Visfatin 与 2 型糖尿病研究新进展

李秀平 尹卫东△

(南华大学药学与生命科学学院 湖南 衡阳 421001)

摘要：Visfatin 是 Fukuhara 等发现的一种蛋白质细胞因子,由内脏脂肪细胞分泌,受多种因素调节,有烟酰胺磷酸核糖转移酶活性,类胰岛素作用,促炎作用等多种生物学作用。2 型糖尿病是一种内分泌代谢性疾病,由多基因遗传因素、环境因素综合作用引起,visfatin 与其有密切的关系。Visfatin 对于寻找糖尿病新的药物靶点,开发新的疾病生物标志物有非常重要临床意义。

关键词：Visfatin；内脏脂肪；2 型糖尿病

中图分类号：R587.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2012)04-765-03

New Progress of Research on Visfatin and Type-2 Diabetes Mellitus

LI Xiu-ping, YIN Wei-dong△

(School of Pharmacy and Life Science University of South, Hengyang, Hunan, China421001)

ABSTRACT: As an novel adipocytokines recently discovered by Fukuhara et cetera, Visfatin is secreted from visceral adipocyte, and regulated by various factors such as hormones, drugs, glucose, free fatty acids, lipopolysaccharide, Interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, growth hormone and so on. It also has a lot of effects such as insulin mimetic effects, nicotinamide phosphoribosyl transferase activity. It is also involved in the inflammatory response, and has immunifaction, autocrine and paracrine functions. It regulates lipid metabolism as well. Type 2 Diabetes mellitus is metabolic disease of endocrine which is originated by complex action of polygenic inheritance and environmental factor. It is strongly associated with visfatin. Visfatin has important clinical significance in developing new biomarker and drug target for diabetes mellitus.

Key words: Visfatin; Visceral adipocyte; Type 2 Diabetes mellitus

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)04-765-03

2 型糖尿病(type 2 Diabetes mellitus,T2DM)是一种内分泌代谢性疾病,由多基因遗传因素、环境因素综合作用引起,近几年来,患病率在逐渐升高,是威胁人类健康的主要疾病之一,因此糖尿病的防治工作非常重要,要解决糖尿病对人类威胁的难题,深入研究糖尿病的发病机制是非常重要的。

已有研究表明糖尿病发病的主要原因是胰岛素抵抗(IR)。由 Fukuhara 等发现的脂肪细胞因子 visfatin 与胰岛素抵抗、2 型糖尿病有密切关系。目前研究其与糖尿病的相关性是糖尿病发病机制研究的热点。本文就 visfatin 的来源、结构、表达的调节、生物学功能、与 2 型糖尿的关系做一综述。

1 Visfatin 的来源

Visfatin (内脏脂肪素)是 Fukuhara 等 2005 年发现的一种蛋白质细胞因子,由内脏脂肪细胞分泌,相对分子质量为 52000。其 cDNA 编码序列与前 B 细胞克隆增强因子(pre-Bcell colony-enhancing factor,PBEF)

结构相似,且在进化中高度保守。PBEF 是一种细胞因子,能够促进 B 细胞发育,增强白细胞介素 7 (interleukin -7, IL-7)刺激 pre-B 细胞集落形成,主要在肝脏、骨髓、骨骼肌中表达。由于这种 PBEF 主要在内脏脂肪组织中发现,由脂肪细胞分泌,故被称为 visfatin[1,2]。Visfatin 在内脏脂肪组织中高度表达外,在肝脏、肾脏、肌肉、心脏淋巴细胞、单核巨噬细胞等组织细胞中也有表达[3,4]。

2 Visfatin 的结构

Visfatin 是一种蛋白质细胞因子,理论相对分子质量：52×10,3 共有 473 个氨基酸残基组成,其 N 端为疏水序列,有 6 个半胱氨酸残基组成,并有一个疏水的 N 末端,2 个天冬氨酸糖基化位点和多个潜在的蛋白激酶 C 磷酸化位点。人类 visfatin 基因位于染色体 7q22. 17~q31. 33,长 37. 4 kb,由 10 个内含子和 11 个外显子组成。其 mRNA 以 2. 4 kb 长的转录产物为主,除此以外还有长 4. 0 和 2. 0kb 的转录产物。

3 Visfatin 表达的调节

Visfatin 的表达调节受多种因素影响,如激素、药物、葡萄糖、FFA、IL-1β、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α ,TNF-α)、脂多糖、生长激素等细胞因子,其中有些因素能够增加 visfatin 的分泌,比如: 地塞米松。Kralisch 等[5]通过研究发现,用 100nmol 地塞米松作用 16h,visfatin mRNA 表达大约是原来的 1.5 倍,另外还有一些药物也能够影响 visfatin mRNA 的表达。Choi 等[6]通过动物实验发现,罗格列酮能上调 visfatin mRNA 的表达,另外葡萄糖可提高血浆 visfatin 的浓度,使体外皮下脂肪细胞 visfatin 释放增加,其是通过磷酸激醇 3 激酶 / 激活蛋白

作者简介：李秀平(1982,8-),女,生物化学与分子生物学硕士。研究方向：糖尿病发病机制研究。

△通讯作者：尹卫东,教授,博士生导师。

E-mail:wdy20042004@126.com

(收稿日期：2011-06-15 接受日期：2011-07-11)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

激酶 B 通路[7]对 visfatin 发挥作用的。除此以外，运动也可使脂肪组织中 visfatin mRNA 的表达增加，有实验表明其在运动若干小时后，visfatin 水平能够增加数倍，但其不影响骨骼肌中 visfatin 表达，另外，运动使 visfatin 的表达增加是伴随着血浆 visfatin 水平的增加。另外缺氧对 visfatin mRNA 的表达也有很大的影响，Bae 等[8] 通过研究证实，在缺氧条件下培养 MCF7 乳腺癌细胞，visfatin mRNA 和蛋白水平都升高，其是通过位于 visfatin 基因 5′ 端启动区上的缺氧诱导因子反应基团与缺氧诱导因子 1α 结合发生作用的。人类 visfatin 基因 5′ 端有两个反应基团：缺氧诱导因子反应基团 4 和缺氧诱导因子反应基团 5，这两个基因是缺氧环境下 visfatin 反应的必要因素，当其发生改变时，visfatin 启动区的缺氧诱导作用完全消失。另外还有的一些因素能够使 visfatin 表达下调，如异丙肾上腺素、TNF-α、生长激素这三种因子作用 16h 后，visfatin mRNA 表达分别降低了 43 %、36 %和 45 %。而且 visfatin mRNA 的表达会随着这三种激素剂量的增加和时间的延长，表现出更强的调节作用，说明其作用具有明显的剂量和时间依赖性。Kralisch 等[9]发现，IL-6 不仅能抑制 visfatin mRNA 的表达，还表现出时间和剂量依赖性，并且这种抑制作用不被曲格列酮所缓解。Kralisch 还认为 [5,9] 霍乱毒素与 Forskolin- 血小板凝集抑制剂可通过激活 Gs 蛋白耦联信号途径使 visfatin mRNA 水平明显下降。Wen 等[10]研究认为，3T32L1(前)脂肪细胞 visfatin mRNA 表达水平明显被游离脂肪酸抑制，并首次得出以下结论：棕榈酸和油酸作用于 3T32L1(前)脂肪细胞后，其 visfatin mRNA 表达明显比对照组要低，由此认为，在高脂负荷下 visfatin mRNA 的表达减少与脂肪酸诱导的胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱可能有关。而 Hammarstedt 等[11]则认为，脂肪细胞的 visfatin mRNA 的表达和血浆 visfatin 的水平与此没有关系。

4 Visfatin 的生物学功能

4.1 具有类胰岛素作用

其通过与胰岛素受体相互作用，在很多环境中表现出类胰岛素或抗胰岛素样作用，能够降低血糖。Fukuhara 等[1]在胰岛素抵抗肥胖的 KKAy 小鼠和 c57BL/6J 的小鼠注射重组的 visfatin 后，发现血糖明显下降；其也在编码 visfatin 的腺病毒经转染小鼠后，发现胰岛素水平和血糖浓度也显著下降；visfatin 表达缺陷的小鼠血糖水平比野生型小鼠高。除此以外，Fukuhara 等[1]利用 visfatin 处理 3T3 脂肪细胞，发现其胰岛素受体（insulin receptor)、胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)和 IRS-2 磷酸化增加。Song 等[12]对糖尿病大鼠肾小球系膜细胞进行培养后，使用小 RNA 技术剔除胰岛素受体，发现 visfatin 能够导致葡萄糖吸收减少，通过本实验可以证明：visfatin 的降血糖作用是受胰岛素受体调节的。Revollo 等研究[13]发现，visfatin 基因敲除杂合子小鼠出现早期糖耐量异常和葡萄糖刺激胰岛素释放(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)受损；以上都可以说明：visfatin 有类胰岛素作用。

4.2 具有烟酰胺磷酸核糖转移酶活性

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成补救途径的关键酶之一就是烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl-transferase, NAMPT)，其能够催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的生物合成，Revollo 等[14]研究称，visfatin 的多重生物学效应可能与 NAMPT 活性有关。Visfatin 与 NAMPT 属于同一蛋白质，细胞内 visfatin 通过 NAMPT 活性，调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的蛋白脱乙酰基酶活性。而细胞外 visfatin 是通过自身 NAMPT 活性来调节胰岛 β 细胞分泌功能，从而影响烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的生物合成，减少胰岛 β 细胞的胰岛素分泌。Romacho 等[15]通过研究发现，胞外 visfatin 能够激活核因子 κ B，引起诱导型一氧化氮合酶表达上调，促进炎性反应，但 visfatin 的这种促炎活性是通过自身 Nampt 活性来调节的。并不受胰岛素受体调节。

4.3 具有促炎作用

Visfatin 是一种分泌型细胞因子，可以诱导多种炎症因子的表达，如 IL-6、IL-1β、TNF-α。一些急慢性疾病与代谢性疾病同 Visfatin 的关系已越来越受到人们关注[16]。Liu 等[17]通过研究认为：visfatin 可通过结合胰岛素受体，诱导单核细胞趋化因子 1 和 IL-6 的产生。Moschen 等 [18] 研究发现，visfatin 可诱导 CD14+ 单核细胞生成 IL-6、IL-1β、TNF-α 等，并能激活白细胞。Kim 等[19]通过研究，发现 visfatin 通过信号转导与转录激活因子 3 途径，刺激 IL-6 表达。Visfatin 浓度在慢性炎症状态显著增加，如类风湿关节炎、多囊卵巢综合征及炎症性肠病[17, 20, 21]；慢性阻塞性肺疾病患者 visfatin 水平也较正常对照组高，并且与 C 反应蛋白(CRP)、TNF-α 成正相关[22]。

4.4 具有免疫作用

PBEF 是一种细胞因子，能够促进 B 细胞发育，并可使白细胞介素 7(interleukin-7,IL-7)刺激 pre-B 细胞集落形成功能增强，另外，重组 visfatin 能够调节细胞因子基因表达，并能激活抗原提呈细胞系统 (APCs)，使 B 淋巴细胞和单核细胞的趋化作用增强。除此以外，后来的研究[17]还发现，visfatin 可诱导人淋巴细胞的异常增殖反应。

4.5 调节脂代谢作用

Visfatin 的分泌器官主要是内脏脂肪组织，其分泌的量随着内脏脂肪数量的增多而增加[1]。Visfatin 可通过增加脂肪细胞的生成来增进脂肪组织的分化，使甘油三酯的合成速率增加，前脂肪细胞中的甘油三酯积累，同时能够使前脂肪细胞更好的分化为成熟的脂肪细胞。

4.6 自分泌、旁分泌和内分泌作用

Visfatin 能够作用于内脏脂肪组织，增进脂肪组织的分化和增加脂肪积累；其自分泌和旁分泌功能能够使内脏脂肪的堆积增加，内分泌功能可以调节外周组织的胰岛素敏感性。

5 Visfatin 与 2 型糖尿病的关系

2 型糖尿病是一种内分泌代谢性疾病，由多基因遗传因素、环境因素综合作用引起，多数患者表现为胰岛素分泌相对不足与胰岛素抵抗。近年来，visfatin 与 2 型糖尿病关系的研究不断增多，也不断深入。有学者通过研究证实：2 型糖尿病患者在空腹状态与糖负荷后 2h，检测 visfatin 水平，其是低于对照组水平的。但同一对象，空腹水平和糖负荷后 2h 血浆 visfatin 水平是没有差别的。通过多元回归分析也可得出口服葡萄糖耐量试验 2h 血糖与糖化血红蛋白是影响血浆 visfatin 水平的独立相关因素。这些研究都可说明 visfatin 与 2 型糖尿病的发病机制以及

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胰岛素抵抗是有密切关系的。Chen[23]等通过观察 61 例 T2DM 患者和 59 例在年龄、性别方面与其相匹配的健康对照者,用 ELIsA 法检测血浆 visfatin 水平后，发现 T2DM 患者血浆 visfafin 水平比正常对照组要高。Sandeep 等[24]通过研究 150 例 2 型糖尿病患者，也得出 visfatin 在 T2DM 患者中升高。Lopez-Bermejo 等[25]通过研究 58 例 1 型糖尿病患者、64 例 2 型糖尿病患者和 118 例非糖尿病患者，证实在非糖尿病患者当中,血清 visfatin 水平与胰岛素敏感性无多大关系,但与胰岛素分泌呈独立负相关。Dogru 等[26]在新诊断未治疗的健康对照组、糖耐量受损者和 2 型糖尿病 (3 组人群都无肥胖与高血压)中检测血浆 visfatin 水平，也证实糖尿病组 visfatin 水平比对照组高,但其同 HOMA-IR、hsCRP、BMI 等没有关系。故认为高血糖可使血 visfatin 增加,并随血糖的升高而增加明显。Haider 等人[27]也发现高血糖能增加 visfatin 的释放。Alghasham 等[28]进行了 visfatin 与 2 型糖尿病血管并发症的相关性研究,84 例受试者分为 22 例健康对照组、33 例伴有血管并发症组、29 例 2 型糖尿病不伴血管并发症组。结果为 糖尿病不伴血管并发症组血清 visfatin 浓度比另两组明显升高，另外两组的差别没有显著性。此结论表明，血清 visfatin 浓度与血管并发症无关,与 T2DM 则密切相关。Erdem 等[29]研究了 visfatin 与 T2DM 口服药物治疗的相关性,44 例 T2DM 患者随机应用吡格列酮 (15～45 mg/day) 和二甲双胍 (1～2 g/day),治疗 12 周左右测定血浆 visfatin 浓度，结果显示两组患者血浆 visfatin 浓度在治疗前后没有变化不明显，说明 2 种药物虽然都增加了胰岛素敏感性，但是对血浆 visfatin 浓度影响不大。

6 问题与展望

当前对 visfatin 的研究已经取得了不少成绩，但其在体内的生理作用及其机制仍然有不少地方需要进一步研究，首先，血浆 visfatin 能够发挥类胰岛素样作用，做为胰岛素的补充成分,但 visfatin 也可以促使葡萄糖转化为甘油三酯,使甘油三酯在前脂肪细胞积聚增多，还可诱导一些脂肪标记物的基因表达,比如脂肪酸合成酶、CCAT- 增强子结合蛋白、过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferationactivated receptor -γ, PPAR-γ) 等,其还可能通过旁分泌途径作用于内脏脂肪组织,使脂肪组织的分化、合成和积聚增加。所以,虽然 visfatin 有类胰岛素样降血糖的作用,但也有可能引起脂肪堆积,促进肥胖的发展,因此 visfatin 是有利因子还是有害因子仍有争议,但对其生理学和细胞生物学的深入研究,对于寻找糖尿病新的药物靶点,开发新的疾病生物标志物有非常重要临床意义。

参 考 文 献(References)

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreed by visceral fat that mimics the effects of insulin [J].Science, 2005, 307 (5708):426-430

[2] 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(2):1431-1437

[3] GartenA, PetzoldS, Barnikol-OettlerA, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT/PBEF /visfatin) is constitutively released from human hepatocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1):376-381

[4] Costford SR, BajpeyiS, PasaricaM, et al. Skeletal muscle NAMPT is in-duced by exercise in humans [J].Am J Physiol EndocrinolMetab, 2010, 98: E117-E126

[5] Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T32L1 adipocytes [J]. J Endocrinol, 2005, 185(3): R1-R8

[6] Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al. Effect of PPAR2α and 2γ agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-α in visceral fat of OLETF rats [J]. Biochem Biophys Res Common, 2005, 336(3): 747-753

[7] HaiderDG, SchallerG, Kapiotis S, et al.The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin[J]. Diabetologia, 2006, 49(8): 1909-1914

[8] Bae SK, Kim SR, Kim JG, et al. Hypoxic induction ofhuman visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1 [J]. FEBS Lett, 2006, 580(17): 4105-4113

[9] Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al.Interleukin26 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T32L1 adipocytes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(4): E586-E590

[10] Wen Y, WangHW, Wu J, et al. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes [J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(20): 1701-1708

[11] Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Sopasakis VR, et al. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 1181-1184

[12] SongHK, LeeMH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in me-Sangial cell physiology and diabetic nephropathy [J]. Am JPhysiol Renal Physiol 2008, 295(5): 1485-1494

[13] Revollo JR, K rner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/Visfatin Regulaztes insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme[J]. CellMetab, 2007, 6(5): 363-375

[14] Revollo JR,Grimm AA, Imai S, et al.The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin inmammals [J]. CurrOpin Gastroentero, l 2007, 23(2): 164-170

[15] Romacho T, Azcutia V, Vá zquez-Bella M. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human Vascular smoothmuscle cells through nicotinamide phosphoribosyl-Transferase activity[J]. Diabetologia, 2009, 52(11): 2455-2463

[16] Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) /visfatin: a novel mediator of innate immunity [J]. JLeukoc Bio, l 2008, 83(4): 804-816

[17] Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Visfatin stmi ulatesproduction of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells[J]. HormMetab Res, 2009, 41(4):281-286

[18] Moschen AR, KaserA, Enrich B, etal.Visfain, an adipocytokine with proinflammatory and immunomudulating properties [J]. J Immuno, l 2007, 178(3): 1748-1758

[19] Kim JY, BaeYH, BaeMK, et al.Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis[J]. Biochim BiophysActa, 2009, 1793(11): 1759-1767

[20] NowellMA, Richards PJ, Fielding CA, et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 transsignaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid ar-thritis[J]. ArthritisRheum, 2006, 54(7): 2084-2095

(下转第 695 页)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

程度，并且本研究显示随着尿蛋白含量的增加，死亡率也在增加，更说明这一点。

综上所述，笔者认为虽然尿蛋白定性实验在反映肾脏损害方面不如尿微量蛋白[15]准确，但尿蛋白定性具有试验简单，快速，容易在基层医院普遍推广的优势，并且本研究显示尿蛋白定性能很好的预测 ICU 危重患者肾功能不全，多器官功能衰竭和死亡的发生，并且尿蛋白定性可以很好反应患者病情的严重程度，因此本研究认为尿蛋白定性在 ICU 危重症患者中具有较高的临床价值，值得推广应用。

参 考 文 献 (References)

[1] Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM,et al.Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unitp [J]. Pediatr Crit Care Med, 2009,10(5):562-570

[2] Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C,et al.An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Crit Care Med, 2009,10(3):285-290

[3] Huijuan M, Xiaoyun W, Xumin Y,et al.Effect of continuous bioartificial kidney therapy on porcine multiple organ dysfunction syndrome with acute renal failure[J]. ASAIO J, 2007,53(3):329-334

[4] Vinsonneau C, Camus C, Combes A,et al.Continuous venove nous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2006, 368(9533): 379-385

[5] Zhao ZG, Niu CY, Hou YL, et.al.Effects of free oxygen radical and nitric oxide in multiple organ dysfunction syndrome induced by acute renal failure [J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2004,16 (12):756-759

[6] 胡森,盛志勇,周宝桐,等. 多器官功能障碍综合征(MODS)概念和早期诊断依据的探讨[J]. 中国危重病急救医学,1995,7(6):342
Hu Sen, Sheng Zhi-Yong, Zhou Baotong, et al. approach The approach of concept and early diagnosis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Chinese Critical Care Medicine, 1995,7 (6): 342

[7] Lukaszewski RA, Yates AM, Jackson MC,et al.Presymptomatic prediction of sepsis in intensive care unit patients [J]. Clin Vaccine Immunol, 2008,15(7):1089-1094

[8] Delibegovic S, Markovic D, Hodzic S.et al.APACHE II scoring system is superior in the prediction of the outcome in critically ill patients with perforative peritonitis[J]. Med Arh, 2011,65(2):82-85

[9] Chen SJ, Chao TF, Chiang MC, et al.Prediction of patient outcome from Acinetobacter baumannii bacteremia with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores[J]. Intern Med, 2011,50(8):871-877

[10] Chou CH, Lin GM, Ku CH,et al.Comparison of the APACHE II, GCS and MRC scores in predicting outcomes in patients with tuberculous meningitis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010,14(1):86-92

[11] Wang PG, Li H, Li SK, et al.Value of modified APACHE II score in predicting postoperative complications in patients with acute obstructing colorectal carcinoma [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2011,14(4):257-260

[12] Fernandes NM, Pinto Pdos S, Lacet TB, et al. APACHE II and ATN-ISS in acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) and non-ICU[J]. Rev Assoc Med Bras, 2009,55(4): 434-441

[13] Quach S, Hennessy DA, Faris P, et al. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients [J]. BMC Health Serv Res, 2009, 30 (9):129

[14] Donahoe L, McDonald E, Kho ME, et al.Increasing reliability of APACHE II scores in a medical-surgical intensive care unit: a quality improvement study[J]. Am J Crit Care, 2009,18(1):58-64

[15] Montini G, Amici G, Milan S,et al.Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis[J]. Kidney Int, 2002,61 (3):1153-1159

(上接第 767 页)

[21] Tan BK, Chen J, Digby JE, et al. Increased visfatin messenger ribo-nucleic acid and protein levels in adipose tissue and adypocites in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin[J]. JClin EndocrinolMetab, 2006, 91(12): 5022-5028

[22] Liu X, JiY, Chen J, et al. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease[J].Nutrition, 2009, 5(4): 373-378

[23] Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin /PBEF in patients with type 2 diabetes mellitus [J].J Clin Endocrnol Metab,2006,91(1):295-299

[24] Sandeep S, VelmuruganK, DeepaR, etal. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians [J]. Metabolism, 2007, 56: 565-570

[25] Lopez-BermejoA, Chico-JuliaB, Fernandez-BalsellsM, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration [J]. Diabetes, 2006, 55(10):2871-2875

[26] Dogru T,Sonmez A,Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in Patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and imPairedglueose tolerace [J]. Diabetes Res Clin Praet 2007, 76 (l): 24-29

[27] Haider DG, Sehaller G KaPiotis S, et al . The release of the adiPocytokine visfatin is regulated by glueose and insulin [J]. Diabetologia,2006,49: 1909-1914

[28] Alghasham AA, Barakat YA. Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy[J]. SaudiMed J, 2008, 29(2): 185-192

[29] Erdem G, Dogru T, Tasci I, et al. The effects of pioglita-zone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82(2): 214-218

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net