

# 脂肪因子 Chemerin 与胰岛素抵抗及心血管疾病的关联

杨 晶 张盈妍 都 健

**【摘要】** 胰岛素抵抗(IR)处于心血管疾病危险因素中的核心地位。近年许多研究显示脂肪因子 chemerin 与 IR 密切相关, chemerin 及其受体可以通过多种信号途径参与 IR 的发生和发展,而 IR 与心血管疾病的发生、发展、治疗及预后相关。以 chemerin 作为新的靶点,采取多种措施改善 IR,将会对未来预防和治疗心血管疾病有重要意义。

**【关键词】** 脂肪因子;Chemerin;胰岛素抵抗;心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.01.006

多项研究已证实胰岛素抵抗(IR)不仅是代谢综合征的基础危险因素,与心血管疾病的发生、发展、治疗及预后密切相关,在心血管疾病的危险因素中占有重要地位。Chemerin 是近年新发现的一种与 IR 关系密切的脂肪因子,本文就 chemerin 与 IR 的研究进展进行综述,旨在为未来心血管疾病的防治开辟新的思路 and 提供新的治疗靶点。

## 1 Chemerin 的概况

Chemerin 的受体 (chemerin R) 是先于 chemerin 被发现的,最早由 Gantz 等<sup>[1]</sup>在人体中发现的一种广泛分布于肝、脾等组织的 G 蛋白偶联受体,命名为趋化因子受体 1(CMKLR1),在人类也被称为 chemR23。随后, Nagpal 等<sup>[2]</sup>率先在经维甲酸类药物他扎罗汀治疗的银屑病患者皮肤中发现了一种可被诱导表达的基因,并以他扎罗汀诱导基因 2(TIG2)命名。Wittamer 等<sup>[3]</sup>在卵巢癌患者的炎性腹水中分离出 TIG2,采用反向药理学方法证明其是 chemR23 的内源性配体,以 chemerin 命名。Goralski 等<sup>[4]</sup>通过实时定量 PCR 证实 chemerin 在许多组织都有表达,但分布和表达量存在差异, chemerin mRNA 在白色脂肪组织、肝脏及肾脏高表达,其中白色脂肪组织唯一同时高表达 chemerin 及其受体。全基因组相关性研究发现,血清 chemerin 有显著遗传性,其与单核苷酸多态性联系在一起,定

位于具有血管生成作用的 E2DL3 基因<sup>[5]</sup>。

人类 chemerin 基因由 6 个外显子和 5 个内含子组成, mRNA 长度为 734 bp, 定位于 7q36.1 染色体<sup>[2]</sup>, 编码的蛋白质以无活性的前体形式 (prochemerin) 分泌和释放。Prochemerin 由 163 个氨基酸组成, 相对分子质量 18 000, 羧基末端含有的部分氨基酸经胞外丝氨酸蛋白酶切除后成为相对分子质量为 16 000 的 chemerin, 获得趋化活性。最短的 chemerin 生物活性肽段: 含有 chemerin 前体蛋白 AA149-157 的九肽具有几乎全部蛋白的活性, 与活化后 chemerin 的激活作用几乎无差异, 而用延长了 N-末端的氨基酸合成多肽却不能使其活性相应增强, 提示 chemerin 的羧基末端很可能是其发挥一系列生物活性的功能中心<sup>[6]</sup>。

对 chemerin 的研究逐渐明确了其一部分生物学效应。Chemerin 最初仅被认为是一种趋化因子, 趋化未成熟的树突状细胞和巨噬细胞<sup>[3]</sup>, 在介导炎症反应方面有重要作用<sup>[7,8]</sup>。随后研究证实, chemerin 除了炎症因子的角色外, 还是一种新的而且重要的脂肪细胞因子, 能够诱导脂肪细胞的成熟与分化, 促进胰岛素刺激下的外周组织对葡萄糖的转运和摄取<sup>[9]</sup>, 并推测其在代谢综合征的发病过程中有一定作用<sup>[7,10]</sup>。此外, 还有研究显示 chemerin 能激活血管新生通路诱导血管形成<sup>[11]</sup>。目前认为, 内源性活化的 chemerin 之所以具有如此广泛而多样的生理学效应可能与其胞外存在多种蛋白酶对 prochemerin 产生不同的酶解方式相关。

## 2 IR 及其与心血管疾病

目前认为, IR 是贯穿多种代谢性疾病的主线和

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (2009225029); 辽宁省教育厅科技项目 (L2010597)

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学第一临床学院内分泌科

通信作者: 都 健, Email: dujianbox@yahoo.com.cn

纽带,是这些疾病发病的共同生理病理基础。IR 发病机制复杂,从胰岛素的合成、分泌、受体的表达,一直到胰岛素在体内发挥其生物学效应的一系列过程中,任何一个步骤或环节出现障碍即有可能导致 IR 发生。迄今为止的研究显示 IR 产生的机制可能有:(1)遗传、环境因素及生活方式如饮食习惯、吸烟、肥胖及妊娠等诱发;(2)氧化应激致细胞内胰岛素信号传导通路障碍,胰岛素受体和胰岛素底物受体(IRS)丝氨酸/苏氨酸磷酸化水平升高以及酪氨酸磷酸化水平下降,削弱胰岛素生理作用导致 IR 产生;(3)脂肪细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、瘦素、脂联素及 chemerin 等的表达异常损伤胰岛  $\beta$  细胞功能,参与或加重 IR。其中脂肪因子 chemerin 参与 IR 发生的机制比较复杂,与 IR 产生的其他分子机制密不可分;(4)有关 IR 发生机制的新进展还有 I $\kappa$ B- $\alpha$ / $\beta$  激酶(IK $\kappa$  $\alpha$ / $\beta$ )介导的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)非依赖机制以及多重功能蛋白  $\beta$ -arrestin2 的调控等<sup>[12]</sup>。总之,IR 的形成是一个多因素相互联系,共同作用的复杂过程。

IR 与心血管疾病之间存在密切的联系已在现代医学中得到明确证实和认可。早在 1995 年 Stem 就已较为系统地阐述了 IR 是众多代谢性疾病和心血管疾病的共同始动因素和致病基础,提出“共同土壤学说”。2004 年中国高血压防治指南已明确将 IR 列入心血管疾病的危险因素,大量流行病学及临床资料显示 IR、高胰岛素血症与心血管疾病密切相关,IR 可于心血管疾病发病前就存在多年,并常伴随肥胖、高血压及高脂血症等危险因素出现。IR 能增加心血管疾病的发生风险,可能与 IR 和血管内皮功能障碍有共同的发病机制有关,包括氧化应激、炎症反应、糖毒性和脂毒性等。

### 3 Chemerin 与 IR

在体外培养的 3T3-L1 细胞中,Takahashi 等<sup>[9]</sup>用浓度为 100 ng/ml 的重组人 chemerin 对其进行孵育,发现 chemerin 能够促进胰岛素刺激下的 3T3-L1 细胞对葡萄糖的摄取并强化 IRS-1 酪氨酸磷酸化作用(IRS-1 是胰岛素在体内发挥生物学效应的重要中间环节,酪氨酸的磷酸化/去磷酸化水平与外周组织对胰岛素刺激下的葡萄糖转运密切相关),可见 chemerin 在脂肪细胞中能够通过激活某些氧化应激和胰岛素信号转导通路,调节脂肪组织对胰岛素的敏感性而引起葡萄糖摄取增加。

不同于在 3T3-L1 细胞中得到的结果,Sell

等<sup>[13]</sup>的研究却得出 chemerin 可以诱导骨骼肌细胞产生 IR 的结论。研究对体外培养的骨骼肌细胞给予一定浓度的 chemerin 进行孵化,结果发现胰岛素刺激下的蛋白激酶(AKT)、糖原合成酶激酶 3(GSK3) $\alpha$  及 GSK3 $\beta$  的磷酸化水平降低程度与 chemerin 呈剂量依赖性;chemerin 通过增加 AKT 上游 IRS-1 丝氨酸磷酸化水平(IRS-1 丝氨酸位点是多种激酶发挥作用的靶位点,与下调胰岛素作用相关),降低下游信号分子如磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)等的活性,减少胰岛素刺激下的葡萄糖摄取,负性调节骨骼肌对胰岛素的敏感性;P38 丝裂原蛋白激酶(P38 MAPK)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的活化也与 chemerin 呈剂量依赖性,用 PD 98059(ERK 抑制剂)预先孵化骨骼肌细胞后可以完全阻断 chemerin 诱导产生的 ERK 活化,部分预防 chemerin 所致的胰岛素信号转导通路障碍和葡萄糖的摄取减少,提示 chemerin 可导致骨骼肌发生 IR。Ernst 等<sup>[14]</sup>研究显示,肥胖/糖尿病鼠的血清 chemerin 水平显著升高,胰岛素作用的外周靶组织 chemerin 和 CMKLR1 的表达也均有不同程度升高,给予外源性 chemerin 刺激后,其本身糖耐量异常的情况进一步加重,外周组织对葡萄糖的摄取也下降。由此可见,chemerin 能够诱导骨骼肌产生 IR 抑制葡萄糖摄取,但在 3T3-L1 脂肪细胞中产生相反的效果,推测这种结果的产生可能与 chemerin 同时参与胰岛素作用的靶组织对胰岛素敏感性的负性调节有关<sup>[13]</sup>。

IR 是多囊卵巢综合征(PCOS)的重要特征,Tan 等<sup>[15]</sup>通过对 PCOS 患者进行体内延长的胰岛素-葡萄糖输注试验,并以酶联免疫吸附法(ELISA)检测 PCOS 患者的血清 chemerin 含量,结果试验组的水平较对照组升高;PCOS 患者经过 6 个月二甲双胍治疗后血清 chemerin 水平显著降低。研究还对体外培养的脂肪细胞分别给予外源性胰岛素和二甲双胍刺激,结果发现 chemerin 的合成和分泌在高胰岛素水平刺激下升高,而在二甲双胍干预组则显著下降。鉴于二甲双胍是目前世界上公认的改善和治疗 IR 的一线用药,所以这项研究有力地证实了 chemerin 与 IR 密不可分的相关性,提示血清 chemerin 的改变对于 IR 有临床上的意义。

Chemerin 作为炎症因子兼具促炎和抗炎的双重作用。研究发现,chemerin 能通过与 chemerin R 结合募集抗原提呈细胞(APC)如未成熟的树突状细胞和

巨噬细胞等<sup>[16]</sup>,这些 APC 细胞除了吞噬作用外还能释放 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6、C-反应蛋白等大量炎症因子,chemerin 及其受体通过多种信号途径调节上述炎症因子的表达进一步介导炎症反应<sup>[17]</sup>。这些炎症因子也是 IR 发生的复杂机制中重要的组成部分,是 IR 炎症学说的重要基础<sup>[18]</sup>。

另外,chemerin 作为一种脂肪因子,由于其在调节脂肪细胞合成、分化及代谢方面不容忽视的作用,也在很大程度上将 chemerin 与 IR 联系起来。在 3T3-L1 细胞诱导分化的早期阶段(分化前 3 d)应用基因技术静默 chemerin 或 ChemR23 基因可以显著抑制脂肪细胞的分化<sup>[19]</sup>;静默成熟脂肪细胞的 chemerin 基因能显著降低基础脂解水平以及磷酸二酯酶 3 抑制剂刺激下的脂肪脂解<sup>[4]</sup>;用浓度为 0.1 nmol/L 的重组鼠 chemerin 干预分化体外培养 10~15 d 的 3T3-L1 细胞,则使脂肪细胞的脂解作用增加<sup>[19]</sup>,提示 chemerin 具有明显的促脂解作用。当脂肪组织和细胞脂解作用增强时,其释放的游离脂肪酸(FFA)也会相应增加,大量的 FFA 释放可诱导 IR 产生或使原有的 IR 情况加重。

综上所述,脂肪因子 chemerin 可以通过多种途径和机制参与 IR 发生和发展,并因此与心血管疾病密切联系起来。此外,chemerin 还能通过影响血管内皮细胞介导的血管收缩参与心血管疾病发病过程。Chemerin 与 chemerin R 结合后活化细胞内抑制性 G 蛋白,通过抑制腺苷酸环化酶活性降低细胞内 cAMP 水平,使细胞内钙离子释放增加,引起血管收缩<sup>[3]</sup>,因其还能够损伤血管内皮细胞,导致血管痉挛性收缩,相关文献还将 chemerin 认作是血管内皮细胞损伤时的可能分子标志物<sup>[20]</sup>。近年来,有文献报道称 chemerin 能够诱导内皮细胞的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 明胶分解活性,活化血管生成的关键通路,介导血管生成,是强有力的血管内皮再生因子<sup>[11]</sup>。Bozaoglu 等<sup>[5]</sup>也证实 chemerin 具有血管内皮生长因子样介导血管生成的功能。由此可见,chemerin 与心血管疾病有着广泛联系。

#### 4 展望

随着生活水平提高和饮食结构的改变,心血管疾病的发生率居高不下甚至还有上升的趋势,医学科学的不断发展也使人们日渐认识到,心血管疾病不再是仅限于血管性和血流动力学异常的疾病,其发病过程中还存在多种代谢性障碍,IR 在其中的作用不容小觑。作为心血管疾病的重要危险因素,早

期发现和干预 IR 将会对心血管疾病的发生、发展、治疗及预后有重要意义。Chemerin 作为一种与 IR 关系密切的脂肪因子,值得引起医学界的高度重视,对其深入研究和探索可能会为未来心血管疾病的研究打开新的视角。

#### 参 考 文 献

- [1] Gantz I, Konda Y, Yang YK, et al. Molecular cloning of a novel Deceptor(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] 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.
- [4] Goraliski 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.
- [5] Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2476-2485.
- [6] Guillaubert A, Wittamer V, Bondue B, et al. Role of neutrophil proteinase 3 and mast cell chymase in chemerin proteolytic regulation[J]. J Leukoc Biol, 2008, 84(6): 1530-1538.
- [7] 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.
- [8] Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157) [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(6): R228.
- [9] Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Lett, 2008, 582(5): 573-578.
- [10] 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.
- [11] Kaur J, Adya R, Tan BK, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells; Chemerin-induced endothelial angiogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(4): 1762-1768.
- [12] 裴钢.  $\beta$ -arrestin2 在 II 型糖尿病致病机理中的作用[J]. 中国基础科学, 2010, 12(1): 19.
- [13] Sell H, Laurencikienė 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.
- [14] Ernst MC, Issa M, Goralski KB, et al. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(5): 1998-2007.
- [15] Tan BK, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin [J]. *Diabetes*, 2009, 58(9):1971-1977.
- [16] Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues[J]. *Blood*, 2007, 109 (9):3625-3632.
- [17] Cash JL, Hart R, Russ A, et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4):767-775.
- [18] Bal Y, Adas M, Helvacı A. Evaluation of the relationship between insulin resistance and plasma tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and C-reactive protein levels in obese women [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2010, 111(4):200-204.
- [19] 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.
- [20] 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]. *Biol Chem*, 2009, 284(2):751-758.

(收稿:2011-08-25 修回:2011-10-27)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 3 页)

- [17] Goyette J, Yan W X, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 593-603.
- [18] Lassegue B, Sorescu D, Szocs K, et al. Novel gp91phox homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways[J]. *Circ Res*, 2001, 88(9):888-894.
- [19] San Martin A, Foncea R, Laurindo F R, et al. Nox1-based NADPH oxidase-derived superoxide is required for VSMC activation by advanced glycation end-products[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(11):1671-1679.
- [20] Rosenberg S, Elashoff M R, Beineke P, et al. Multicenter validation of the diagnostic accuracy of a blood-based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients[J]. *Ann Internal Med*, 2010, 153(7): 425-4534.
- [21] Mahajan N, Bahl A, Dhawan V. C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(3): 273-278.

(收稿:2011-08-31 修回:2011-11-21)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 6 页)

- [18] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11):6752-6761.
- [19] Zhao DM, Thornton AM, DiPaolo RJ, et al. Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes [J]. *Blood*, 2006, 107(10): 3925-3932.
- [20] Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, et al. Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2009, 120(20):1996-2005.
- [21] Afek A, Kogan E, Maysel-Auslender S, et al. Clopidogrel attenuates atheroma formation and induces a stable plaque phenotype in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Microvasc Res*, 2009, 77(3): 364-369.
- [22] Potekhina AV, Provatorov SI, Sokolov VO, et al. CD4+CD25(high)CD127(low) regulatory T cells in patients with stable angina and their dynamics after intracoronary sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(7):553-557.
- [23] Wigren M, Bengtsson D, Dunér P, et al. Atheroprotective effects of alum are associated with capture of oxidized LDL antigens and activation of regulatory T cells[J]. *Circ Res*, 2009, 104(12):e62-e70.
- [24] Wigren M, Kolbus D, Dunér P, et al. Evidence for a role of regulatory T cells in mediating the atheroprotective effect of apolipoprotein B peptide vaccine [J]. *J Intern Med*, 2011, 269(5):546-556.
- [25] Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (Calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12):2495-2503.

(收稿:2011-08-15 修回:2011-11-30)

(本文编辑:朱 映)