

- 400.
- 12 王文革, 焦健, 高慧. 超声引导下经皮穿刺硬化治疗单纯性卵巢囊肿疗效观察[J]. 临床误诊误治, 2009, 22(7): 31-32.
- 13 赵霞, 王英红, 郭晓青, 等. B超引导下穿刺配合米非司酮治疗复发性卵巢子宫内异位囊肿[J]. 中国基层医药, 2003, 10(1): 58.
- 14 Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Treatment of nodular hepatocellular carcinoma larger than 3cm with ultrasound-guided percutaneous acetic acid injection[J]. Hepatology, 1996, 24(6): 1379-1385.
- 15 董晓秋, 王璐璐, 毕伟, 等. 卵巢巧克力囊肿无水乙醇硬化治疗前后卵巢功能的变化[J]. 中国超声医学杂志, 2007, 23(12): 939-942.
- 16 Eckmann DM. Polidocanol for endovenous microfoam sclerosant therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(12): 1919-1927.
- 17 Wollmann JC. The history of sclerosing foams[J]. Dermatol Surg, 2004, 30(5): 694-703.
- 18 余松远. 2种硬化剂在单纯性肝肾囊肿硬化治疗中的对比研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(3): 233-235.
- [收稿日期 2013-06-24][本文编辑 谭毅 韦颖]

## 新进展综述

# Nampt 与糖尿病并发血管病变相关性的研究进展

胡亚军, 郭慧佳, 张黎明(综述), 冯乐平(审校)

作者单位: 541004 广西, 桂林医学院(胡亚军, 郭慧佳, 张黎明); 541001 广西, 桂林医学院基础医学院(冯乐平)

作者简介: 胡亚军(1983-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 病理与病理生理学. E-mail: huyajun711@163.com

**[摘要]** 尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)是生物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的关键限速酶, Nampt通过调节NAD的生成从而调控Sirt1的活性, 参与细胞的分化、增殖及凋亡等过程。该文对Nampt与糖尿病并发血管病变相关性的研究进展作一综述。

**[关键词]** 尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt); 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD); 糖尿病; 血管病变

**[中图分类号]** R 58; R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)03-0267-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.03.30

**Research progress on relationship between Nampt and diabetes-associated vascular diseases** HU Ya-jun, GUO Hui-jia, ZHANG Li-ming, et al. Guilin Medical College, Guangxi 541004, China

**[Abstract]** Nicotinamide phosphoribosyl transferase(Nampt) is a key limiting enzyme of nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) biosynthesis. Nampt adjusts the regulation of Sirt1 activity by adjusting NAD biosynthesis and thus participates in cell differentiation, proliferation and apoptosis and other processes. In this paper the research progress on relationship between Nampt and diabetes-associated vascular diseases was reviewed.

**[Key words]** Nicotinamide phosphoribosyl transferase(Nampt); Nicotinamide adenine dinucleotide(NAD); Diabetes; Vascular disease

脂肪组织被公认为是一个内分泌器官, 能释放被称之为脂肪因子的生物活性因子。内脂素/尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)的循环水平与全身炎症反应标志物有关。在心血管疾病中, 内脂素/Nampt的最初提出是在动脉粥样硬化、血管内皮功能障碍、血管损伤方面。然而, 内脂素/Nampt除了作为一个替代的临床标记物之外, 同时也是促进血

管炎症和动脉粥样硬化的一个积极参与者。内脂素/Nampt直接影响细胞因子、趋化因子、巨噬细胞存活、白细胞在内皮细胞的聚集、血管平滑肌炎症以及斑块不稳定的脂肪因子等诸多活跃因素在动脉粥样硬化过程中的发生和发展。

## 1 Nampt 的生物学特性

**1.1 Nampt 的来源与基因结构** Nampt 是 2005 年

由 Fukuhara 等<sup>[1]</sup>对 2 名健康女性志愿者皮下脂肪和内脏脂肪中 cDNA 的 PCR 产物进行筛选时发现的一种在内脏脂肪细胞中高度特异性表达的 mRNA。Namp1 的基因位于染色体 7q22.1 和 7q31.33 之间,长 34.7 kb,包含 11 个外显子和 10 个内含子,由于外显子剪接方式不同,Namp1 的 mRNA 有三个转录产物,5'端可以被分为两个片段:一为长 1.6 kb、富含 AT 的远端基因片段,除起始因子序列外,在 5'端上游含有 CAAT 盒、TATA 盒,可作为远端启动子;另一片段为长 1.4 kb、富含 GC 的近端基因片段,含有几个转录的起始位点,缺乏 TATA 盒及 CAAT 盒。另外 Namp1 基因的 5'端还含有一些调控元件如核因子(NF)-1、激活蛋白因子(AP)-1、AP-2 等结合位点,对细胞因子转录激活有着重要作用<sup>[2]</sup>。此外,研究发现内脂素/Namp1 的减少和人类肠系膜微血管内皮依赖性舒张活动有关<sup>[3]</sup>。

**1.2 Namp1 的表达与调节** Namp1 大量存在于内脏脂肪中,除内脏脂肪外,Namp1 在骨髓基质细胞、活化淋巴细胞、巨噬细胞、肝脏、脾脏、子宫、胸腺、胰腺、肌肉组织以及胎膜中均有表达<sup>[4]</sup>。Namp1 通过各种分泌形式发挥生物学效应,其中肝脏的 Namp1 自分泌在调节胰岛素敏感性上起了重要的作用<sup>[5]</sup>。有报道证实,内脂素蛋白表达在人类肌细胞<sup>[6]</sup>和人类肝细胞中主动分泌脂素<sup>[7]</sup>。此外,内脂素在肝脏和骨骼肌中的表达已被其他研究进一步证实<sup>[8]</sup>。最近有报道用 Namp1 抑制剂 APO866 治疗心肌梗死可以减少梗死面积、中性粒细胞浸润和在心肌缺血再灌注损伤中小鼠模型体内活性氧(ROS)的产生<sup>[9]</sup>。此外,外源性 APO866 防止趋化因子 2(CXCL2)诱导中性粒细胞聚集,从而降低中性粒细胞介导的组织损伤<sup>[9]</sup>。因此,Namp1 药理抑制剂作为一种有效的治疗药物,可以减少平滑肌细胞的增殖、炎症、血管内皮障碍、心肌梗死氧化介导的组织损伤。

## 2 Namp1 与糖尿病并发血管病变的相关性

2 型糖尿病是一种内分泌代谢性疾病,是环境、多基因遗传多种因素引起的以胰岛素抵抗和脂代谢紊乱为特征的代谢疾病。Namp1 作为细胞因子,在机体能量代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、调节胰岛素敏感性等方面起着重要的作用。由于 Namp1 与糖尿病相关因素有着密切的联系,所以内脂素与 2 型糖尿病并发症的关系也成为关注的重点。

**2.1 Namp1 与炎症** Namp1 作为一种分泌型细胞因子,可诱导炎症因子白介素-6(IL-6)、白介素-1(IL-1)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等的表达,因此

提示 Namp1 与急慢性炎症性疾病有着密切联系。有研究报道,内脂素/Namp1 已经被确认为一种新型的“慢性炎症标志物”,其核糖核酸(RNA)在慢性炎症病人外周血的单核细胞中表达上调<sup>[10]</sup>。内脂素/Namp1 被认为是一种强有力的炎症介质<sup>[11]</sup>。然而,Senolt 等<sup>[12]</sup>提供了血清内脂素/Namp1 的水平与类风湿关节炎中 B 细胞总数呈正相关关系的证据。事实上,在利妥昔单抗治疗后内脂素/Namp1 的水平与 B 细胞数减少。在银屑病患者中,推测内脂素水平的提高可能会导致动脉粥样硬化和血管并发症发生的几率增大<sup>[13]</sup>。

**2.2 Sirt1 调节胰岛素敏感性与分泌** 若干遗传研究显示组蛋白去乙酰化酶 1(Sirt1)对保持胰岛素敏感性和分泌有着重要的作用。例如,在肝脏中缺失 Sirt1,可影响过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha$  的功能,减少脂肪酸  $\beta$ -氧化,引起脂肪肝变性炎症<sup>[14]</sup>。另一项研究表明,肝脏中缺失 Sirt1 影响了哺乳动物雷帕霉素合成(mTorc2)/Akt 信号通路<sup>[15]</sup>。在脂肪组织中,脂肪组织特异性缺乏 Sirt1 会引起肥胖的增加和在高脂饮食和老化过程中的胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。有研究报道,在脂肪组织中的 Sirt1 引起的基因表达变化与高脂饮食引起的变化相同<sup>[16]</sup>。最近,已证实 Sirt1 通过脱乙酰基 PPAR $\gamma$  和 Prdm16 促进白色脂肪组织的褐变,一个关键的共活化剂褐色脂肪的发育和功能,有助于改善胰岛素敏感性<sup>[17]</sup>。在骨骼肌中,糖尿病视网膜病变增加 Sirt1 的活性和增强胰岛素刺激磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)信号及通过 Sirt1 介导的 STAT3 脱乙酰化摄取葡萄糖<sup>[18]</sup>。这些在骨骼肌中的适应性反应完全被骨骼肌特异性的 Sirt1 消除。以上结果表明 Sirt1 在维持和改善胰岛素敏感性上起着至关重要的作用。吴美芬等<sup>[19]</sup>发现初发 2 型糖尿病患者存在胰高血糖素样肽-1(GLP-1)分泌减少,GLP-1 缺乏可能是 2 型糖尿病患者胰岛 B 细胞分泌缺乏及胰高血糖素分泌过多的重要因素。徐琳等<sup>[20]</sup>通过病例分析,发现 2 型糖尿病患者血清胰岛素(INS)、C-肽(C-P)分泌水平较正常人显著下降,胰高血糖素(GLC)分泌亢进,生长抑素(SS)分泌紊乱。

**2.3 NAD 是糖尿病治疗的一个重要中间步骤** 鉴于 Sirt1 在多个组织和器官新陈代谢中的重要性,它被推测可能影响烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)水平代谢功能,并可以提供一种有效的干预来治疗代谢性疾病,如 2 型糖尿病,肥胖和胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。事实上,最近的研究表明通过增加 Sirt1 的活性,有

利于提高 NAD 生物合成葡萄糖和对脂质代谢产生影响。例如,遗传性小鼠模型表明,失活的 ADP-核糖聚合酶-1 (NAD 耗时酶)<sup>[22]</sup>或 CD38 (NAD 降解酶)<sup>[23]</sup>显著提高骨骼肌线粒体功能和防止饮食引起的肥胖并提高能源消耗。慢性 Wallerian (WldS) 突变小鼠包含一个载有 NMNAT1 的自发突变,能增强胰岛素分泌,同时它们也预防高脂饮食诱导的葡萄糖耐量减低和链脲佐菌素诱发的高血糖<sup>[24]</sup>。此外,芹黄素(一种强效的 CD38 抑制剂)<sup>[25]</sup>和亮氨酸<sup>[26]</sup>也增加组织 NAD 水平和减少并发症,如葡萄糖不耐症、胰岛素抵抗和高脂血症。研究已证明烟酰胺单核苷酸(NMN)为 NAD 关键的中间体,与 Nampt、高脂喂养和老化相关。NMN 是在日常食物中被发现的 NAMPT 酶促反应的产物。给予 NMN,可使 NAMPT 基因敲除的小鼠和野生型小鼠的葡萄糖分泌水平恢复。此外,NMN 能增加 NAD 介导 NAMPT 缺陷的 2 型糖尿病模型小鼠的胰岛素分泌。有报道显示,NMN 的增加只会出现轻微的炎症反应,而且使高脂喂养小鼠胰岛素敏感性改善<sup>[27]</sup>。事实上,给予 NMN 能通过 Sirt1 在肝脏激活而增强 P65 亚族的 NF- $\kappa$ B 脱乙酰基作用。研究<sup>[28]</sup>通过生物信息学分析证实某些生物学途径和炎症反应与 NF- $\kappa$ B 靶基因有关,例如 NMN 通过 NF- $\kappa$ B 作用使 IL-1 $\beta$  与 SA100 钙结合蛋白的 A8 和 A9 (S100A8 和 S100A9) 减少,给予 NMN 可降低 IL-1 $\beta$  的表达,给予小鼠充分的果糖喂养可使  $\beta$  细胞功能得到恢复。此外,NMN 通过促炎性细胞因子可恢复胰岛素的分泌<sup>[28,29]</sup>。这些发现表明,NMN 治疗方法不仅具有消炎作用,而且还有改善糖尿病小鼠胰岛细胞分泌和肝脏的作用。亚硝酸还原酶(NR)是另一种 NAD 的介质,可以治疗代谢紊乱。据报道<sup>[30,31]</sup>,给予 NR 有提高骨骼肌中线粒体的数量和消耗脂肪组织的功能,增高葡萄糖耐量,分泌胰岛素的作用,通过激活 Sirt1 和 Sirt3 使高脂喂养的小鼠能量消耗,血脂下降。由于 Sirt1 的功能,可预防各种与年龄相关的疾病<sup>[30,31]</sup>,很有可能通过增加 NAD 介质而增加 NAD 的水平,例如 NMN 和 NR,不仅可以防止代谢紊乱,还可以防止其他与年龄相关的疾病。最近的一项研究表明,NR 对阿尔茨海默病(AD)的治疗有显著的效果<sup>[32]</sup>。此外,可能补充 NMN/NR 能直接影响 NAD 依赖性的新陈代谢,如  $\beta$ -氧化和酵解。因此,补充 NMN/NR 的生物学效果是非常明显的。

**2.4 Nampt 与脂质代谢** Mu 等<sup>[33]</sup>也通过实验证明血浆 Nampt 作为一项独立变量与腰臀比、体质量

指数、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白呈正相关,与高密度脂蛋白水平呈负相关。但也有学者对此提出了质疑。Frydelund-Larsen 等<sup>[34]</sup>进行的运动研究对于 Nampt 含量影响中发现,在经过测力计循环锻炼 3 h 后,皮下脂肪中 Nampt mRNA 含量有明显上升,峰值在运动后 3 h、4.5 h 和 6 h,达到了基础值的 3 倍,但血浆 Nampt 含量没有变化,这证明了血浆 Nampt 浓度和皮下脂肪组织中 mRNA 表达没有明显关联。同时 Chang 等<sup>[35]</sup>发现内脏脂肪组织与皮下脂肪组织的 Nampt 表达量并无差异,Nampt 并不是主要由内脏脂肪组织分泌。Nampt 在内脏和皮下脂肪组织中的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而且与肥胖无关。因此,内脂素与肥胖之间的影响存在着争议,需要进一步的研究来阐明。

**2.5 Nampt 与血管内皮功能** 有学者提出内脂素/Nampt 在脑血管疾病中起重要作用<sup>[36]</sup>。在这方面,最近有学者提出老化会降低小鼠脑组织中的内脂素/Nampt 的表达水平,同时增加内脂素/Nampt 在血浆循环的水平,很有可能使大脑中的血管内皮发生功能障碍<sup>[37]</sup>。ROS 增加是血管内皮细胞功能障碍的关键原因之一<sup>[38]</sup>。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶是内皮细胞产生 ROS 的主要来源,高糖刺激可通过蛋白激酶 C- $\beta$  (PKC- $\beta$ ) 激活 NADPH 氧化酶<sup>[39]</sup>。ROS 产生过多会消耗内皮一氧化氮(NO),引起血管的舒张功能异常。Aljofan 等<sup>[40]</sup>的研究显示,小鼠微血管内皮细胞在接受高糖处理后,NADPH 氧化酶的 p22phox 亚基和一氧化氮合酶(eNOS)表达增加,然而此后的研究发现高糖导致的 NO 分泌减少与单体形式的 eNOS 增加有关。体外实验研究证实,给予双氧水( $H_2O_2$ )处理血管平滑肌细胞凋亡的实验中,外源性应用 NMN 可以抑制  $H_2O_2$  所致的凋亡效应<sup>[41]</sup>。相对于国外,我国这方面的研究有待进一步加强。

**2.6 Nampt 与心血管疾病** 有学者提出循环内脂素/Nampt 的含量增加与动脉粥样硬化的发展有密切关系<sup>[42,43]</sup>。有描述说在急性冠脉综合征中的循环炎症标志物,如 IL-6 和 MCP-7 与 Nampt 的增加有密切的关系。在冠状动脉疾病(CAD)和急性心肌梗死的患者中,内脂素/Nampt 的表达方式与不稳定的动脉粥样硬化病变之间呈正相关<sup>[44]</sup>。有报道,主动脉脂肪斑块和动脉粥样硬化同时被证实与 Nampt 的表达呈正相关<sup>[45]</sup>,说明在血管周围的内脂素/Nampt 可能产生重要的促进动脉粥样硬化发展的旁分泌效应。更高表达的内脂素/Nampt 不仅在动脉

粥样硬化斑块的平滑肌内被发现<sup>[45]</sup>,而且在心肌梗死患者泡沫细胞的不稳定斑块中也被发现<sup>[44]</sup>。因此,有学者提出定位在病灶内的内脂素/Nampt可能与动脉粥样硬化不稳定斑块有关<sup>[44]</sup>。Yu等<sup>[46]</sup>最近描述了在一个ST段抬高(STEMI)的心肌梗死患者中内脂素/Nampt的含量被上调。此外,研究者发现在冠状动脉破裂斑块的巨噬细胞中内脂素/Nampt的表达增强。这些结果支持内脂素/Nampt在冠状动脉斑块破裂的机制中起作用这一假说。更重要的是,内脂素/Nampt含量增加与闭塞梗死动脉(IRA)和循环hs-CRP水平相关<sup>[46]</sup>,还与心肌损害程度相关<sup>[47]</sup>。

### 3 展望

Nampt在生物学特性、生物学功能、糖尿病等方面有着重要的作用与影响。虽然目前对Nampt的研究取得了很大的进展,但研究结果不一致,其在体内的病理生理作用及作用机制仍有待进一步深入研究。总之,Nampt的发现为研究糖尿病、代谢综合征等疾病的治疗机制提供了新的靶点。

### 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(5708): 426 - 430.
- 2 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(2): 107 - 117
- 3 Vallejo S, Romacho T, Angulo J, et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27299.
- 4 Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(8): 344 - 347.
- 5 Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 666 - 672.
- 6 Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, et al. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(1): E117 - E126.
- 7 Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF/visfatin) is constitutively released from human hepatocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 376 - 381.
- 8 Kukla M, Ciupińska-Kajor M, Kajor M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery [J]. *Pol J Pathol*, 2010, 61(3): 147 -

- 153.
- 9 Montecucco F, Bauer I, Braunersreuther V, et al. Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase reduces neutrophil-mediated injury in myocardial infarction [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(6): 630 - 641.
- 10 Mesko B, Poliska S, Szegedi A, et al. Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets [J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 3: 15.
- 11 Brentano F, Schorr O, Ospelt C, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(9): 2829 - 2839.
- 12 Senolt L, Krystufkova O, Hulejova H, et al. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy [J]. *Cytokine*, 2011, 55(1): 116 - 121.
- 13 Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, et al. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4—mediators of comorbidities in patients with psoriasis? [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(1): 43 - 47.
- 14 Purushotham A, Schug TT, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(4): 327 - 338.
- 15 Wang RH, Kim HS, Xiao C, et al. Hepatic SIRT1 deficiency in mice impairs mTORc2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4477 - 4490.
- 16 Chalkiadaki A, Guarente L. High-fat diet triggers inflammation-induced cleavage of SIRT1 in adipose tissue to promote metabolic dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2): 180 - 188.
- 17 Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by Sirt1-dependent deacetylation of Ppargamma [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 620 - 632.
- 18 Schenk S, McCurdy CE, Philp A, et al. Sirt1 enhances skeletal muscle insulin sensitivity in mice during caloric restriction [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4281 - 4288.
- 19 吴美芬, 武革, 蔡晓玲, 等. 初发2型糖尿病患者GLP-1水平变化对胰高血糖素及早相胰岛素分泌的影响 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(8): 737 - 739.
- 20 徐琳, 肖正华, 陈定宇, 等. 2型糖尿病患者胰高血糖素及生长抑素功能变化分析 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(7): 629 - 631.
- 21 Imai S. A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(1): 42 - 47.
- 22 Bai P, Cantó C, Oudart H, et al. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 461 - 468.
- 23 Barbosa MT, Soares SM, Novak CM, et al. The enzyme CD38 (a NAD glycohydrolase, EC 3.2.2.5) is necessary for the develop-

- ment of diet-induced obesity[J]. *FASEB J*,2007,21(13):3629-3639.
- 24 Wu J, Zhang F, Yan M, et al. WldS enhances insulin transcription and secretion via a SIRT1-dependent pathway and improves glucose homeostasis[J]. *Diabetes*,2011,60(12):3197-3207.
- 25 Escande C, Nin V, Price NL, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD<sup>+</sup> ase CD38; implications for cellular NAD<sup>+</sup> metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4):1084-1093.
- 26 Li H, Xu M, Lee J, et al. Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(16):E1234-E1244.
- 27 Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(4):528-536.
- 28 Caton PW, Kieswich J, Yaqoob MM, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against pro-inflammatory cytokine-mediated impairment of mouse islet function [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12):3083-3092.
- 29 Caton PW, Richardson SJ, Kieswich J, et al. Sirtuin 3 regulates mouse pancreatic beta cell function and is suppressed in pancreatic islets isolated from human type 2 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2013,56(5):1068-1077.
- 30 Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5:253-295.
- 31 Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010,31(5):212-220.
- 32 Gong B, Pan Y, Vempati P, et al. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha regulated beta-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6):1581-1588.
- 33 Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*,2011,24(2):177-184.
- 34 Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, et al. Visfation mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1):E24-E31.
- 35 Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, et al. The relationship of Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids[J]. *Metabolism*,2010,59(1):93-99.
- 36 Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2011,59(1):1-9.
- 37 Liu LY, Wang F, Zhang XY, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase may be involved in age-related brain diseases[J]. *PLoS One*, 2012,7(10):e44933
- 38 Xu J, Wu Y, Song P, et al. Proteasome-dependent degradation of guanosine 5'-triphosphate cyclohydrolase I causes tetrahydrobiopterin deficiency in diabetes mellitus[J]. *Circulation*,2007,116(8):944-953.
- 39 Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells[J]. *Diabetes*, 2000,49(11):1939-1945.
- 40 Aljofan M, Ding H. High glucose increases expression of cyclooxygenase-2, increases oxidative stress and decreases the generation of nitric oxide in mouse microvessel endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(3):669-675.
- 41 Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. *Cardiovasc Res*,2009,81(2):370-380.
- 42 Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Visfatin(nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2010,118(2):75-80.
- 43 Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009,71(2):202-207.
- 44 Dahl TB, 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 [J]. *Circulation*, 2007,115(8):972-980.
- 45 Spiroglou SG, Kostopoulos CC, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010,17(2):115-130.
- 46 Yu TH, Lu LF, Hung WC, et al. Circulating visfatin level at admission is associated with occlusion of the infarct-related artery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2011,27(2):77-85.
- 47 Lu LF, Wang CP, Yu TH, et al. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cytokine*,2012,57(1):74-80.

[收稿日期 2013-11-26][本文编辑 谭毅 吕文娟]