

Nampt / Visfatin / PBEF 研究进展

盛飞凤, 刘昭前

中南大学临床药理研究所, 遗传药理学湖南省重点实验室, 长沙 410078, 湖南

摘要 尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt)是生物合成NAD的关键限速酶, 又被称为前B细胞克隆增强因子(pre-B cell colony enhancing factor, PBEF)和内脏脂肪素(visfatin)。最近研究发现, Nampt / Visfatin / PBEF在NAD生物合成、代谢、炎症反应和细胞增殖、分化、凋亡等诸多领域发挥作用, 可能影响2型糖尿病、急性肺损伤、恶性肿瘤等疾病发生、发展和预后。本文主要对Nampt / Visfatin / PBEF的生理功能及临床意义进行综述。

关键词 烟酰胺磷酸核糖转移酶; 前B细胞克隆增强因子; 内脏脂肪素

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2009)12-1423-05

烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt)是烟酰胺生物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)途径中的关键限速酶^[1]。Nampt的酶活性最初报道于1957年^[2], 编码Nampt的基因于2001年首次在杜克嗜血杆菌中被鉴定^[3]。虽然Nampt作为NAD生物合成酶的生化过程以及结构基础都已经明确, 但是它的其他生理功能存在争议。人类Nampt最初于1994年被Samal等命名为前B细胞克隆增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor,

PBEF), 它由骨髓基质干细胞中活化的淋巴细胞分泌, 协同IL-7和干细胞因子, 刺激早期B细胞的形成^[4]。2005年Fukuhara等^[5]报道Nampt作为具有胰岛素模拟作用的脂肪因子发挥功能, 因其在内脏脂肪细胞中高表达, 将其命名为visfatin(内脏脂肪素)。尽管这三个名字(Nampt, PBEF和visfatin)都已通用, 但HUGO基因命名委员会和小鼠基因组命名委员会将Nampt作为其蛋白和基因的官方命名。本文以Nampt对Nampt / Visfatin / PBEF的生理功能及临床意义进行综述。

1 Nampt的生理功能

1.1 Nampt与NAD生物合成 在烟酰胺生物合成NAD的途径中, Nampt是催化烟酰胺形成烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和焦磷酸的限速酶^[1]。然后NMN通过烟酰胺单核苷酸腺嘌呤转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, Nmnat)转化为NAD。NAD是在细胞氧化还原反应中发挥重要作用的辅酶。最近研究表明NAD是哺乳动物细胞若干重要信号通路所必须的, 包括DNA修复^[6]、免疫反应、G蛋白偶联的信号通路^[7], 以及细胞内的钙信号通路^[8]。此外, NAD及其衍生物在转录调控中发挥着重要作用^[9]。

1.2 Nampt与糖脂代谢 Nampt与糖脂代谢参数及相关人体测量参数的相关性研究很多, 然而结论存在较大差异。Alghasham等^[10]发现2型糖尿病患者中Nampt的水平增加, 与导致动脉粥样硬化的血脂成负相关, 但与BMI、胰岛素、葡萄糖或HOMA-IR不相关。Zhu等发现新诊断的糖尿病病人和健康对照的血浆中Nampt含量与空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2h血糖、HOMA-

2009-08-26收稿 2009-10-15修回

盛飞凤, 女, 硕士研究生, 研究方向: 遗传药理学。

Tel: 0731-84505380 E-mail: shengfeifeng@yahoo.com.cn

刘昭前, 通信作者, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 遗传药理学。

Tel: 0731-84805380 E-mail: liuzhoqian@126.com

β 指数相关, 在糖尿病病人中还发现 Nampt 与 HbA1c 相关; 控制 3 个月血糖后, Nampt 水平下降, 同时伴有 HbA1c 下降^[11]。Chen 等^[12] 报道 Nampt 可能在女性的胆固醇变化中发挥作用, 而与大部分人体测量参数和代谢综合征的参数不相关。但是 Filippatos 等^[13] 却发现符合代谢综合征诊断标准的超重和肥胖个体的血浆 Nampt 水平比不符合标准的个体高。

1.3 Nampt 与炎症反应 许多研究结果表明, Nampt 是一个促炎症反应因子。在嗜中性粒细胞中 Nampt 被 IL- β 上调, 对多种炎症刺激物反应^[14]。而在 CD4⁺ 单核细胞中, Nampt 通过 p38 和 MEK1 途径诱导 IL-1- β 、TNF- α , 尤其是 IL-6 的产生。它还增加协同刺激分子 CD54、CD40 和 CD80 在细胞表面的表达。在体内, Nampt 诱导 BALB/c 小鼠血液循环中的 IL-6 的生成。炎性肠病的患者血浆中 Nampt 水平增高, 克罗恩病以及溃疡性结肠炎的患者的结肠组织中 Nampt 的 mRNA 水平显著性增高。通过共焦显微镜方法发现巨噬细胞、树突状细胞, 结肠上皮细胞均可能产生 Nampt^[15]。

Zhang 等^[16] 发现 Nampt 启动子区的一个多态-948C>A 与 2 型糖尿病和炎症相关。在非糖尿病人群中, 与 2 型糖尿病发病风险增高相关的等位基因与纤维蛋白原和 C 反应蛋白增高有显著性相关。所以, Nampt 基因可能在决定 2 型糖尿病易感性中发挥作用, 并且可能是通过调节慢性、低强度的炎症反应途径。

1.4 Nampt 与细胞增殖、分化、凋亡 Nampt 可促进细胞增殖, 特别是在葡萄糖超载时。Nampt 能够增强人内皮细胞抵抗衰老以及高糖的氧化应激的能力, 并能有效地利用多余的葡萄糖延长细胞的生命, 增加血管生成的活性。因此, 增加内皮的 Nampt 活性有助于衰老和高血糖情况下, 如存在动脉粥样硬化和糖尿病相关的血管疾病时以内皮细胞为主的血管修复和重建^[17]。Nampt 还能通过 NMN 介导的 ERK1/2 和 p38 信号通路诱导血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖^[18]。另外, Nampt 在人脐静脉内皮细胞通过 PI3K/Akt 和 Erk1/2 信号通路上调 VEGF 和金属蛋白酶 (MMPs) 的基因表达和蛋白生成, 从而促进内皮细胞增殖以及毛细血管的形成^[19]。

Nampt 对细胞分化也有重要作用。Nampt 无

论在健康人还是在严重的先天性中性粒细胞减少症的个体中都是调节粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 刺激粒细胞生成的必不可少的酶。在健康人和严重的先天性中性粒细胞减少症的个体, 骨髓细胞中和血浆中的 Nampt 和 NAD 含量在用 G-CSF 后均增加。Nampt 在细胞外和细胞内均调控 CD34⁺ 造血祖细胞和早幼粒白血病细胞系 HL-60 的粒细胞分化。给健康人服用高剂量的 Nampt 的底物即维生素 B₃ (烟碱), 能诱导中性粒细胞分化^[20]。

Nampt 还可抑制细胞凋亡, 延长细胞寿命。将 Nampt 基因导入老化的人血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, SMCs) 能延缓衰老, 充分地延长细胞寿命, 并增强对氧化应激的抵抗, 其作用机制之一为抑制与年龄相关的 p53 表达的增加, 并通过加乙酰基于 382 位赖氨酸增加 p53 的降解^[21]。Nampt 能有效抑制内质网刺激物诱导的巨噬细胞的凋亡^[22]。Nampt 还参与免疫细胞的基因毒性应激和氧化应激, 增强免疫细胞在应激下的生存能力^[23]。

2 Nampt 的临床意义

2.1 Nampt 与 2 型糖尿病 对 Nampt 功能最有争议的是 Fukuhara 等报道的胰岛素样降血糖作用。他们对 c57BL/6J 鼠快速静脉注射 Nampt, 发现 30 min 内能显著降低血糖水平, 这种作用呈剂量依赖性并且与血浆胰岛素水平变化无关。给胰岛素抵抗的肥胖 KKAy 鼠和链唑霉素诱导的胰岛素缺乏大鼠注射 Nampt, 也表现出相同的降血糖作用。进一步研究发现 Nampt 可以促进 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 肌细胞对葡萄糖的摄取, 抑制 H4 IIEC3 肝细胞中葡萄糖的释放, 加速葡萄糖合成 TG, 从而起到降低血糖的作用。这一研究结果马上引起了研究者对 Nampt 和代谢性疾病如肥胖和 2 型糖尿病的联系的关注^[5]。然而, 两年后由于研究结果缺乏重现性, 作者将论文撤回^[24]。

虽然 Nampt 与肥胖、2 型糖尿病和其它代谢失调之间的关系尚不明确, 但是近来新的研究发现胰岛 β 细胞中 Nampt 介导的 NAD 生物合成能够调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (GSIS), 这一结果引起了研究者的关注。Revollo 等研究发现 Nampt^{+/-} 小鼠的胰岛在 NAD 生物合成和 GSIS 方

面存在功能缺陷。给 $Nampt^{+/-}$ 的小鼠服用 NMN, 小鼠及分离的胰岛的胰岛素分泌缺陷可得到纠正, 证明 $Nampt^{+/-}$ 的小鼠及其胰岛的缺陷是由于缺乏 $Nampt$ 的 NAD 生物合成活性。 $Nampt$ 的强效化学抑制剂 FK866 能显著性抑制 NAD 的合成和 GSIS。服用 NMN 也能够纠正 FK866 导致的 NAD 生物合成和 GSIS 方面的缺陷。因此, 胰岛 β 细胞需要 $Nampt$ 以维持正常的 NAD 生物合成和 GSIS, 并且能够摄入细胞外的 NMN。血浆中的 NMN 水平通过循环中的 $Nampt$ 调节, 独立于细胞内的 $Nampt$ 介导的 NMN 的合成。因为胰岛细胞内 $Nampt$ 的水平极低, 因此细胞外 $Nampt$ 所维持的循环中的 NMN 水平对胰岛 β 细胞中 NAD 生物合成和 GSIS 功能尤其重要^[25]。在人类发现 $Nampt$ 的两个 SNP (rs9770242 和 rs1319501) 和空腹胰岛素及空腹血糖水平相关^[26], 提示 $Nampt$ 介导的 NAD 生物合成可能在人类也起着调节胰岛素水平的作用。目前对 $Nampt^{+/-}$ 胰岛的 GSIS 功能受损的机制仍不明确。Sirt1 引起了研究者的特别关注, 因为 Sirt1 在胰岛 β 细胞能够促进 GSIS。Sirt1 可能是在胰岛 β 细胞中对 NAD 生物合成的改变响应的下游调节者。胰岛 β 细胞特异性 Sirt1 过表达的小鼠的表型与在 $Nampt^{+/-}$ 小鼠观察到的表型完全相反^[27]。 $Nampt$ 介导的 NAD 生物合成对 β 细胞功能的调节机制仍需深入研究, 但这一发现给我们对 $Nampt$ 的生理意义以及它对 2 型糖尿病患者 β 细胞功能失调的发病机制的可能作用的研究提供了新的方向, $Nampt$ 可能成为治疗 2 型糖尿病的新的靶点。

2.2 $Nampt$ 与急性肺损伤 急性肺损伤是一种常见的破坏性疾病, 它以急性呼吸衰竭、严重的炎症以及肺泡的浸润为特征。尽管目前在急性肺损伤的治疗方面有进步, 但是急性肺损伤的发病率和病死率仍然居高不下。运用全基因组扫描的方法发现急性肺损伤的候选基因包括 $Nampt$ 、IL-6、MIF 等^[28]。给 C57BL/6J 小鼠进行气管内注入 $Nampt$ 后肺泡灌洗液中白细胞明显增多, 同时伴有肺泡灌洗液中中性粒细胞趋化因子如 MIP-2 等的增加, 肺血管及肺泡通透性也有中度增加。当将小鼠进行严重的呼吸机导致的肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI) 模型造模时, 杂合子 $Nampt^{+/-}$ 小鼠受到保护, 肺泡灌洗液中蛋白量以

及 IL-6 水平均降低, 吸气压力峰值也降低, 与 VILI 相关的基因如 NF- κ B 的表达减少^[29]。血管通透性增加是 ALI 的主要特征之一。凝血酶能引起 Ca^{2+} 内流增加, 形成聚合的肌动蛋白, 引起肌球蛋白轻链磷酸化, 这些都是导致渗透性增加的重要环节。凝血酶的激活还能增加人肺动脉内皮细胞中 IL-8 的表达, 而 IL-8 是诱导肌动蛋白纤维形成及内皮细胞细胞间隙形成的趋化因子。用 siRNA 技术下调 $Nampt$ 蛋白的表达能够抑制凝血酶诱导的炎症反应及内皮细胞 Ca^{2+} 依赖性的细胞骨架重整, 从而改善肺内皮细胞屏障功能失调。因此, $Nampt$ 可能在凝血酶诱导的肺内皮细胞屏障功能失调中发挥重要作用^[30]。 $Nampt$ 也可能通过调节其它炎症因子, 如 IL-8, 对 TNF- α 介导的肺部炎症和肺上皮屏障功能失调发挥重要作用^[31]。 Garcia 等^[32] 发现在败血症诱发的急性肺损伤患者中 $Nampt$ 启动子区两个 SNPs T-1001G、C-1543T 的突变频率增高。而 Ye 等^[33] 却发现携带这两个 SNPs GC 单倍型的个体的 ALI 发病率增加了 7.7 倍。

2.3 $Nampt$ 与恶性肿瘤 $Nampt$ 通过生物合成 NAD 途径对细胞的生存发挥着重要作用, FK866 抑制 $Nampt$, 造成 NAD 的耗竭从而可导致肿瘤细胞死亡。大部分血液恶性肿瘤细胞包括急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和 T 细胞淋巴瘤细胞对低浓度的 FK866 敏感, 而正常造血祖细胞对低浓度 FK866 不敏感。在人类急性粒细胞性白血病、淋巴细胞淋巴瘤和淋巴细胞白血病动物模型中单用 FK866 能够预防及去除肿瘤的生长, 而对动物没有明显的毒性。因此, FK866 有可能成为治疗血液恶性肿瘤的药物^[34]。另有报道 $Nampt$ 的基因表达水平与急性白血病耐药性相关^[35]。FK866 在 HepG2 人肝癌细胞中也能有效促进细胞凋亡, IC_{50} 约 1 nmol/L ^[36]。另外, FK866 能使小鼠乳腺癌细胞生长延迟, 并增强其对放疗的敏感性^[37]。所以 FK866 可能通过抑制 $Nampt$, 成为治疗某些恶性肿瘤的药物。

3 展望

根据目前对 $Nampt$ 的了解, 我们可以得出结论: 它的主要功能是作为一个 NAD 生物合成酶。从其结构以及生化、生理方面分析都能有力地证

明这一观点。然而, 因为对 Nampt 的研究过程相当复杂, 并且存在很多争议, 它作为一个 NAD 生物合成酶的主要功能常常被掩盖。

近十年来, 研究发现 Nampt 在 NAD 生物合成、代谢、炎症反应和细胞增殖、分化、凋亡等诸多领域发挥作用, 但是很多作用机制尚不明确。到目前为止, 对 Nampt 生理功能的研究大多是通过培养细胞和构建动物模型, 或是通过研究人血浆 Nampt 水平和代谢参数之间的关系。因此, Nampt 在正常人以及 2 型糖尿病、急性肺损伤、恶性肿瘤等疾病的患者中的生理学功能有待进一步研究。例如, Nampt 介导的 NAD 生物合成对人的 β 细胞功能是否同样重要, 在人体内对 Nampt 的抑制是否能发挥有效的抗癌作用。

Nampt 或者在 Nampt 介导的 NAD 生物合成途径中的一些组分可能成为预防和治疗代谢性疾病如 2 型糖尿病、炎症以及恶性肿瘤的有效靶点, 但是 NAD 的下游调节因子如 sirtuins 等有多向性的功能, 所以调节 Nampt 介导的 NAD 生物合成能够获得怎样的益处需要更加缜密的研究。

参考文献

[1] Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(2): 164-170.

[2] Preiss J, Handler P. Enzymatic synthesis of nicotinamide mononucleotide[J]. *J Biol Chem*, 1957, 225(2): 759-770.

[3] Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183(4): 1168-1174.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Mécissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier I, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse[J]. *EMBO J*, 2003, 22(9): 2255-2263.

[7] Corda D, Di Girolamo M. Functional aspects of protein mono-ADP-ribosylation[J]. *EMBO J*, 2003, 22(9): 1953

-1958.

[8] Lee HC. Physiological functions of cyclic ADP-ribose and NAADP as calcium messengers[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41: 317-345.

[9] Lin SJ, Guarente L. Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription, longevity and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(2): 241-246.

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

[11] Zhu J, Schott M, Liu R, et al. Intensive glycemic control lowers plasma visfatin levels in patients with type 2 diabetes[J]. *Hum Metab Res*, 2008, 40(11): 801-805.

[12] Chen CC, Li TC, Li CL, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women[J]. *Metabolism*, 2007, 56(9): 1216-1220.

[13] Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiotsis DN, et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(4): 323-326.

[14] Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9): 1318-1327.

[15] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1748-1758.

[16] Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, et al. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(12): 2119-2126.

[17] Borradale NM, Pickering JG. Nicotinamide phosphoribosyltransferase imparts human endothelial cells with extended replicative lifespan and enhanced angiogenic capacity in a high glucose environment[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(2): 100-112.

[18] 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.

[19] Adya R, Tan BK, Punj A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.

[20] Skokowa J, Lan D, Thakur BK, et al. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+) sirtuin 1-dependent pathway[J]. *Nat Med*,

- 2009, 15(2): 151—158.
- [21] Van der Veer E, Ho C, O'Neil C, et al. Extension of human cell lifespan by nicotinamide [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 10841—10845.
- [22] Li Y, Zhang Y, Dorweiler B, et al. Extracellular Namp1 promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34833—34843.
- [23] Rongvaux A, Galli M, Denanglaire S, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase/pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin is required for lymphocyte development and cellular resistance to genotoxic stress [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 4685—4695.
- [24] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Retraction [J]. *Science*, 2007, 318(5850): 565.
- [25] Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Namp1/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 363—375.
- [26] Bailey SD, Loredi-Osti JC, Lepage P, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population [J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2896—2902.
- [27] Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, et al. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice [J]. *Aging Cell*, 2008, 7(1): 78—88.
- [28] Kamp R, Sun X, Garcia JG. Making genomics functional: deciphering the genetics of acute lung injury [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(3): 348—353.
- [29] Hong SB, Huang Y, Moreno-Vinasco L, et al. Essential role of pre-B cell colony enhancing factor in ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(6): 605—617.
- [30] Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D, et al. Pre-B cell-colony-enhancing factor is critically involved in thrombin-induced lung endothelial cell barrier dysregulation [J]. *Microvasc Res*, 2005, 70(3): 142—151.
- [31] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Augmentation of pulmonary epithelial cell IL-8 expression and permeability by pre-B cell colony enhancing factor [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2008, 5: 15.
- [32] Garcia JG, Moreno Vinasco L. Genomic insights into acute inflammatory lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(6): 1113—1117.
- [33] Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 361—370.
- [34] Nahimana A, Attinger A, Aubry D, et al. The NAD biosynthesis inhibitor APO866 has potent antitumor activity against hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2009, 113(14): 3276—3286.
- [35] Eisele L, Klein-Hitpass L, Chatzimanolis N, et al. Differential expression of drug-resistance-related genes between sensitive and resistant blasts in acute myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2007, 117(1): 8—15.
- [36] Hasmann M, Schemainda I. FK866, a highly specific non-competitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyl-transferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7436—7442.
- [37] Munuganandham M, Alfieri AA, Matei C, et al. Metabolic signatures associated with a NAD synthesis inhibitor-induced tumor apoptosis identified by 1H-decoupled-31P magnetic resonance spectroscopy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3503—3513.

Research progress of Namp1/Visfatin/PBEF

SHENG Fei-feng, LIU Zhao-qian

Institute of Clinical Pharmacology, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China

ABSTRACT Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Namp1) is the crucial rate-limiting enzyme of NAD biosynthesis, also known as pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) and visfatin. Recently, it has been found that Namp1/Visfatin/PBEF plays a role in many fields like NAD biosynthesis, metabolism and inflammatory response, as well as cell proliferation, differentiation and apoptosis. Namp1/Visfatin/PBEF might af-

fect the development and prognosis of diseases such as type 2 diabetes, pulmonary diseases, malignant tumors and so on. This paper focuses on the physiological function and clinical significance of Namp1/Visfatin/PBEF.

KEY WORDS nicotinamide phosphoribosyl-transferase; pre-B cell colony enhancing factor; visfatin

本文编辑:余文涛