



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.007  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4064.shtml

· 基础研究 ·

# 内脏脂肪素在胃癌组织中的表达及意义

赵伟, 陈锐, 李亮, 刘俊松, 樊林, 张正良, 车向明

(西安交通大学医学院第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061)

## 摘要

**目的:** 探讨内脏脂肪素(visfatin)在胃癌中的表达及意义以及与p53的关系。

**方法:** 采用免疫组织化学法检测68例胃癌及其癌旁正常胃黏膜组织中visfatin和突变型p53的表达,分析visfatin的表达与患者临床病理特征和p53的关系,以及visfatin与p53的表达对患者生存期的影响。分别用免疫荧光和Western blot方法检测visfatin在不同人胃癌细胞株及正常胃黏膜细胞中的表达;用visfatin特异性抑制剂FK866干预胃癌细胞后,检测细胞增殖、克隆形成能力及p53蛋白的变化。

**结果:** 胃癌组织中visfatin与p53的阳性表达率均较正常胃黏膜组织明显升高(均 $P<0.05$ ),两者表达均与浸润深度、淋巴结转移和TNM分期有关(均 $P<0.05$ ),且visfatin与p53在胃癌组织中的表达呈明显正相关( $r=0.404, P=0.001$ );visfatin与p53阳性表达患者中位生存时间较各自阴性表达患者明显缩短(均 $P<0.05$ ),联合visfatin与p53分析显示,两者均阴性患者、两者之一阳性患者、均阳性患者的中位生存时间依次降低( $\chi^2=15.83, P=0.000$ )。细胞免疫荧光和Western blot结果均显示,visfatin在不同胃癌细胞株中表达均不同程度高于正常胃黏膜细胞,其中BGC823细胞表达量最高(均 $P<0.05$ );用FK866处理后,BGC823细胞增殖与克隆形成能力明显降低,p53蛋白表达明显下调(均 $P<0.05$ )。

**结论:** visfatin在胃癌组织中表达增高且可能与p53协同发挥促肿瘤进展的作用。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1335-1342]

## 关键词

胃肿瘤; 烟酰胺磷酸核糖基转移酶; 肿瘤抑制蛋白质 p53; 细胞增殖  
中图分类号: R735.2

## Visfatin expression in gastric cancer and its significance

ZHAO Wei, CHEN Rui, LI Liang, LIU Junsong, FAN Lin, ZHANG Zhengliang, CHE Xiangming

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Corresponding author: CHE Xiangming, Email: chexiang@mail.xjtu.edu.cn

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the visfatin expression in gastric cancer and its significance as well as its relation with p53.

**Methods:** The expressions of visfatin and mutant p53 in 68 tissue specimens of gastric cancer and their adjacent normal gastric mucosa were examined by immunohistochemical staining, the relations of visfatin expression with the clinicopathologic factors and p53 expression were analyzed, and the influences of visfatin and p53 expression

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172357)。

收稿日期: 2013-11-16; 修订日期: 2014-05-13。

作者简介: 赵伟, 西安交通大学医学院第一附属医院主治医师, 主要从事胃肠肿瘤基础与临床方面的研究(陈锐为共同第一作者)。

通信作者: 车向明, Email: chexiang@mail.xjtu.edu.cn

on the survival of the patients were also analyzed. The visfatin expression in different human gastric cell lines and normal gastric mucosal cells was detected by immunofluorescent assay and Western blot analysis respectively, and the alterations in proliferation and colony-forming ability as well as p53 expression were determined in gastric cancer cells after exposure to the visfatin specific inhibitor FK886.

**Results:** The positive expression rate of either visfatin or p53 expression in gastric cancer tissue was significantly higher than that in normal gastric mucosa (both  $P < 0.05$ ), and both expressions were significantly associated with invasion depth, lymph node metastasis and TNM stage (all  $P < 0.05$ ), moreover, there was a significant positive correlation between visfatin and p53 expressions in gastric cancer tissue ( $r = 0.404$ ,  $P = 0.001$ ); the median survival time in patients with visfatin or p53 positive expression was significantly shortened compared with those with their opposite condition (both  $P < 0.05$ ), and the combination analysis of visfatin and p53 showed that the median survival time decreased in a descending order in patients with both negative expression, one of the two positive expression and both positive expression ( $\chi^2 = 15.83$ ,  $P = 0.000$ ). Both results from immunofluorescence and Western blot showed that the visfatin expression levels in all studied gastric cell lines were significantly higher than that in normal gastric mucosal cells with varying degrees (all  $P < 0.05$ ), which was highest in BGC823 cells; after FK866 treatment, the proliferation and colony-forming ability were significantly decreased, and p53 protein expression was significantly up-regulated in BGC823 cells (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The visfatin expression is increased in gastric cancer tissue, which may synergistically interact with p53 to contribute to the progression of gastric cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10):1335-1342]

#### KEYWORDS

Stomach Neoplasms; Nicotinamide Phosphoribosyltransferase; Tumor Suppressor Protein p53; Cell Proliferation

CLC number: R735.2

内脏脂肪素 (visfatin) 又名尼克酰胺磷酸核糖转移酶 (Nampt) 是一种脂肪细胞因子<sup>[1]</sup>, 同时也是生物体内合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 途径中的关键限速酶<sup>[2]</sup>。大量研究表明 visfatin 在多种疾病的发生发展中起着重要的作用, 如作为一种炎症因子能够促进慢性炎症<sup>[3]</sup>, 能够通过促进 NAD<sup>+</sup> 的产生参与调节细胞代谢、细胞增值凋亡<sup>[4]</sup>等。visfatin 在肿瘤中的研究也引起了国内外研究者的关注, 其特异性抑制剂 FK866 也被尝试着辅助临床用药<sup>[5]</sup>。visfatin 与胃癌的关系尚无深入研究, 本次实验旨在探讨 visfatin 在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞增值的影响, 为临床治疗胃癌提供新的治疗靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集西安交通大学医学院第一附属医院普通外科 2000 年 1 月—2004 年 12 月期间经手术治疗、随访至 2010 年 10 月资料完整的胃癌患者, 共计 68 例。患者既往无其他肿瘤病史, 术前均未行化、放疗等其他治疗, 术后标本均经病理组织

学检查证实为胃癌。68 例胃癌患者中男 50 例, 女 18 例; 年龄 31~85 (59 ± 10.8) 岁; 组织学分级参考 Broders 分级法 (I~IV 级), 其中分化型腺癌 56 例, 未分化及印戒细胞癌 12 例; 胃癌 TNM 分期采用 AJCC 标准 (2010 年版), 其中 I 期 +II 期 35 例, III 期 +IV 期 33 例。68 例正常胃黏膜组织取自于上述患者手术标本相对应的距离肿瘤边缘 5 cm 以上的黏膜。

### 1.2 主要试剂与细胞

人胃癌细胞株 MKN45、SGC7901、BGC823 和人正常胃黏膜细胞 GES-1 均由西安交通大学第一附属医院转化中心提供。选用 visfatin 兔抗人多克隆抗体 (Abcam, 美国), 突变型 p53 兔抗人多克隆抗体 (Santa Cruz, 美国), HRP 标记山羊抗兔二抗和兔抗鼠二抗 (北京中杉金桥, 中国), 山羊抗兔 FITC 荧光二抗 (北京博奥森, 中国), 其他试剂均为国产分析纯。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 免疫组化** 胃癌、正常胃黏膜组织石蜡切片常规脱蜡至水, 微波抗原修复, visfatin 兔抗人多克隆抗体工作浓度为 1:100, PBS 代替一抗做阴性对照。visfatin 阳性显色为细胞浆为主不均质棕

黄色颗粒, p53 兔抗人多克隆抗体工作浓度为 1:50, 阳性染色定位于细胞核棕黄色颗粒。所有切片采取盲法由 2 位研究者阅片, 评分标准按照随机观察切片中 5 个高倍视野, 其细胞染色阳性率 >25% 为阳性病例, 阳性反应细胞率 <25% 为阴性。阳性细胞按着色强度和范围分为 (+)、(++)、(+++) 3 个级别。标本阳性细胞呈淡黄色或阳性细胞率介于 25%~50% 为弱阳性 (+); 标本阳性细胞呈棕黄色或阳性细胞率介于 51%~75% 为中度阳性 (++) ; 标本阳性细胞呈深棕黄色或阳性细胞率 >75% 为强阳性 (+++) [6]。

**1.3.2 Western blot** 收集对数生长期细胞和不同浓度 FK866 干预 48 h 后细胞, 使用蛋白裂解液冰上裂解 10 min, 12 000 r/min 离心 15 min 取上清。BCA 试剂盒检测蛋白浓度后按照蛋白样品: 5×SDS 为 4:1 煮沸变性。取 30 μg 样品上样于 SDS-PAGE, 电泳至溴酚蓝跑到胶底部。转至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉 4 ℃ 过夜封闭, visfatin (1:500)、p53 (1:1 000) 及 β-actin (1:1 000) 一抗 37 ℃ 摇床孵育 2 h, TBST 洗膜 3×10 min。二抗 (1:5 000) 37 ℃ 摇床孵育 2 h, TBST 洗膜 3×10 min, 最后 1 次 TBS 洗膜 10 min, ECL 发光, UVP 图像采集, IPP-6 系统分别计算 visfatin、p53 与内参 β-actin 灰度之比, 至少重复 3 次, 进行统计学分析。

**1.3.3 免疫荧光检测细胞 visfatin 蛋白表达及定位** 取对数生长期细胞接种于预先放置盖玻片的 24 孔板内, 常规培养, 显微镜观察细胞在盖玻片上贴壁后, 夹出爬片, PBS 漂洗, 2×2 min。丙酮固定 5 min, PBS 漂洗, 3×2 min。将爬片浸入 0.1% Triton-100 透明 15 min。PBS 轻轻漂洗 2 min, 滴加 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液, 室温放置 10 min。在 PBS 缓冲液中轻轻漂洗 2 min。山羊血清封闭, 37 ℃, 30 min。加入 visfatin 兔抗人一抗, 比例 1:100, 4 ℃ 过夜, 对照组用 PBS 代替一抗。PBS 轻轻漂洗 5 min×3, 避光加 FITC 荧光二抗, 比例 1:50, 室温 1 h。PBS 轻轻漂洗 2 min。避光加入 DAPI 显色 2 min。PBS 轻轻漂洗 5 min×3。甘油封片, 荧光显微镜下观察, 用合适波段激发, 照相保存实验结果。

**1.3.4 细胞增殖试验** 按照每孔 8 000 个细胞接种于 96 孔板中, 4 h 后换为无血清培养基饥饿处理 20 h; 按照终浓度梯度为 0.1、0.3、1、3、10、30 nM 加入用培养基稀释好的 FK866 后培养 48、

72 h。加入 MTT 每孔 20 μL, 孵育 4 h 后弃去培养基, 加入 DMSO 每孔 150 μL, 振荡 10 min, 酶标检测仪下 490 nm 波长, 测定吸光度值。

**1.3.5 软琼脂克隆形成实验** 配置 2×FBS 的培养基, 1.2% 的低熔点琼脂糖胶和 0.6% 的低熔点琼脂糖胶高压消毒备用。铺 0.6% 的底层胶后制备 0.3% 的上层胶, 取对数生长期细胞, 2×FBS 培养基成悬, 细胞计数仪, 将液态的琼脂糖和 2×FBS 培养基混匀, 按一定比例加入计数的稀释细胞及不同浓度的 FK866, 使每孔细胞在 200 个左右。混匀后加入到底层胶上, 放入 4 ℃ 冰箱中 10 min 使琼脂糖凝胶凝固, 放入 37 ℃ 培养箱培养 3 周。观察克隆数, 计数最大径 >100 μm 的克隆。

## 1.4 统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件进行分析, 数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 分别采用  $\chi^2$  检验和 *t* 检验分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 visfatin、p53 在胃癌组织和正常组织中的表达

免疫组化 DAB 染色结果显示, visfatin 阳性表达主要定位在胃癌细胞浆, 呈黄色或棕黄色颗粒。68 例胃癌组织中有 48 例 (70.6%) 胃癌组织表达阳性, 而正常胃黏膜组织中有 26 例 (38.2%) 表达阳性, 两者相比差异具有统计学意义 (*P* = 0.000); 68 例胃癌组织中有 43 例 (63.3%) p53 表达阳性, 阳性表达定位于胃癌细胞核, 呈棕黄色或棕色颗粒, 正常胃黏膜无 p53 表达 (图 1)。

### 2.2 visfatin 在胃癌组织中表达与临床病理特征的关系及与 p53 表达的相关性

visfatin 在胃癌中的表达差异与患者的年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度等无明显关系 (均 *P* > 0.05); 与浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期有关, 随着浸润深度加深、出现淋巴结转移和 TNM 分期进展时, visfatin 在胃癌中的表达增加 (均 *P* < 0.05)。p53 在胃癌中的表达与浸润深度、淋巴结转移以及 TNM 分期有关, 随着浸润深度加深、出现淋巴结转移和 TNM 分期进展时, p53 在胃癌中的表达增加 (均 *P* < 0.05) (表 1)。

Spearman 相关分析结果显示 visfatin 和 p53 在胃癌组织中的表达有明显的正相关 (*r* = 0.404, *P* = 0.001)。

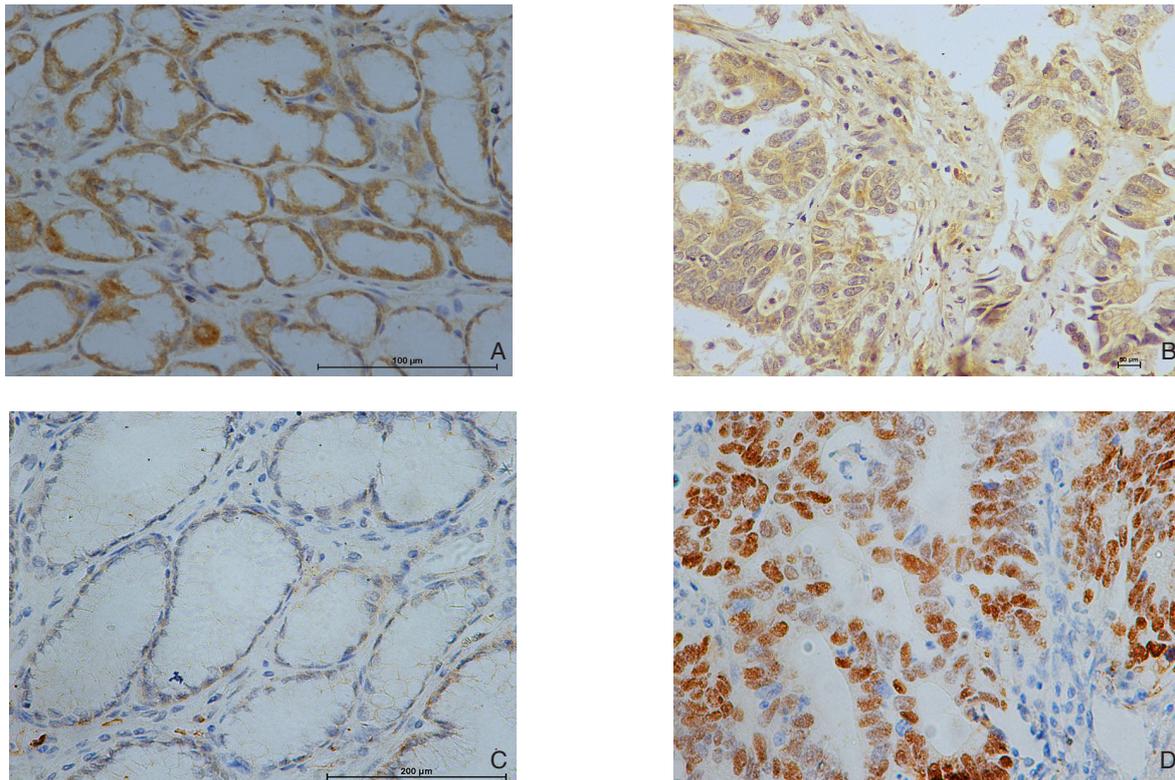


图 1 免疫组化检测 visfatin 和 p53 的表达 ( $\times 400$ ) A: 正常胃黏膜 visfatin 细胞浆阳性表达; B: 胃癌组织 visfatin 细胞浆阳性表达; C: 正常胃黏膜 p53 阴性表达; D: 胃癌组织 p53 细胞核阳性表达

**Figure 1 Immunohistochemical staining for visfatin and p53 ( $\times 400$ )** A: Positive cytoplasmic expression of visfatin in normal gastric mucosa; B: Positive cytoplasmic expression of visfatin in gastric cancer tissue; C: Negative expression of p53 in normal gastric mucosa; D: Positive nuclear expression of p53 in gastric cancer tissue

表 1 visfatin 和 p53 在的表达和胃癌临床病理特征的关系 [ $n$  (%) ]

**Table 1 Relations of visfatin and p53 expressions with clinical pathological factors of gastric cancer [ $n$  (%) ]**

因素	$n$	visfatin		$\chi^2$	$P$	p53		$\chi^2$	$P$
		(+)	(-)			(+)	(-)		
性别									
男	50	35 (70.0)	15 (30.0)	0.031	0.859	33 (66.0)	17 (34.0)	0.621	0.431
女	18	13 (72.2)	5 (27.8)			10 (55.6)	8 (44.4)		
年龄 (岁)									
$\geq 60$	35	24 (68.6)	11 (31.4)	0.141	0.707	21 (60.0)	14 (40.0)	0.325	0.569
$< 60$	33	24 (72.7)	9 (27.3)			22 (66.7)	11 (33.3)		
肿瘤大小 (mm)									
$\geq 50$	41	28 (68.3)	13 (31.7)	0.262	0.609	26 (63.4)	15 (36.6)	0.001	0.970
$< 50$	27	20 (74.1)	7 (25.9)			17 (63.0)	10 (37.0)		
浸润深度									
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	9	1 (11.1)	8 (88.9)	5.610	0.018	2 (22.2)	7 (77.8)	13.679	0.001
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	59	47 (79.7)	12 (20.3)			41 (69.5)	18 (30.5)		
淋巴结转移									
无	19	8 (42.1)	11 (57.9)	8.488	0.004	6 (31.6)	13 (68.4)	7.115	0.008
有	49	40 (81.6)	9 (18.4)			37 (75.5)	12 (24.5)		
组织学类型									
分化型腺癌	56	41 (73.2)	15 (26.8)	1.054	0.305	34 (60.7)	22 (39.3)	0.868	0.352
未分化及印戒细胞癌	12	7 (58.3)	5 (41.7)			9 (75.0)	3 (25.0)		
TNM 分期									
I+II	35	18 (51.4)	17 (48.6)	10.921	0.001	15 (42.9)	20 (57.1)	11.140	0.001
III+IV	33	30 (90.9)	3 (9.1)			28 (85.4)	5 (15.2)		

### 2.3 visfatin、p53 的表达与胃癌患者预后的关系

visfatin 表达阳性患者的中位生存时间 (19 个月) 较 visfatin 表达阴性患者的中位生存时间 (59 个月) 明显降低 ( $\chi^2=6.182, P=0.009$ ) (图 2A); p53 阳性表达患者 (14 个月) 也明显低于 p53 阴性表达患者 (94 个月) ( $\chi^2=14.93, P=0.000$ )

(图 2B)。联合分析显示, visfatin 与 p53 均阴性患者中位生存时间最长 (64 个月), 两者之一阳性患者的中位生存时间居中 (56 个月), 而两者均阳性患者的中位生存时间最短 (12 个月) ( $\chi^2=15.83, P=0.000$ ) (图 2C)。

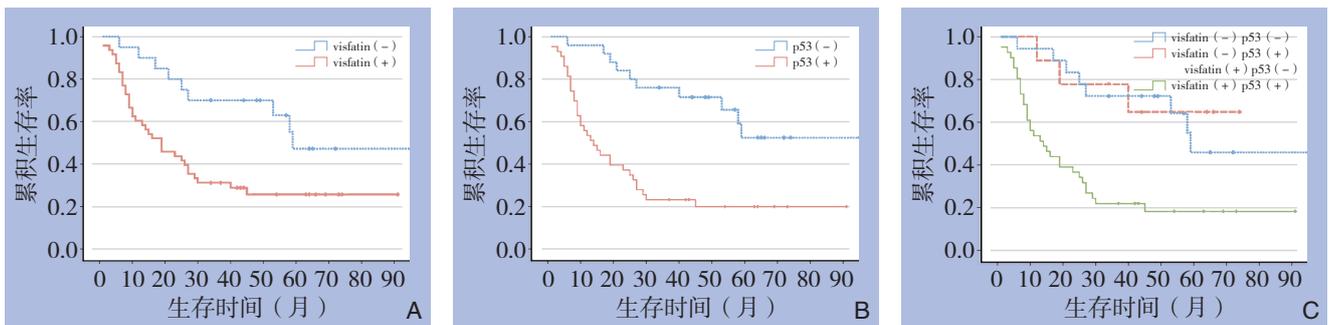


图 2 不同 visfatin 与 p53 表达状态患者的生存情况 A: visfatin 阳性与阴性表达胃癌患者生存时间比较; B: p53 阳性与阴性表达胃癌患者生存时间比较; C: visfatin 与 p53 均阴性患者、两者之一阳性患者、均阳性患者生存时间比较

Figure 2 The survival in patients with different visfatin and p53 expression statuses A: Comparison of survival times between patients with p53 positive and negative expression; B: Comparison of survival times between patients with visfatin positive and negative expression; C: Comparison of survival times among patients with both visfatin and p53 negative expression, one of the two positive expression and both visfatin and p53 positive expression

### 2.4 visfatin 在胃癌细胞株中的表达及定位

细胞免疫荧光人正常胃黏膜细胞 GES-1 及人胃癌细胞株 MKN-45、SGC-7901、BGC-823 均激发出 visfatin 蛋白的免疫荧光信号 (图 3)。GES-1 表达最弱, 仅可见散在的荧光染色; MKN45 表达强于前者; SGC7901 表达更强的荧光信号; BGC823 表达最强的荧光信号。结合 Western blot

结果 (图 4), visfatin 蛋白在胃癌细胞株中的表达高于 GES-1 中的表达 (均  $P<0.05$ )。visfatin 在胃癌细胞浆和细胞核中均有表达, 但是以细胞浆为主。visfatin 胃癌细胞株中的表达强度也具有一定的差异因此选取 visfatin 表达最高的细胞株 BGC823 继续后续实验。

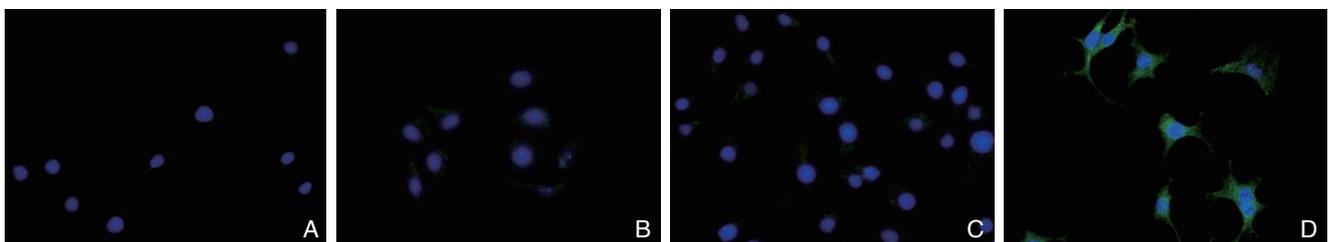


图 3 免疫荧光检测 visfatin 在胃癌细胞及正常胃黏膜细胞中的表达定位 A: GES-1; B: MKN-45; C: SGC-7901; D: BGC-823  
Figure 3 Immunofluorescent assay for visfatin expression and location in gastric cancer cells and normal gastric mucosal cells A: GES-1; B: MKN-45; C: SGC-7901; D: BGC-823

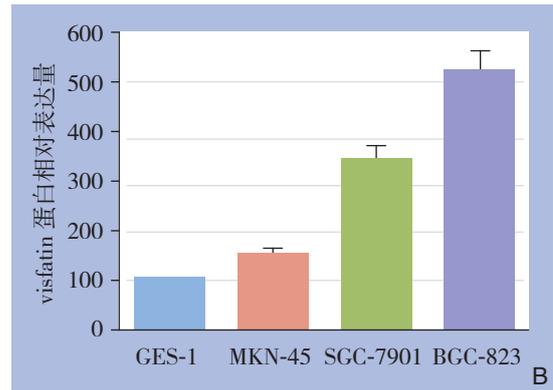
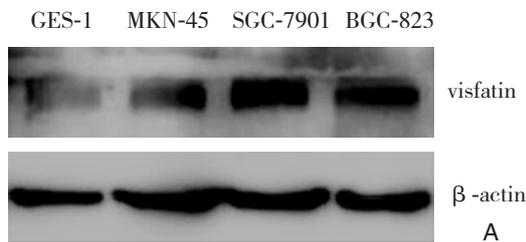


图 4 Western blot 检测 visfatin 在胃癌细胞中的表达 A: 电泳条带; B: 各细胞株 visfatin 蛋白表达量比较  
**Figure 4 Western blot analysis for visfatin expression in gastric cancer cells** A: Electrophoretic bands; B: Comparison of the expression levels of visfatin protein in each cells line

### 2.5 visfatin 抑制剂 FK866 对 BGC823 细胞体外增殖、克隆形成及 p53 表达的影响

通过 MTT 检测各孔的 OD 值, 计算各个浓度下细胞的增殖抑制率 (图 5), visfatin 的特异性抑制剂 FK866 能够明显的抑制胃癌细胞 BGC823 的体外增殖能力, 且呈浓度、时间依赖性 (均  $P < 0.05$ )。

软琼脂克隆实验结果显示, 抑制 visfatin 的活性后, BGC823 细胞的体外克隆形成数明显下降, 且差异具有统计学意义 (图 6)。

收集 0.3、3、30 nM 干预 48 h 后的细胞总蛋白, 检测 p53 的变化, 结果显示抑制 visfatin 的活性后, BGC823 细胞中 p53 的表达也明显降低 (图 7)。

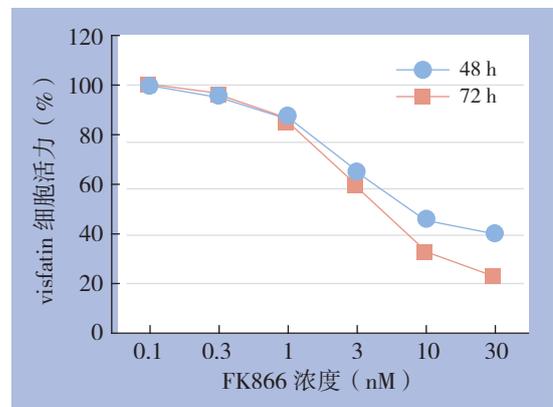


图 5 FK866 对 BGC823 细胞增殖的影响  
**Figure 5 Effect of FK866 on proliferation of BGC823 cells**

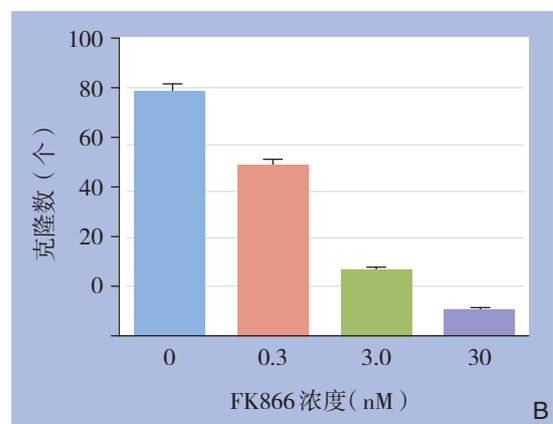
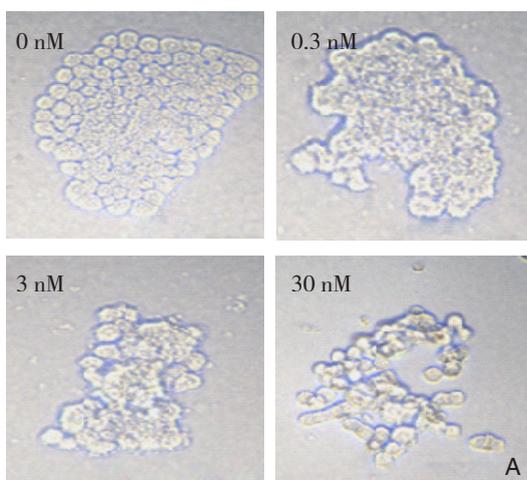


图 6 FK866 对 BGC823 细胞体外克隆形成能力的影响 A: 不同浓度 FK866 处理的 BGC823 细胞形成的克隆; B: 不同浓度 FK866 处理的 BGC823 细胞形成的克隆数比较  
**Figure 6 Influence of FK866 on colony-forming ability of BGC823 cells in vitro** A: Colony formation of BGC823 cells exposed to different FK866 concentrations; B: Comparison of the number of colony forming units among BGC823 cells exposed to different FK866 concentrations

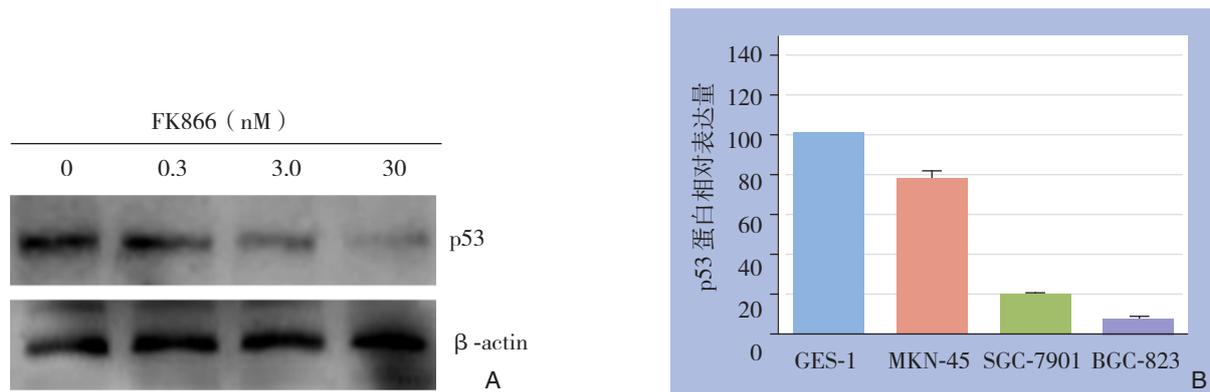


图 7 FK866 对 BGC823 细胞 p53 蛋白表达的影响 A: 不同浓度 FK866 处理的 BGC823 细胞后的电泳条带; B: 不同浓度 FK866 处理的 BGC823 细胞 p53 蛋白表达量比较

Figure 7 Effect of FK866 on the expression level of p53 protein in BGC823 cells A: Electrophoretic bands of BGC823 cells exposed to different FK866 concentrations; B: Comparison of the expression levels of p53 protein among BGC823 cells exposed to different FK866 concentrations

### 3 讨论

visfatin 是一种主要由内脏脂肪组织分泌的具有生物活性的细胞因子<sup>[7]</sup>, 是生物合成 NAD<sup>+</sup> 的关键限速酶, 能够调节哺乳动物细胞内的 ATP 水平。visfatin 广泛存在于肝脏、脾脏、胃肠等多种组织器官中, 同时作为一种脂肪因子参与了脂质代谢异常的多种疾病如动脉粥样硬化、糖尿病、肥胖等<sup>[8-9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>表明, 脂质代谢紊乱与肿瘤的发生发展关系密切, visfatin 在多种肿瘤中过表达, 且能够通过促进血管生成、促进炎症、参与胰岛素抵抗、调控细胞周期等参与了肿瘤的发生发展<sup>[11]</sup>。实验通过免疫组化检测 visfatin 在胃癌组织中的表达发现, visfatin 在胃癌组织中表达明显增加, 且与胃癌浸润深度、出现淋巴结转移和 TNM 分期进展密切相关, 提示 visfatin 在胃癌中的过表达可能是一种促癌因子的作用。这与他人报道<sup>[12-13]</sup>的胃癌患者外周血中游离 visfatin 表达增加一致, 其可能原因在于 visfatin 作为一种促炎因子而在胃癌患者伴随炎症时分泌增加。

visfatin 在乳腺癌中的研究发现, visfatin 在乳腺癌中的高表达与乳腺癌的发生发展存在密切的相关性<sup>[14-16]</sup>。缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 能够促进乳腺癌中 visfatin 的表达增加而上调乳腺癌细胞 MCF-7 中 cyclin D1 和 cdk2 参与了调控细胞周期。visfatin 在卵巢癌中可以促进癌基因 STAT3 等的表达而促进卵巢癌发展<sup>[17]</sup>。本研究在胃癌细胞中通过 visfatin 的特异性抑制剂 FK866 抑制 visfatin 的

活性后, 细胞的增殖能力明显下降, 可能与 p53 介导的细胞凋亡途径相关<sup>[18]</sup>。

经典的癌基因 p53 分为野生型 p53 和突变型 p53, 因为野生型 p53 半衰期短, 检测困难<sup>[19]</sup>, 本研究检测突变型 p53 的表达。突变型 p53 在胃癌中是一种典型的促癌基因, 在胃癌组织中明显的高表达。本研究也验证了这一基因的促癌作用。特异性的抑制 visfatin 活性后, BGC823 细胞中突变型 p53 表达明显降低, 细胞增殖克隆能力明显下降。其可能机制是 visfatin 是生物体内 NAD<sup>+</sup> 合成的关键限速酶, 而沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是依赖于 NAD<sup>+</sup> 的一种具有去乙酰化酶作用的蛋白, SIRT1 可以通过去乙酰化下游蛋白野生型 p53 而抑制野生型 p53 蛋白的活性与表达, 去乙酰化的野生型 p53 处于极易活化的状态而发生突变, 在胃癌中就是突变型 p53 表达增加<sup>[20]</sup>。抑制 visfatin 的活性后, SIRT1 的表达和功能受到影响而导致突变型 p53 表达减少, 胃癌细胞的增殖能力下降可能是野生型 p53 介导的凋亡途径增强了。检测 visfatin 对胃癌患者预后的影响, 发现 visfatin 高表达的患者平均生存时间明显缩短, 且与 p53 有协同作用, 联合检测 p53 能够更加准确的对患者生存时间评估; 两者在胃癌中的高表达具有明显的相关性, 这说明 visfatin 在胃癌中发挥着促癌基因的作用, 且与上调突变型 p53 的表达有关。

综上所述, visfatin 在胃癌中高表达, 可能是胃癌发生发展的一个重要的促进因素, 其特异性抑制剂 FK866 有望是一种新型治疗胃癌的靶点药物。

## 参考文献

- [1] Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(2):120–124.
- [2] Bi TQ, Che XM. Nampt/PBEF/visfatin and cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(2):119–125.
- [3] Northcott JM, Yeganeh A, Taylor CG, et al. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(8):1029–1059.
- [4] Zhai RG, Rizzi M, Garavaglia S. Nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase, new insights into an ancient enzyme[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(17):2805–2818.
- [5] Tan B, Young DA, Lu ZH, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), an enzyme essential for NAD<sup>+</sup> biosynthesis, in human cancer cells: metabolic basis and potential clinical implications[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(5):3500–3511.
- [6] 李小宝, 梅乐园, 车向明. 影响胃癌预后因素的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(4):494–497.
- [7] Cha EJ, Noh SJ, Kwon KS, et al. Expression of DBC1 and SIRT1 is associated with poor prognosis of gastric carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(13):4453–4459.
- [8] Wang P, Du H, Zhang RY, et al. Circulating and local visfatin/Nampt/PBEF levels in spontaneously hypertensive rats, stroke-prone spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats[J]. *J Physiol Sci*, 2010, 60(5):317–324.
- [9] Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5):363–375.
- [10] Mayi TH, Rigamonti E, Pattou F, et al. Liver X Receptor (LXR) activation negatively regulates visfatin expression in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1):458–462.
- [11] Li HJ, Che XM, Zhao W, et al. Diet-induced obesity potentiates the growth of gastric cancer in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(4):615–620.
- [12] Jieyu H, Chao T, Mengjun L, et al. Nampt/Visfatin/PBEF: a functionally multi-faceted protein with a pivotal role in malignant tumors[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(37):6123–6132.
- [13] Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(7):685–690.
- [14] Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(5):1286–1291.
- [15] Dalamaga M. Nicotinamide phosphoribosyl-transferase/visfatin: a missing link between overweight/obesity and postmenopausal breast cancer? Potential preventive and therapeutic perspectives and challenges[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(5):617–621.
- [16] Lee YC, Yang YH, Su JH, et al. High visfatin expression in breast cancer tissue is associated with poor survival[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(9):1892–1901.
- [17] Santidrian AF, Matsuno-Yagi A, Ritland M, et al. Mitochondrial complex I activity and NAD<sup>+</sup>/NADH balance regulate breast cancer progression[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1068–1081.
- [18] Shackelford RE, Bui MM, Coppola D, et al. Over-expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase in ovarian cancers[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(5):522–527.
- [19] Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, et al. Inhibition of NAMPT pathway by FK866 activates the function of p53 in HEK293T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(3):371–377.
- [20] Ozen A, Kocak Z, Sipahi T, et al. The prognostic significance of p21 and Her-2 gene expression and mutation/polymorphism in patients with gastric adenocarcinoma[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):357.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 赵伟, 陈锐, 李亮, 等. 内脏脂肪素在胃癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1335–1342. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.007

Cite this article as: ZHAO W, CHEN R, LI L, et al. Visfatin expression in gastric cancer and its significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1335–1342. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.007