

# 脂肪细胞因子 chemerin 与心血管疾病关系的研究进展

庞祥中 李俭强 李为民

**【摘要】** Chemerin 是一种新型脂肪细胞因子,在多种组织及细胞中均有较高表达。研究表明,chemerin 与炎症反应、免疫应答、胰岛素抵抗及氧化应激等密切相关,在高血压、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭等多种心血管疾病的发生、发展过程中发挥重要作用。

**【关键词】** 脂肪细胞因子;Chemerin;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.007

脂肪组织作为内分泌器官可以分泌瘦素、脂联素、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等多种因子,在能量代谢平衡、细胞发育、神经内分泌、生殖、免疫及心血管功能等方面发挥重要作用。近年确认的一种具有趋化作用的脂肪细胞因子 chemerin,又被称为他扎罗汀诱导基因 2 或视黄酸受体反应蛋白,主要通过受体 CMKLR1、DEZ 及 ChemR23 发挥生物学功能。研究发现,chemerin 及其受体可作用于免疫细胞、血管内皮细胞和脂肪细胞等,参与免疫、炎症及代谢等多个环节,与心血管疾病的发生、发展密切相关。

## 1 Chemerin 概述

1996 年 Gantz 等<sup>[1]</sup>发现了一种与 G 蛋白偶联的趋化因子受体 CMKLR1,广泛分布于肝、脾、胸腺、骨髓等组织中。1997 年, Nagpal 等<sup>[2]</sup>在用维甲酸类药物他扎罗汀治疗银屑病时发现了 chemerin 蛋白,且他扎罗汀可以上调其基因表达。随后, Samson 等<sup>[3]</sup>发现了一种独立的 G 蛋白偶联受体,称之为 ChemR23,其对抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)有趋化作用。2003 年, Wittamer 等<sup>[4]</sup>在卵巢癌患者腹水中发现, chemerin 可作为 ChemR23 的配体。2007 年, Goralski 等<sup>[5]</sup>发现, chemerin 在小鼠脂肪组织中高表达,具有调节脂肪细胞分化的作用, chemerin 是一种新型脂肪细胞因子。

人类 chemerin 由 163 个氨基酸组成,编码基因全

长 3 289 bp,定位于 7q36.1 染色体上,由 6 个外显子及 5 个内含子构成<sup>[2,6]</sup>。Chemerin 以前体形式分泌,前体生物学活性低,凝血因子 XII a、VII a、纤维蛋白溶酶以及炎症相关弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 可通过酶切作用使 chemerin 前体转化为有生物活性的 chemerin<sup>[7]</sup>。研究表明,血浆羧肽酶 N 和 B 以及血小板均可调节 chemerin 的生物活性<sup>[8]</sup>。

Chemerin 在许多组织中均有表达,但表达程度存在显著差异。Goralski 等<sup>[5]</sup>发现,chemerin 在人类脂肪组织、肝脏、肺、胰腺、卵巢、胎盘、肾上腺及皮肤等组织器官中均有表达,但在脂肪组织、肝脏及肾脏中表达水平明显高于其他组织。Bozaoglu 等<sup>[9]</sup>发现,chemerin 在 2 型糖尿病动物模型的全身组织中均有表达,在脂肪组织、肝脏及肾脏中的表达最高,内脏脂肪组织的表达水平明显高于皮下脂肪组织,而且主要表达于成熟脂肪细胞。Zhang 等<sup>[10]</sup>通过体内及体外实验证明,在正常情况下小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞均表达 chemerin,且 TNF- $\alpha$  可上调心肌细胞中 chemerin 的 mRNA 水平。脂肪细胞分泌的 chemerin 既能以自分泌的方式作用于自身受体 ChemR23,促进脂肪细胞分化及葡萄糖转运;又能通过旁分泌的方式作用于炎症反应细胞(如巨噬细胞等),参与炎症反应及免疫应答<sup>[11]</sup>。Chemerin 作为趋化因子,使表达 ChemR23 的炎症细胞向炎症部位聚集,通过 chemerin 与 ChemR23 的相互作用,介导免疫应答及炎症反应<sup>[11-12]</sup>。Neves 等<sup>[13]</sup>通过动物实验发现,chemerin 可以通过一氧化氮合酶(eNOS)解偶联,抑制乙酰

基金项目:国家自然科学基金(81270252)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者:李为民, Email:liweimin\_2009@163.com

胆碱介导的血管舒张反应。Chemerin 诱发的血管损伤是由活性氧(ROS)生成过多及一氧化氮(NO)产生减少引起。Rodriguez-Penas 等<sup>[14]</sup>在心肌病变的小鼠中发现, chemerin 通过抑制蛋白激酶 B 磷酸化, 增加 caspase-9 裂解, 诱导心肌细胞凋亡。Chemerin 的表达受新陈代谢及炎症介质的调节, 在心血管疾病的病理生理机制中发挥重要作用。

## 2 Chemerin 与心血管疾病

### 2.1 Chemerin 与高血压

Yang 等<sup>[15]</sup>研究发现, 合并高血压的 2 型糖尿病患者血浆 chemerin 水平明显高于不合并高血压的 2 型糖尿病患者及糖耐量正常者。Chemerin 与细胞膜上受体结合后活化细胞内抑制性 G 蛋白(Gi 蛋白), 抑制腺苷酸环化酶活性, 减少单磷酸腺苷积聚, 诱导细胞内钙离子释放, 使细胞内钙离子浓度增加, 促进血管收缩, 导致血压升高<sup>[16]</sup>。炎症介质可损伤血管内皮细胞, 使血管出现痉挛性收缩等病理生理改变。Lehrke 等<sup>[17]</sup>发现, 血清 chemerin 水平与炎症介质(超敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  等)呈正相关。内源性 IL-6 可上调血管紧张素 II 受体, 升高血压<sup>[18-19]</sup>。高血压患者中血浆 chemerin 水平和动态血压值之间存在正相关<sup>[20]</sup>。

### 2.2 Chemerin 与高脂血症

Chemerin 作为一种脂肪细胞因子, 在脂肪细胞的分化及代谢中发挥着重要作用, 既促进脂肪细胞分化, 又促进脂肪分解。Bozaoglu 等<sup>[9]</sup>发现, 在小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1 前脂肪细胞)的分化过程中, chemerin mRNA 表达上调, 而在 3T3-L1 前脂肪细胞分化前 3 d 沉默 chemerin 基因, 则能明显抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的分化, 提示 chemerin 具有促进脂肪细胞分化的作用。Roh 等<sup>[21]</sup>用鼠重组 chemerin 干预体外培养 10~15 d 的 3T3-L1 细胞, 发现脂肪细胞的脂解作用加强, chemerin 具有促脂解的作用。Ress 等<sup>[22]</sup>对肥胖人群的研究发现, 减脂手术可显著降低肥胖患者血浆 chemerin 水平。Stefanov 等<sup>[23]</sup>研究显示, 血清 chemerin 水平与三酰甘油、总胆固醇及低密度脂蛋白水平呈正相关, 与高密度脂蛋白水平呈负相关。目前关于 chemerin 调控脂解作用的信号通路研究仍然较少, 具体机制有待进一步明确。

### 2.3 Chemerin 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

动脉粥样硬化是以系统性内皮功能障碍为起

始的慢性炎症过程<sup>[24]</sup>。研究表明, 斑块内的单核巨噬细胞能够产生大量细胞因子及炎症介质, 而这些物质又反过来刺激单核巨噬细胞, 如此相互作用, 导致泡沫细胞大量堆积, 形成动脉粥样硬化斑块<sup>[25]</sup>。Mariani 等<sup>[12]</sup>发现, chemerin 通过其受体发挥对树突状细胞及巨噬细胞的趋化作用, 参与炎症反应, chemerin 与冠心病之间存在密切联系。研究发现, 冠心病患者血浆 chemerin 水平显著升高, 且与冠状动脉病变范围、心率、血压、白细胞及中性粒细胞计数等密切相关<sup>[26]</sup>。Spiroglou 等<sup>[27]</sup>在尸检中发现, 人的左冠状动脉旁脂肪组织中可检测到 chemerin 蛋白, 而且其表达水平与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关; 与单支及双支冠状动脉病变组相比, 三支病变组 chemerin 水平明显升高, 这进一步说明血清 chemerin 水平可能反映冠状动脉粥样硬化的严重程度。此外, chemerin 在稳定型心绞痛和急性冠状动脉综合征(ACS)患者中的表达情况亦有差别, 非 ST 段抬高型 ACS 患者较稳定型心绞痛患者血浆 chemerin 水平明显升高, 提示 chemerin 可能与不稳定斑块和继发血栓形成有关<sup>[28]</sup>。Ji 等<sup>[29]</sup>发现, ACS 患者血浆 chemerin 水平显著高于稳定型心绞痛患者, chemerin 可能会在冠心病的临床诊治中发挥更大作用。

### 2.4 Chemerin 与心力衰竭

TNF- $\alpha$  是巨噬细胞的产物, 心力衰竭患者随着病情加重血清中 TNF- $\alpha$  水平升高<sup>[30]</sup>。TNF- $\alpha$  可以刺激脂肪组织高表达 chemerin, 从而使血浆 chemerin 水平升高<sup>[31]</sup>。研究发现, 心力衰竭患者血浆 chemerin 水平升高, 并且心力衰竭越严重, 血浆 chemerin 水平越高<sup>[32]</sup>。Zhang 等<sup>[33]</sup>发现, 具有典型心力衰竭症状的扩张型心肌病患者血浆 chemerin 水平明显高于健康对照组, 且血浆 chemerin 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、C 反应蛋白、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)及左室舒张末期内径呈正相关, 与左心室射血分数(LVEF)呈负相关。Chemerin 有望成为心力衰竭的生物标志物, 但目前其在心力衰竭中的作用机制尚不明确。

### 2.5 Chemerin 与糖尿病

糖尿病作为冠心病的等危症, 可引起多种心血管早期并发症。研究表明, chemerin 可诱导胰岛素抵抗, 参与 2 型糖尿病的发生、发展。Sell 等<sup>[34]</sup>发现, chemerin 可使胰岛素受体信号转导通路发生障碍, 诱导骨骼肌细胞产生胰岛素抵抗。Zhang 等<sup>[10]</sup>

研究发现, chemerin 可通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 信号转导通路诱导心肌细胞产生胰岛素抵抗。在肠系膜脂肪组织中, 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平明显高于糖耐量正常者, 且血清 chemerin 水平与体质量指数、空腹血糖、空腹血浆胰岛素水平等呈正相关, chemerin 及其受体水平升高可能与 2 型糖尿病糖稳态和代谢紊乱相关<sup>[35]</sup>。

### 3 展望

Chemerin 在糖脂代谢、炎症反应、免疫应答、胰岛素抵抗及氧化应激等方面发挥重要作用, 与心血管疾病密切相关。进一步研究其在心血管疾病中的具体作用机制, 将有望为心血管疾病的防治提供新的生物学靶点。

### 参 考 文 献

[1] Gantz I, Konda Y, Yang YK, et al. Molecular cloning of a novel receptor (cmklr1) with homology to the chemotactic factor receptors [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1996, 74(4): 286-290.

[2] Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (tig2), a novel retinoid-responsive gene in skin [J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 109(1): 91-95.

[3] Samson M, Edinger AL, Stordeur P, et al. Chemr23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for HIV-1 and some primary HIV-1 strains [J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28(5): 1689-1700.

[4] Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(7): 977-985.

[5] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(38): 28175-28188.

[6] Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, et al. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity [J]. *J Immunol*, 2005, 175(1): 487-493.

[7] Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(41): 34661-34666.

[8] Du XY, Zabel BA, Myles T, et al. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase n, carboxypeptidase b (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(2): 751-758.

[9] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 4687-4694.

[10] Zhang R, Liu S, Guo B, et al. Chemerin induces insulin

resistance in rat cardiomyocytes in part through the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(5-6): 259-264.

[11] Zabel BA, Silverio AM, Bulcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood [J]. *Immunol*, 2005, 174(1): 244-251.

[12] Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(2): 85-95.

[13] Neves KB, Lobato NS, Lopes RA, et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(2): 111-122.

[14] Rodriguez-Penas D, Feijoo-Bandin S, Garcia-Rua V, et al. The adipokine chemerin induces apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 176-192.

[15] Yang M, Yang G, Dong J, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension [J]. *J Investig Med*, 2010, 58(7): 883-886.

[16] 李楠, 冯振中, 欧玉荣, 等. 老年原发性高血压患者血清 chemerin 水平及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1179-1180.

[17] Lehrke M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(2): 339-344.

[18] Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(3): H935-H940.

[19] 雷静, 钟巧青, Robina Matyal, 等. 神经肽 Y 与心血管疾病的研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(5): 311-314.

[20] Meric M, Soylu K, Avci B, et al. Evaluation of plasma chemerin levels in patients with non-dipper blood pressure patterns [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 698-705.

[21] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 1013-1018.

[22] Röss C, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(3): 277-280.

[23] Stefanov T, Bluher M, Vekova A, et al. Circulating chemerin decreases in response to a combined strength and endurance training [J]. *Endocrine*, 2014, 45(3): 382-391.

[24] 王昊, 王连生. 内脏脂肪素在冠心病中的研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(3): 156-158.

[25] Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in

- atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 276-283.
- [26] 范书英, 黎娜, 于长安, 等. 冠心病患者血浆 Chemerin 水平的变化及其影响因素 [J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(1):31-33.
- [27] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2): 115-130.
- [28] 范书英, 于长安, 黎娜, 等. 非 ST 段抬高心肌梗死和不稳定心绞痛患者血浆脂肪激素 Chemerin 水平及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(6B):1945-1948.
- [29] Ji Q, Lin Y, Liang Z, et al. Chemerin is a novel biomarker of acute coronary syndrome but not of stable angina pectoris [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 145.
- [30] 张博, 刘越, 尹新华. 生长抑素及皮质抑素在心血管疾病中的作用 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(2):78-80.
- [31] Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, et al. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6): 2590-2602.
- [32] 杨崇哲, 刘丰, 王妍, 等. 慢性心功能不全患者血浆 Chemerin 变化及临床意义 [J]. *中外医学研究*, 2013, 11(22):1-4.
- [33] Zhang O, Ji Q, Lin Y, et al. Circulating chemerin levels elevated in dilated cardiomyopathy patients with overt heart failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 27-32.
- [34] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells [J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2731-2740.
- [35] Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a mexican-american population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 3085-3088.

(收稿:2015-12-30 修回:2016-06-07)

(本文编辑:丁媛媛)

## (上接第 212 页)

- [23] Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation; measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial [J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 306-314.
- [24] Yang ZK, Ying C, Zhao HY, et al. Mineral metabolism disturbances are associated with the presence and severity of calcific aortic valve disease [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(5): 362-369.
- [25] Drolet MC, Couet J and Arsenault M. Development of aortic valve sclerosis or stenosis in rabbits: role of cholesterol and calcium [J]. *J Heart Valve Dis*, 2008, 17(4): 381-387.
- [26] Muhammad N, Yap SE, Seet D, et al. Does oral calcium intake or body habitus relate to the degree of valvular calcification and adverse events in patients with severe aortic stenosis? [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 180: 74-75.
- [27] Aksoy O, Cam A, Goel SS, et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(16): 1452-1459.
- [28] Wirrig EE, Gomez MV, Hinton RB, et al. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 938-947.

(收稿:2016-02-23 修回:2016-06-07)

(本文编辑:丁媛媛)