

· 综述 ·

内脂素在代谢性疾病中的研究进展

龚琳捷^{1,2}, 张松³

1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属白云医院, 贵州 贵阳 550014;

3. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550001

摘要: 内脂素是一种具有烟酰胺磷酸核糖基转移酶(Nampt)活性的脂肪细胞因子,主要由内脏脂肪细胞分泌,参与免疫、应激和炎症等相关生理病理过程,是近年来的研究热点之一。值得关注的是,内脂素对葡萄糖和脂质的代谢有多种影响,不仅与糖尿病、肥胖关系密切,还参与了多种代谢性疾病的发生和发展,因而被认为是治疗代谢性疾病的新靶点。截至目前,有关内脂素在代谢性疾病中的作用机制尚未完全阐明,本文主要对内脂素如何在多种代谢性疾病中发挥作用的研究进展加以综述,以期为今后的临床工作提供指导。

关键词: 内脂素; 代谢性疾病; 脂肪因子

中图分类号: R589 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1409-04

代谢性疾病是指因物质合成或分解代谢障碍所导致的一类疾病,主要包括糖尿病、高血压、肥胖症、血脂异常症及其引发的心脑血管疾病等,慢性炎症反应是其主要的特征之一。在过去的几十年中,由于大众物质水平的丰富及生活方式的转变,使得代谢性疾病的发病人数逐年攀升并且呈现出流行趋势,已成为一个日益严重的健康问题^[1]。内脂素(visfatin)最初于2005年被Fukuhara等^[2]发现并命名,其在人和小鼠的内脏脂肪组织中呈高浓度表达,随后发现其在肥胖及肥胖相关的2型糖尿病的发展过程中表达水平明显升高,内脂素还能发挥类胰岛素活性使血糖降低,调节胰岛β细胞分泌胰岛素的作用,一直被广泛用于代谢性疾病的研究。大量研究证实,内脂素主要由脂肪细胞分泌产生,能够调节体内糖脂代谢、参与炎症应答过程、调节自身免疫,内脂素的升高与机体代谢紊乱密切相关,其在腹型肥胖、高脂血症、糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病的发展中发挥重要作用^[2-4]。

1 内脂素的基本特征

1.1 内脂素的生理结构 内脂素是一种高度保守的52 000蛋白,由491个氨基酸组成,广泛表达于从微观细菌到宏观人体等多种生物体内^[5]。内脂素的基因位于人染色体7q22.1和7q31.33之间,包括11个外显子和10个内含子,全长约37.4 kb。由于内脂素基因的cDNA编码区序列与前B细胞集落刺激因子(pre-B cell enhancing factor, PBEF)的5'非编码区序列完全相同^[6],因此又被称为PBEF;同时,内脂素与催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)合成途径的限速酶烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt)具有重要的序列和功能上的同源性,故与Nampt也是同一种物

质,内脂素的不同名称体现了其功能的复杂性和多重性。Grolla等^[7]研究发现,内脂素近端与远端启动子区的结合位点有所不同,这提示内脂素基因的表达可能存在多种机制调控,在不同组织中其转录方式也有所不同。内脂素基因的多态性决定了其功能的多样性,因此可在不同疾病中发挥不同的作用。

1.2 内脂素的分布及作用 内脂素在人体中分布广泛,包括胎膜、子宫肌层、骨髓、肝脏、肌肉、心脏、肺、肾脏,还能分泌在母乳中,不过在不同组织中的表达有所不同。内脂素在脂肪组织中高度表达,与糖脂代谢密切相关。内脂素参与脂肪细胞周期调节时主要通过旁分泌或自分泌途径,进一步促进脂肪组织的分化、合成和积聚,在脂代谢中发挥重要作用^[8]。Asadi等^[9]研究发现,内脂素在糖代谢平衡中起重要作用,能降低血浆葡萄糖水平,对胰岛素具有增敏作用,是治疗糖尿病的潜在靶点。大多数脂肪组织分泌的细胞因子都具有调节代谢的能力,但内脂素是第一个被发现与胰岛素作用如此类似的脂肪细胞因子,它通过直接与胰岛素受体结合导致受体磷酸化、反向信号分子活化,发挥降糖作用。然而内脂素与胰岛素的降糖机制并非完全相关,因为上述两者分别作用于胰岛素不同受体。一方面,内脂素能够刺激脂肪细胞和骨骼肌组织增加对葡萄糖的摄取,另一方面,内脂素通过抑制肝细胞生成葡萄糖,防止胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生。但目前关于内脂素与IR的关系仍存在争议,部分研究认为内脂素可以通过增强脂肪组织炎症来介导机体IR的发生。正如Biscetti等^[10]的研究显示,内脂素是一种与高脂血症和IR相关的促炎标志物,并且它与稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR)呈正相关关系。这种双重作用表现使得内脂素一直是国内外研

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.10.028

基金项目: 贵州省临床重点专科建设项目(SZD-2016-03)

通信作者: 张松, E-mail: zhangsgz@aliyun.com

究的热点,由于内脂素与IR的关系密切,一定程度上增加了代谢性疾病的发病风险,内脂素与IR的因果关系及内脂素的潜在诊断作用仍有待更深入的研究。

内脂素还具有促进炎症和免疫调节作用。既往研究表明,高浓度的内脂素会吸引免疫细胞聚集,使脂肪细胞产生慢性炎症,从而影响机体代谢平衡^[11]。内脂素作为内源性炎症因子家族中的新成员,不仅参与了体内的炎症反应,同时在免疫细胞的信号传导、细胞凋亡、物质代谢等多种病理生理过程中发挥作用。有研究表明,血清内脂素水平与血清中炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素6(IL-6)以及C反应蛋白(CRP)水平呈正相关^[10,12],表明内脂素参与并反映了体内炎症反应。Wu等^[13]研究显示,内脂素通过p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和MAPK激酶1通路诱导人单核细胞产生IL-6,进而参与并强化炎症反应。Audrito等^[14]通过研究发现,内脂素能够结合并激活Toll样受体4(TLR4),通过对核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活和逆转位诱导IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 等炎性介质的释放,而TLR4/NF- κ B炎症信号通路对血管炎性反应有调节作用,其激活可引起炎症因子释放和代谢紊乱。这些证据都表明内脂素不仅仅是一种脂肪因子,更是一种炎症因子,参与多种疾病的发生和发展。

2 内脂素与代谢性疾病的潜在联系

代谢性疾病的特征是多重心血管危险因素在同一个体的聚集,主要的危险因素包括高血压、肥胖、糖耐量异常和血脂代谢紊乱。根据美国心肺血液研究所和美国心脏协会共识声明的定义^[15],代谢综合征(metabolic syndrome,MS)的诊断标准需至少满足以下3项条件:高血压、空腹血糖升高、腹型肥胖、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白胆固醇降低。MS的本质是肥胖并发症的簇集,核心为IR。随着人们对内脂素的深入研究,发现内脂素通过影响B细胞功能及调控与氧化应激、炎症反应和昼夜节律有关的基因来影响葡萄糖的稳态,血清内脂素水平被发现多种疾病中均有升高,以肥胖、2型糖尿病、MS、心血管疾病较为明显^[16]。内脂素与代谢性疾病联系紧密,随着对内脂素的深入研究,或许能在代谢性疾病的预防及治疗中找到新的突破点。

2.1 内脂素与2型糖尿病 2型糖尿病患者人数是我国成人糖尿病中最大的群体,也是中老年人常见的代谢性疾病之一。目前大量研究认为,2型糖尿病是营养物质代谢过剩所引发的慢性低度的炎症反应^[17]。内脂素作为一种新发现的脂肪因子,具有降低血糖和类胰岛素作用,同时可促进脂肪细胞分化成熟和脂肪蓄积,影响糖脂代谢和IR,与糖尿病的发病过程密切相关。Derosa等^[18]通过对肥胖人群的观察研究发现,血糖控制不佳个体及糖尿病患者体内的内脂素水平均显著增高,且通过多元线性回归分析得出结论,内脂素是2型糖尿病病的独立危险因素。Pavan Kumar等^[19]的实验研究得出,由于糖尿病患者体内IR的存在,导致血糖水平不断升高,血糖升高可刺激脂肪组织分泌更多内脂素来提高胰岛素敏感性,因而造成糖尿病患者血清内脂素的升高。2型糖尿病伴随血脂代

谢紊乱,体内内脂素水平升高,而内脂素通过造成血管炎症状态,影响血管内皮功能,导致2型糖尿病患者IR持续增加,形成一种恶性循环。2型糖尿病发生发展的初始原因是骨骼肌组织的IR^[20],生理状态下,骨骼肌为胰岛素介导葡萄糖的主要摄取部位,一旦骨骼肌中葡萄糖的转运受损时,则会出现机体外周IR的情况,葡萄糖的吸收受到影响而造成高血糖。近年来内脂素在骨骼肌中的表达受到广泛关注。王倩等^[21]对kkay糖尿病小鼠进行高脂喂养,发现内脂素小鼠使骨骼肌组织磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase isoforms, PI3K)和葡萄糖转运蛋白4(glucose transport protein-4, GLUT-4)的mRNA及蛋白表达均上调,减少IR从而影响血糖代谢,但内脂素的降糖机制与胰岛素有所不同,其在糖脂代谢中的具体机制未进一步阐述。后来廖鑫等^[22]提出,内脂素的过表达能激活骨骼肌细胞PI3K/AKT通路,并上调下游信号蛋白的表达,促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,从而减轻IR;故提示内脂素能改善IR,增加骨骼肌对胰岛素的敏感性。然而赖鹏斌等^[23]的研究显示,内脂素能促进胰岛素分泌,这种作用可上调胰岛素信号通路中PPAR- γ 、PDX-1,其作用与调节IRS-1、IRS-2活性有关,与PI3K无关。虽然内脂素在糖尿病发病机制中的作用尚不明确,但目前主流的观点是血清内脂素的升高是对人体持续高血糖状态的一种反馈机制,可以看作胰岛素功能出现缺陷时脂肪因子作出的代偿反应。综上所述,内脂素在糖尿病的治疗中具有特殊双重作用,在干预糖尿病时需谨慎对待。

2.2 内脂素与肥胖 肥胖是一种慢性代谢性疾病,由多种炎症因子诱导产生,尤其以脂肪积聚于腹内脏器为特征的腹型肥胖为代表,可能与IR、高血压和脂代谢紊乱等代谢异常密切相关,是发生心血管疾病的主要危险因素。内脂素与肥胖的关系一直是研究的热点,作为一种内脏脂肪组织产生的炎症因子,内脂素伴随脂肪细胞分化的程度而合成增加,能够刺激甘油三酯的合成和葡萄糖的转运,参与肥胖的发病机制。内脂素与脂代谢之间存在着密切联系,大量研究得出,肥胖受试者空腹内脂素为4.1~32.7 ng/ml,而正常体重的受试者为1.4~29.3 ng/ml,证实肥胖患者血清内脂素水平较高^[24]。在一项关于肥胖患儿的研究中,Yin等^[25]提出内脂素水平在肥胖儿童中显著升高,并且与BMI呈正相关。内脂素参与了肥胖的发病过程,尤其是与内脏脂肪的异常堆积有关,能促进葡萄糖向脂肪的转化,最终导致脂肪的积累。随后Petelin等^[26]针对超重和肥胖患者进行研究,同样发现血浆中内脂素水平与内脏脂肪堆积、腰臀比成正相关,这些都说明内脂素作为一项炎症性脂肪因子参与了肥胖症的早期发病机制。在近期的一项研究中,再一次证实肥胖儿童血清内脂素水平升高,且与CRP和IL-6水平呈正相关,血清CRP和IL-6均是肥胖相关的低水平慢性炎症标志物,与儿童发生肥胖时的IR有关^[27]。内脂素的异常增加可能是连接脂肪细胞与巨噬细胞相互作用的介质,进一步增强脂肪组织乃至全身的炎症反应。另有研究认为,在糖尿病合并超重/肥胖的患者中,内脏脂肪体积比单纯超重/肥胖患者更高,且内脏脂肪含量与IR存在明显的相

关性^[28]。Keyhanmanesh等^[29]还发现,高脂饮食能诱导肥胖大鼠内脂素的分泌水平增加,导致肥胖和IR的发生。上述研究结果表明,内脂素在大鼠和人肥胖机体中均高水平表达,且在诱导肥胖的发病机制中具有潜在的预测价值。

2.3 内脂素与高血压 高血压是日常生活中最常见的慢性疾病,也是成人心血管疾病最主要的独立危险因素。目前已提出的发病机制包括氧化应激、炎症反应、IR、内皮细胞功能紊乱、信号通路和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活等。有研究发现高血压患者甚至正常高值血压人群中内脂素均明显升高,并且与血压值呈正相关,与高血压分级也存在高度相关性^[30];夏昆等^[31]研究提出,内脂素与肥胖者发生高血压的风险呈正相关,内脂素水平每增加1 ng/L,肥胖者的高血压患病风险增加5.45%,这些均反映内脂素水平可能是肥胖以及非肥胖患者高血压发生的危险因素。另外,在对妊娠期高血压的研究中发现,子痫前期患者血清内脂素水平高于正常妊娠者^[32],提示内脂素可能通过影响IR、脂质代谢、血管内皮细胞功能紊乱、促进炎症反应以及动脉粥样硬化等途径参与子痫前期发病。越来越多的研究认为内脂素与高血压的发病风险呈正相关,但目前具体机制尚不明确,内脂素的多因素调节均参与了高血压的发病机制,包括内脂素参与炎症反应、增强IR、促进氧化应激、激活信号通路等过程。此外,Skoczylas等^[33]的研究显示,降压治疗能降低肥胖高血压患者的脂肪因子浓度,其中使用比索洛尔6周后能明显降低血清内脂素浓度。因此,降低内脂素浓度对高血压患者的预防和治疗具有重要参考意义。

2.4 内脂素与心血管疾病 心血管疾病是目前全球死亡的首位病因,也是导致残疾的主要病因,严重危害50岁以上中老年人的身体健康,高患病率、高致残率和高死亡率是其发病特点^[34]。动脉粥样硬化是心血管疾病、炎症、氧化应激的潜在病理基础,在这一复杂进程中发挥重要作用。脂质代谢障碍为动脉粥样硬化的病变基础,主要特点表现为血管壁的炎症,内脂素通过引起内皮细胞间血管间黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)以及TNF- α 等炎症因子的高表达,促进血管内皮间单核细胞黏附聚集,参与了血管壁炎症反应的过程^[35]。Hsu等^[36]研究证明,人内皮细胞面对促炎性刺激时会产生过量的内脂素,这提示内脂素可能通过诱导促炎性细胞因子来介导炎症反应。内脂素可以通过刺激内皮细胞、血管平滑肌细胞等不同类型的细胞直接增强血管炎症反应,还可以通过进一步刺激动脉粥样硬化斑块中的TNF- α 信号加速动脉粥样硬化病变的形成^[37],这些因素都直接增加心血管事件的发生风险。Ahmed等^[38]研究表明,血清内脂素水平在心血管疾病患者中显著升高,循环内脂素水平与动脉粥样硬化性疾病的发生呈正相关,进而提出内脂素有望成为与代谢紊乱相关的心血管并发症的潜在生物学标志物。一项对比研究发现,当动脉粥样斑块发生破裂时,内脂素水平在破裂处升高,并且能够诱导单核/巨噬细胞向动脉粥样硬化病变处迁移,同时促进炎症细胞向血管内皮进行迁移,加重动脉粥样硬化炎症反应^[39]。由此可见,内脂素在冠状动脉粥样硬化所

致内皮炎症中发挥重要作用,但目前内脂素对于动脉粥样硬化的作用仍然存在争议,目前主流的学说是内脂素在细胞内外发挥不同的作用,其在细胞内具有促动脉粥样硬化作用,而在细胞外对动脉粥样硬化具有保护作用。近年来关于内脂素基因多态性的相关研究集中在该基因启动子区和第六内含子rs4730153。通过对内脂素基因的变异研究发现,rs4730153位点AA型对心血管疾病有保护作用,与心血管疾病的风险呈负相关,内脂素基因中的不同多态性可能会影响肥胖个体的葡萄糖稳态进而影响心血管疾病的发生发展^[40]。

3 结语与展望

近年来,随着代谢性疾病的发病风险不断增加,且发病年龄呈年轻化,已经严重影响人类健康及生活质量,寻找一种新的治疗靶点和生物标志物显得尤为重要。内脂素由于功能复杂多样受到众多研究者的关注,基于目前相关研究得出,内脂素是一种新型的脂肪细胞因子,可分布于不同器官,在体内代谢过程中发挥广泛而强大的生物学作用,在多种代谢性疾病的发展和转归中发挥重要作用。深入探讨内脂素参与代谢性疾病的具体机制,将有助于为其诊断寻找更早期、特异、灵敏的指标,并为临床治疗或早期干预代谢性疾病提供新的靶点。

参考文献

- [1] Teixeira AP, Fussenegger M. Synthetic biology-inspired therapies for metabolic diseases[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 47:59-66.
- [2] 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.
- [3] Franco-Trepate E, Guillón-Fresco M, Alonso-Pérez A, et al. Visfatin connection: present and future in osteoarthritis and osteoporosis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8):E1178.
- [4] Dakroub A, A Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders[J]. *Cells*, 2020, 9(11):E2444.
- [5] Sayers SR, Beavil RL, Fine NHF, et al. Structure-functional changes in eNAMPT at high concentrations mediate mouse and human beta cell dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2):313-323.
- [6] Carbone F, Liberale L, Bonaventura A, et al. Regulation and function of extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2):603-621.
- [7] Grolla AA, Travelli C, Genazzani AA, et al. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase, a new cancer metabokine[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(14):2182-2194.
- [8] Garten A, Schuster S, Penke M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9):535-546.
- [9] Asadi S, Goodarzi MT, Saidijam M, et al. Resveratrol attenuates visfatin and vaspin genes expression in adipose tissue of rats with type 2 diabetes[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(6):537-543.
- [10] Biscetti F, Nardella E, Cecchini AL, et al. Biomarkers of vascular disease in diabetes: the adipose-immune system cross talk[J]. *Intern*

- Emerg Med, 2020, 15(3): 381-393.
- [11] Kumari B, Yadav UCS. Adipokine visfatin's role in pathogenesis of diabetes and related metabolic derangements [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18(2): 116-125.
- [12] 王晓宇, 顾宇, 冉晨光, 等. 老年高血压患者外周血脂素水平变化与氧化应激及促炎因子的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9): 2161-2163.
- [13] Wu XT, Yang Z, Ansari AR, et al. Visfatin regulates the production of lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines through p38 signaling in murine macrophages [J]. *Microb Pathog*, 2018, 117: 55-59.
- [14] Audrito V, Messana VG, Deaglio S. NAMPT and NAPRT: two metabolic enzymes with key roles in inflammation [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 358.
- [15] Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic syndrome [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(4): 365-367.
- [16] Radzicka S, Pietryga M, Iciek R, et al. The role of visfatin in pathogenesis of gestational diabetes (GDM) [J]. *Ginek Pol*, 2018, 89(9): 518-521.
- [17] Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Sanchez OA, et al. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 51.
- [18] Derosa G, Catena G, Gaudio G, et al. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial) [J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154947.
- [19] Pavan Kumar N, Nair D, Banurekha VV, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary or latent tuberculosis results in modulation of adipocytokines [J]. *Cytokine*, 2016, 79: 74-81.
- [20] Wang Z, Liu Y, Li Q, et al. Preoperative oral carbohydrate improved postoperative insulin resistance in rats through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 9-17.
- [21] 王倩, 阳琰, 陈其荣, 等. 内脂素对 2 型糖尿病 kky 小鼠骨骼肌组织 PI3K 和 GLUT-4 的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(7): 1-4.
- [22] 廖鑫, 邓凡曲, 杨丹, 等. 内脂素对大鼠成肌细胞 PI3K/Akt 信号通路及胰岛素敏感性影响的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(9): 677-681.
- [23] 赖鹏斌, 魏文锋, 李彦, 等. 内脂素通过激活胰岛素受体底物 1/胰岛素受体底物 2 信号调节胰岛 β Tc6 细胞功能、胰十二指肠同源框因子 1 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(6): 453-460.
- [24] Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators [J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(4): 157-171.
- [25] Yin CY, Hu W, Wang M, et al. The role of the adipocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 127.
- [26] Petelin A, Jurdana M, Jenko Pražnikar Z, et al. Serum bilirubin correlates with serum adipokines in normal weight and overweight asymptomatic adults [J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(1): 19-29.
- [27] 李瑞珍, 卢慧玲, 马新瑜, 等. 单纯性肥胖儿童血清内脂素与促炎因子的相关性 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(24): 1886-1890.
- [28] Kabir F, Haque SA, Haque K. Serum visfatin levels estimated in overweight individuals [J]. *Anwer Khan Mod Med Coll J*, 2018, 9(2): 91-95.
- [29] Keyhanmanesh R, Alipour MR, Ebrahimi H, et al. Effects of diet-induced obesity on tracheal responsiveness to methacholine, tracheal visfatin level, and lung histological changes in ovalbumin-sensitized female wistar rats [J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 846-858.
- [30] Liakos CI, Sanidas EA, Perrea DN, et al. Apelin and visfatin plasma levels in healthy individuals with high normal blood pressure [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(5): 549-552.
- [31] 夏昆, 丁荣晶, 杨渊, 等. 脂肪细胞因子与女性肥胖高血压的相关性研究 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(9): 768-772.
- [32] Shaheen A, Nazli R, Fatima S, et al. Adipokine Serum visfatin level in pregnancy induced hypertension and uncomplicated pregnancy [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(6): 1419-1424.
- [33] Skoczylas A, Piecha G, Więcek A. Effects of antihypertensive treatment on plasma apelin, resistin, and visfatin concentrations [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(4): 243-253.
- [34] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [35] Lin YT, Chen LK, Jian DY, et al. Visfatin promotes monocyte adhesion by upregulating ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via activation of p38-PI3K-Akt signaling and subsequent ROS production and IKK/NF- κ B activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6): 1398-1411.
- [36] Hsu CY, Huang PH, Chen TH, et al. Increased circulating visfatin is associated with progression of kidney disease in non-diabetic hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(4): 528-536.
- [37] Kong YY, Li GQ, Zhang WJ, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase aggravates inflammation and promotes atherosclerosis in ApoE knockout mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(9): 1184-1192.
- [38] Ahmed HH, Shousha WG, El-Mezayen HA, et al. New biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in type 2 diabetic patients [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2020, 35(1): 54-62.
- [39] Zheng LY, Xu X, Wan RH, et al. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 60.
- [40] Martínez Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Fernández Pérez C, et al. Obesity and cardiovascular risk: variations in visfatin gene can modify the obesity associated cardiovascular risk [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0153976.