

Chemerin 研究进展

马豆豆 李宁 范志宏

【摘要】 Chemerin 是一种免疫调节因子,在炎症反应相关的一系列蛋白酶作用下可对白细胞产生趋化作用,并参与炎症反应。同时 chemerin 也是一种调节脂肪细胞生成、代谢及葡萄糖稳态的脂肪因子,其参与了肥胖及代谢综合征的发生、发展。近年来研究发现 chemerin 对糖尿病及代谢综合征具有一定的诊断意义,且其有可能成为治疗相关疾病的新靶点。

【关键词】 Chemerin;炎症;葡萄糖稳态

The progress of chemerin research Ma Doudou, Li Ning, Fan Zhihong. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Fan Zhihong, Email: fanzhih618@163.com

【Abstract】 Chemerin is an immunomodulating factor which is processed by a variety of proteases linked to inflammation to induce chemotaxis in leukocyte. Meanwhile, chemerin is a novel adipokine that regulates adipocyte development and metabolic function as well as glucose homeostasis, and takes part in the occurrence and development of obesity and metabolic syndrome. Recent years, studies show that chemerin may be helpful for diagnosis of diabetes and metabolic syndrome, and it may become a new target for the treatment of related disorders.

【Key words】 Chemerin; Inflammation; Glucose homeostasis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:310-312)

Chemerin 是近年来新发现的脂肪因子,因其对白细胞具有趋化作用而被命名为趋化素,是一种具有多种生物效应的分泌蛋白,具有促炎及抗炎的双向作用,对胰岛素敏感性及葡萄糖稳态发挥直接作用,与肥胖及多种代谢疾病相关。

1 Chemerin 的概况

Chemerin 是一种主要由脂肪细胞分泌的具有趋化性的脂肪因子,也可以由肝脏合成及分泌^[1]。其基因编码含 163 个氨基酸的前体分泌蛋白 prepro-chemerin 经过 N 端信号肽序列的水解,成为无活性的 18 000 的前体蛋白 pro-chemerin, pro-chemerin 羧基端氨基酸残基被水解后,形成相对分子质量为 16 000 的具有生物活性的 chemerin^[2]。

血清 chemerin 水平具有强烈的遗传性,男性水平高于女性,主要在胰腺、肝脏、肾上腺、肾脏、直肠等多个组织中表达,在胸腺、脑、血浆白细胞和胎盘中表达最少,在小鼠体内存在显著的高峰与低谷的

日夜变化,而在人体中变化甚微^[3-6]。目前发现与 chemerin 结合的 G 蛋白耦联受体有 3 个,分别是趋化因子样受体 1 (CMKLR1)、3-磷酸肌醇通用受体 1 (GRP1)、类趋化因子受体 2 (CCRL2)。CMKLR1 作为 chemerin 的主要功能受体,广泛分布在人体组织中,在脾脏、淋巴结及腔静脉等参与免疫或炎症反应的组织中表达水平最高^[6]。Chemerin 与 CMKLR1 结合后,激活钙离子通道,促进钙离子内流,对树突状细胞产生趋化作用^[7]。GPR-1 与 CMKLR1 具有相似的亲和力,主要在白色脂肪组织的间质血管中表达,虽然有研究报道 GPR1 的缺乏会减少葡萄糖刺激的胰岛素分泌,影响葡萄糖稳态,但其作用机制目前尚未明确^[8]。CCLR2 的 mRNA 在中性粒细胞、树突状细胞、T 细胞和巨噬细胞中均有表达,目前尚未发现其生物学效应^[9]。研究发现不仅血清 chemerin 参与炎症反应、葡萄糖稳态及多种代谢疾病的发生、发展,组织中 chemerin 水平的变化也可以导致局部组织的病理改变^[10]。

2 Chemerin 与炎症反应、葡萄糖稳态及相关疾病

2.1 Chemerin 与炎症反应 Chemerin 通过与 CMKLR1 结合,参与炎症和免疫反应。重组人血清 chemerin 可以促进免疫系统中表达 CMKLR1 的各

种效应细胞(前体 B 淋巴细胞、巨噬细胞、不成熟的浆细胞样树突状细胞、自然杀伤细胞等)向炎症反应部位迁移^[11]。Chemerin/CMKLR1 水平在牛皮癣、慢性丙型肝炎等多种慢性炎症相关疾病的血浆和损伤组织中升高,与 C 反应蛋白、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症标志物呈正相关,表明 chemerin 具有致炎作用^[12-13]。Cash 等^[14]发现 chemerin 可以抑制促炎介质肿瘤坏死因子- α (70%)、白细胞介素(IL)-1 β (60%)、IL-6 (42%)、IL-12 p40 (54%)以及调节正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子(RANTES) (40%)的产生,诱导抗炎因子转化生长因子- β 和 IL-10 mRNA 的表达。在小鼠体内注入 chemerin 的合成衍生物后显著减少了酵母聚糖诱发的腹膜炎,注入抗 chemerin 抗体后中性粒细胞及单核细胞招募明显增加至 170%,腹膜炎发生率升高,揭示 chemerin 具有抗炎作用。Chemerin 的双向作用可能是由于 chemerin 的酶切位置不同所致,中性粒细胞分泌的丝氨酸蛋白酶产生致炎 chemerin,而巨噬细胞分泌的半胱氨酸蛋白酶产生抗炎的 chemerin^[15]。

2.2 Chemerin 和葡萄糖稳态 临床研究发现血清 chemerin 水平在 2 型糖尿病组、空腹血糖受损组、糖耐量减低组均高于正常血糖组,糖耐量减低组高于空腹血糖受损组,空腹血糖受损组高于 2 型糖尿病组,与空腹血糖、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗指数呈正相关^[13,16-17]。血糖正常组(C57BL/6 小鼠)与糖尿病组(ob/ob, db/db, DIO 小鼠)禁食 18 h,分别注入 4 ng/g、40 ng/g 的重组人 chemerin,测定小鼠体内胰岛素水平,监测不同时间段大隐静脉的血糖、胰岛素水平及肝脏组织的葡萄糖摄取,发现 chemerin 对血糖正常组小鼠的糖耐量及胰岛素水平无明显影响,糖尿病组胰岛素水平明显低于对照组,血糖及肝脏的葡萄糖摄取明显高于对照组,推测 chemerin 通过减少血清胰岛素水平及肝脏葡萄糖摄取,加剧肥胖及糖尿病小鼠的葡萄糖不耐受^[18]。通过腹膜内葡萄糖耐量试验,检测 chemerin(-)组(chemerin 基因敲除组)与 chemerin(+)组(未经处理的对照组)小鼠的糖代谢,发现空腹血糖与对照组无明显差异,餐后 15, 30, 60 及 90 min 血糖均明显高于 chemerin(+)组,提示 chemerin 不足导致糖耐量减低^[19]。细胞培养以血清为介质,用 100 ng/ml 的 chemerin 处理 3T3-L1 脂肪细胞 12 h,发现胰岛素受体底物 1 酪氨酸磷酸化,胰岛素信号加强,胰岛素刺激的葡萄糖吸收增加^[20]。用 10 μ mol/L 的 chemerin 对无血清

培养基中的 3T3-L1 脂肪细胞处理 49 h 后,发现胰岛素刺激的葡萄糖摄取下降^[21]。用较高浓度(250 ng/ml, 1 μ g/ml)的 chemerin 预处理脂肪细胞 2 d 以上,发现人体骨骼肌细胞的葡萄糖摄取减少,胰岛素信号遭到破坏,且呈剂量依赖性,用 250 ng/ml 的 chemerin 处理骨骼肌细胞后表现出胰岛素抵抗的趋势,用 1 μ g/ml 的 chemerin 处理后胰岛素刺激的丝/苏氨酸蛋白激酶、糖原合酶激酶 3 α/β 磷酸化显著^[22]。提示血清 chemerin 可能在胰岛素敏感性及葡萄糖吸收中发挥直接作用。

2.3 Chemerin 与肥胖及代谢综合征 临床研究发现,在代谢综合征初期,血液循环中的 chemerin 水平及皮下脂肪组织释放的 chemerin 较对照组显著升高,调整了体重指数、腰围和年龄后,chemerin 水平仍明显高于对照组^[23]。用 ELISA 法测定 1 431 名墨西哥裔美国人的血浆 chemerin,发现在非糖尿病组中,肥胖者(体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$)及超重者($25 \text{ kg/m}^2 < \text{体重指数} < 30 \text{ kg/m}^2$)的血清 chemerin 水平均明显高于正常体重者(体重指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$),超重者的 chemerin 水平低于肥胖者,在糖尿病组的肥胖、超重者及体重正常者中,血浆 chemerin 水平均无明显差异^[24]。血清 chemerin 水平与体重指数、C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数、甘油三酯、总胆固醇、血压呈正相关,与网膜素、高密度脂蛋白-胆固醇呈负相关^[23-24]。病态肥胖患者经饮食限制、减重手术后,网膜及皮下脂肪组织中 chemerin 的表达水平及血清 chemerin 均明显低于治疗前^[25]。提示 chemerin 可能参与了代谢综合征的发病机制。

3 Chemerin 对糖尿病及代谢综合征的诊断意义

Stejskal 等^[26]为鉴定血清 chemerin 是否可以成为诊断代谢综合征的指标并评估其精确性,对 55 名非肥胖的健康人群及 181 例代谢综合征患者进行对比,发现代谢综合征人群中血清 chemerin 水平高于健康者,血清 chemerin 诊断阈值为 240 μ g/L,其敏感性及特异性分别达到了 75%, 67%。最近的临床研究通过比较 20 例代谢综合征患者、20 例 2 型糖尿病患者及 15 例健康者血清 chemerin 水平,发现代谢综合征组 chemerin 水平显著高于 2 型糖尿病组及健康组,2 型糖尿病组 chemerin 水平显著高于健康组;受试者工作特征曲线分析显示:血清 chemerin 诊断糖尿病最好的分界点为 95 ng/ml,其灵敏性为 75%,特异性为 80%,阳性预测值为 83%,阴性预测值为 71%,效率为 77%。诊断代谢综合征的最好分界点是 140 ng/ml,其诊断敏感性、特异性、阳性预测

值、阴性预测值和效率均为 100%^[17]。因此,血清 chemerin 水平可能成为 2 型糖尿病和代谢综合征早期诊断的指标之一。

4 治疗应用前景

通过分析 chemerin 在人体中的表达模式、信号转导及作用机制,总结了多种靶向治疗的可能性:(1)Chemerin 主要通过 CMKLR1 结合发挥生物学功能,作为 CMKLR1 的受体激动剂或拮抗剂的 chemerin 衍生物多肽可能被用于治疗。(2)Prochemerin 需要由相关蛋白酶激活成为 chemerin,因此可以针对性的作用于其激活系统来促进或阻止 chemerin 生成:各蛋白酶的抑制剂会导致 chemerin 活性的下降,而水解相关蛋白酶的活性蛋白的抑制剂会致其半衰期增加,chemerin 水平升高,因此 chemerin 衍生物及 prochemerin 蛋白酶的抑制剂或激动剂可能用于治疗肥胖^[27]。Doyle 等^[28]证实含 9 个氨基酸的 chemerin 片段(氨基酸 149-157)激活受体 CMKLR1 的效应优于完整的 chemerin 肽链(氨基酸 21-157),且体内实验表明 CMKLR1 的受体激动剂(chemerin 小片段氨基酸 149-157)的应用,减轻了小鼠过敏性气道炎性反应及神经性疼痛。提示通过分子模拟形式来竞争性的阻断配体与受体的相互作用有可能成为最具前景的治疗方法。

综上所述,chemerin 是一个具有趋化性的脂肪因子,在炎性反应、葡萄糖稳态、肥胖及代谢综合征中发挥重要作用,它可能成为诊断这些疾病的新指标,治疗这些疾病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010,72(3):342-348.
- [2] Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2012,42(2):243-251.
- [3] 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.
- [4] Takahashi M, Inomata S, Okimura Y, et al. Decreased serum chemerin levels in male Japanese patients with type 2 diabetes: sex dimorphism[J]. Endocr J, 2013,60(1):37-44.
- [5] Chamberland JP, Berman RL, Aronis KN, et al. Chemerin is expressed mainly in pancreas and liver, is regulated by energy deprivation, and lacks day/night variation in humans[J]. Eur J Endocrinol, 2013,169(4):453-462.
- [6] 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- α [J]. Endocrinology, 2010,151(6):2590-2602.
- [7] 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.
- [8] Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, et al. Gpr1 is an active chemerin receptor influencing glucose homeostasis in obese mice[J]. J Endocrinol, 2014,222(2):201-215.
- [9] Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin[J]. IUBMB Life, 2014,66(1):19-26.
- [10] 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.
- [11] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010,21(11):660-667.
- [12] Kukla M, Zwirska-Korczala K, Gabriel A, et al. Chemerin, vaspilin and insulin resistance in chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat, 2010,17(9):661-667.
- [13] Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis[J]. J Dermatol Sci, 2010,60(1):45-47.
- [14] 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.
- [15] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemerin reveals its chimeric Nature[J]. J Exp Med, 2008,205(10):2187-2190.
- [16] Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes[J]. PLoS One, 2010,5(11):e13911.
- [17] Osman MM, Abd El-Mageed AI, El-hadidi EA, et al. Clinical utility of serum chemerin as a novel marker of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. Life Sci J, 2012,9(2):1098-1108.
- [18] 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.
- [19] Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, et al. Chemerin regulates b-cell function in mice[J]. Sci Rep, 2011,1:123.
- [20] 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.
- [21] Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin-1 β induces the novel adipokine chemerin in adipocytes *in vitro* [J]. Regul Pept, 2009,154(1-3):102-106.
- [22] Sell H, Laursen 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.
- [23] Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98(3):E514-E517.
- [24] 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.
- [25] Chakaroun R, Raschpichler M, Klötting N, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity [J]. Metabolism, 2012,61(5):706-714.
- [26] Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, et al. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population -- a pilot study[J]. Biomed pap Med Facu Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008,152(2):217-221.
- [27] Schultz S, Beck-Sickinger AG. Chemerin and vaspilin: possible targets to treat obesity [J]. ChemMedChem, 2013,8(4):549-559.
- [28] Doyle JR, Krishnaji ST, Zhu G, et al. Development of a membrane-anchored chemerin receptor agonist as a novel modulator of allergic airway inflammation and neuropathic pain [J]. J Biol Chem, 2014,289(19):13385-13396.

(收稿日期:2014-04-01)