

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130930

不同糖耐量个体血浆 Apelin、Visfatin 的水平改变及其影响因素

杨 媚¹, 杨刚毅², 未友能³, 何利平³, 滕小春³

(1. 北部新区第一人民医院内分泌科, 重庆 401121; 2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010;

3. 重庆钢铁总医院老年科, 重庆 400080)

【摘要】目的:探讨不同糖耐量人群血浆 Apelin、Visfatin 水平变化及其与体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、血糖、血浆胰岛素水平等的关系。**方法:**采用酶联免疫法测定了 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)糖耐量减低患者(impaired glucose tolerance, IGT)和正常健康人空腹血浆 Apelin 和 Visfatin 水平,并分析了血浆 Apelin、Visfatin 与 BMI、WHR、胰岛素抵抗指数、血脂、血糖、血浆胰岛素水平等的关系。**结果:**(1)各组血浆 Apelin 水平差异无统计学意义($F=0.145, P>0.05$)。T2DM 患者空腹血浆 Visfatin 水平明显低于正常对照组和 IGT 组[(11.88±8.33) μg/L vs. (18.10±5.83) μg/L, $P=0.000$ 和 (11.88±8.33) μg/L vs. (17.83±11.88) μg/L, $P=0.000$]; IGT 组血浆 Visfatin 水平明显低于正常对照组(17.83±11.88 vs. 18.10±5.83, $P=0.024$)。(2)相关性研究显示,血浆 Apelin 水平与总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)呈明显正相关($r=0.30, P=0.021$; $r=0.32, P=0.015$; $r=0.29, P=0.027$),与收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)呈负相关($r=-0.36, P=0.006$; $r=-0.30, P=0.020$)。血浆 Visfatin 水平与 WHR 呈正相关($r=0.51, P=0.000$),与糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)呈明显负相关($r=-0.29, P=0.025$)。(3)多元逐步回归分析表明 SBP、FPG、Visfatin、TC、游离脂肪酸分别是血浆 Apelin 水平的独立相关因素,而 WHR、HbA1c、Apelin、DBP 分别是 Visfatin 的独立相关因素。**结论:**血浆 Apelin、Visfatin 水平与糖代谢状态有关,可能在肥胖和 T2DM 的发生和发展中具有一定的作用。

【关键词】Apelin; Visfatin; 糖代谢; 肥胖; 2 型糖尿病**【中国图书分类法分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-03-05

Changes in plasma Apelin and Visfatin levels and relevant factors in the population with different glucose tolerance

YANG Mei¹, YANG Gangyi², WEI Youneng³, HE Liping³, TENG Xiaochun³

(1. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Northern New District;

2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University;

3. Department of Gerontology, General Hospital of Chongqing Iron and Steel)

【Abstract】Objective: To investigate the changes in plasma Apelin and Visfatin levels in the population with different glucose tolerance and to explore their correlation with body mass index(BMI), waist hip ratio(WHR), blood glucose, plasma insulin levels as well as other factors. **Methods:** Plasma levels of Apelin and Visfatin levels in the fasting plasma were assayed by ELISA in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM), impaired glucose tolerance(IGT), and controls. Relationship between plasma Apelin, Visfatin levels and BMI, HOMA-insulin resistance index, blood lipid, fasting plasma glucose(FPG), plasma insulin levels were also analyzed. **Results:** (1) There was no difference in plasma Apelin levels among groups ($F=0.145, P>0.05$). Levels of plasma Visfatin in T2DM patients were significantly reduced compared with those in controls and IGT patients (11.88±8.33(μg/L) vs. 18.10±5.83(μg/L), $P=0.000$; 11.88±8.33(μg/L) vs. 17.83±11.88(μg/L), $P=0.000$) and levels of plasma Visfatin in IGT patients were significantly reduced compared with those of controls (17.83±11.88(μg/L) vs. 18.10±5.83(μg/L), $P=0.024$). (2) Plasma Apelin levels were positively correlated with total cholesterol(TC), low density lipoprotein-cholesterol and FPG ($r=0.30, P=0.021$; $r=0.32, P=0.015$; $r=0.29, P=0.027$) and were negatively with systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP) ($r=-0.36, P=0.006$; $r=-0.30, P=0.020$). Visfatin levels were positively correlated with WHR ($r=0.51, P=0.000$) and were negatively with glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) ($r=-0.29, P=0.025$). (3) Multiple regression analysis showed that SBP, FPG, Visfatin, TC and free fatty acids were independent related factors influencing plasma Apelin levels, and WHR, HbA1c, Apelin and DBP were independent related factors influencing plasma Visfatin levels. **Conclusions:** Changes of Apelin and Visfatin levels are associated with glucose metabolism, and they may

作者介绍: 杨 媚, Email: ssessy2004@163.com,

研究方向: 内分泌学。

通信作者: 杨刚毅, Email: Gangyiyang@yahoo.com.cn.

contribute, in part, to the pathogenesis of diabetes and obesity.

【Key words】Apelin; Visfatin; glucose metabolism; obesity; type 2 diabetes mellitus

Apelin 与 Visfatin 是近年来研究的热点,这 2 种细胞因子均可由脂肪细胞分泌。已有研究表明 Apelin 在降低血压、调控水和食物摄取、增强心肌收缩力、调节免疫等方面发挥重要的作用^[1]。最近的研究发现 Apelin 和 Visfatin 与胰岛素抵抗、糖代谢有关,可能参与了糖尿病的发生发展,但其确切的生理作用并不十分清楚。本研究旨在通过探讨不同糖耐量个体血浆 Apelin、Visfatin 的水平改变及其与血糖、血脂、胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance index,HOMA-IR)等因素的关系,以进一步阐明 Apelin、Visfatin 在糖尿病发生发展中可能发挥的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)组:共 22 例(男 10 例,女 12 例),平均年龄(56 ± 8)岁,根据 1999 年 WHO 的诊断标准[空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG) ≥ 7.0 mmol/L,负荷后 2 h 血糖(2-hour blood glucose after glucose load,2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L]确诊为 T2DM。病程为 1~5 年,所有患者均采用口服降糖药物治疗,排除继发性糖尿病、原发性高血压、冠心病及其它心血管病,肝肾功能正常,均不伴有糖尿病急、慢性并发症。糖耐量减低(impaired glucose tolerance,IGT)组:共 18 例(男 8 例,女性 10 例),平均年龄(54 ± 8)岁,均根据 1999 年 WHO 的标准(2 h PG ≥ 7.8 和 < 11.1 mmol/L)诊断为 IGT,均为初诊。正常糖耐量(normal glucose tolerance,NGT)组:共 18 例(男 5 例,女性 13 例),平均年龄(50 ± 11)岁,均为我院门诊健康体检者或志愿者,且经口服糖耐量试验证实为正常糖耐量。

1.2 方法

患者隔夜 14 h 采集空腹静脉血,离心分离血浆 3 份,1

份立即测定血糖、血脂、血浆胰岛素、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)等,另 2 份分别加入抑肽酶(10 U/ml)冻存于 -70 °C 冰箱,1 份用于血浆 Visfatin 水平测定(采用 ELISA 法,美国 Phoenix Pharmaceutical 公司药盒,抗体为特异的兔抗人 Visfatin 的 IgG 部分肽段,与人 Visfatin 有完全交叉反应,与血浆胰岛素、瘦素、脂联素、抵抗素等肽类激素无交叉反应。线性范围 $3.81 \sim 256$ $\mu\text{g/L}$,批内差异 $< 5\%$,批间差异 $< 14\%$)。另 1 份用于血浆 Apelin 水平测定(采用 ELISA 法,美国 Phoenix Pharmaceutical 公司药盒,抗体为特异的兔抗人 Apelin 的 IgG,与人有完全交叉反应,与血浆胰岛素无交叉反应。线性范围 $0 \sim 100$ $\mu\text{g/L}$,批内差异 $< 6\%$,批间差异 $< 10\%$)。使用 TBF-410 体脂分析仪测定体内脂肪百分比(visceral fat %,FAT%)。体质指数(body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高²(m²),腰臀比(waist hip ratio,WHR)=腰围/臀围,稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR)=FPG $\times$ 空腹胰岛素(fasting plasma insulin,FINS)/22.5。

1.3 统计学分析

由 SPSS 13.0 软件处理完成。所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。指标间的关系判定采用直线相关分析及多元逐步回归分析。 $P \leq 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人群临床和实验室指标比较

各组年龄、BMI、WHR、FAT%、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 组患者收缩压(systolic blood pressure,SBP)、HOMA-IR、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、游

表 1 各组人群一般临床和实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on general clinical and laboratory data in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	WHR	FAT%	HOMA-IR	FPG (mmol/L)
NGT	18	50 ± 11	22.8 ± 2.9	118 ± 13	73 ± 7	0.85 ± 0.06	27.6 ± 6.3	2.5 ± 0.6	5.2 ± 0.5
IGT	18	54 ± 8	23.8 ± 3.8	122 ± 13	73 ± 7	0.85 ± 0.06	27.3 ± 6.9	4.5 ± 1.5 ^a	6.0 ± 0.8 ^a
T2DM	22	56 ± 8	23.5 ± 2.2	128 ± 7 ^a	74 ± 6	0.86 ± 0.06	27.5 ± 5.6	5.0 ± 1.8 ^{ab}	7.6 ± 1.4 ^{ab}
<i>F</i> 值		1.961	0.500	3.627	0.219	0.182	0.013	121.728	29.844
<i>P</i> 值		0.150	0.609	0.033	0.804	0.834	0.987	0.000	0.000

组别	例数(<i>n</i>)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	FFA (μmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
NGT	18	5.5 ± 0.6	10.8 ± 2.5	0.82 ± 0.20	1.1 ± 0.3	4.5 ± 0.7	1.4 ± 0.2	2.4 ± 0.8
IGT	18	6.0 ± 0.4	17.1 ± 5.1 ^a	0.93 ± 0.38	1.6 ± 0.4 ^a	4.7 ± 1.2	1.4 ± 0.2	2.7 ± 0.8
T2DM	22	7.5 ± 1.8 ^{ab}	14.6 ± 5.2 ^a	1.04 ± 0.28 ^a	1.8 ± 0.7 ^a	5.2 ± 1.1 ^a	1.4 ± 0.3	2.8 ± 0.9
<i>F</i> 值		16.217	9.800	2.786	8.310	2.981	0.285	1.035
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.045	0.001	0.049	0.753	0.362

注:与 NGT 组比较,a, $P < 0.05$;与 IGT 组比较,b, $P < 0.05$

离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、FPG、HbA1c、FINS 等水平高于 NGT 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。IGT 组 FPG、FINS、TG、HOMA-IR 等水平高于 NGT 组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。T2DM 组患者 FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平高于 IGT 组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)(表 1)。

2.2 血浆 Apelin、Visfatin 水平比较

各组血浆 Apelin 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM 组患者血浆 Visfatin 浓度低于 NTG 组和 IGT 组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。而 IGT 组血浆 Visfatin 水平低于 NGT 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 2 各组研究对象血浆 Apelin、Visfatin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of plasma Apelin and Visfatin levels in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	Apelin (μg/L)	Visfatin (μg/L)
NGT	18	427 ± 41	18.10 ± 5.83
IGT	18	445 ± 40	17.83 ± 11.88 ^a
T2DM	22	456 ± 33	11.88 ± 8.33 ^b
<i>F</i> 值		0.146	58.718
<i>P</i> 值		0.865	0.000

注:与 NGT 组比较,a, $P=0.001$;与 IGT 组比较,b, $P=0.001$

2.3 相关性分析

线性相关分析表明;血浆 Apelin 水平与 TC、LDL-C、FPG 呈正相关($r=0.30, P=0.021; r=0.32, P=0.015; r=0.29, P=0.027$),与 SBP、DBP 呈负相关($r=-0.36, P=0.006; r=-0.30, P=0.020$)。血浆 Visfatin 水平与 WHR 呈正相关($r=0.51, P=0.000$),而与 HbA1c 呈负相关($r=-0.29, P=0.025$)。以 Apelin 浓度为因变量,年龄、血压、BMI、WHR、FAT%、HbA1c、FPG、FINS、FFA、HDL-C、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、Visfatin 等为自变量进行多元逐步回归分析,SBP、FPG、Visfatin、TC、FFA 进入回归方程: $Y=661.3-5.4 X_{SBP}+40.3 X_{FPG}+4.7 X_{Visfatin}+60.5 X_{TC}-186.2 X_{FFA}$ (表 3)。以 Visfatin 浓度为因变量,以年龄、血压、BMI、WHR、FAT%、HbA1c、FPG、FINS、FFA、HDL-C、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、Apelin 等为自变量进行多元逐步回归分析 WHR、HbA1c、Apelin、DBP 进入回归方程: $Y=-69.4+89.6 X_{WHR}-3.2 X_{HbA1c}+0.02 X_{Apelin}+0.3 X_{DBP}$ (表 4)。

表 3 血浆 Apelin 与其他检测指标的多元逐步回归分析

Tab.3 Multiple stepwise regression analysis of variables associated with plasma Apelin levels in subjects

	未标准化系数		标准化系数		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	系数 β	系数标准误	系数 β			
常数	661.285	177.678			3.722	0.000
SBP	-5.413	1.360	-0.405		-3.981	0.000
FPG	40.340	11.885	0.356		3.394	0.001
Visfatin	4.729	1.757	0.268		2.691	0.010
TC	60.552	17.512	0.388		3.458	0.001
FFA	-186.231	59.712	-0.345		-3.119	0.003

注:因变量 Apelin

表 4 血浆 Visfatin 与其他检测指标的多元逐步回归分析

Tab.4 Multiple stepwise regression analysis of variables associated with plasma Visfatin levels in subjects

	未标准化系数		标准化系数		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	系数 β	系数标准误	系数 β			
常数	-69.398	14.968			-4.636	0.000
WHR	89.585	15.438	0.571		5.803	0.000
HbA1c	-3.181	0.619	-0.496		-5.137	0.000
Apelin	0.016	0.006	0.283		2.826	0.007
DBP	0.296	0.136	0.215		2.175	0.034

注:因变量 Visfatin

3 讨论

血管紧张素 II 受体 AT1 相关受体蛋白(putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ)是由 380 个氨基酸组成并含有 7 个螺旋跨膜结构的 G 蛋白偶联受体^[2],Apelin 是由 Tatemo-to 等^[3]首次通过反向药理学方法从牛胃的分泌物中提取并纯化的 APJ 天然内源性配体,广泛分布于机体的各组织,在扩张血管参与血压的调控、增强心肌收缩力、调节食物和水的摄入、调节体液平衡和垂体激素释放及调节免疫等方面发挥重要的作用^[1,4-11]。最近的研究表明,Apelin 还可由鼠和人类脂肪细胞分泌^[12],在肥胖伴胰岛素抵抗时表达增高,在脂肪胰岛素轴的调节及肥胖相关疾病中也起着重要作用^[13]。Visfatin 是新近发现的由内脏脂肪细胞分泌的一种新的脂肪细胞因子^[14],它与以前在淋巴细胞中发现的一种称为前 B 细胞克隆增强因子的免疫蛋白一致^[15]。有限的研究表明,Visfatin 能够发挥类似胰岛素的作用,降低血糖,促进糖摄取^[16],同时 Visfatin 与肥胖密切相关,能促进脂肪细胞的分化以及促进血管平滑肌细胞成熟^[17]。这些结果也提示了 Apelin 和 Visfatin 可能参与了糖尿病的发生发展,为糖尿病的治疗提供新的方案。但目前对 Apelin 和 Visfatin 在糖尿病发生发展中的确切生理机制并不十分清楚,甚至在一些研究结果上还相互矛盾。

为了进一步探讨 Apelin、Visfatin 在糖尿病发生、发展中的可能机制,本研究测定了不同糖耐量人群空腹血浆 Apelin 和 Visfatin 水平,与健康对照进行比较,并分析了血浆 Apelin、Visfatin 与其它代谢和生化指标的关系。结果表明:各组血浆 Apelin 水平差异无统计学意义,但随着血糖的升高,血浆 Apelin 水平有逐渐增高趋势。T2DM 患者血浆 Visfatin 水平明显低于正常对照,而 IGT 组血浆 Visfatin 水平介于正常对照和 T2DM 组之间,这与 Chen 等^[18]发现 T2DM 患者血浆 Visfatin 水平明显高于正常对照组的结果不一致。而另一研究结果则表明糖尿病

和正常对照之间血浆 Visfatin 水平没有明显差异^[19]。造成这种偏差的原因不明确,可能有以下几种情况:(1)入选对象的标准不同,那些混杂因素如:年龄、糖尿病病程、药物治疗以及生活方式均可能影响 Visfatin 水平;(2)人种的区别;(3)实验条件和较少样本数量的影响;(4)检测 Visfatin 的方法不同;(5)长期的血糖紊乱和脂代谢紊乱可能使 Visfatin 的信号传导受损,或者是糖尿病状态时其他细胞因子分泌增加,影响了它的生物合成。

本研究相关分析发现血浆 Apelin 水平与 TC、LDL-C、FPG 呈正相关,与 SBP、DBP 呈负相关;Visfatin 水平与 WHR 呈正相关,而与 HbA1c 呈负相关。多元逐步回归分析也表明 SBP、FPG、Visfatin、TC、FFA 分别是血浆 Apelin 水平的独立相关因素,而 WHR、HbA1c、Apelin、DBP 分别是 Visfatin 的独立相关因素。这说明 Apelin 和 Visfatin 均与血压调控、糖代谢紊乱有关,这与国外的相关报道类似^[20-21]。另外,本研究还提示 Visfatin 与肥胖有关,Apelin 与脂代谢紊乱、糖尿病血管病变的发生有一定关系,但 Apelin 是否可以作为糖尿病血管并发症发生的一个危险标志,尚需大样本和长期的临床观察来证实。本研究中还发现 Apelin 与 Visfatin 分别是对方的独立相关因素,说明两者之间存在着相互联系。

总之,本研究结果初步揭示 Apelin 和 Visfatin 可能是 2 个新的与肥胖和糖尿病有关的脂肪细胞因子,并与机体糖脂代谢的改变及血压的调控具有重要关系。但目前的研究报道有限且并不一致,尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Lee D K, George S R, O'Dowd B F. Unravelling the roles of the apelin system; prospective therapeutic applications in heart failure and obesity[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(4): 190-194.
- [2] O'Dowd B F, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identify with the gene encoding the angiotension receptor is located on chromosome 11[J]. Gene, 1993, 136(1-2): 355-360.
- [3] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 251(2): 471-476.
- [4] Tatemoto K, Takayama K, Zou M X, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism[J]. Regul Pept, 2001, 99(2-3): 87-92.
- [5] Ashley E A, Powers J, Chen M, et al. The endogenous peptide apelin potentially improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(1): 73-82.
- [6] O'Shea M, Hansen M J, Tatemoto K, et al. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat[J]. Nutr Neurosci, 2003, 6(3): 163-167.
- [7] Goazigo A R, Morinville A, Bulet A, et al. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons[J]. Endocrinology, 2004, 145(9): 4392-4400.
- [8] Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(5): 1208-1212.
- [9] Esposito V, De Falco M, De Luca L, et al. Immunohistochemical study of apelin, the natural ligand of receptor APJ, in a case of AIDS-related cachexia[J]. In Vivo, 2002, 16(5): 337-340.
- [10] Horiuchi Y, Fujii T, Kamimura Y, et al. The endogenous, immunologically active peptide apelin inhibits lymphocytic cholinergic activity during immunological responses[J]. J Neuroimmunol, 2003, 144(1-2): 46-52.
- [11] 郑天鹏, 郭常辉, 周婷婷, 等. 2 型糖尿病患者血浆 Apelin-12 水平与高血压、胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2010, 4(30): 435-437.
- [12] Zheng T P, Guo C H, Zhou T T, et al. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010, 4(30): 435-437.
- [13] Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes[J]. Regul Pept, 2005, 132(1-3): 27-32.
- [14] 魏 丽, 贾伟平, 吴海娅, 等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清 apelin 水平及其相关因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(2): 130-133.
- [15] Wei L, Jia W P, Wu H Y, et al. Analysis of serum apelin level and related factors in obese and type 2 diabetic patients[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2007, 23(2): 130-133.
- [16] Hug C, Lodish H F. Visfatin; A new adipokine[J]. Science, 2005, 307(5708): 366-367.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Revollo J R, Grimm A A, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotina-mide phosphoribosyltransferase regulates Sir2ac-tivity in mammalian cells[J]. Biol Chem, 2004, 279(49): 50754-50763.
- [20] Chen M P, Chung F M, Chang D M, 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(1): 295-299.
- [21] Jian W X, Luo T H, Gu Y Y, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population[J]. Diabet Med, 2006, 23(9): 967-973.
- [22] 柏丹娜, 高 延, 李红梅, 等. Apelin-13 对自发性高血压大鼠的降压调节作用的研究[J]. 心脏杂志, 2010, 22(4): 514-516.
- [23] Bai D N, Gao Y, Li H M, et al. Effect of apelin-13 on lowering blood pressure of spontaneously hypertensive rats[J]. Chin Heart J, 2010, 22(4): 514-516.
- [24] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven transmembrane receptor related to angiogenesis-type 1 receptor in blood pressure in vivo[J]. J Biol Chem, 2004, 279(25): 26274-26279.

(责任编辑: 冉明会)