

高血压及合并糖尿病患者血浆内脂素与SOD的相关性

余舒杰¹,王敏¹,周彬¹,宋志明¹,吴琳¹,陈璘¹,钱孝贤^{1,2*}
(中山大学1.附属第三医院心血管内科;2.中西医结合研究所,广东广州510630)

摘要:【目的】测定高血压和高血压合并糖尿病患者血浆内脂素(visfatin)和超氧化物歧化酶(SOD)水平的变化,并探讨两者在所研究人群的相关情况。【方法】本横断面研究共纳入88人,分为对照组($n=26$)、高血压组($n=31$)和高血压合并糖尿病组($n=31$)。参与者的血压均由水银式血压计测定。人群血浆的visfatin浓度和SOD活性应用酶联免疫吸附法测定,而其血糖、糖化血红蛋白A1C(GHbA1c)和血脂有相应方法测定。【结果】单纯高血压组血清总胆固醇(TC)和体质量指数(BMI)较对照组显著性升高($P<0.05$),而高血压合并糖尿病组血清TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、BMI和腰围(WC)均较对照组显著性升高($P<0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆visfatin浓度(ng/mL)均较对照组显著升高(57.6 ± 16.0 、 118.3 ± 21.7 vs 21.4 ± 8.2 , $P<0.05$),而高血压合并糖尿病组较单纯高血压组血浆visfatin浓度(ng/mL)更高,且差异也有显著性(118.3 ± 21.7 vs 57.6 ± 16.0 , $P<0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆SOD活性(U/mL)较对照组显著性降低(157.1 ± 18.6 、 145.1 ± 31.4 vs 168.4 ± 23.1 , $P<0.05$),而高血压合并糖尿病组较单纯高血压组血浆SOD活性(U/mL)更低,且差异同样有显著性(145.1 ± 31.4 vs 157.1 ± 18.6 , $P<0.05$)。对整个研究人群进行相关性分析发现,visfatin浓度与SOD活性之间呈显著负相关($r=-0.390$, $P<0.05$)。【结论】单纯高血压和高血压合并糖尿病患者血浆visfatin浓度均较对照组升高,而且在高血压合并糖尿病患者升高更明显,血浆visfatin浓度升高可能与SOD活性的下降有关。

关键词:内脂素;超氧化物歧化酶;高血压;糖尿病

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)05-0699-05

Association Investigation of Plasma Visfatin and SOD in Hypertensive Patients and Hypertensive Diabetic Patients

YU Shu-jie¹, WANG Min¹, ZHOU Bin¹, SONG Zhi-ming¹, WU Lin¹, CHEN Lin¹, QIAN Xiao-xian^{1,2*}

(1. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, 2. Institute for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sun Yat-sun University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: QIAN Xiao-xian; E-mail: xiaoxianq@qq.com

Abstract: 【Objective】 To detect the levels of visfatin and superoxide dismutase (SOD) in plasma of hypertensive and hypertensive diabetic patients. And to explore the correlation between visfatin and SOD in the whole study population. 【Methods】 In this cross-sectional study, eighty-eight cases were enrolled, which were divided into hypertensive group ($n=31$), hypertensive diabetic group ($n=31$) and control group ($n=26$). Blood pressure was obtained from each participant with mercury sphygmomanometer. The levels of visfatin and SOD were measured by ELISA. Meanwhile, the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin A1C (GHbA1c) and lipid profile were detected. 【Results】 The levels of total cholesterol (TC) and body mass index (BMI) were significantly higher in the hypertensive group than those in control group ($P<0.05$). The levels of TC, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), BMI, waist circumference were significantly higher in the hypertensive diabetic group than those in control group ($P<0.05$). The mean plasma concentration of visfatin in both hypertensive diabetic group and only hypertensive

收稿日期:2015-04-30

基金项目:国家自然科学基金(81370447);广东省自然科学基金(S2012020010924);广东省科技计划项目(2011B031800024);广州市科技计划项目(2011J4100107)

作者简介:余舒杰,医学博士,主治医师,研究方向:心血管病的防治,E-mail:shujie_yu@126.com; *通信作者:钱孝贤,医学博士,主任医师,研究方向:动脉粥样硬化和心肌缺血的防治研究,E-mail:xiaoxianq@qq.com

group was significantly increased compared to that in the normal group ($57.6 \pm 16.0, 118.3 \pm 21.7$, vs 21.4 ± 8.2 ng/mL, $P < 0.05$). While the mean plasma concentration of visfatin in the hypertensive diabetic group was also significantly increased compared to that in the hypertensive group (118.3 ± 21.7 vs 57.6 ± 16.0 ng/mL, $P < 0.05$). The plasma SOD activity in both hypertensive diabetic group and hypertensive group was significantly decreased compared to that in the normal group ($157.1 \pm 18.6, 145.1 \pm 31.4$, vs 168.4 ± 23.1 U/mL, $P < 0.05$). While the plasma SOD activity in hypertensive diabetic group was significantly decreased compared to the hypertensive group (145.1 ± 31.4 vs 157.1 ± 18.6 U/mL, $P < 0.05$). There was a significantly negative correlation between plasma visfatin concentration and SOD activity in the whole study population ($r = -0.390, P < 0.05$). 【Conclusion】 The plasma concentration of visfatin is increased in both hypertensive and hypertensive diabetic patients, and more increased in hypertensive diabetic patients. Increased visfatin concentration may be associated with to the reduction of SOD activity.

Key words: visfatin; superoxide dismutase; hypertension; diabetes mellitus

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(5):699-703]

内脂素(visfatin)又称为前 B 细胞克隆增强因子(pre-B-cell colony-enhancing factor, PBEF)或烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)^[1-2]是新近发现的一种脂肪细胞因子,具有类胰岛素、调节免疫及炎症、促进脂肪分化及合成等多种生物学作用^[3],而且在细胞质中还具有 NAMPT 特性。NAMPT 是 NAD⁺生物合成补救途径的限速酶,后者是细胞氧化还原反应中的重要辅酶之一。所以有研究者认为^[4], visfatin 具有的多种生物学作用与它的 NAMPT 特性相关。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是一种抗氧化剂,它能清除活性氧自由基,是氧化应激的一个重要标志物。随着生活水平的提高,高血压和糖尿病的发病率不断增加,对人民生活造成了很大的危害。糖尿病和高血压患者体内都存在氧化应激,所以其血浆 SOD 活性可能会有所改变。越来越多的临床研究发现,血液中 visfatin 浓度在 2 型糖尿病和高血压患者均较正常对照组显著性升高^[5-6],而其升高的机制是否与氧化应激相关目前尚不明确。本研究旨在观察高血压和高血压合并糖尿病患者的血浆 visfatin 浓度和 SOD 活性的变化,并进一步探讨两者的相关性,为今后对高血压和高血压合并糖尿病的发病机制及治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究人群分组情况和排除标准

源人群来自于 2012 年 12 月至 2013 年 1 月集体来中山大学附属第三医院体检的石牌村村民。从该体检人群选取 88 人,分为 3 组:正常对照组($n = 26$),高血压组($n = 31$)和高血压合并糖尿

病组($n = 31$)。《中国高血压防治指南 2010》^[7]将高血压定义为:在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。本研究的高血压组人群严格按照该高血压定义入选。《中国 2 型糖尿病防治指南 2013》^[8]糖尿病的诊断标准为:①多尿、烦渴多饮和难于解释的体质量减轻的糖尿病症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或③口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。本研究的糖尿病人群严格按照该指南的诊断标准入选。本研究人群的排除标准:有肝肾功能异常的人群;正在服用降压、降糖及调脂药物的人群;存在不稳定心血管疾病人群(如不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、有过心肌梗死病史);有脑血管疾病的人群;本次体检发现肿瘤或既往有肿瘤病史的人群;本次体检相关资料不完整的人群。

1.2 研究人群血标本的准备与测定

经外周静脉抽取血标本 10 mL,等分于干燥管和抗凝管中,干燥管中的血标本用于常规生化检查。血脂检测用日立 7180A 型全自动生化分析仪测定;血浆葡萄糖水平测定用葡萄糖氧化酶法,试剂购自保定长城临床试剂有限公司,测定仪器为上海精密科学仪器有限公司生产的 721 分光光度计;糖化血红蛋白水平用离子交换高效液相色谱法测定,使用的仪器为美国 Bio-Rad 公司 D-10。而抗凝管中血标本以 3 000 r/min 离心 10 min(半径 $r = 9.5$ cm),吸取上清血浆,于 -80 °C 冰箱保存。3 组人群血浆 visfatin 浓度和 SOD 活性应用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定,所用检测试剂盒均购自英国艾博抗(Abcam)公司。

1.3 统计学处理

定量数据结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 统计分析采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 通过 LSD-test 进行均数的两两比较 (SPSS 13.0 software)。两个率的比较应用卡方检验。连续变量之间的关联程度应用皮尔森相关系数 (r) 计算。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的临床和生化指标的情况

本研究选取 88 人, 分为 3 组: 正常对照组 ($n = 26$), 高血压组 ($n = 31$) 和高血压合并糖尿病组 ($n = 31$)。结果发现, 单纯高血压组血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和体质量指数 (body mass index, BMI) 较对照组显著性升高 ($P < 0.05$), 而高血压合并糖尿病组血清 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、BMI 和腰围 (waist circumference, WC) 均较对照组显著性升高 ($P < 0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆 visfatin 浓度均较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 而高血压合并糖尿病组较单纯高血压组血浆 visfatin 浓度更高, 且差

异同样具有显著性 ($P < 0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆 SOD 活性较对照组显著性降低 ($P < 0.05$), 而高血压合并糖尿病组较单纯高血压组血浆 SOD 活性更低, 且差异也有显著性 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 研究人群的血浆 visfatin 浓度与其他临床指标的相关情况

对整个研究人群进行相关性分析发现, 血浆 visfatin 浓度与 SOD 活性之间呈显著负相关 ($r = -0.390$, $P < 0.05$), 同时血浆 visfatin 浓度还与空腹血糖、糖化血红蛋白、收缩压和舒张压之间均呈正相关, 且这些相关也具有显著性意义 ($P < 0.05$), 而血浆 visfatin 浓度与年龄、BMI、WC 及血脂均无显著相关 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 研究人群血浆 SOD 活性与其他临床指标的相关情况

对整个研究人群进行相关性分析还发现, 血浆 SOD 活性与空腹血糖、糖化血红蛋白及收缩压之间均呈负相关, 且这种相关有显著性意义 ($P < 0.05$), 而血浆 SOD 活性与舒张压、年龄、BMI、WC 及血脂均无相关 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 1 3 组人群的临床和生化指标一览表

Table 1 Clinical and biochemical parameters of the 3 groups

(Mean \pm SD)

	Control ($n = 26$)	Hypertensive patients ($n = 31$)	Hypertensive diabetic patients ($n = 31$)
Gender (F/M)	14/12	17/14	19/12
Age/years	65.3 \pm 8.3	70.0 \pm 9.8	67.6 \pm 10.1
FBG/(mmol/L)	5.2 \pm 0.2	5.8 \pm 0.6 ¹⁾	8.6 \pm 2.7 ²⁾³⁾
GHbA1c/%	5.5 \pm 0.4	5.9 \pm 0.5 ¹⁾	7.4 \pm 1.6 ²⁾³⁾
SBP/mmHg	111.7 \pm 4.4	170.5 \pm 11.9 ¹⁾	170.0 \pm 15.9 ²⁾
DBP/mmHg	69.2 \pm 7.7	89.7 \pm 10.5 ¹⁾	94.4 \pm 21.9 ²⁾
BMI/(kg/m ²)	23.1 \pm 2.7	24.9 \pm 3.4 ¹⁾	26.9 \pm 3.9 ²⁾³⁾
WC/cm	82.8 \pm 8.3	86.4 \pm 8.2	92.0 \pm 9.0 ²⁾³⁾
TC/(mmol/L)	5.5 \pm 0.7	6.1 \pm 1.2 ¹⁾	6.2 \pm 1.6 ²⁾
LDL-C/(mmol/L)	3.3 \pm 0.7	3.8 \pm 1.0	4.0 \pm 1.3 ²⁾
HDL-C/(mmol/L)	1.4 \pm 0.4	1.4 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3
TG/(mmol/L)	1.4 \pm 0.7	1.6 \pm 1.0	2.0 \pm 0.8 ²⁾
SOD/(U/mL)	168.4 \pm 23.1	157.1 \pm 18.6 ¹⁾	145.1 \pm 31.4 ²⁾³⁾
Visfatin/(ng/mL)	21.4 \pm 8.2	57.6 \pm 16.0 ¹⁾	118.3 \pm 21.7 ²⁾³⁾

F/M: female/male; FBG: fasting blood glucose; GHbA1c: glycosylated hemoglobin A1C; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; WC: waist circumference; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; TG: triglyceride; SOD: superoxide dismutase. 1) $P < 0.05$: control group vshypertensive group; 2) $P < 0.05$: control group vshypertensive diabetic group; 3) $P < 0.05$: hypertensive group vshypertensive diabetic group.

表 2 在整个研究人群中 visfatin 浓度及 SOD 活性与其他临床及生化指标的相关情况

Table 2 Correlation between visfatin, SOD reactivity and the other parameters in the whole group ($n = 88$)

	Visfatin		SOD reactivity	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	0.102	0.345	-0.205	0.055
FBG	0.777	<0.010	-0.310	0.030
GHbA1C	0.755	<0.010	-0.384	<0.010
SBP	0.660	<0.010	-0.260	0.014
DBP	0.578	<0.010	-0.148	0.168
BMI	0.149	0.209	-0.134	0.212
WC	0.168	0.201	-0.186	0.084
TC	0.176	0.093	-0.120	0.266
LDL-C	0.198	0.076	-0.183	0.087
HDL-C	-0.020	0.851	0.093	0.391
TG	0.219	0.059	-0.085	0.431
SOD	-0.390	<0.010		

FBG and other abbr; same as table 1.

3 讨 论

本研究结果显示高血压合并糖尿病组和单纯高血压组血浆 visfatin 浓度均较对照组显著升高,并且高血压合并糖尿病组血浆 visfatin 浓度较单纯高血压组更高,这种差异也具有显著性意义。近年来国外临床研究发现,血液中 visfatin 浓度在 2 型糖尿病和高血压患者均较正常对照组显著性升高^[5-6],国内学者临床研究也发现,糖尿病合并高血压患者血清 visfatin 浓度较对照组升高,而且肾素-血管紧张素系统会影响患者血清 visfatin 浓度^[9],还有研究发现血清 visfatin 浓度与高血压分级之间呈高度正相关^[10]。这些结果与我们研究所得的结果基本相符。但也有不同观点,最近有学者对老年高血压人群研究发现^[11],血压对患者血浆 visfatin 浓度没有影响,同时发现血浆 visfatin 浓度与胰岛素抵抗和炎症呈显著正相关,而且还与年龄呈显著负相关。该研究结果之所以与我们的结果不符有多种原因,首先该研究人群中部分患者正在服用降压及调血脂药物,故不能排除药物对 visfatin 浓度的影响,再者该研究人群年龄较大,其平均年龄较我们所研究人群大 10 岁,因而所测得血浆 visfatin 浓度偏低,所以不易发现血压对

visfatin 浓度的影响,最后血浆 visfatin 测定方法及种族差别也会对研究结果有一定的影响。

2004 年 Ceriello 教授^[12]提出共同土壤学说,即氧化应激是胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病的共同发病基础,2009 年,这个学说已经成为了不争的事实^[13]。本研究也发现,高血压组和高血压合并糖尿病组血浆 SOD 活性均较对照组显著降低,而且高血压合并糖尿病组血浆 SOD 活性较单纯高血压组更低,这种差异同样具有显著性意义。众所周知,SOD 是一种抗氧化剂,它能清除活性氧自由基。动物实验研究也发现,自发性高血压大鼠血浆 SOD 活性较对照组降低,且苯丙氨酸对其有调节作用^[14]。还有研究发现,中重度原发性高血压患者血浆 SOD 活性较对照组下降,而轻度高血压患者血浆 SOD 活性无下降^[15]。在本研究所纳入的高血压人群血压水平也都是中重度高血压,因此也有类似发现。目前有关糖尿病患者血浆 SOD 活性变化尚存在争议^[16],而本研究发现高血压和高血压合并糖尿病患者血浆 SOD 活性均较对照组显著降低,提示这些患者机体抗氧化应激能力下降,氧化应激损伤可能已经发生。

而在本研究整个人群中,血浆 visfatin 浓度与 SOD 活性呈显著负相关。高血压和高血压合并糖尿病患者的血浆 SOD 活性下降提示患者机体内可能存在过度氧化应激状态,这可能与血浆 visfatin 浓度升高有关。而且有细胞研究发现^[17],visfatin 可促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶产生更多超氧化物阴离子,所以 visfatin 浓度升高也可以促进氧化应激的发生。同样,最近 Villalobos 等^[18]研究也发现,visfatin 可提高烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶的活性,进而发现 visfatin 能导致人内皮细胞端粒酶损伤和衰老。由此可见,高血压和高血压合并糖尿病患者的血浆 visfatin 浓度的升高与 SOD 活性的下降可能有相互促进的作用。同时本研究人群还发现,血浆 visfatin 浓度与血压、空腹血糖和糖化血红蛋白之间均呈正相关,这提示随着患者血压和血糖水平的升高,其血浆 visfatin 浓度也逐渐升高,血浆 visfatin 浓度还可能与高血压和糖尿病的严重程度有一定相关性。

因此,临床上调整氧化应激状态,降低血浆 visfatin 浓度,对防治高血压和高血压合并糖尿病将会有重要的意义。但本研究样本量较少,且没纳入更多氧化应激指标如:过氧化氢酶、丙二醛等,

所以有关 visfatin 与氧化应激相互作用的具体机制有待于进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Hammarstedt A, Pihlajamaiki J, Rotter Sopasakis V, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3):1181-1184.
- [5] Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, et al. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians [J]. *Metabolism*, 2007, 56(4):565-570.
- [6] Gunes F, Akbal E, Cakir E, et al. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients[J]. *Intern Med*, 2012, 51(6):553-557.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中国心血管杂志*, 2011, 39(7):579-614. Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. Chinese guidelines for the management of hypertension 2010 [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2011, 39(7):579-614.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2013 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447-498. Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the management of type 2 diabetes 2013 [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2014, 6(7):447-498.
- [9] 杨玉红, 柴国祿, 殷文娟, 等. 糖尿病合并高血压患者血清内脂素与肾素-血管紧张素系统的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(21):2627-2632. Yang YH, Cai GL, Yin WJ, et al. The relation between serum visfatin and renin-angiotensin-system in diabetics patients with hypertension [J]. *Chin J Modern Med*, 2011, 21(21):2627-2629.
- [10] 吴刚勇, 宗刚军, 王霄, 等. 血清内脂素水平与高血压分级相关性的初步探讨 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(9):762-766. Wu GY, Zong GJ, Wang X, et al. Correlation between serum levels of visfatin and stages of essential hypertension [J]. *J Clin Cardiol (China)*, 2014, 30(9):762-766.
- [11] Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyl transferase levels in hypertensive elderly - results from the PolSenior substudy [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(1):1-8.
- [12] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5):816-823.
- [13] Ceriello A, Testa R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes [J]. *Diabetes care*, 2009, 32(2):S232-236.
- [14] 车在前, 范春玲, 顾天华, 等. L-苯丙氨酸对自发性高血压大鼠血液 NO, ET 和 SOD 水平的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(2):389-390. Che ZQ, Fan CL, Gu TH, et al. L-phenylalanine effects on SHR plasma NO, ET and SOD [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2007, 23(2):389-390.
- [15] Simic DV, Mimic-Oka J, Pljesa-Ercegovac M, et al. Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(2):149-155.
- [16] Aouacheri O, Saka S, Krim M, et al. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus [J]. *Can J Diabetes*, 2015, 39(1):44-49.
- [17] Vallejo S, Romacho T, Angulo J, et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyl transferase activity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27299.
- [18] Villalobos LA, Uryga A, Romacho T, et al. Visfatin/NAMPT induces telomere damage and senescence in human endothelial cells [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(3):573-575.

(编辑 刘清海)