

PBEF/Nampt/Visfatin ——脂肪因子、蛋白酶、炎症因子？

张红艳^{1,2} 卢立志² 刘晓玲^{1*}

(¹温州医学院眼视光学院, 温州 325000; ²浙江省农科院畜牧兽医研究所, 杭州 310021)

摘要 脂肪因子是由脂肪组织分泌的肽类物质,影响着整个机体的能量代谢,在多种病理过程中起着关键性调节作用。PBEF/Nampt/Visfatin是2005日本学者新发现的一种脂肪因子,由于其具有类胰岛素作用而成为研究热点。目前对该因子属性、作用及作用机制的探讨十分激烈。尽管对PBEF/Nampt/Visfatin的认识尚未明了,但其在代谢性疾病中的作用为该类疾病的病理机制做了重要补充,并且为攻克这类疾病提供了新思路、新靶点。

关键词 PBEF/Nampt/Visfatin; 脂肪因子; 2型糖尿病; NAD系统; 炎症因子

长期以来,人们认为脂肪组织只是脂肪储存器^[1]; 1906年Von Gierke^[1]首次提出脂肪组织具有重要的生理功能,并非仅仅贮存甘油三脂。1994年,第一个脂肪因子——瘦素被发现,随后大量的研究证实脂肪组织也是重要的内分泌器官之一,可分泌多种代谢活性物质,参与调节代谢、炎症等生理、病理过程^[2]。世界卫生组织的数据显示:21世纪,代谢性疾病已经成为威胁人类健康的头号敌人,特别是肥胖和糖尿病。肥胖不仅已成为发达国家的首要健康问题,更有全球化趋势。在我国,肥胖的发病率迅速升高,部分城市赶上甚至有超过美国等发达国家的趋势。而糖尿病的发病率也逐年升高并且患者趋于年轻化。近年来,越来越多的学者注意到这两类疾病之间的联系,认为腹型肥胖是导致胰岛素抵抗、2型糖尿病发生的主要原因之一,但具体机制不明^[3]。对脂肪因子越来越热的研究,特别是对2005年新发现的脂肪因子——PBEF/Nampt/Visfatin的研究,可能揭开其中的谜底。

1 背景介绍

1994年Samal等^[4]在外周血淋巴细胞cDNA文库中分离出一段新基因,编码前B细胞克隆增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF)。PBEF是一种分泌蛋白,本身没有活性,通过协同增强干细胞因子与白介素-7(IL-7)的作用促进前B细胞形成;主要在骨髓、肝脏和肌肉中表达。该基因及蛋白当时并未引起注意。2005年,日本学者Fukuhara等^[5]应用基因差异显示技术在两名志愿者的皮下脂肪中分

离出一种新的脂肪因子命名为Visfatin,经基因序列比对发现该cDNA片段与基因库中PBEF一致。其研究提示Visfatin/PBEF是一种脂肪因子,具有类胰岛素作用,与胰岛素受体-1结合产生作用;主要在脂肪组织中表达,且在腹脂(Visceral)的表达量显著高于皮下脂肪(subcutaneous fat)。该文章一发表,即引起了广泛的关注,Visfatin/PBEF可能为糖尿病的治疗开辟新路径,同时也将肥胖与糖尿病紧密联系起来。该蛋白亦被归属为尼克酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribodyltransferase, Nampt),是哺乳动物体内辅酶尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamid adenine dinucleotide, NAD)生物合成途径中一个重要的限速酶,极大地调控了生物体的多种生物学功能^[6]。2007年,Revollo等^[6]实验证明该酶通过调节β细胞分泌胰岛素,影响糖、脂代谢。同时,Alexander等^[7]对PBEF/Nampt/Visfatin在炎症方面进行了实验和临床研究,表明PBEF/Nampt/Visfatin具有炎症和免疫特性。近年来对该基因的研究很多,而各实验室对该基因及蛋白的属性、功能、作用机制的看法不尽相同,常出现矛盾或完全相反的结论^[8]。PBEF/Visfatin/Nampt的生物学功能及其作用机制目前很有争议,特别是在有否类胰岛素作用方面^[8,9]。因此,PBEF/Visfatin/Nampt作用及作用机理有待更加详细缜密的研究与探讨。以下对近年来主要文献和观

收稿日期: 2010-08-02 接受日期: 2010-10-12

科学技术部国际科技合作项目(No.2008DFA31060)资助项目

*通讯作者。Tel: 0577-88058866, E-mail: lx1@mail.eye.ac.cn

点作一综述。

2 PBEF/Visfatin/Nampt的分子生物学特征

PBEF/Visfatin/Nampt 基因位于人染色体 7q22.1 和 7q31.33 之间^[10], 长 37.41 Kb, 包含 11 个外显子和 10 个内含子, 所有外显子/内含子剪接点均符合 AG/CT 规律。外显子 1 编码 5' 非翻译区和信号肽区, 外显子 11 编码羧基端和 3' 非翻译区。*PBEF/Visfatin/Nampt* 基因的 5' 包含两个片段, 近端基因片段长 1.4 Kb, 缺乏 TATA 盒及 CAAT 盒; 远端基因片段长 1.6 Kb, 包含起始因子序列, 富含 CAAT 盒和 TATA 盒作为远端启动子, 还包含一些对细胞乙烯转录激活起着重要作用的调控元件, 如核因子- κ B(NF- κ B)、激活蛋白因子 AP-1、AP-2 等的结合位点和糖皮质激素反应元件(GREs)等^[4]。*PBEF/Visfatin/Nampt* 基因在进化过程中高度保守, 细菌、脊椎动物海绵动物门、鱼类中都有同源蛋白^[6]。

PBEF/Visfatin/Nampt 蛋白的分子量 52 kDa, 包含 473 个氨基酸, 等电点 7.25, N 端为包含 6 个半胱氨酸残基的疏水序列, 整个序列包括两个天冬氨酸糖基化位点, 4 个潜在的蛋白激酶 C 磷酸化位点, 5 个肌酸激酶-2 磷酸化位点^[11]。PBEF/Visfatin/Nampt 起始序列中没有信号肽序列。该蛋白为同型二聚体蛋白质, 与其他的核糖核酸转移酶如烟酸磷酸核糖转移酶(nicotinic acid phosphoribosyltransferase, NAPRT 酶)、喹啉酸磷酸核糖转移酶(quinolinate phosphoribosyltransferase, QAPR 酶)的序列同源性较少, 尽管 3 种酶的活性位点的拓扑结构不同, 但 PBEF/Visfatin/Nampt 与嗜酸热原体中的 NAPRT 酶的结构有同源性, 与结核分枝杆菌的 QAPR 酶也有一定的同源性^[11]。

PBEF/Nampt/Visfatin 在二聚体蛋白的接口处存在两个活性位点。它的二聚体结构对于它的催化活性非常重要, 广泛的二聚体连接由每个亚基的 10 部分组成, 连接处总长为 8 077 Å (1 Å=0.1 nm), 连接处是由 89 个大部分为中性或者疏水性分布的残基构成, 分子内相互作用力还包括 42 个氢键。每个单体由 491 氨基酸残基组成, 形成 19 个 β - 折叠和 13 个 α -螺旋, 组成两个结构域。其中第一个结构域包括由 7 个折叠组成的反向平行 β -片层 2 个反向平行的 β -折叠和 α -1 螺旋束, 由交替折叠的经典(β/α)8-桶装结构组成。当烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)与 PBEF/Nampt/Visfatin 结合的时候, (β/α)8-桶装结构的两个部分可能会偏向二聚体中的

另一个亚基, NMN 的两种反应产物在细胞内的位置与(β/α)8-桶装结构的中心很接近。活性位点的大部分氨基酸残基顺序高度保守, 包含在 NMN 产物(Asp16, Tyr18, Phe193 and Arg311)的尼克酰胺连接环的这些残基是高度保守的^[11,12]。

3 类胰岛素作用? NAD合成系统关键酶? 炎症因子?

2005 年 Fukuhara^[5]报道了 PBEF/Nampt/Visfatin 具有类胰岛素作用, 不仅如此, 该蛋白产生作用方式是类胰岛素受体直接结合, 并激活其下游信号, 级联放大, 从而降低血糖, 该结果在小鼠和多种细胞株上都得到了证实。2 型糖尿病在 21 世纪发病率逐年升高, 其对人类健康的危害和对社会的影响都十分巨大。胰岛素是已知唯一有降血糖功能的激素。长期以来, 人们对糖尿病的相关研究都围绕着胰腺及胰岛素展开, 而日本学者的这个发现, 给糖尿病的研究开辟了新途径; 该蛋白主要由腹腔分泌, 而腹腔堆积与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病密切相关, 无疑又提供了肥胖与 2 型糖尿病之间因果关系的重要线索。

3.1 PBEF/Visfatin/Nampt 类胰岛素作用

2005 年, Fukuhara 等^[5]在小鼠(c57BL/6J mice)身上, 注射重组 PBEF/Visfatin/Nampt, 小鼠血糖 30 分钟内显著降低, 该现象的产生与血胰岛素水平无关; 随后在胰岛素抵抗肥胖模型 KKay 小鼠、链霉素诱导糖尿病模型鼠上注射, 结果一致; 且长期注射, 可显著影响血糖和胰岛素水平。*Visfatin* $-/-$ 缺陷小鼠胚胎早期即死亡, 因此无法进行研究。*Visfatin* $+/-$ 杂合缺陷型小鼠普食喂养时血糖与胰岛素水平与野生小鼠无差异, 高营养喂养时血胰岛素水平上升。作者认为造成该现象的原因是 PBEF/Visfatin/Nampt 缺失, 因此 PBEF/Visfatin/Nampt 具有胰岛素样作用。让人震惊的是他们发现 PBEF/Visfatin/Nampt 与胰岛素受体(insulin receptor, IR)直接结合, 激活下游信号, 级联放大, 在小鼠和细胞上都产生类胰岛素作用。尽管血浆 PBEF/Visfatin/Nampt 的水平只有胰岛素的 1/10, 但是它的功能及作用机制与胰岛素非常相似, 使其在 2 型糖尿病生理学机制上占有一定的位置。

Xie 等^[13]2007 年报道 PBEF/Visfatin/Nampt 对培养的成骨细胞的葡萄糖摄取、增殖分化、增强胶原纤维的影响与胰岛素十分类似, 并且能被 IR-1 特异性受体抑制剂抑制; 使胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS) IRS-1、IRS-2 酪氨酸磷酸化, 由此

认为 PBEF/Visfatin/Nampt 与胰岛素信号传导途径相同。Alexander 等^[7]2007 年在 2-脱氧-D-葡萄糖吸收实验中, 100 nM 胰岛素显著增加过度生长综合征(simpson-golabi-behmel syndrome, SGBS)脂肪细胞吸收葡萄糖, 等当量重组 PBEF/Visfatin/Nampt 100 nM 微量增强葡萄糖吸收, 而高浓度 PBEF/Nampt/Visfatin 不增加葡萄糖的吸收。说明低浓度 PBEF/Nampt/Visfatin 促进细胞吸收葡萄糖。Sun 等^[14]2009 年报道 PBEF/Visfatin/Nampt 增加了胰岛素活性, 部分机理是 PBEF/Visfatin/Nampt 使胰岛素受体底物-1 蛋白(IRS-1 protein)酪氨酸磷酸化增加, 并上调了过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)和固醇调节元件结合蛋白-2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2) mRNA 的表达。早期报道的 PBEF/Visfatin/Nampt 协同增强干细胞因子与白介素-7 的作用促进前 B 细胞形成功能, 而胰岛素亦有此功能^[4,15]。

2007 年,《Nature》杂志采纳了日本大阪大学医学院研究生院学术委员会的建议, 要求 Fukuhara 撤回论文“Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin”。在撤回启示中, Fukuhara 强调其实验团队已有的后续研究仍然支持 PBEF/Visfatin/Nampt 具有明确的脂肪形成功能和类胰岛素作用, 同时承认, 在其试验中并不是所有批次的 PBEF/Visfatin/Nampt 蛋白都是与活性胰岛素受体结合而发挥作用的。后者是其论文被强制撤回的主要原因。

总的看来, 有许多研究机构认为 PBEF/Nampt/Visfatin 具有类胰岛素作用, 促进细胞吸收葡萄糖、上调脂肪细胞特异因子表达, 降低血糖; 而且该蛋白是通过与胰岛素受体结合而产生作用的。目前胰岛素是唯一已知的降血糖激素, 也是治疗晚期糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病的唯一药物, 但其副作用危害性很大。如果确定 PBEF/Nampt/Visfatin 具有类胰岛素作用, 它的作用功效只有胰岛素的 1/10, 那么发生胰岛素急性副反应的可能性将显著降低, 而同时, 它还具有活化胰岛素受体作用, 将减少患者因对胰岛素耐受而被迫增加胰岛素用量的情况发生。因此, 证实 PBEF/Nampt/Visfatin 是否具有类胰岛素作用以及相关机制至关重要。

3.2 NAD 合成系统关键酶

NAD 及其衍生物是生物体细胞内氧化还原反应中的重要辅酶, 也是哺乳动物细胞内信号转导途径中的重要作用成分, 其作用包括腺苷二磷酸(adenosine

diphosphate, ADP)核糖化和合成循环中所需的 ADP 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenosine diphosphate, NADP)等^[16]。近年来有报道 NAD 及其衍生物在转录调节中具有重要的作用。在哺乳动物中, 细胞优先应用烟酰胺而不是烟酸作为合成 NAD 的原料, 而不同于烟酸的脱酰胺作用。烟酰胺在 Nampt 酶的作用下直接转变成 NMN, 之后由烟酸单核苷酸腺苷酸转移酶(nicotinamide mononucleotide adenosine-transferase, Nmnat)将 NMN 转化成 NAD^[17]。

2001 年, Nampt 初始被认为是杜氏嗜血杆菌 *NadV* 基因的产物, 经过对 Nampt 天然结构的分析等研究后, 2004 年, Revollo 等^[18]的研究表明, 它是哺乳动物细胞中 NAD 合成途径的限速酶, 也是调节依赖 NAD 的脱乙酰基酶 Sir1 活性的酶, 是二聚 II 型磷酸核糖转移酶。然而 2005 年 Fukuhara 等的研究表示 PBEF/Nampt/Visfatin 是具有类胰岛素作用的脂肪因子, 并解释了相关途径。2007 年, Revollo 等针对 PBEF/Nampt/Visfatin 的类胰岛素作用等, 做了一系列研究, 并用 NAD 机制重新解释了 PBEF/Nampt/Visfatin 的“类胰岛素作用”。

PBEF/Visfatin/Nampt^{+/-} 杂合缺陷型小鼠, 补充外源性 NMN 可以矫正其葡萄糖刺激性胰岛素分泌(glucose-simulated insulin secretory, GSIS)功能不足或缺失; 在 *PBEF/Visfatin/Nampt*^{+/-} 小鼠上分离出的胰岛, 在补充足够 NMN 后, 离体胰岛分泌胰岛素增加, 与正常对照无差别。因此说明了 *PBEF/Visfatin/Nampt*^{+/-} 小鼠和胰岛通过 PBEF/Visfatin/Nampt 酶催化产生 NAD 然后提高 GSIS 阻止葡萄糖高峰的产生; 体外细胞试验中, NMN 使体外培养胰岛细胞产生 NAD 增加 30%, 而 PBEF/Visfatin/Nampt 抑制剂使大部分 β 细胞功能受到抑制, 从而说明了 PBEF/Visfatin/Nampt 对 β 细胞分泌胰岛素功能产生重要作用, 而并非其直接的“类胰岛素作用”及类似机制^[9]。

NAD 系统生物合成的机制至今仍然是个谜, 而脂肪组织与胰岛之间的生理学关系一直备受关注^[19]。有研究显示胰岛素分泌缺陷与脂肪细胞的急速消耗同时发生, 该发现支持脂肪组织依赖性胰岛素释放的假说。脂肪组织中产生瘦素或游离脂肪酸可以部分解释该假说, 但不充分^[20]。PBEF/Visfatin/Nampt 依赖的 NAD 合成系统可能是固有的, 而且是 β 细胞功能正常的前提条件。血浆中 PBEF/Visfatin/Nampt 或 NMN 水平下降可能解释重要的生理过程如 2 型糖尿病和年龄相关性下降^[19]。

而 Skokowa 等^[21]研究发现 PBEF/Visfatin/Nampt 是调节粒细胞克隆刺激因子触发粒细胞生成的关键酶,细胞内外均可诱导CD34⁺骨髓干细胞及早幼粒白血病细胞株分化为成熟粒细胞,该结果证明了NAD⁺代谢途径在粒细胞克隆刺激因子(G-CSF)触发的骨髓组织生成中的作用。

提出PBEF/Visfatin/Nampt是NAD合成系统限速酶概念的时间不长,对该理论的证明还需要较长的时间。但是,NAD系统生成及作用机制尚未明了。最近发现,酵母菌沉默信息调节因子(Sir2)和小鼠上同源基因Sirtuin1(SIRT1)是依赖NAD的去乙酰化酶^[22],经典NAD系统作用机理观点被刷新。该理论对NAD新认识是一个重要补充和新路径,而NAD系统认识的发展对PBEF/Visfatin/Nampt的研究也是重要的基础。

3.3 炎症因子

一些临床研究显示血PBEF/Visfatin/Nampt浓度在慢性炎症性疾病中显著增加,包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),色素性胆固醇结石,慢性肠炎,睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SARS),甚至包括胃肠道癌症^[13,23-25]。这些现象,让研究者们认为它可能是一种脂肪炎症因子。Alexander 等^[7]对它进行了一系列的炎症免疫方向的研究,并发表了对PBEF/Visfatin/Nampt的一些新看法。1)该蛋白通过显著增强小肠白细胞介素-6的产生而与胰岛素抵抗相关;2)该蛋白显著增强人类单核细胞的吞噬作用,促进多种细胞因子的产生;3)其信号转导途径与促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相关。

Alexander对外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)和白细胞用不同浓度纯化PBEF/Visfatin/Nampt处理后,IL-6、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)产生量呈剂量依赖性增加,其中,IL-6最敏感。MAPK抑制剂可抑制上述细胞中PBEF/Visfatin/Nampt蛋白引起的细胞因子的改变。白细胞的对比实验中,10 nmol/L胰岛素和10 nmol/L胰岛素与100 ng/ml的PBEF/Visfatin/Nampt的混合物同时等量处理白细胞,胰岛素不引起细胞因子产生改变,也不影响PBEF/Visfatin/Nampt引起细胞因子改变。2-脱氧-D-葡萄糖吸收实验中,100 nmol/L胰岛素显著增加过度生长综合征(simpson-golabi-behmel syndrome, SGBS)脂肪细胞吸收葡萄糖,等当量重组PBEF/Visfatin/Nampt微量增强葡萄糖吸收,而高浓度PBEF/Visfatin/

Nampt不增加葡萄糖的吸收。这说明即使PBEF/Visfatin/Nampt结合并激活IR,但是其与胰岛素受体结合与增强细胞因子产生的功能无关,胰岛素也没有产生细胞因子的能力。小鼠实验中,不同浓度的PBEF/Visfatin/Nampt处理小鼠,15小时后处理鼠血中IL-6浓度升高,20小时后IL-6血浓度迅速下降,与对照组无差别。各时段均无差别,肝、脾、肾、肺、小肠mRNA表达检测中,小肠IL-6mRNA表达增加,其他组织表达与空白对照组无差异,TNF- α 和IL-1 β 表达在所有组织中均无差异。

临床实验中,74名确诊慢性肠炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎患者血PBEF/Nampt/Visfatin均升高,病人结肠活检PBEF/Visfatin/Nampt在树突状细胞和结肠炎活性组织细胞中表达显著增高,PBEF/Nampt/Visfatin使单核细胞共刺激分子CD40和CD80表达显著增高。结合淋巴细胞功能相关抗原-1(leukocyte function-associated antigen-1, LFA-1)配体的细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)(CD54)显著升高,该分子具有增强T细胞活性的作用。抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)还引起重要的共刺激信号分子CD80(B7-1)和CD86(B7-2)表达增加,以上两分子通过与CD28结合而引起T细胞持续表达。PBEF/Nampt/Visfatin还可能是潜在的CD4⁺单核细胞和CD19⁺B细胞的趋化因子。因此,PBEF/Nampt/Visfatin通过刺激细胞使各种细胞因子特别是IL-6的表达增加,增强单核细胞、树突状细胞、T细胞和B细胞等免疫细胞的作用而产生效应^[13]。

PBEF/Nampt/Visfatin在炎症方面的作用具有重要意义。一方面,对炎症因子是一个重要补充。急慢性炎症是人类最常见的疾病,对机体损伤非常大,特别是某些慢性炎症性疾病容易发展为肿瘤。目前重要的炎症因子如IL-6、TNF- α 的发现都为治疗研究此类疾病有重要贡献。另一方面,近年来,肥胖,特别是青少年肥胖,与炎症的关系逐渐引起人们的重视,该因子的发现给对代谢性疾病与炎症性疾病的关系的研究开辟了新路径。另外该蛋白与IL-6的特殊相关性对腹型肥胖与胰岛素抵抗的关联提供了新证据。

4 PBEF/Visfatin/ Nampt 表达部位以及疾病相关变化

目前报道PBEF/Nampt/Visfatin在多部位表达,血浆浓度和mRNA随着机体代谢的改变或者疾病而改变。

4.1 表达部位

多个机构报道PBEF/Nampt/Visfatin在体内广泛表达,但各组织表达量排序尚不确定。目前认为,腹脂中表达最高,其次为皮下脂肪,其他报道的组织有肝脏、心肌组织、皮下脂肪、胎盘、骨骼肌、脾、肠等组织^[4,5]。但 Revollo 等^[6]数据表明 PBEF/Nampt/Visfatin在肝脏,肾,心脏,棕色脂肪组织中高表达;在白色脂肪组织、骨骼肌、脾、睾丸中少量表达;在脑和胎盘组织中未检出。另外,有报道脑脊液中可检测出PBEF/Nampt/Visfatin蛋白,并随着机体状态的变化而变化^[26]。

胞外 PBEF/Visfatin/Nampt(extracellular Nampt, eNampt)主要由分化成熟的脂肪细胞产生;在各种细胞株的试验中,小鼠前脂肪细胞株 HIB-1B 高产 iNampt (intracellular Nampt)和eNampt,将为未来研究 Nampt 的产生及功能提供一个高效稳定的细胞培养系统^[6]。

4.2 疾病相关变化

目前研究组织表达及血浆浓度与某些疾病相关的文章较多,而研究蛋白功能、信号转导途径等相关机制的文章相对较少。

在疾病相关方面,许多文献表明 PBEF/Nampt/Visfatin血浆浓度及组织mRNA表达量的变化与多种代谢性和炎症性疾病相关。肥胖、2型糖尿病、胰岛素抵抗、色素性结石、胃肠道癌症、慢性炎症、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等使血 PBEF/Nampt/Visfatin 浓度增加^[13,23-25]。肥胖程度与脑脊液 PBEF/Nampt/Visfatin 浓度呈独立负相关^[26]。缺氧与 PBEF/Nampt/Visfatin mRNA 表达量成正相关^[27]。Pagano 等^[28]研究结果显示人类肥胖患者血 PBEF/Visfatin/Nampt 含量下降,而腹脂mRNA表达量与 BMI(body mass index)呈正相关,皮下脂肪 mRNA 表达量与 BMI 呈负相关,两者 mRNA 表达量与 BMI 的关系完全相反;应用游离脂肪酸诱导急性胰岛素抵抗后,血浆和皮下脂肪 PBEF/Visfatin/Nampt mRNA 表达量无变化,即便在代谢紊乱与血脂升高的情况下亦未发现两者的相关性。而 Palin 等^[29]的数据表明猪 PBEF/Visfatin/Nampt 基因和蛋白表达量与皮下、腹部、全身总脂肪量都呈负相关,而且两者表达水平与快速血糖和胰岛素分泌量无关,循环 PBEF/Visfatin/Nampt 与猪体尺和代谢相关参数均无显著相关。

在影响因子和表达调节方面,亦有多种观点。Liu 等^[24]认为 TNF- α 是血 PBEF/Nampt/Visfatin 浓度

的独立影响因子。Haider 等^[30]报道 PBEF/Nampt/Visfatin 的产生量由葡萄糖和胰岛素调节;高血糖引起循环 PBEF/Nampt/Visfatin 浓度增加,而葡萄糖引起 PBEF/Nampt/Visfatin 释放的信号转导途径为 PI3-kinase/AKT 通道。Hallschmid 等^[26]的数据表明肥胖患者的 PBEF/Nampt/Visfatin 蛋白转运通过血-脑屏障的功能受损,中枢神经 PBEF/Nampt/Visfatin 的减少或者抵抗与肥胖病理机制相关。Manco 等^[31]陈述肥胖患者脂肪组织 PBEF/Nampt/Visfatin mRNA 的表达上调是由于缺氧引起缺氧诱导因子激活而产生的;缺氧情况下表达由缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)调节。Ramsey 等^[32]最新报道 PBEF/Nampt/Visfatin 由生物钟反馈调节。PBEF/Visfatin/Nampt 血浆浓度及 mRNA 表达相关因素见表 1。

5 小结与展望

总的看来,PBEF/Nampt/Visfatin至少有三个重要功能:1)具有类胰岛素作用的脂肪因子;2)NAD⁺合成限速酶;3)炎症和免疫过程的调节因子。虽然 PBEF/Nampt/Visfatin 的晶体结构进一步支持了它催化酶的性质,但是其作用仍有诸多疑问^[32],包括 PBEF/Nampt/Visfatin 是否结合并激活 IR;没有足够的数据和结果清楚地描述它作为前炎症因子和免疫相关作用的信号转导途径;它是怎样进入循环的?是否为与胰岛素一样经典的肽类激素作用途径?另外,已发现多种细胞能分泌 PBEF/Nampt/Visfatin,如白色、棕色脂肪细胞、各种肌细胞、内皮细胞、肝细胞等等,但是有一种看法认为出现这种广泛细胞分泌的现象是细胞死亡所造成的假象,实际上它是在细胞核和细胞质中存在的^[43]。因此,对于 PBEF/Nampt/Visfatin 分泌产生的部位,进入循环的途径,以及其产生作用的信号转导途径还需要进一步深入的研究。

即使 PBEF/Nampt/Visfatin 的“类胰岛素”作用仍有争议,但是对 2 型糖尿病的治疗而言,它的发现依然具有划时代意义。已有的大部分研究支持 PBEF/Nampt/Visfatin 具有部分降低血糖的作用,虽然各研究者对其降低血糖机制及路径的观点尚不统一。未来在该方向的研究仍将是重点,其潜在的药物开发前景是目前数以千万计糖尿病患者的新希望。

临床应用方面,一些证据表明 PBEF/Nampt/Visfatin 与代谢综合征密切相关,部分学者提出使用该因子作为诊断代谢综合征及心血管疾病的主要诊断指标之一,以提高早期诊断^[34],但是,由于大部分临床试

表1 血浆PBEF/Nampt/Visfatin浓度和mRNA表达水平的相关因素
Table 1 the related factors of PBEF/Nampt/Visfatin plasma concentration and mRNA level

第一作者 The first author	mRNA 表达 mRNA expression		血清浓度 Serum concentration		
	腹部脂肪 VAT	皮下脂肪 SAT	妊娠 Pregnancy	年龄相关 Age-dependent	其他 Others
Fukuhara ^[5]	+	+			
Berndt ^[33]	+	-	±	±	T2DM+
Varma ^[34]				±	
Dogru ^[35]			±	±	T2DM+
Pagano ^[24]	+	-	±	-(Obesity)	-(Obesity)
Hamarste ^[36]					T2DM+
Chen ^[37]		±	+	±	T2DM+
Haider ^[38]			±	±	-(Obesity)
Tan ^[39]	+	+			PCOS+
Telejko B ^[40]			±	±	GDM+
Erdem G ^[41]					T2DM+
Panidis D ^[42]					PCOS+
Manco ^[31]					20% decent of BMI-
Bae ^[26]					Hypoxia+
Alexander R ^[7]					Enteritis+

VAT(visceral fat tissue): 腹脂; SAT(subcutaneous fat tissue): 皮下脂肪; T2DM(type 2 diabetes mellitus): 2型糖尿病; GDM(gestational diabetes mellitus): 妊娠期糖尿病; BMI(body mass index): 体重指数。PCOS(polycystic ovary syndrome): 多囊卵巢综合征。+: 正相关(positive correlation); -: 负相关(negative correlation); ±: 无相关(absence of correlation); Hypoxia: 缺氧; Enteritis: 肠炎。

验中, 正常对照组的缺失以及样本量的有限性, 使得该因子的临床应用价值仍受到质疑。未来大样本、多中心的临床试验研究将为该因子的临床应用提供更确凿的证据, 为疾病的早期诊断和治疗提供新指标。

总之, 对于代谢性疾病包括肥胖、糖尿病、心血管疾病来说, PBEF/Nampt/Visfatin是一个极具研究价值的方向。

参考文献(References)

- Von Gierke E. Ueber fett metabolism. Der Deutsch Ges Path 1906; 10: 182-5.
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol 2000; 68(6): 437-46.
- 徐美华, 元 勇, 李建军, 董砚虎. 第41届欧洲糖尿病学会年会专题报道. 国际内分泌代谢杂志 2006; 26(B04): 75-6.
- Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 1994; 14(2): 1431-7.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 307(5708): 426-30.
- Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. Cell Metab 2007; 6(11): 363-75.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol 2007; 178(3): 1748-58.
- Arner P. Visfatin--a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(1): 28-30.
- Sethi JK. Is PBEF/Visfatin/Nampt an authentic adipokine relevant to the metabolic syndrome? Curr Hypertens Rep 2007; 9(1): 33-8.
- Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J Clin Invest 2004; 113(9): 1318-27.
- Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. Nat Struct Mol Biol 2006; 13(7): 661-2.
- Kim MK, Lee JH, Kim H, Park SJ, Kim SH, Kang GB, et al. Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. J Mol Biol 2006; 362(1): 66-77.
- Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. Calcif Tissue Int 2007; 80(3): 201-10.
- Sun Q, Li L, Li RZ, Yang ML, Liu H, Michael J, et al. Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats. Ann Med 2009; 41(4): 311-20.

- 15 Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005; 307(5708): 366-7.
- 16 Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD⁺ metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci* 2007; 32(1): 12-9.
- 17 RMagni G, Amici A, Emanuelli M, Raffaelli N, Ruggieri S. Enzymology of NAD⁺ synthesis. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1999; 73: 135-82.
- 18 Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis Pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* 2004; 279(49): 50754-63.
- 19 Tanaka T, Nabeshima Y. Namp/PBEF/Visfatin: a new player in β cell physiology and in metabolic diseases? *Cell Metabolism* 2007; 6(11): 341-3.
- 20 Pajvani UB, Trujillo ME, Combs TP, Iyengar P, Jelicks L, Roth KA, *et al.* Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipoatrophy. *Nat Med* 2005; 11(7): 797-803.
- 21 Skokowa J, Lan D, Thakur BK, Wang F, Gupta K, Cario G, *et al.* NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD⁺-sirtuin-1-dependent pathway. *Nat Med* 2009; 15(2): 151-8.
- 22 Guarente L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444(7121): 868-74.
- 23 Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Gotoda T, Katai H, *et al.* Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44(7): 685-90.
- 24 Liu X, Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2009; 25(4): 373-8.
- 25 Trakada G, Steiropoulos P, Nena E, Gkioka T, Kouliatsis G, Pataka A, *et al.* Plasma visfatin levels in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2009; 13(4): 349-55.
- 26 Hallschmid M, Randeve H, Tan BK, Kem W, lehnert H. Relationship between cerebrospinal fluid visfatin (PBEF/Nampt) levels and adiposity in humans. *Diabetes* 2009; 58(3): 637-40.
- 27 Bae SK, Kim SR, Kim JG, Kim JY, Koo TH, Jang HO, *et al.* Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. *FEBS Lett* 2006; 580(17): 4105-13.
- 28 Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, *et al.* Reduced plasma visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3165-70.
- 29 Palin MF, Labrecque B, Beaudry D, Mayhue M, Bordignon V, Murphy BD. Visfatin expression is not associated with adipose tissue abundance in the porcine model. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 35(1): 58-73.
- 30 Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49(8): 1909-14.
- 31 Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera More ME, Nanni G, *et al.* Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 483-90.
- 32 Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, *et al.* Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science* 2009; 324(5927): 651-4.
- 33 Berndt J, Kl?ting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Stumvoll M, *et al.* Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54(10): 2911-6.
- 34 Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, *et al.* Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 666-72.
- 35 Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, *et al.* Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 24-9.
- 36 Hamarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter V, Gog S, Jansson PA, Laakso M, *et al.* Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 1181-4.
- 37 Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, *et al.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 295-9.
- 38 Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Muller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4702-4.
- 39 Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 5022-8.
- 40 Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Gorska M, Kretowski A, *et al.* Visfatin in gestational diabetes serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84(1): 68-75.
- 41 Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, *et al.* The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(9): 214-8.
- 42 Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, katsikis I, Delkos D, Piouka A, *et al.* Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Intern Med* 2008; 19(1): 406-12.
- 43 Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, *et al.* Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 2002; 32(11): 3225-34.

PBEF/Visfatin/Nampt -Adipikines, Enzyme or Proinflammatory?

Hong-Yan Zhang^{1,2}, Li-Zhi Lu², Xiao-Ling Liu^{1*}

¹Department of Ophthalmology and Optometry, School of Wenzhou Medical Collage, Wenzhou 325000, China;

²Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China)

Abstract Adipokines are bioactive peptides, secreted by adipose tissue, which are considered to be important factors of metabolism. PBEF/Visfatin/Nampt has been proposed to be a novel adipokine with insulin mimetic effect in 2005. Although the precise mechanisms underlying the beneficial effects on insulin sensitivity remain unknown, understanding this new exciting world of adipocytokines will be of importance in the development of novel therapeutic approaches for obesity-related disorders.

Key words PBEF/Visfatin/Nampt; Adipokines; type 2 diabetes; NAD system

Received: August 2, 2010 Accepted: October 12, 2010

This work was supported by the Department of Science (No.2008DFA31060) and Technology International Cooperation project and the Special Fund of Modern Agriculture Industry construction system (nycytx-45-02)

*Corresponding author. Tel: 86-577-88058866, E-mail: lx1@mail.eye.ac.cn.

致中国细胞生物学学会新会员的信

尊敬的中国细胞生物学学会新会员:

您好! 祝贺您成为中国细胞生物学学会的会员!

中国细胞生物学学会(Chinese Society for Cell Biology, 简称 CSCB; 网址: <http://www.cscb.org.cn>)是中国共产党领导下的我国细胞生物学工作者的学术性群众团体, 成立于1980年。30年来, 本会遵守国家法律、法规, 提倡辩证唯物主义, 坚持实事求是的科学态度, 贯彻“百家争鸣”的方针, 在中国细胞生物学界倡导发扬了学术民主, 活跃学术气氛, 推动了全国细胞生物学学会领域各专业的学术交流与合作, 促进了细胞生物学的教学和普及。

为了祝贺您加入中国细胞生物学学会, 我们赠予您《中国细胞生物学学报》一本(2011年第33卷第1期)以及学会会员手册一份。请在收到会员证后, 尽快缴纳会费。正式会员缴纳100元(20元/年, 现收取2011~2015年会费), 学生会员缴纳20元(10元/年, 现收取2011~2012年会费)。

您可以通过以下方式缴纳:

邮局汇款: 上海市岳阳路320号, 200031, 中国细胞生物学学会收;

银行转账: 户名: 中国细胞生物学学会

账号: 03392400040009251

开户行: 农行上海徐汇区枫林支行

今后您可以凭借会员证参加学会组织的各种活动, 并享受注册费会员价; 同时, 会员证将作为您参加活动的胸卡使用; 您也可以凭借会员号在订购学会刊物时享受折扣。因此, 请您保管好您的会员证, 如果遗失或者单位变更等, 请及时与学会秘书处联系。

我们衷心地祝愿您身体健康、万事如意! 希望您今后仍能一如既往地支持学会的工作! 此致
敬礼!

中国细胞生物学学会