

脂肪因子 visfatin 的调节与功能多样性*

油红捷 闫韶飞 丁 卫**

(首都医科大学生物化学与分子生物学系, 北京 100069)

摘要 内脏脂肪素(visfatin)是一种由内脏脂肪细胞分泌的分子质量为 52 ku 的蛋白质细胞因子。基因序列分析显示其 cDNA 编码序列与前 B 细胞集落增强因子(PBEF)同源且在进化中高度保守。Visfatin 被发现具有多种迥然不同的生物活性: 通过与胰岛素受体相互作用, 在不同的情况下 visfatin 可表现出类胰岛素或抗胰岛素样作用; 在细胞质中, visfatin 具有烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)活性, 能够催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的生物合成; 作为分泌型的细胞因子, visfatin 还可以诱导多种炎性因子的表达, 如 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 β 和 IL-6。Visfatin 与一些代谢疾病和急、慢性炎症性疾病的关系日益受到重视, 如糖尿病、肥胖、急性肺损伤、类风湿性关节炎、败血症、心肌梗塞和炎症肠病等。最近, 对 visfatin 的启动子区及其单核苷酸多态性(SNP)的研究, 进一步深化了人们对其在疾病发病机制中作用的认识。重点讨论 visfatin 的结构、功能多态性以及它与多种疾病的关系。

关键词 内脏脂肪素, 启动子, 单核苷酸多态性, 沉默信息调节因子

学科分类号 Q7

内脏脂肪素(visfatin)是 2005 年由 Fukuhara 等在内脏脂肪组织中发现并命名。作为一种新型的脂肪细胞因子, 通过结合胰岛素受体(IR)激活靶细胞, 可以发挥包括促进葡萄糖的摄取及甘油三酯的合成等胰岛素样作用。

Visfatin 在细胞质中发挥其部分主要功能。细菌的 NadV 基因与 visfatin 有较高的同源性, 而且在从细菌到哺乳动物的进化中高度保守, 其编码产物的 NAD 磷酸核糖转移酶活性能够使细菌在缺乏外源性 NAD 的环境中生长。Rongvaux 等^[1]首先报道了鼠类来源的 visfatin 具有烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)活性, 可以催化烟酰胺转变成 NAD 生物合成反应中限速步骤的作用物烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)。

新近研究证明 visfatin 与 1994 年 Samal 等从骨髓基质活化的淋巴细胞中发现的 PBEF 是同一蛋白质分子。该细胞因子主要在外周血淋巴细胞、肝脏和肺中高表达。作为内源性炎性因子家族的一个新成员, visfatin 与免疫细胞的信号转导、凋亡、物质代谢、凝血、炎症抑制、获得性免疫激活和组织修复等生理过程关系密切。

由于 visfatin 的功能多样性和表达调控与多种

急、慢性炎症疾患和代谢性疾病的密切关系, 日益受到研究者的重视, 尤其是对 visfatin 启动子序列及其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的分析逐渐成为当前相关研究的热点。

1 Visfatin 的结构

人类的 visfatin 基因位于 7q22, 全长 34.7 kb, 包含 11 个外显子和 10 个内含子。其第 1 外显子编码 5' 非翻译区(untranslated region, UTR)和信号肽区, 外显子 11 编码 visfatin 的羧基端和 3'UTR。转录后的 visfatin 基因经过不同的剪接过程产生 3 种 mRNA 产物, 长度分别为 2.0、2.4 和 4.0 kb, 其中以 2.4 kb 的转录产物占主导, 其编码区含单一的开放阅读框, 翻译产生一个 52 ku 的蛋白质。

最近揭示的小鼠和大鼠 visfatin 的晶体结构表明, 具有功能活性的 visfatin 为同源二聚体(图 1), 每个单体分别提供一个活性位点以催化烟酰胺与磷酸核糖焦磷酸生成烟酰胺单核苷酸(NMN)。虽然

* 北京市人才强教(BAHED2007)和国家自然科学基金资助项目(30771062)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-83911472, E-mail: weiding@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2008-06-02, 接受日期: 2008-08-05

visfatin 与其他磷酸核糖转移酶间缺乏同源序列,但在三级结构上与嗜酸菌的 NAPRTase (nicotinamide phosphoribosyl transferase)二聚体结构颇为相似,因而被认为属于 II 型磷酸核糖转移酶.通过对大鼠 13 种不同器官的 visfatin 二聚体活化位点进行比较,发现其与烟酰胺环(作用物)和 NMN(产物)相结合的氨基酸残基高度保守.此外,visfatin 二聚体可以通过水解 ATP 与自身磷酸化提高 Nampt 的活性.

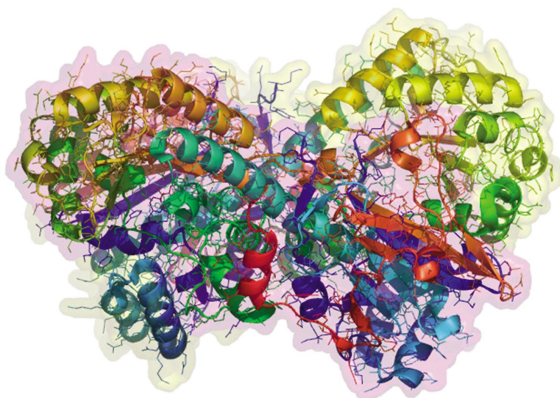


Fig. 1 3D structure of a functional visfatin dimer

图 1 活性 visfatin 同源二聚体的晶体结构

每个单体由 491 个氨基酸残基组成,由红到蓝颜色渐变依次代表从 N 端到 C 端的氨基酸残基.结构来自 RCSB 分子结构数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/structure.html>),记录提取号为 2E5D.该三维图像用 Pymol Ver 0.97 软件制作.

Visfatin 基因 5' 相邻区位于转录起始点上游 3.2 kb 的序列中有两个特殊的启动子区(图 2).这在一定程度上提示了 visfatin 在不同组织中的表达可能有所不同.近端启动子区的大小为 1.4 kb,富含 GC,包含 12 个 SP1 结合位点以及多个 AP2 和 LF1 的结合位点;远端启动子区大小为 1.6 kb,富含 AT,含有若干个 CAAT 盒和多个 TATA 序列,以及 CCAAT/NF1、NF- κ B、NF-IL6、GR 和 AP1 结合位点. NF1 和 AP2 的结合位点主要分布在近端启动子区,而 AP1 位点则均匀分布于远端启动

子区.两个启动子区都富含多种激素和化学应答调控元件,如 GR、促肾上腺皮质激素释放因子、CREB 和 NFs(如 NF-IL6)的结合位点. NF- κ B 的结合位点除一个位于内含子 3 外,仅见于远端启动子区.这种模式可以解释 visfatin 的近端启动子区对磷酸化和激素调节更为敏感.后续的研究又发现一些其他转录因子的结合位点,如分别位于近端和远端启动子区的两个 STAT 结合位点以及近端启动子区的两个功能性的 HREs^[2].

NF1、AP1、AP2、NF- κ B 和 STAT 等转录因子可调节许多细胞因子的表达^[3,4].其结合位点在 visfatin 启动子区的存在提示了 visfatin 可能在先天和获得性免疫中具有重要作用. NF- κ B 对机械刺激敏感,visfatin 在扩张的胎膜和机械通气的肺内皮组织中的表达上调与其启动子的 NF- κ B 保守序列相关.同样,STAT3 是受 IL-6 调节最主要的转录因子,而 visfatin 启动子区相应的结合位点可以解释 IL-6 能够诱导人关节滑液成纤维细胞表达 visfatin 的现象.

Visfatin 基因在遗传上具有较为复杂的多态性. Ye 等^[5]在 visfatin 的启动子区发现了 2 个 SNP 位点: T-1001G 和 C-1543T,前者位于近端启动子区内而后者位于远端启动子区.携带 C-1543T SNP 个体的 visfatin 转录产物减少.随后的研究证明, C-1543T SNP 可降低患急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的风险,而 T-1001G SNP 则增加 ARDS 患者和重症监护病人的死亡风险^[6].在日本一个人群调查中发现 C-1535T SNP 与血清甘油三酯的水平降低相关. C-948A SNP 在一定程度上可以增加急性期蛋白质表达水平以及 II 型糖尿病的罹患风险^[7]. C-948G SNP 可见于舒张压升高的肥胖患儿.目前对于我国人群的 visfatin 基因和启动子的 SNP 分析,及其与相关疾病的联系,尚未见系统的研究报道.

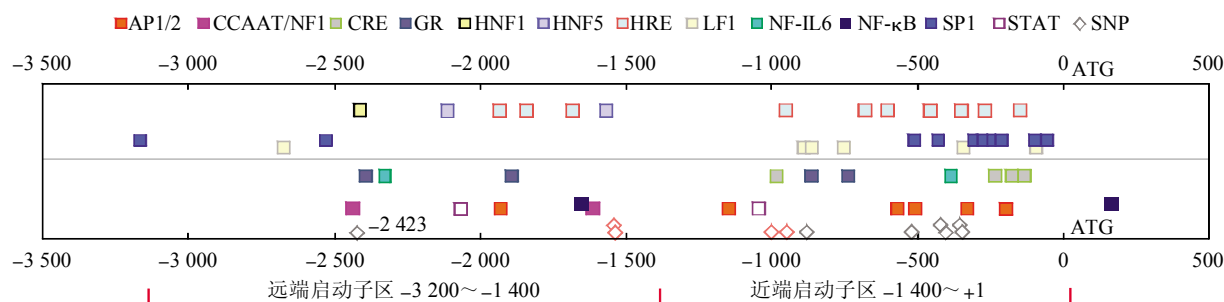


Fig. 2 Distributions of the regulatory elements and single nucleotide polymorphism (SNP) sites within the visfatin promoter region

图 2 Visfatin 基因启动子区的调控元件与单核苷酸多态性(SNP)位点的分布

2 Visfatin 的生理功能

visfatin 的生物学功能多样性因其在组织中的分布与结合的因子不同而不同, 主要表现为如下几个方面.

2.1 Visfatin 的胰岛素样作用

胰岛素是维持血糖水平稳定最重要的一种激素. 胰岛素首先通过与胰岛素受体(IR)的 α 亚基结合改变其构象, 进一步引起 β 跨膜亚基中酪氨酸残基的自身磷酸化, 从而导致受体构象的再次改变, 并激活其酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)活性. 激活的 IR 可以通过一系列的胞内反应作用物完成信号传导. 最常见的 IR 作用物是一种锚蛋白, 可以结合并激活 PI-3K 以介导磷脂酰肌醇等第二信使的合成, 进一步激活磷脂酰肌醇依赖性激酶 -1 和 Akt/ 蛋白激酶 B, 促进葡萄糖转运复合体从胞质囊泡向细胞表面移动, 从而增加葡萄糖的转运. 同时, IR 级联反应的下游可以是 Src 同源性胶原蛋白的不同亚型, 被酪氨酸蛋白激酶修饰后, 进一步激活 MAPK 家族成员, 促进细胞生长和蛋白质的合成.

Fukuhara 等在对两位女性志愿者内脏与皮下脂肪细胞基因的差异性表达对比后, 发现并命名的

visfatin(内脏脂肪素), 其氨基酸序列和 PBEF 相同. 该报道还发现 visfatin 可以结合并激活 IR. 体外重组的 visfatin 可以在不依赖胰岛素的情况下, 降低血糖水平, 发挥多种胰岛素样作用. 不同的重组 visfatin 与 IR 的相互作用结果不尽一致, 但 visfatin 的胰岛素样作用仍然引发了 visfatin 与代谢性疾病相关性研究的大量报道.

Visfatin 是否与 IR 直接结合目前仍然存有争议, 提示 visfatin 的细胞外作用可能不属于经典的受体 - 配体相互作用, 而是通过细胞外的 Nampt 活性起作用. 支持这一假设的近期研究表明, 细胞外的 visfatin 依然具有 Nampt 活性, 单一性缺乏或特异性抑制其 Nampt 活性, 可以影响 NAD 的生物合成, 进而减少胰岛细胞的胰岛素分泌.

2.2 Visfatin 的 Nampt 活性

NAD 作为重要的辅助因子参与细胞内许多基本过程: 在氧化还原反应中传递电子, 并且作为作用物参与合成其他重要的生物分子. 细胞内 NAD 循环是一个动态过程, 正常的细胞内 NAD 浓度约 500 $\mu\text{mol/L}$, NAD 的半寿期只有 1~2 h. 哺乳动物体内存在 NAD 的从头合成和补救合成两条基本途径(图 3). Nampt 是烟酰胺 NAD 补救途径的关键酶之一.

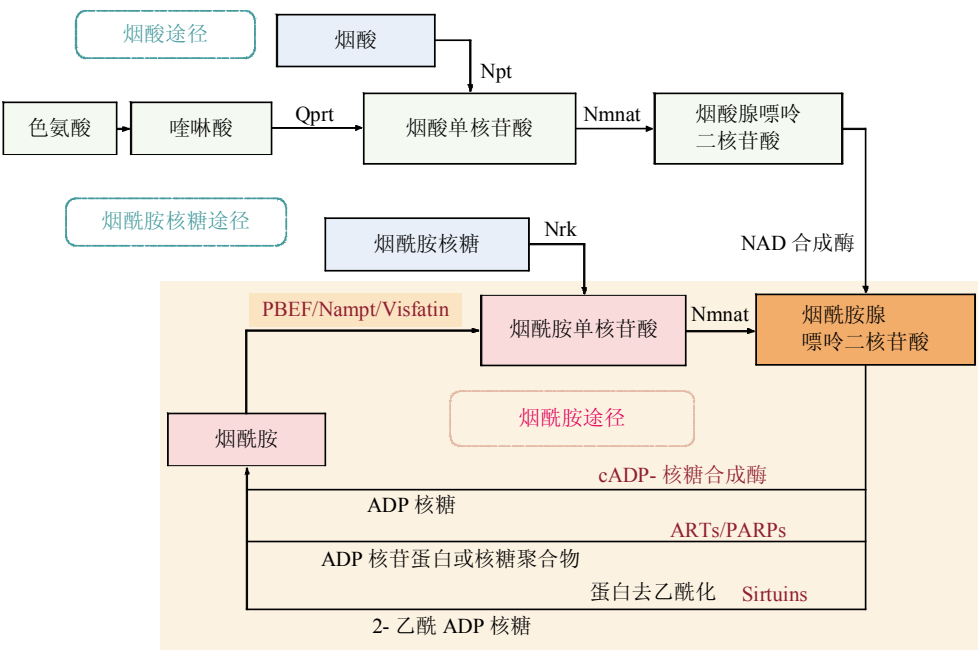


Fig. 3 The pathways that are responsible for NAD biosynthesis inside cells

图 3 NAD 的细胞内代谢途径

从头合成途径以色氨酸为原料; 补救途径包括 3 条: 烟酰胺途径、烟酸途径和烟酰胺核糖途径, 其中 visfatin 在烟酰胺途径中的作用最为重要.

NAD 在细胞内信号调节中的作用因相关的研究进展日益受到重视. NAD 是Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)又称沉默信息调节因子(silence information regulators, SIRT3)的必需辅助因子, 而 SIRT 与基因表达、细胞周期调控、凋亡、代谢和衰老等细胞活动关系密切. SIRT 家族成员可通过对靶蛋白赖氨酸残基的去乙酰化产生多种效应, 如 NF- κ B 亚基 RelA/p65 的 310 位赖氨酸残基去乙酰化能够抑制 NF- κ B 与多种先天免疫相关性基因调控序列结合, 从而抑制它们的表达^[8]. 哺乳动物中 SIRT 家族有 7 个成员(SIRT1~7), 具有不同的亚细胞定位. SIRT1 是重要的核蛋白, SIRT2 分布在细胞质, SIRT3 是线粒体蛋白^[9]. SIRT1 能够在细胞质和细胞核中穿梭, 其亚细胞定位成为调节 SIRT 活性的重要机制. SIRT1 通过保守的 LXXLL 基序与转录因子 FoxO1 (胰岛素/胰岛素生长因子的负相调节蛋白)相互作用, 使后者去乙酰化, 抑制 FoxO1 介导的基因调控, 促进糖异生作用和增加血糖水平^[10]. SIRT1 还能调节其他转录因子的活性, 包括过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ (peroxisome proliferators activate receptor γ , PPAR γ)、PPAR γ 辅助活化因子 1 α 和 p300/CREB 结合蛋白^[11].

van der Veer 等^[12]利用微阵列分析方法发现血管平滑肌(smooth muscle cells, SMCs)以形态学特征的维持、减少凋亡和增加收缩性蛋白为特征的成熟过程中 visfatin 的表达上调. 随后的工作证明 visfatin 能增加 SIRT1 的表达和活性. visfatin 通过激活 SIRT1 和抑制 p53 的积聚延长人类 SMCs 的寿命^[13], 过表达 visfatin 能加速 P53 的降解, 表明 visfatin 通过 P53 的失活和 SIRT1 介导的去乙酰化延迟细胞衰老, 而利用过表达对 SIRT1 进行显性灭活(dominant negative)可以阻滞 visfatin 在转染细胞中的延迟衰老作用. 敲除 visfatin 可抑制 SMCs 的分化成熟并增加其凋亡, 但转染 visfatin 进行替代补充后可以得到逆转. 过表达 visfatin 能够增加细胞内 NAD 水平和 HDAC 活性, SIRT3 也具有单 ADP 核糖基转移酶活性, 从而使 HMG-B1(高迁移率族蛋白 B1)等核蛋白被 ADP 核糖基化修饰.

作为烟酰胺核糖途径中的关键酶之一, PARP-1(poly ADP-ribose polymerase)属于高保守性 DNA 修复酶家族, 该家族有 18 个成员, 催化 ADP 核糖基化的聚合反应形成长侧链, 或催化谷氨酸和天冬氨酸残基的 ADP 糖基化反应. PARP-1

在细胞核中含量丰富, 为 DNA 碱基对数目的千分之一. DNA 链损伤时 PARP 的活性明显升高, 导致细胞内 NAD 耗竭和 SIRT1 活性的降低^[14]. PARP 的过度激活将引发 DNA 广泛损伤后的细胞凋亡或坏死, 而通过向培养基中添加 NAD 来补充其细胞内的含量能够抑制 PARP 诱导的体外细胞死亡.

2.3 Visfatin 的细胞外作用——促炎细胞因子

作为一种类细胞因子, visfatin 与 IL-7、SCF 协同作用, 在体外能够促进前 B 细胞集落的形成. visfatin 在淋巴细胞中的表达可以被凝集素和放线菌酮双重诱导. 在活化的 B 淋巴细胞或 B 细胞淋巴瘤中增加 TNF 家族中的 TALL-1 水平可以诱导 visfatin 的表达, 前 B 细胞本身在受到 IFN- γ 刺激时也能表达 visfatin.

随后的研究表明, 先天性免疫系统中的许多细胞在受到炎性刺激时, visfatin 的表达普遍增加, 尤其是中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞以及上皮和内皮细胞(表 1). Nowell 等^[15]发现人滑液成纤维细胞中, IL-6 通过一条依赖 STAT3 的信号旁路可以明显上调 visfatin. 当 IL-6 基因缺失时, visfatin 在实验性关节炎中表达未见升高. 但也有 IL-6 抑制 visfatin 转录的报道^[16].

Table 1 Inflammatory factors were able to induce the expression of visfatin in various cell types

表 1 炎性因子能够诱导 visfatin 在不同细胞类型的表达

刺激物	细胞类型
TALL-1	B 淋巴细胞
IFN- γ	前 B 细胞
TNF α	单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、羊膜上皮细胞、肺微血管上皮细胞
IL-1 β	中性粒细胞、羊膜上皮细胞、肺微血管上皮细胞
IL-6	羊膜上皮细胞、滑液成纤维细胞
IL-8	中性粒细胞
内毒素 /LPS	中性粒细胞、羊膜上皮细胞、肺微血管上皮细胞

在前脂肪细胞 3T3-L1 中, 地塞米松可以促进 visfatin 的转录, 而 TNF α 、生长素和 β -肾上腺素的作用相反. 当 3T3-L1 分化成熟为脂肪细胞时, visfatin 的转录对激素的敏感性随之发生改变^[17]. 另一些报道表明, 在培养的人内脏脂肪细胞中, TNF α 可以增加 visfatin 的表达^[18], visfatin 介导的信号通路与 PI-3K、MAPK 通路相互联系, 通过应用信号传导级联反应中的特定抑制物已获得相关的实验证据^[19].

研究人员认为, 促进正常的分娩过程需要一个细胞因子组成的网络发挥作用, 而 visfatin 是这一网络中的重要一环, 参与了人胎膜组织中 visfatin 的促炎症特性^[20, 21]. 在妊娠晚期, 子宫迅速增大, 强烈的机械牵张作用促使人胎膜上皮细胞表达 visfatin, visfatin 的表达在预产期要高于孕期, 在胎膜受到严重感染时 visfatin 的表达明显增高. 在体外, 羊膜上皮细胞中 visfatin 的表达受炎性刺激物的诱导: 外源性的是 LPS, 内源性的包括 TNF α 、IL-1 β 和 IL-6. 重组 visfatin 可以增加 IL-6 与 IL-8 在羊膜上皮细胞中的表达^[20]. visfatin 还能诱导外周血单核细胞, 尤其是 CD14⁺ 亚群中 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、IL-10 和 TNF α 的表达, 以及增加辅助刺激分子在细胞表面的表达, 如 CD54、CD40 和 CD80 等.

3 Visfatin 与疾病的关系

越来越多的数据表明 visfatin 的表达增高与各种急、慢性炎症性疾病关系密切. visfatin 除了可以在代谢综合征和羊膜炎中发挥作用, 其表达还与动脉粥样硬化、许多风湿类疾病和一些重症疾病有关.

3.1 Visfatin 与糖尿病和肥胖

研究表明, 不论是糖尿病患者还是正常人, 血液循环中的 visfatin 浓度均受到血糖水平的调节. 健康人体的血糖浓度增加时, 血浆 visfatin 浓度也随之增高, 但如果同时注射胰岛素或者生长抑素, visfatin 水平的升高则受到抑制. 此外, 内脏脂肪细胞分泌的 visfatin 也受血糖浓度的调节. I 型、II 型糖尿病与妊娠期糖尿病患者的 visfatin 水平是总体呈增加趋势, 也有报道表明糖尿病患者的 visfatin 水平未见增高, 甚至有可能是降低的^[22]. Berndt 等^[23]在对肥胖群体的研究中发现, visfatin 水平与胰岛素或血糖水平无关, 不会因静脉输注葡萄糖而发生改变. 这些实验结果的差异可能源于 visfatin 或 PBEF 的测定方法有所不同.

在一些慢性炎症性疾病中, 如风湿性关节炎、炎症肠病和银屑病等, 可见 visfatin 的表达增高. 肥胖作为一种代谢综合征, 在某种程度上也可以看成是一种炎症相关的疾病, 而关于血循环中 visfatin 的水平与肥胖的关系, 目前的报道仍存在争议. Haider 等^[24]对 83 名 16 岁以下单纯性肥胖儿童进行的调查发现, 与正常体重的儿童相比, 肥胖组儿童血浆 visfatin 浓度有明显的升高; 与之相反,

Pagano 等^[25]对 39 名成人肥胖症患者和 30 名正常体重者进行了研究, 发现肥胖症患者的血浆 visfatin 浓度反而明显下降. visfatin 与肥胖发生的关系如何? 它在调节脂肪代谢时是否发挥作用以及怎样发挥作用, 还需要进一步的实验研究加以阐明.

3.2 Visfatin 在败血症中的作用

败血症是由于感染时先天免疫系统反应失调引起的一种危及生命的疾病, 其在全球死亡率中占有很大比例, 以南美洲为例, 每年有多达 20 万人死于败血症. 先天和获得性免疫系统的多种异常表现在败血症患者中明显增多. 其中较为明显的是中性粒细胞增多症, 伴随着各个系统中性粒细胞的激活, 这些都在败血症所致器官损伤中起作用^[26].

中性粒细胞是一种程序性死亡细胞, 在正常机体内的寿命约为 6~8 h. 从败血症患者循环血中采集的中性粒细胞其凋亡过程被显著抑制, 并且与呼吸爆发的能力增强有关. visfatin 基因的转录在败血症患者中性粒细胞中普遍增高, 用反义寡核苷酸抑制 visfatin 的转录, 可明显恢复其细胞凋亡的能力. 对从健康志愿者身上获得的静止期的中性粒细胞进行培养, 发现细胞的凋亡抑制程度与重组 visfatin 的转染呈现剂量依赖性. LPS 引起的 visfatin 转录延迟在作用 10 h 后达到最大水平, 而反义 visfatin 的拮抗作用, 则会造成 LPS 诱导的炎症细胞因子在多种宿主中的下调^[27]. visfatin 诱导凋亡抑制的机制尚不清楚. visfatin 在细胞外发挥的抗凋亡作用, 不仅表现在外源性 visfatin 可以抑制凋亡, 而且在以 LPS 处理过的培养基进行中性粒细胞培养时, 处理后的细胞也具有抗凋亡的活性, 这种活性在加入 visfatin 的反义寡核苷酸后消失. 有趣的是, 外源性 visfatin 本身是不足以抑制凋亡的, 当内源性 visfatin 的翻译被抑制后, 重组 visfatin 则不能导致延迟凋亡.

3.3 Visfatin 在急性肺损伤中的作用

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种常见的急性炎症反应过程, 其对患者的肺脏造成严重损伤, 病人必须接受重症监护与治疗. Ye 等发现, visfatin 与 ALI 有关, 其转录水平在重症 ALI 患者和肺损伤的犬类模型上显著升高, ALI 患者肺泡灌洗液和血清中 visfatin 的含量明显增高^[28]. 通过对狗肺损伤模型的组织做免疫印迹实验, 证明 visfatin 的表达局限于血管内皮细胞、浸润的中性粒细胞和 II 型肺泡内皮细胞. 体外实验证实了 visfatin 的表达受 LPS、TNF α 、IL-1 β 和机械张力

的诱导. 此外, 肺动脉内皮细胞中 visfatin 的表达可以诱导凝血酶作用下的血管通透性增加, 这说明 ALI 早期血管通透性的增加可能是由 visfatin 的表达引起的.

3.4 Visfatin 与动脉粥样硬化

炎症与急性心肌梗塞和血栓栓塞性中风的关系非常密切. visfatin 的细胞因子样活性可以部分解释不稳定性动脉粥样硬化的发病机理. Dahl 等^[29]发现, 患有中风的病人, visfatin 的表达在颈动脉斑块中是增加的, 而急性心肌梗塞的病人斑痕破裂处也发现 visfatin 的表达上调. 进一步研究表明, TNF α 和氧化型 LDL 可以诱导 visfatin 在细胞中的表达; 重组 visfatin 可以提高单核细胞基质中金属蛋白酶 -9(MMP-9)的活性, 这意味着在动脉粥样硬化形成过程中以及粥样斑块的去稳定化过程中, visfatin 发挥着重要作用.

4 结束语

作为先天性免疫系统中发挥整体表达调控作用的宿主源蛋白质之一, visfatin(或称 PBEF)是与众不同的新成员, 其在进化中高度保守且具有独特的结构, 生理功能则更加广泛. 对细胞供能而言, visfatin 还发挥着两种至关重要的作用: NAD 的生物合成以及在胰岛素介导下引起的供能底物的代谢. 对于前者, visfatin 发挥细胞内酶的活性, 而后者则作为一种分泌型细胞因子. 通过这些作用的综合, visfatin 潜在性地影响了细胞的生长和其程序性死亡. 在细胞生长的不同阶段, visfatin 基因在细胞内的分布是不一样的. 当细胞处于非增殖状态时, visfatin 主要出现在胞核内, 处于增殖状态时主要分布在胞浆, 说明 visfatin 在细胞周期调控中发挥不同的作用.

visfatin 的生物学活性具有复杂的多样性, 而迄今为止, 一些重要的问题还没有得到解答. 例如: visfatin 的细胞内催化酶与细胞外生长因子样的不同作用是如何进行协调的? 其蛋白质序列中没有分泌型信号肽且缺少明确的半胱天冬酶水解位点, 是否存在特殊的机制介导 visfatin 从细胞中释放? Visfatin 主要由体内活细胞分泌还是在细胞死亡后泄漏? 其与靶细胞发生作用时, 是单纯地与 IR 进行受体与配体间的亲合, 还是以衔接蛋白的形式, 通过调节胰岛素的信号传导, 发挥更为复杂的作用? 越来越多的证据表明, 大多数炎症性疾病过程中 visfatin 的水平发生改变, 能否提示其可作为

一种潜在的临床治疗靶点? Visfatin 在组织细胞内的分布究竟如何, 以及是否影响其作用发挥等等.

应用 RNA 干扰(RNA interference)或基因转移(gene transfer)技术针对特定的靶细胞选择性地抑制或过表达 visfatin 可以为回答上述问题提供重要的线索. 考虑到整体实验动物的在体实验需要, 构建特定的重组病毒载体将成为有效调节 visfatin 表达水平的重要手段. 鉴于 visfatin 潜在的临床应用价值, 当前基因治疗中的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)以其卓越的安全性, 在很大程度上将成为最受青睐的候选者.

参 考 文 献

- 1 Rongvaux A, Shea R J, Mulks M H, *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): 3225~3234
- 2 Bae S K, Kim S R, Kim J G, *et al.* Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. *FEBS Lett*, 2006, **580**(17): 4105~4113
- 3 Macian F, Lopez-Rodriguez C, Rao A. Partners in transcription: NFAT and AP-1. *Oncogene*, 2001, **20**(19): 2476~2489
- 4 Li Q, Verma I M. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**(10): 725~734
- 5 Ye S Q, Simon B A, Maloney J P, *et al.* Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**(4): 361~370
- 6 Bajwa E K, Yu C L, Gong M N, *et al.* Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2007, **35**(5): 1290~1295
- 7 Zhang Y Y, Gottardo L, Thompson R, *et al.* A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity*, 2006, **14**(12): 2119~2126
- 8 Yeung F, Hoberg J E, Ramsey C S, *et al.* Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *Embo J*, 2004, **23**(12): 2369~2380
- 9 Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*, 2007, **404**(1): 1~13
- 10 Nakae J, Cao Y, Daitoku H, *et al.* The LXXLL motif of murine forkhead transcription factor FoxO1 mediates Sirt1-dependent transcriptional activity. *J Clin Invest*, 2006, **116**(9): 2473~2483
- 11 Yang T, Fu M, Pestell R, *et al.* SIRT1 and endocrine signaling. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, **17**(5): 186~191
- 12 van der Veer E, Nong Z, O'Neil C, *et al.* Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. *Circ Res*, 2005, **97**(1): 25~34
- 13 van der Veer E, Ho C, O'Neil C, *et al.* Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem*, 2007, **282**(15): 10841~10845
- 14 Schreiber V, Dantzer F, Ame J C, *et al.* Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, **7**(7):

- 517~528
- 15 Nowell M A, Richards P J, Fielding C A, *et al.* Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**(7): 2084~2095
 - 16 Kralisch S, Klein J, Lossner U, *et al.* Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, **289**(4): E586~590
 - 17 MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**(4): 490~497
 - 18 Hector J, Schwarzloh B, Goehring J, *et al.* TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat. *Horm Metab Res*, 2007, **39**(4): 250~255
 - 19 Moschen A R, Kaser A, Enrich B, *et al.* Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 2007, **178**(3): 1748~1758
 - 20 Ognjanovic S, Bryant-Greenwood G D. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **187**(4): 1051~1058
 - 21 Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto S Y, *et al.* Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol*, 2001, **26**(2): 107~117
 - 22 杨 媚, 杨刚毅, 李 伶, 等. 不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化. *临床内分泌代谢杂志*, 2006, **22**(3): 245~247
 - Yang M, Yang G Y, Li L, *et al.* *Chin J Endocrinol Metab*, 2006, **22**(3): 245~247
 - 23 Berndt J, Kloting N, Kralisch S, *et al.* Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005, **54**(10): 2911~2916
 - 24 Haider D G, Holzer G, Schaller G. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, **43**(4): 548~549
 - 25 Pagano C, Pilon C, Olivieri M, *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): 3165~3170
 - 26 Brown K A, Brain S D, Pearson J D, *et al.* Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*, 2006, **368**(9530): 157~169
 - 27 Jia S H, Li Y, Parodo J, *et al.* Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*, 2004, **113**(9): 1318~1327
 - 28 Paoletti R, Jr Gotto A M, Hajjar D P. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*, 2004, **109**(23 Suppl 1): III 20~26
 - 29 Dahl T B, Yndestad A, Skjelland M, *et al.* Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 2007, **115**(8): 972~980

Diversified Functions and Regulation of Adipokine Visfatin*

YOU Hong-Jie, YAN Shao-Fei, DING Wei**

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Visfatin is a highly conserved protein expressed by visceral fat tissues that previously identified as pre B cell colony-enhancing factor (PBEF). Visfatin is a 52 ku cytokine and has been shown to exert multiple distinct biological activities. By interacting with insulin receptors, visfatin exhibits insulin mimicking or antagonizing effects under different circumstances. In addition, it possesses an nicotinamide phosphoribosyl transferase (Nampt) activity inside the cells, which functions at the rate-limiting step along the pathway of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) biosyntheses. And finally, as an extracellular cytokine, visfatin is able to induce the expression of inflammatory cytokines, such as TNF α , IL-1 β and IL-6. Visfatin has drawn increasing attentions to researchers for its close association with a variety of human metabolic and acute/chronic inflammatory diseases or disorders, including diabetes, obesity, acute lung injury, rheumatoid arthritis, sepsis, myocardial infarction and inflammatory bowel disease. Recently, the SNP (single nucleotide polymorphism) analyses of visfatin and its promoter regions have provided more in-depth understandings of its roles in disease pathogenesis. A discussion in the current knowledge of the structure and diversified functions of visfatin, as well as its connections with a variety of common diseases was given.

Key words visfatin, promoter, single nucleotide polymorphism(SNP), SIRT6

*This work was supported by grants from Beijing Municipal Project for Developing Advanced Human Resources for Higher Education (BAHED-2007) and The National Natural Science Foundation of China (30771062).

**Corresponding author. Tel: 86-10-83911472, Fax: 86-10-83911496, E-mail: weiding@ccmu.edu.cn

Received: June 2, 2008 Accepted: August 5, 2008