

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.053

## Chemerin 及 ChemR23 与糖尿病大血管病变\*

郝菲 张慧娟<sup>△</sup> 俞秋霞 白盟盟 牟佳威

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:** Chemerin 是 2007 年新确认的一种脂肪因子,其主要功能受体为 ChemR23。近期研究发现 chemerin 可能是联系肥胖、糖尿病及动脉粥样硬化的潜在因子,有望为糖尿病及其血管并发症的预防及治疗提供新的靶点。然而,chemerin 及其受体 ChemR23 参与糖尿病及其大血管病变的具体机制尚不明确。本文将就目前研究中 chemerin 及其受体 ChemR23 与糖尿病及其大血管病变的关系作一综述,并从免疫及炎症反应、氧化应激、自噬、糖脂代谢和胰岛素抵抗等方面,分析 chemerin 分别对巨噬细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞及骨骼肌细胞的影响,从而进一步阐述 chemerin 及其受体 ChemR23 参与糖尿病及其大血管病变的具体生物学机制。

**关键词:** Chemerin; ChemR23; 糖尿病; 大血管病变

**中图分类号:** R589; R543 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)16-3198-03

## Chemerin/ChemR23 and Macroangiopathy in Diabetes\*

HAO Fei, ZHANG Hui-juan<sup>△</sup>, YU Qiu-xia, BAI Meng-meng, MU Jia-wei

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Chemerin is a novel adipokine, which is identified in 2007. Its main functional receptor is ChemR23. Recent studies have found that chemerin may be a potential factor linked to obesity, diabetes and atherosclerosis, so it is expected to provide a new target for the prevention and treatment of diabetes and its vascular complications. However, the specific mechanism for chemerin and its receptor ChemR23 involving in diabetes and its vascular complications is not clear so far. This review summarizes the recent findings on the relationship of chemerin/ChemR23 and macroangiopathy in diabetes. Besides, we analysis the role of chemerin on macrophages, endothelial cells, adipocytes and skeletal muscle cells, involving in immune response, inflammation, oxidative stress, autophagy, glycolipid metabolism and insulin resistance to elaborate the related mechanisms.

**Key words:** Chemerin; ChemR23; Diabetes; Macroangiopathy

**Chinese Library Classification:** R589; R543 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)16-3198-03

Chemerin 是 2007 年新确认的一种脂肪细胞因子,也称作他扎罗汀诱导基因 2 或视黄酸受体反应蛋白,它是一种具有趋化作用的蛋白。Chemerin 首先以其非活性前体的形式(prochemerin)被分泌,prochemerin 生物学活性低,需再经细胞外丝氨酸蛋白酶切除羧基末端部分氨基酸后,激活成为有趋化活性的 chemerin。Chemerin 是 G 蛋白偶联受体 ChemR23 的天然配体,能趋化表达 ChemR23 的巨噬细胞和未成熟树突状细胞。研究显示,chemerin 及其主要功能受体 ChemR23,可能是联系糖尿病及其大血管并发症的潜在作用因子。近期研究表明 chemerin 与 ChemR23 可作用于免疫细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞和骨骼肌细胞等,参与免疫应答、炎症反应、氧化应激、自噬、脂质代谢及胰岛素抵抗等过程,从而对研究 2 型糖尿病及其血管并发症的发生发展具有潜在意义。

### 1 Chemerin 与糖尿病及其大血管并发症的关系

#### 1.1 Chemerin 与糖尿病

近期研究表明,升高的 chemerin 及 ChemR23 与肥胖、胰

岛素抵抗及代谢综合征相关,而对于 chemerin 与糖尿病之间的确切关系,目前研究仍存在分歧。Ernst MC<sup>[1]</sup>的研究表明肥胖/糖尿病小鼠模型中血清 chemerin 水平均显著升高,chemerin 及其受体在肥胖/糖尿病小鼠的白色脂肪、骨骼肌和肝组织中发生改变。外源性的给予 chemerin 加剧肥胖/糖尿病小鼠的糖耐量异常、降低血清胰岛素水平和组织葡萄糖摄取,但对糖耐量正常小鼠没有以上作用。与以上研究结果相似,Bozaoglu 等<sup>[2]</sup>研究发现,在动物模型肠系膜脂肪组织中,2 型糖尿病组 chemerin 的表达水平比血糖正常组显著升高,并与体重指数、空腹血糖和空腹血浆胰岛素存在正相关。这些数据提示 chemerin 及其受体水平升高可能与 2 型糖尿病的糖稳态和代谢紊乱相关。与动物实验不同的是,在 2 型糖尿病人群中,Bozaoglu 却发现血 chemerin 水平与正常对照组相比无明显差异;而在正常糖耐量(NGT)人群中,体重指数(BMI)大于 30 kg/m<sup>2</sup>者比小于 25 kg/m<sup>2</sup>者血浆 chemerin 明显升高。血 chemerin 水平与代谢综合征的几个因素(血脂、血压、体脂量及胰岛素抵抗)独立相关。与之不同的是,YU Shan<sup>[3]</sup>及 Mathias

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81202189)

作者简介:郝菲(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:糖尿病大血管并发症的发病机制,E-mail:shandonghaofei@163.com

△ 通讯作者:张慧娟,女,副主任医师,主要研究方向:糖尿病慢性并发症的发病机制,E-mail:hydzjh@126.com

(收稿日期:2013-05-31 接受日期:2013-06-28)

Fasshauer<sup>[4]</sup>的研究均表明,2型糖尿病患者血清 chemerin 水平较正常对照组显著上升。而日本的一项研究表明,2型糖尿病患者血清 chemerin 水平较代谢综合征患者及健康对照组显著降低<sup>[5]</sup>。以上研究结果的差异可能由于入选人群的差异所致,进一步的研究对明确 chemerin 及其受体在糖尿病中的作用具有重要意义。

## 1.2 Chemerin 与大血管病变

越来越多的研究表明 Chemerin 及 ChemR23 与大血管病变的发生发展密切相关。H.O.EI-Mesallamy<sup>[6]</sup>等研究结果显示,与正常对照组相比,2型糖尿病及2型糖尿病合并缺血性心脏病的患者血清 chemerin 水平显著升高( $P<0.01$ )。与之类似,Lin X<sup>[7]</sup>等发现,糖尿病合并冠心病患者的血清 chemerin 水平较糖尿病非合并冠心病组及正常对照组显著上升。糖尿病周围血管病变者 chemerin 水平上升,且 chemerin 与血管内皮生长因子(VEGF)正相关<sup>[8]</sup>。在韩国冠心病人群中,Chemerin 水平与冠状动脉狭窄程度和空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高敏感C反应蛋白水平成正相关<sup>[9]</sup>。Piroglou 等<sup>[10]</sup>在尸检中发现,人的左冠状动脉旁及腹主动脉旁脂肪中均可检测到 chemerin 蛋白,且 chemerin 在这两种脂肪组织中的水平均与动脉粥样硬化的严重性呈正相关。综上,升高的 chemerin 及其受体 ChemR23 与大血管病变显著相关,提示其可能参与糖尿病大血管并发症的发病及进展。

## 2 Chemerin 及 ChemR23 影响糖尿病血管病变的潜在机制研究

### 2.1 Chemerin 对巨噬细胞免疫反应及胆固醇摄取的影响

目前认为,全身和局部血管免疫应答与动脉粥样硬化的发生发展相关,炎症在动脉粥样硬化进程中起主要作用。Chemerin 是先天及固有免疫的承要联系,并在免疫反应启动中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。作为一个趋化因子,chemerin 募集表达有 ChemR23 的单核细胞源性巨噬细胞和浆细胞样树突状细胞,向炎症反应部位聚集,通过 chemerin/ChemR23 相互作用趋化巨噬细胞等免疫活性细胞,并使之活化释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症反应因子,起促炎作用。PI3k、Akt 和 p38 被确定为 chemerin 能刺激巨噬细胞迅速粘附到细胞外基质蛋白和粘附分子的的关键信号通路<sup>[12]</sup>。除此之外,研究发现<sup>[13]</sup>,chemerin 显著增加巨噬细胞摄取胆固醇,而巨噬细胞中胆固醇过度积聚形成泡沫细胞导致粥样硬化斑块形成,过氧化物酶增殖体活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 的配体罗格列酮导致巨噬细胞 chemR23 表达减少,同时巨噬细胞胆固醇流出量增加,chemerin 可能在巨噬细胞胆固醇的摄取和泡沫细胞形成过程中也起一定作用。

### 2.2 Chemerin 对血管内皮细胞增殖、炎症反应及血管收缩的影响

Kaur 等<sup>[14]</sup>首次在人内皮细胞中鉴定出 chemR23 的存在,并表明 chemerin 作用于内皮细胞上的受体,能剂量依赖性的诱导血管内皮细胞基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的活性( $P<0.001$ )。此外,chemerin 剂量依赖性激活 PI3K/Akt 和 MAPKs 通路( $P<0.01$ ),而这些通路是血管生成和细胞再生的关键通路,因此 chemerin 能诱导内皮增殖和新生血管生成。Shen W<sup>[15]</sup>等将 Chemerin 作用于人主动脉内皮细胞能诱导人主动脉内皮细胞增殖,并增加细胞线粒体活性氧(ROS)的产生,且时间依赖性的上调 LC3 及自噬相关基因 beclin-1、Atg7 和 Atg12 Atg5 的表达。敲除 ChemR23 基因或应用针对线粒体的

抗氧化剂后,以上作用消失,提示氧化应激及自噬在 chemerin 促进血管内皮细胞增殖中的作用。Chemerin 能通过以上途径诱导内皮增殖和新生血管生成,这在缺血性心脏病的早期可发挥重要的代偿作用,但由于晚期新生血管结构不完善,会导致冠状动脉斑块的不稳定,故 chemerin 对冠状动脉粥样硬化的进展有一定的促进作用。

关于 chemerin 对血管内皮细胞炎症的研究中,Landgraf K<sup>[16]</sup>等发现,chemerin 可诱导细胞间粘附分子-1(ICAM-1)和内皮细胞选择素(E-selectin)在内皮细胞上的表达,而对血管细胞粘附分子(VCAM-1)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达却没有影响,提示 chemerin 对血管内皮细胞有促炎作用。与此研究结果不同,Yamawaki H<sup>[17]</sup>以 chemerin 干预人脐静脉内皮细胞可诱导 Akt 磷酸化及内皮一氧化氮合酶;同时,chemerin 可显著降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )诱导的核因子 NF- $\kappa$ B p65 和 p38 的磷酸化以及 VCAM-1 的表达;此外,chemerin 显著抑制 TNF- $\alpha$  刺激的内皮细胞单核细胞粘附。而 NOS 抑制剂可逆转 chemerin 对 TNF- $\alpha$  诱导的 VCAM-1 的抑制作用,可见 chemerin 通过抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 VCAM-1 表达和单核细胞粘附,在血管内皮细胞中发挥抗炎作用,而这种作用是通过刺激 Akt/eNOS 信号从而抑制 NF- $\kappa$ B 和 p38 的磷酸化而实现的。研究表明,chemerin 具有抗炎和促炎活性,产生促炎 chemerin 的丝氨酸蛋白酶主要从中性粒细胞释放,而产生抗炎肽的半胱氨酸蛋白酶主要来自于激活的巨噬细胞<sup>[18]</sup>,由于中性粒细胞最早在炎症反应位点聚集,因此很可能促炎肽的产生要早于抗炎肽的产生。因此可以理解为在糖尿病大血管病变的进程中,Chemerin 对血管内皮细胞的抗炎作用是其促炎作用的负反馈反应。

另外,chemerin 可作用于血管内皮细胞,通过与 chemerin 受体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,从而通过影响血管内皮细胞介导的血管收缩反应参与糖尿病大血管病变的病理机制<sup>[19]</sup>。

### 2.3 Chemerin 对脂肪细胞糖脂代谢的影响

脂肪组织及细胞的糖脂代谢紊乱参与肥胖、糖尿病及心血管疾病的发病机制。白色脂肪细胞可同时高表达 chemerin 及其受体,提示 chemerin 可通过自分泌或旁分泌调节脂肪细胞的代谢。有研究显示在小鼠脂肪细胞成熟阶段沉默 chemerin 基因,将使脂滴包被蛋白、葡萄糖转运蛋白-4、脂联素和瘦素的基因表达降低,脂肪细胞中这些涉及葡萄糖和脂质稳态的基因表达降低,必将改变成熟脂肪细胞的代谢功能<sup>[20]</sup>。用重组鼠 chemerin 干预分化体外培养 10-15 天的 3T3-L1 脂肪细胞,则使脂肪细胞的脂解作用增加,提示 chemerin 具有明显的促脂解作用。Chemerin 与脂解的关系与其浓度有关,对于小鼠,较低浓度的 chemerin 能促进脂解,而较高浓度反而抑制脂解。不同的 chemerin 浓度作用下产生相反的生物学效应,可能在脂肪组织的正常形成和病理堆积过程中发挥作用。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 是胰岛素抵抗的突出特点,可导致内皮细胞功能损伤,参与糖尿病及其血管病变的进展。

### 2.4 Chemerin 对骨骼肌细胞胰岛素抵抗的影响

胰岛素抵抗(IR)能增加糖尿病大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,包括糖

毒性、脂毒性、氧化应激和炎症反应等。Melanie Becker 等<sup>[21]</sup>以重组腺病毒载体的方式构建高表达 chemerin 的高脂膳食小鼠模型,发现 chemerin 通过降低胰岛素刺激的蛋白激酶(AKT)磷酸化及 AMPK 的活化,诱导在体实验小鼠的骨骼肌胰岛素抵抗。在体外实验中<sup>[22]</sup>,以外源性的 chemerin 处理培养的骨骼肌细胞,研究其对胰岛素信号通路、葡萄糖摄取及相关激酶活化的影响。结果发现,chemerin 通过增加 AKT 上游 IRS-1(与下调胰岛素作用相关)丝氨酸磷酸化水平,降低下游信号分子如磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)等的活性,使胰岛素刺激下的葡萄糖摄取减低,从而降低骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性。另外,chemerin 也刺激 P38 丝裂原蛋白激酶(P38MAKP)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的活化,导致胰岛素信号转导通路障碍和葡萄糖的摄取减少。而阻断 ERK 通路则降低 chemerin 诱导的胰岛素抵抗,进一步明确了该通路在 chemerin 诱导的骨骼肌胰岛素抵抗中的作用。在体及体外实验提示我们,chemerin 可通过多种途径导致骨骼肌发生 IR,从而在糖尿病及其大血管并发症的发生发展中发挥作用。

### 3 展望

目前,脂肪组织发挥内分泌效应,释放不同脂肪因子的新观念正日益受到人们关注。Chemerin 作为一种新确认的脂肪因子,可作用于其主要功能受体 ChemR23,在不同组织及细胞的免疫应答、炎症反应、氧化应激及自噬、糖脂代谢和胰岛素抵抗等方面扮演重要的角色,从而参与糖尿病及大血管病变的进展。进一步研究 chemerin 及其受体 ChemR23 在糖尿病及其血管并发症中的作用及机制,将为预防和治疗以上疾病提供重要的生物学靶点。

#### 参考文献(References)

- [1] 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
- [2] 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
- [3] Yu S, Zhang Y, Li MZ, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(19): 3440-3444
- [4] Tonjes 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
- [5] 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*, 2012, epub ahead of print
- [6] El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM, et al. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischemia heart disease [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10): 1194-1200
- [7] Lin X, Tang X, Jiang Q, et al. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Lab*, 2012, 58(5-6): 539-544
- [8] Zakareia FA. Correlation of peripheral arterial blood flow with plasma chemerin and VEGF in diabetic peripheral vascular disease [J]. *Biomark Med*, 2012, 6(1): 81-87
- [9] Hah YJ, Kim NK, Kim MK, et al. Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(3): 248-254
- [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] Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC, et al. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood [J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 244-251
- [12] Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5 [J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3728-3739
- [13] McCarthy TC, Zuniga LA, Zabe BA, et al. The novel adipokine chemerin significantly increases cholesterol uptake in human macrophages [J]. *FASEB J*, 2008, 22(4): 948-952
- [14] 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
- [15] Shen W, Tian C, Chen H, et al. Oxidative stress mediates chemerin induced autophagy in endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 27(55):73-82
- [16] Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E556-564
- [17] Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(1): 152-157
- [18] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemerin reveals its chimeric nature [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10):2187-2190
- [19] Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, 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
- [20] 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
- [21] Becker M, Rabe K, Lebherz C, et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2898-2903
- [22] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cell[J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2731-2740