差异和进化关系。本研究结果显示, 在 3 个亚型的 AT2 中 *fabp5* 表达模式不一致。虽然在 SiO₂ 56 d 和 NS 56 d 两组间均存在表达差异, 但是 3 个亚型关于 *fabp5* 表达模式不尽相同。在 AT2-2 和 Igfa+AT2 中, 在 SiO₂ 56 d 组 *fabp5* 阳性表达的细胞占比相比较 NS 56 d 组高(分别为 84.92%、66.07%)。FABP5 水平在乳腺肿瘤中上调, 促进细胞的增殖和转移^[11], FABP5 具有参与细胞增殖的功能。这两个亚型的 AT2 细胞数量在 SiO₂ 7 d 组都

没有明显升高,但在 SiO₂ 56 d 组出现了升高,可能由于上皮细胞过度的增殖需要大量能量供应。*fabp5* 阳性表达的 AT2 具体在矽肺纤维化阶段发挥何种功能是后续实验值得探讨的内容。

脂肪酸结合蛋白在体内分布很广,其主要作用是调节脂肪酸的摄取和胞内运输,参与调控细胞内脂肪酸的浓度,可以参与细胞内脂质代谢、信号转导和细胞生长等功能^[12],SiO₂ 刺激下,AT2 中 FABP5 的蛋白水平上升,提示可能与肺纤维化存在关联。单细胞转录组测序结果可知 *fabp5* 的表达仅在 SiO₂ 56 d 组出现了差异高表达,在 SiO₂ 7 d 组升高不明显。相关文献报道 FABP5 可以作为脂质成纤维细胞的标志物^[13],推测 AT2 可能由于高表达 *fabp5* 进而参与矽肺纤维化过程。

综上所述,在矽肺纤维化模型中,单细胞转录组测序分析结果发现在 AT2 中 *fabp5* 的表达上升,并通过整体动物实验和离体细胞实验进行了验证,提示 FABP5 可能参与上皮细胞在肺纤维化病理进程,为肺纤维化防治提供新的方向。

(志谢:本研究感谢东南大学江苏省重症医学重点实验室)

参考文献

- [1] 《2019年我国卫生健康事业发展统计公报》发布[J]. 职业卫生与应急救援, 2020, 38(3): 214.
Statistical bulletin on the development of China's health undertakings in 2019[J]. Occup Health Emerg Rescue, 2020, 38(3): 214.
- [2] PRAKASH J, PINZANI M. Fibroblasts and extracellular matrix: targeting and therapeutic tools in fibrosis and cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 1-2.
- [3] HEWLETT JC, KROPSKI JA, BLACKWELL TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets[J]. Matrix Biol, 2018, 71-72: 112-127.
- [4] 宫欢欢, 许伟, 祝红, 等. 基于中西医临床病症特点的矽肺动物模型分析[J/OL]. 中药药理与临床, 1-12. (2022-07-20)[2022-07-25]. <http://dx.doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20220719.005>.
GONG H H, XU W, ZHU H, et al. Animal models of silicosis based on clinical symptoms in Chinese and western medicine[J/OL]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1-12. (2022-07-20)[2022-07-25]. <http://dx.doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20220719.005>.
- [5] ADAMS TS, SCHUPP JC, POLI S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2020, 6(28): eaba1983.
- [6] RAO DM, PHAN DT, CHOO MJ, et al. Impact of fatty acid binding protein 5-deficiency on COPD exacerbations and cigarette smoke-induced inflammatory response to bacterial infection[J]. Clin Transl Med, 2019, 8(1): e7.
- [7] OHATA T, YOKOO H, KAMIYAMA T, et al. Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Med, 2017, 6(5): 1049-1061.
- [8] O'SULLIVAN SE, KACZOCHA M. FABP5 as a novel molecular target in prostate cancer[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(11): 2056-2061.
- [9] LIU X, FANG S, LIU H, et al. Role of human pulmonary fibroblast-derived MCP-1 in cell activation and migration in experimental silicosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 288(2): 152-160.
- [10] QI Y, ZHAO A, YANG P, et al. miR-34a-5p Attenuates EMT through targeting SMAD4 in silica-induced pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20): 12219-12224.
- [11] LEVI L, LOBO G, DOUD M K, et al. Genetic ablation of the fatty acid-binding protein FABP5 suppresses HER2-induced mammary tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2013, 73(15): 4770-4780.
- [12] LEE D, WADA K, TANIGUCHI Y, et al. Expression of fatty acid binding protein 4 is involved in the cell growth of oral squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2014, 31(3): 1116-1120.
- [13] XIE T, WANG Y, DENG N, et al. Single-cell deconvolution of fibroblast heterogeneity in mouse pulmonary fibrosis[J]. Cell Rep, 2018, 22(13): 3625-3640.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)