

Visfatin与代谢综合征

田有坤, 王芳, 周岳君(浙江中医药大学, 杭州 310053)

内脏脂肪素(visceral fat factor, visfatin)是由Fukuhara等^[1]从脂肪组织中发现并命名的, 是一种被重新认识的脂肪细胞因子, 分布于骨骼肌、肝脏骨髓基质细胞^[2], 但主要在腹部内脏脂肪中表达。作为脂肪因子visfatin, 通过结合胰岛素受体激活靶细胞而发挥作用。代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)是一系列与胰岛素抵抗(IR)相关的作为动脉粥样硬化和心血管疾病危险因素的代谢及生理紊乱, 包括中心性肥胖、高胰岛素血症、糖耐量减低和糖尿病、高血压、血脂异常、非酒精性脂肪肝等症候群。研究发现visfatin在MS患者中显著升高^[3], 因此认为Visfatin在MS发病及进展中起一定的作用。

1 Visfatin的结构

Visfatin是2005年由日本研究人员Fukuhara等^[1]利用差异显示的方法对2例健康女志愿者皮下脂肪和内脏脂肪中cDNA的PCR产物进行筛选, 发现visfatin是一种在内脏脂肪细胞高度特异性表达的mRNA。经测序得知其序列与前B细胞克隆增强因子(Pre-B cell colony enhancing factor, PBEF)基因相同。Visfatin基因位于染色体7q22.1和7q31.33之间, 长37.4 kb, 包含11个外显子和1个内含子, 由于外显子剪接方式及使用的多腺苷酸位点不同, Visfatin或PBEF的mRNA有三个转录产物, 以2.4 kb转录产物为主。比对人、小鼠与猪visfatin的氨基酸序列, 提示其在各物种间有高度同源性。

2 visfatin的功能

Visfatin不仅是一个单纯的能量储存场所, 也是一个重要的内分泌器官, 可通过内分泌、旁

分泌、自分泌的方式, 在机体能量平衡、糖脂代谢中起重要调节作用^[4]。Fukuhara等^[1]研究发现visfatin通过与胰岛素受体结合, 激活蛋白激酶B和丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(MAPK), 发挥类胰岛素样作用; 通过旁分泌途径作用于内脏脂肪组织, 促进脂肪组织的分化、合成及积聚。此外, visfatin在各种炎症、高血压、氧化应激等方面也发挥作用。

3 Visfatin与代谢综合征

Visfatin属于内脏脂肪组织分泌的脂肪细胞因子, 其在内脏脂肪中存在高度特异性表达。MS作为代谢性疾病, 其发生与糖、脂代谢紊乱密切相关, 近年研究显示脂肪组织不仅是能量贮存的场所, 更是功能活跃的内分泌器官, 其分泌的多种脂肪因子参与调节胰岛素在靶组织的生物学效应, 在胰岛素抵抗中起重要作用^[5]。根据2005年IDF发布的MS全球诊断标准^[6], 在中心性肥胖(腰围: 男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm)的基础上合并以下任何两项即可诊断为MS: ①甘油三酯(TG)水平升高 ≥ 1.7 mmol/L或已经进行针对此项血脂异常的治疗; ②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)减低: 男性 < 1.0 mmol/L, 女性 < 1.3 mmol/L, 或已经进行针对此项血脂异常的治疗; ③血压升高: 收缩压 ≥ 130 mm Hg或舒张压 ≥ 85 mm Hg, 或已经诊断高血压并开始治疗; ④空腹血糖(FPG)升高 > 15.6 mmol/L, 或已经接受相应治疗, 或已诊断为2型糖尿病。由于MS在发病机制与糖脂代谢紊乱有关, 而visfatin在糖脂代谢、炎症反应方面均参与作用, 故认为visfatin在MS病情演变中发挥重要作用。目前, 由于肥胖、非酒精性脂肪肝、糖尿病、高血压等成为人类高发且严

重威胁人类健康的疾病,故研究visfatin与其相关疾病有重要意义。

3.1 Visfatin与肥胖 有研究发现,visfatin基因表达与肥胖程度有关。尽管visfatin在内脏脂肪组织和循环系统中高表达与肥胖相关^[1],但与肥胖分级存在冲突。Chen等^[7]报道了血清visfatin与腰臀比呈正相关,但与BMI(肥胖指数)无正相关。在研究高危肥胖人群中^[8],报道其肥胖指数、瘦素、瘦素与脂联素的比值较对照组人群偏高,然而其visfatin较健康肥胖人群偏低。Pyrzak等^[9]报道中心性肥胖者脂联素水平随体重增加而增高,但visfatin和其他脂肪因子却随着体重增加而降低。Kamińska等^[10]选择对照组为未患肥胖病,血糖代谢正常,年龄在 38.2 ± 14.9 岁、BMI指数为 22.8 ± 3.0 的志愿者。将肥胖患者与对照组比较,发现肥胖组visfatin较对照组的偏高,但与人体测量参数无正相关,认为visfatin的增高与脂肪分布有关。

3.2 Visfatin与非酒精性脂肪性肝病 Gaddipati等^[11]在研究中发现,非酒精性脂肪肝病患者与健康人群相比,其血清中的visfatin显著低于健康人群,但血清游离脂肪酸随脂肪变性程度的加重而增高。Romanowska等^[12]报道,在患非酒精性脂肪肝的肥胖儿童中,visfatin明显高于该病的儿童,研究人员同时发现在患非酒精性脂肪肝病的患者中,visfatin与白细胞介素存在关联,但与肝脏氨基转移酶、人体测量参数、脂肪、胰岛素抵抗指数均无关联,认为visfatin在患非酒精性脂肪性肝病的肥胖儿童发病过程中扮演重要角色。这些研究结果显示visfatin与脂代谢密切相关,但亦有不同的研究结论,可能与选择的实验对象不同。

3.3 Visfatin与糖尿病 梁小波等^[13]通过研究表明visfatin水平对于改善胰岛素抵抗及糖、脂代谢紊乱具有潜在的价值。Visfatin水平升高和高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、体脂增多及中心性肥胖密切相关,是胰岛素抵抗的独立影响因素。在研究2型糖尿病中发现^[6],2型糖尿病患者的visfatin呈增高趋势。通过逻辑回归分析,认为visfatin增高是2型糖尿病的独立相关因素。然而

通过多元线性回归分析,仅腰臀比与血清visfatin独立相关。Zhu等^[14]认为visfatin在人体内部的变化,是由于胰岛细胞功能紊乱而产生的代偿机制。

3.4 Visfatin与高血压 Visfatin在高血压方面从许多角度均有报道。在SHR高血压大鼠、SHR-SP大鼠及WKY大鼠研究中发现^[15],三者血清中visfatin水平无显著差异,visfatin与血糖、脂肪、胰岛素不相关,但与体重和骨骼肌显著相关。通过研究发现,visfatin水平在内脏脂肪组织中SHR-SP低于WKY,而在SHR、SHR-SP和SKY骨骼肌中visfatin表达无显著性差异。Visfatin被认为是高血压病发展过程中的重要影响因素。但Dogru等^[16]报道在年轻男性单纯性高血压患者中,visfatin与高血压、胰岛素敏感、炎症无关联,认为visfatin异常并非血压增高的因素。

4 结论

综上所述,visfatin通过结合和激活胰岛素受体,模拟胰岛素作用,可以促进脂肪分解与合成,调节脂肪代谢,参与血压的调节,因此认为visfatin与代谢综合征密切关联。但对其在内脏中是否存在高表达,以及在肥胖、非酒精性脂肪性肝病、糖尿病、高血压病等代谢综合征中表达水平还未得到一致结果。除了visfatin在作用机制上的复杂性,还未考虑实验对象、实验方法的不同,以及在实验过程中各种难以控制的影响因素。因此,在研究visfatin的过程中,必须考虑受试对象的一致性以及在实验过程中产生的不利影响因素。此外,visfatin究竟是在糖脂代谢中起主导、辅助或仅在糖脂代谢紊乱时发挥代偿作用,其机制尚需进一步深入研究。

总之,在对visfatin生理与病理的进一步研究中,能够深化visfatin对糖脂代谢影响的认识,并可能对糖脂代谢紊乱引起的各种代谢性疾病提供新的认识和诊治方法。

参考文献

- [1] 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.

- [2] Sethi JK. Is PBEF/visfatin/Nampt an authentic adipokine relevant to the metabolic syndrome[J]? *Curr Hypertens Rep*,2007,9:33-38.
- [3] 韦秀英, 胡世红, 邹劲涛, 等. 血浆内脏脂肪素对2型糖尿病和代谢综合征发生的影响[J]. *中国老年医学杂志*,2009;29:1102-1103.
- [4] Haider DG, Schindler K, Schaller G, et al. Increased plasma visfatin concentration in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2006,91:1578-1581.
- [5] Kershaw EE, Jirasek JS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Clin Endocrinol Metab*,2004,89:2548-2556.
- [6] Holt RI. International diabetes federation re-defines the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*,2005,7:618-20.
- [7] 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.
- [8] Labruna G, Pisanis F, Nardelli C, et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients[J]. *Obesity (Silver Spring)*,2010,19:1492-1496.
- [9] Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. *Eur J Med Res*,2010,15:147-151.
- [10] Kamińska A, Koczyńska E, Bronisz A, et al. An evaluation of visfatin levels in obese subjects[J]. *Endokrynol Pol*,2010,61:169-173.
- [11] Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, et al. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*,2010,9:266-270.
- [12] Romanowska A, Lebensztejn DM. Evaluation of serum visfatin concentrations in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Pol Merk Lekarski*,2010,28:459-461.
- [13] 梁小波, 张莹. 代谢综合征患者血浆内脂素水平的变化[J]. *临床医学工程*,2009,16:35-37.
- [14] Zhu J, Schott M, Liu R, et al. Intensive glycemic control lowers plasma visfatin levels in patients with type 2 diabetes[J]. *Horm Metab Res*,2008,40:801-805.
- [15] Wang P, Du H, Zhang RY, et al. Circulating and local visfatin/Nampt/PBEF levels in spontaneously hypertensive rats, stroke-prone spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats[J]. *J Physiol Sci*,2010,60:317-324.
- [16] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension[J]. *J Hum Hypertens*,2007,21:173-175.

收稿日期: 2011-04-12

• 消息 •

2011关注肝病、聚焦乙丙肝与肝硬化学术新进展专题研讨会圆满结束

第六届泰山“关注肝病、聚焦乙丙肝与肝硬化学术新进展专题研讨会”于2011年9月2~4日在泰安市举行。本次会议由解放军总政治部、总后勤部批准,解放军第88医院、中国肝病杂志编辑部联合主办,全军传染病专业委员会协办。来自全国各地200余名感染病、肝病及其他相关学科的专家和学者济济一堂,利用此次平台获得最新资讯、共享研究经验及成果。

大会由济南军区科技拔尖人才,泰山医学院硕士生导师,全军肝病诊疗中心解放军第88医院主任医师于建国教授主持。首都医科大学附属北京地坛医院副院长、博士生导师、北京市卫生系统传染病学学科领军人才成军教授,西安交通大学第一附属医院感染科张树林教授,北京协和医院感染内科副主任刘晓清教授等国内知名专家及承担国家“十一五”期间重大课题的国内消化与肝病领域知名专家应邀出席会议并做了精彩报告。

本次学术会议的主题为“慢性肝病研究领域的新视野”,会议以专家演讲、大会交流、自由发言及互动讨论等形式,就乙型、丙型肝炎及肝硬化、肝癌致病机理、抗病毒药物的耐药性、脂肪肝与肥胖症社会关注的难点、热点问题进行交流 and 探讨,为临床一线的医师提供良好的交流平台。