

- 和前列环素、血栓素 A₂ 的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(24): 3350—3351.
- [14] Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1992, 86: 1—11.
- [15] Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial[J]. *Lancet*, 1990, 336: 129—133.
- [16] Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise [J]. *Circulation*, 1997, 96: 2534—2541.
- [17] 张敏, 张宝慧, 殷松楼, 等. 康复运动对冠心病 PTCA 术后再狭窄影响的实验研究和临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2003, 12(增刊): 576—579.
- [18] Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials[J]. *JAMA*, 1988, 260: 945—950.
- [19] O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1989, 80: 234—244.
- [20] Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease [J]. *JAMA*, 1998, 280: 2001—2007.
- [21] Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2000, 102: 1358—1363.
- [22] Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S, et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2003, 107: 2201—2206.
- [23] Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the stanford coronary risk intervention project (SCRIP)[J]. *Circulation*, 1994, 89: 975—990.
- [24] Brochu M, Poehlman ET, Savage P, et al. Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients [J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2000, 20: 180—188.
- [25] Malfatto G, Facchini M, Sala L, et al. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 834—840.
- [26] Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 101: 1919—1924.
- [27] 龚幸华, 王静, 陈保龙. 体育运动对血脂代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(9): 90.
- [28] 马艳杰, 潘庆丽, 张伟, 等. 体育运动对 30 例冠心病患者血脂的影响[J]. 心血管病康复医学杂志, 2000, 9(5): 8—9.
- [29] Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, et al. *Circulation*, 2003, 107(8): 1110—1116.
- [30] 袁红洁, 励建安, 黄澎, 等. 有氧训练对慢性冠状动脉狭窄猪心血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2002, 17(2): 72—74.
- [31] Hambrecht R, Wolff A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 454—460.
- [32] 许淑莲, 王翠华, 蒋龙, 等. 老年人活动与生活质量及自觉幸福度关系初探[J]. 中国老年学杂志, 1994, 14(6): 322—325.
- [33] Stratton J, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults[J]. *Circulation*, 1991, 83: 1692—1697.
- [34] Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, et al. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol*, 1992, 15: 358—364.
- [35] DeJong AT, Womack CJ, Perrine JA, et al. Hemostatic responses to resistance training in patients with coronary artery disease [J]. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 2006, 26: 80—83.

· 综述 ·

Visfatin 与运动的研究进展

邓玉强^{1,2} 常 生¹ 金其贯²

目前研究表明,脂肪组织分泌大量的激素、生长素和其他有生物活性的物质,包括 TNF- α 、未酯化的脂肪酸、前列腺素、脂联素、Visfatin、抵抗素、血管紧张素、IL-1、IL-6、血纤维蛋白溶酶原激动剂-1 抑制剂^[1],释放入血后对脉管系统和新陈代谢产生深远的影响。Visfatin/PBEF 是一种多功能的蛋白,具有广泛的生物学活性。起初被认为是促进前 B 细胞的分化的细胞因子,最近研究表明它能与胰岛素受体相结合,发挥类胰岛素作用,降低血糖浓度。因而推测,它可能是与肥胖、糖尿病等代谢综合征相关的蛋白^[2-3]。进一步研究其生理学作用,将拓宽我们研究运动治疗代谢综合征的思路和研发治疗代谢综合征靶向性药物的视野。

1 PBEF/Visfatin 的概述

1.1 PBEF/Visfatin 的发现和分布

Visfatin,又叫 PBEF,是最近发现的在脂肪组织内高表达的脂肪细胞因子^[2]。Samal 等最早从克隆活化的外周血淋巴细胞 cDNA 文库,获得了 PBEF cDNA,是早期淋巴 B 细胞分化的生长因子^[3]。随后 Fukuhara 等用差异显示法筛选人体皮下和内脏脂肪的 cDNA 文库的 PCR 产物,发现了在内脏脂肪组织特异性高表达的 Visfatin mRNA。研究表明,Visfatin 主要表达在脂肪组织以及分离的脂肪细胞,另外在骨髓、肝脏、骨骼肌、心脏、胎盘、肺等组织以及其他免疫细胞中亦有表达^[3-4]。

1.2 Visfatin 的结构

研究表明,人的 Visfatin 蛋白由 473 个氨基酸组成分子

1 南通大学体育科学学院,南通市外环东路 999 号,226009

2 扬州大学体育学院

作者简介:邓玉强,男,硕士研究生

收稿日期:2006-10-27

量约 52kd, 该分子缺乏经典的分泌性蛋白信号肽序列^[3]。Visfatin 是同型二聚体, 有三种不同的结构形式: apo、尼克酰胺单核苷酸聚合体 (the nicotinamide mononucleotide-bound form) 和 NAMPRase 抑制剂 FK-866 聚合体 (the FK-866-inhibited form)。运用等温线热量滴定原理对其结构进行研究, 发现其结构与功能密切相关^[9]。

2 影响 Visfatin 分泌和表达的因素

2.1 Visfatin 分泌的节律性

Ando 等研究发现, Visfatin 的分泌具有 24h 节律性, 肥胖的 KK 小鼠的这种节律性微弱下降。进一步的研究表明, 中度肥胖、糖尿病的 KK-Ay 小鼠的节律性大大下降。肥胖型糖尿病患者肝脏 Visfatin 分泌的节律性消失。提示, Visfatin 的节律性分泌随肥胖程度的加重而受到抑制。有趣的是, KK 和 KK-Ay 小鼠接受抗糖尿病药物 pioglitazone 治疗后, 脂肪细胞内 Visfatin 分泌的节律性变弱, 但 pioglitazone 改善了肝脏 Visfatin 的节律性分泌^[6]。

2.2 影响血浆 Visfatin 浓度和 Visfatin mRNA 表达的因素

目前研究表明不同的药物、细胞因子等因素对血浆 Visfatin 浓度和 Visfatin mRNA 表达有着不同的影响。肥胖患者血浆 Visfatin 浓度显著升高, 降低体重后, 血浆 Visfatin 浓度下降^[7]。急性的使用罗格列酮或长时间使罗格列酮作用于分离的脂肪细胞, 增加了 Visfatin 释放入上清液量。但是这种分泌受到合成的脂肪酸的封锁以及 PI3 激酶和 AKT 的抑制^[8]。地塞米松上调 3T3-L1 脂肪细胞中 Visfatin 的表达。有关噻唑烷二酮对血浆 Visfatin 浓度和 Visfatin mRNA 表达的研究, 尚未取得一致的结论。Dominik 等^[9]认为 Visfatin 的释放主要是由于噻唑烷二酮的作用, 但 FFA 拮抗这种作用。而 Hammarstedt 等研究表明, 噻唑烷二酮并没有改变非肥胖或肥胖患者 Visfatin 的表达以及外周 Visfatin 的浓度^[10]。Dominici 等研究表明下调 Visfatin 的表达^[11]。Baeb 等证实, Visfatin 是一种新的组织缺氧可诱导基因, HIF-1 α 和 HIF-1 上调 Visfatin 的表达^[12]。最近研究表明, PPAR- α 和 PPAR- γ 收缩剂不但能够降低血浆胰岛素水平, 而且能够增强 2 型糖尿病大鼠 Visfatin mRNA 的表达^[13]。而 IL-6 是脂肪组织分泌的炎性细胞因子, IL-6 呈时间剂量依赖性使得脂肪 3T3-L1 细胞中 Visfatin 的表达下调。p44/42 有丝分裂原蛋白至少部分能够调节 IL-6 对 Visfatin 表达的负向调节作用, 因而, IL-6 可能通过影响 Visfatin 对葡萄糖耐量产生影响, 但曲格列酮不能使 IL-6 对 Visfatin 表达的负向调节作用倒转^[14]。此外, 生长素、脂多糖、IL-1b、TNF- α 等其他促胰岛素抵抗细胞因子下调 Visfatin 的表达^[11,15-17]。急性肺损伤(ALI)和脓血症患者 Visfatin 表达上调, 可能与其表达受到细胞因子和佛波醇酯调节相关^[18]。综上所述, Visfatin 受到与胰岛素抵抗相关的众多细胞因子的调控, 因而新发现的脂肪细胞因子 Visfatin 可能是联系肥胖和胰岛素抵抗的核心成员。

3 Visfatin 的生物学作用

3.1 Visfatin 与免疫

Visfatin 首次从人类外周血液的淋巴细胞 cDNA 文库获

得, 被认为是一种分泌型的细胞因子, 在先天性免疫中发挥重要作用。Rongvaux 等证实鼠科动物 Visfatin 和细胞内的 NAMPRase 相类似, 代偿了变异细菌酶活性的缺陷^[5]。Kitani 等认为, Visfatin 是细胞内与细胞周期相关的蛋白, 其根据是 Visfatin 主要定位于细胞核, 细胞质内的 Visfatin 是增生扩散所致^[19]。Visfatin 基因在犬科动物急性肺损伤模型中表达上升^[20], 因而 Visfatin 是急性肺损伤潜在的生物学标记。癌症患者和脓血症患者嗜中性粒细胞的是 PBEF 抑制 caspase-8 和 caspase-3 的结果^[15,18,21], 大约 1nM 的 IC50 有效的诱导了肝癌患者 HepG2 细胞凋亡死亡的延时^[5]。进一步的研究表明 Visfatin 的抗凋亡活性依赖于嗜中性粒细胞的分泌 Visfatin 的量, 是以后全身性免疫的一个重要调节者。Visfatin 在怀孕期间的胎膜上亦有一定量的表达, 当胎膜被感染时其表达上升, 提示在网膜出生导致的感染中也扮演着重要角色^[5]。

3.2 Visfatin 的类胰岛素作用

以往的研究认为 Visfatin 是前 B 细胞克隆的增强子, 最近的研究提示 Visfatin 在细胞内或细胞外具有其他的生物学活性。Fukuhara 等研究表明 Visfatin 有类胰岛素作用能够降低血浆葡萄糖浓度^[4], 而且高血糖患者血浆 Visfatin 水平上升^[22]。静脉注射重组的 Visfatin 在 30min 内成剂量依赖性的引起血糖浓度迅速下降, 且对胰岛素的浓度不产生影响。进一步的研究发现, 将重组的 Visfatin 注入胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗小鼠后, 能够产生与注入胰岛素相类似的结果。说明 Visfatin 有很好的降血糖作用, 但其机制有待进行深入的研究。另外研究还发现 Visfatin 使胰岛素受体底物 IRS-1 和 IRS-2 的酪氨酸残基磷酸化, 激活了蛋白激酶 B 和丝裂原蛋白激酶的信号转导通路, 说明其信号转导的途径与胰岛素信号转导途径相似^[2,4]。

3.3 PBEF/Visfatin 与血管平滑肌

研究表明 Visfatin 主要定位于细胞核和细胞质, 在 NAD 的生物合成中扮演重要作用, 它是 NAD 依赖蛋白-乙酰转移酶活性的正向调节者, 在平滑肌的成熟过程中起重要的促进作用^[18,23]。敲除内皮的 PBEF 增加了 SMC 的凋亡, 降低了 SMC 从生成到成熟的能力和成熟时的收缩能力^[4]。因而, Visfatin 可能是首先影响平滑肌的成熟, 进而对心血管功能产生进一步的影响。

4 Visfatin 代谢综合征

Visfatin 是由脂肪组织细胞分泌有类胰岛素作用的脂肪细胞因子, 它在脂肪组织中高表达, 因而可能是与脂肪积累、胰岛素抵抗、糖尿病等代谢疾病相关的一个候选激素。Visfatin 是一种脂肪细胞因子具有胰岛素增敏作用, 激活各种细胞中的胰岛素受体, 从而增加 3T3-L1 脂肪细胞或 L6 肌细胞中葡萄糖的转运和脂肪生成, 并且抑制肝细胞产生葡萄糖^[4], 在一定程度上对代谢综合征有所控制。

4.1 Visfatin 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗在与内脏肥胖相关的代谢综合征发病中扮演重要角色。脂肪细胞分泌的化学信使和脂肪细胞因子对胰岛素其调节作用^[24]。但目前, 有关 Visfatin 和胰岛素抵抗之间的关系尚无定论。Haider 等的研究认为 Visfatin 不仅能快速

的降低糖尿病大鼠血浆葡萄糖浓度和胰岛素水平, 而且能够改善胰岛素敏感性。Bermejo 等研究表明, Visfatin 在 2 型糖尿病患者体内上升但与胰岛素敏感性不相关。非糖尿病患者, 循环中的 Visfatin 与胰岛素的分泌独立相关, 但与胰岛素敏感性以及其他代谢或人体测量评价指数不相关^[25]。另外 Berndt 等研究也表明血浆 Visfatin 浓度和胰岛素抵抗以及胰岛素敏感性不相关^[26-27]。肥胖患者降低体重后, 血浆 Visfatin 浓度显著下降, 但胰岛素敏感指数未发生变化^[7]。

4.2 Visfatin 与糖尿病

研究发现血浆 Visfatin 浓度在不同的葡萄糖代谢紊乱的疾病中均有变化。众多的研究表明 2 型糖尿病患者血浆 Visfatin 浓度升高^[10,28], 且 Visfatin 浓度与 2 型糖尿病独立相关^[28]。Hammarstedt 等发现 2 型糖尿病患者脂肪组织 Visfatin mRNA 表达也升高^[19]。Dogru 等研究表明, 高血糖症引起血浆 Visfatin 水平上升, 导致患者糖耐量更差, 且没有性别的差异^[28]。然而另外的研究表明 2 型糖尿病患者和糖耐量减弱者与正常糖耐量者三者的血浆 Visfatin 水平相似^[29]。Chan 等研究发现妊娠糖尿病患者血浆 Visfatin 水平降低, 因而推测 Visfatin 不足, 可能在妊娠糖尿病病理过程中起重要作用, 但其确切的作用机制还有待进一步证实^[30]。但最近的研究证实妊娠糖尿病患者血浆 Visfatin 水平上升^[31]。杂合的(Visfatin+/-)小鼠血浆 Visfatin 水平是野生小鼠的 2/3, 而且两者血浆胰岛素水平没有明显的差异, 但杂合小鼠禁食和进食后的血浆葡萄糖水平均高, 因而提示 Visfatin 有显著的降血糖作用^[3]。尽管很多的研究表明 Visfatin 在糖尿病患者中有表达增高, 但 Visfatin 在糖耐量不耐受过程中的确切作用尚不清楚。

4.3 Visfatin 与肥胖

目前, 有关肥胖与 Visfatin 浓度的关系尚未取得一致的结论。Visfatin 在肥胖小鼠内脏脂肪组织的表达增高, 提示 Visfatin 可能在肥胖的病理生理过程中扮演重要角色^[32]。Fukuhara 等研究的表明血浆 Visfatin 浓度与内脏脂肪数量相关, 在组织和血浆中 Visfatin 水平随肥胖的行进而上升^[4]。Visfatin 的表达增高可能是组织胰岛素抵抗的代偿性反应或是组织炎症细胞因子的作用的标记。但 Bottcher 等对肥胖/2 型糖尿病个体中 Visfatin 基因的遗传变异的研究发现, Visfatin 基因遗传性的变化对内脏和皮下 Visfatin mRNA 表达的影响较小, 可能不是肥胖和 T2DM 发展的主要因素^[32]。Nora 等对 WOKW 大鼠的研究也表明, 脂肪细胞 Visfatin 基因的表达与肥胖不相关。血浆 Visfatin 浓度与仅与 BMI、体脂百分数显著相关。且内脏脂肪组织和皮下脂肪组织 Visfatin 基因的表达没有差异^[31]。Berndt 等^[26]研究发现, 血浆 Visfatin 浓度与腹部脂肪的面积不相关, 血浆 Visfatin 浓度与内脏 Visfatin mRNA 表达正相关, 与皮下 Visfatin mRNA 明显负相关, 其原因可能是由于上升的血浆 Visfatin 浓度与皮下脂肪 Visfatin mRNA 之间存在相互作用。对女性的研究发现, 评价肥胖的指标 BMI、体脂百分数、WHR 明显的与内脏 Visfatin 基因的表达相关, 与皮下 Visfatin 基因的表达不相关。Jian 等对男性肥胖患者的研究表明, 肥胖患者 Visfatin 水平较正常体重者显著下降, 提示男性 Visfatin 水平与 BMI 及 WHR 相关^[8]。正糖钳实验发现, 内脏或皮下脂肪组织 Visfatin mRNA

的表达与葡萄糖的输注率不相关^[26]。目前尚未弄清内脏 Visfatin 基因表达上升是受肥胖直接调控, 还是由于受到肥胖相关疾病作用。肥胖患者升高的血浆 Visfatin 可以通过减体重得到缓解, 这可能与胰岛素抵抗的改善有关^[7]。

4.4 Visfatin 与非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝是发达国家肝功能异常的一个主要原因。慢性的代谢负荷过重不仅与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压相关, 而且目前的研究表明非酒精性脂肪肝是代谢综合征的新成员, 严重的威胁着人类的健康。

由于内脏脂肪组织和胰岛素抵抗以及非酒精性脂肪肝密切相关, 那么 Visfatin 可能与内脏脂肪、胰岛素抵抗以及非酒精性脂肪肝有一定的联系。Soardo 等研究表明, 脂肪肝患者循环中的 Visfatin 浓度高于对照组, 但 Visfatin 在脂肪肝患者脂肪组织中的表达明显降低, 表明循环中 Visfatin 浓度上升不是由于脂肪组织过于表达 Visfatin 的缘故。研究还发现脂肪肝患者循环中的 Visfatin 和 resistin 直接相关。Moschenl 等的研究也表明 Visfatin 参与非酒精性脂肪肝的发病^[33]。进一步的分析表明, 循环 Visfatin 浓度和 BMI、HOMA、腰围、脂肪变性以及炎症程度不具相关性。以往的研究表明降低体重改善了严重肥胖者的代谢紊乱和肝功能异常。6 个月 LAGB(laparoscopic adjustable gastric banding)诱导体重下降的同时引起肝内 Visfatin 的平行下降^[7]。总的结果表明, Visfatin 可能参与脂肪肝的病理生理学过程。但是, 由于 Visfatin 与 HOMA、BMI 等缺少相关性, 因而 Visfatin 可能不直接参与胰岛素抵抗的发病和脂肪肝的进一步的发展^[34]。

5 运动与 Visfatin

目前有关运动与 Visfatin 关系的研究尚处于初步阶段。以往的研究认为有规律的运动能够增强胰岛素的敏感性。最近, Haider 等的研究表明, 与对照组相比, I 型糖尿病患者血浆 Visfatin 水平上升, 有氧运动使得 I 型糖尿病患者血浆 Visfatin 浓度降低, 并且这个效果持续到运动干预后的第八个月, 但没有发现其他参数发生变化。而且 Visfatin 浓度下降对糖耐量是否有影响尚没有明确的结论^[17]。另外, Frydelund 等研究了有氧运动对 Visfatin mRNA 表达的影响, 他们让健康受试者进行 60% VO_{2max} 的自行车运动, 在运动后的 0h、3h、4.5h/6h、9h 和 24h 检测男子腹部皮下脂肪组织和骨骼肌, 观察 Visfatin mRNA 的表达的变化。研究结果表明, 在皮下脂肪组织, 运动的后 3h、4.5h 和 6h 这三个时间点, 将运动组与运动之前以及安静组比较, 脂肪组织中 Visfatin mRNA 的表达增加了 3 倍, 研究还发现运动诱导的脂肪组织中 Visfatin mRNA 表达增加不是伴随血浆中 Visfatin 水平的增加而增加的。而骨骼肌中 Visfatin mRNA 的表达不受运动的影响。灌注重组人类 rhIL-6 模拟运动诱导的 IL-6 反应, 与灌注安慰剂相比对脂肪组织中 Visfatin mRNA 的表达并没有影响。运动增加了皮下脂肪组织中 Visfatin mRNA 的表达, 提示 Visfatin 在运动后的恢复期参与局部组织的代谢^[35]。

6 小结

Visfatin 是新发现的脂肪细胞因子, 具有类胰岛素作用等

广泛的生物学效应,但同时又能促进脂肪的积累。因此,它可能是促进脂肪在腹部积累的重要机制,或是防止脂肪在腹部扩张破坏胰岛素抵抗的反馈机制或仅仅是内脏脂肪增加和心血管疾病的征兆。因而,它对糖尿病的治疗可能是有利的影响因素,而对肥胖的治疗却是不利因素。目前有关 Visfatin 确切的生理作用和运动对它的影响的研究尚处于初步阶段。但是其广泛的生物学作用为与胰岛素抵抗相关的代谢综合征的研究提供了新的方向,可能是代谢综合征治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones[J]. *Endocrinol Invest*, 2002, 2: 855—861.
- [2] Hug C, Lodish HF. Visfatin: A new adipokine [J]. *Science*, 2005,307: 366—367.
- [3] Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14: 1431—1437.
- [4] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005, 307: 426—430.
- [5] Mun-Kyoung Kim¹, Jun Hyuck Lee¹, Hun Kim, 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]. *J Mol Biol*, 2006, 362: 66—77.
- [6] Hitoshi Ando, Hayato Yanagihara, Yohei Hayashi. Rhythmic Messenger Ribonucleic Acid Expression of Clock Genes and Adipocytokines in Mouse Visceral Adipose Tissue [J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 5631—5636.
- [7] Dominik GH, Karin S, Georg S, et al. Increased Plasma Visfatin Concentrations in Morbidly Obese Subjects Are Reduced after Gastric Bypass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 1578—1581.
- [8] Jian WX, Luo TH, Gu YY, et al. The Visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (9): 967—973.
- [9] Dominik GH, Friedrich Mittermayer, Georg Schaller, et al. Free fatty acids normalize a rosiglitazone-induced Visfatin release[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 10: 1152.
- [10] Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Sopasakis VR, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones[J]. *J Clin. Endocr Metab*, 2006, 91: 1181—1184.
- [11] Susan Kralisch, Johannes Klein, Ulrike Lossner, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine Visfatin in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Endocrinol*, 2005, 185: R1—R8.
- [12] Baeb SK, Kima SR, Kim JG, et al. Hypoxic induction of human Visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1 [J]. *Federation of European Biochemical Societies*, 2006, 58: 4105—4113.
- [13] Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al. Effect of PPAR- α and - γ agonist on the expression of Visfatin, adiponectin, and TNF- α in visceral fat of OLETF rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336: 747—753.
- [14] Susan Kralisch, Johannes Klein, Ulrike Lossner, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of Visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289: E586—E590.
- [15] Dominici FP, Argentino DP, Munoz MC, et al. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2005, 15(5): 324—336.
- [16] Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2001, 26: 107—117.
- [17] Dominik GH, Johannes Pleiner, Mario Francesconi, et al. Exercise training lowers plasma Visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006: 1013.
- [18] Archer Stephen L. Pre-B-cell Colony-Enhancing Factor Regulates Vascular Smooth Muscle Maturation Through a NAD⁺-Dependent Mechanism: Recognition of a New Mechanism for Cell Diversity and Redox Regulation of Vascular Tone and Remodeling[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 4—7.
- [19] Kitani, T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor[J]. *FEBS Letters*, 2003, 544: 74—78.
- [20] Ye Shui Q, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 361—370.
- [21] Hufton SE, Moerkkerk PT, Brandwijk R, et al. A profile of differentially expressed genes in primary colorectal cancer using suppression subtractive hybridization [J]. *FEBS Letters*, 1999, 463: 77—82.
- [22] Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine Visfatin is regulated by glucose and insulin[J]. *Diabetologia*, 2006, 49: 1909—1914.
- [23] Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183: 1168—1174.
- [24] Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al. Real Serum Visfatin Increases With Progressive β -Cell Deterioration[J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2871—2875.
- [25] Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma Visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 2911—2916.
- [26] Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of Visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 295—299.
- [27] Claudio Pagano, Catia Pilon, Massimiliano Olivieri, et al. Reduced Plasma Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Obesity Is Not Related to Insulin Resistance in Humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 3165—3170.
- [28] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma Visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006, 9; [Epub ahead of print] PMID: 16956691 [PubMed - as supplied by publisher]
- [29] Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased Plasma Visfatin Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2006, 3(1): 364—367.
- [30] Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased Visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2006, 110: 605—609.
- [31] Nora Klötting, Ingrid Klötting. Visfatin: Gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 332: 1070—1072.
- [32] Yvonne Böttcher, Daniel Teupser, Beate Enigk, et al. Genetic Variation in the Visfatin Gene (PBEF1) and Its Relation to Glucose Metabolism and Fat -Depot -Specific Messenger Ribonucleic Acid Expression in Humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2725—2731.
- [33] Moschen AR, Molnar C, Enrich B, et al. The Novel Adipokine Visfatin Is Involved In The Pathogenesis Of NAFLD[J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 44: S258.
- [34] Soardo G, Pagano C, Donnini D, et al. Circulating And Adipose Tissue Expression Of Visfatin In Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 44: S263—S264.
- [35] Lone Frydelund-Larsen, Thorbjørn Akerström, Søren Nielsen, et al. Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 10: 1152.