

脂肪因子趋化素与心血管疾病关系的研究进展

胡 镇(综述), 邹德玲(审校)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院心血管内科

作者简介: 胡 镇(1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病的诊治。E-mail: blacksmith_store@163.com

通讯作者: 邹德玲(1970-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 心律失常的诊治。E-mail: zoudl@sj-hospital.org

[摘要] 脂肪是三大供能物质之一, 脂肪组织则是人体重要的能量仓库, 脂肪因子的发现也揭示了脂肪组织的另一个重要身份——内分泌器官。脂肪组织分泌的细胞因子称为脂肪因子, 脂肪因子趋化素(chemerin)是近年新发现的脂肪因子, 研究发现 chemerin 水平与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病及心力衰竭等疾病密切相关。该文就近年来研究发现的 chemerin 在心血管疾病中的作用机制进行综述。

[关键词] 脂肪因子; 趋化素; 心血管疾病; 作用机制

[中图分类号] R 364 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)03-0329-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.25

Advances in the relationship between chemerin and cardiovascular diseases HU Zhen, ZOU De-ling. Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

[Abstract] Fat is one of the three main energy sources. Adipose tissue is the important energy storage. The discovery of adipokine reveals another important identity of adipose tissue—endocrine organ. Adipokines are cytokines secreted by adipose tissue. Chemerin is a newly discovered adipokine which is closely related to high blood pressure, coronary atherosclerosis and heart failure. In this paper, the mechanisms of chemerin in cardiovascular diseases are reviewed.

[Key words] Adipokine; Chemerin; Cardiovascular diseases; Mechanism of action

脂肪组织分泌的脂肪因子具有多重生物活性, 通过自分泌及旁分泌的方式参加各种病理生理过程, 维持体内各环境的平衡。抵抗素(resistin)、内脂素(visfatin)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)及白介素6(interleukin 6)等脂肪因子与胰岛素抵抗、2型糖尿病及心脏代谢综合征等密切相关, 直接或间接地促进了多种心血管疾病的发生^[1]。脂肪因子趋化素(chemerin)是新近确认的脂肪因子, 主要在肝脏及白色脂肪组织中合成。chemerin的作用多样, 主要作为趋化因子、脂肪因子及生长因子存在, 研究发现 chemerin 与免疫炎症性疾病、代谢综合征、心血管疾病及多种癌症的发生发展具有相关性^[2,3]。目前国内有关 chemerin 在心血管疾病中作用机制的综述较少, 本文就其进行综述。

1 chemerin 概述

Gantz 等^[4]最早报道了一种序列和结构与 G 蛋白耦联受体(GPCR)极为相似的孤儿受体, 称为趋

化因子样受体 1(CMKLR1)。Nagpal 等^[5]在用他扎罗汀治疗银屑病患者时发现了一种受他扎罗汀调节其表达产物的基因, 命名为他扎罗汀诱导基因 2(TIG2), 因他扎罗汀属于维甲酸的一种, 故其产物命名为维甲酸受体反应蛋白 2(RARRES2)。Samson 等^[6]发现了一种在树突细胞、巨噬细胞及单核细胞上表达的特殊 GPCR, 命名为 ChemR23。直到 Wittamer 等^[7]在卵巢癌患者腹水中分离出一种新型的趋化因子, 发现它是既往发现的 CMKLR1 的配体, 也是 TIG2 的表达产物 RARRES2, 随即正式命名为 chemerin, 而腹水中的则是其活性异构体 chemerin21-157。Bozaoglu 等^[8]最终确定了 chemerin 是一种脂肪因子。2008 年又相继发现其另外两种受体, G 蛋白耦联受体 1(GPR1)^[9]和 C-C 趋化因子受体 2(CCRL2)^[10]。chemerin 是以 18 kDa 的前体蛋白(Chem163S)的形式分泌的, 只有经过 C 端裂解后才可转化为 16 kDa 的活性分子。前体蛋白存在多个酶切位点, 在不同蛋白酶的

处理下可产生多种亚型,具备多种生物活性功能^[11]。临床研究^[12]证明了血清 chemerin 及其受体与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及心力衰竭的相关性,提示 chemerin 相关研究的重要意义。

2 chemerin 参与心血管疾病发生发展的机制

2.1 chemerin 与高血压 研究^[13]表明 chemerin 与高血压相关。chemerin 及其受体 CMKLR1 广泛表达于大动脉、大静脉及外周阻力血管,chemerin₁₄₉₋₁₅₇(C9)是能激活受体 CMKLR1 的最小氨基酸片段,实验发现 C9 作用于血管平滑肌细胞,通过与受体耦联的 Gi 蛋白(G 蛋白亚型的一种)激活 L 型电压门控钙通道诱导血管收缩^[14,15]。交感神经调节在血压控制中十分重要,C9 可增强交感神经完整的鼠肠系膜上动脉的电场刺激性收缩(EFS),同时该收缩可被 chemerin 受体拮抗剂(CCX832)所阻断,提示 chemerin 可能通过调节交感神经收缩血管促进高血压的发生^[16]。另外,chemerin 可促进人主动脉血管平滑肌细胞的 Rho 相关蛋白激酶 2(Rock2)的表达,而在肌丝滑行学说中,效应器 Rock 的激活可实现肌球蛋白轻链(MLC)的磷酸化,在反复的磷酸化及去磷酸化过程中完成平滑肌的收缩及舒张,由此推测 chemerin/CMKLR1 有可能通过激发 Rock2 通路介导血管收缩^[17]。同时 chemerin 可减少一氧化氮(NO)的合成,增加 NO 降解及抑制 NO 依赖的环鸟苷酸(cGMP)信号通路,从而减少血管舒张^[18]。归纳起来 chemerin 可通过激活 Gi 蛋白-L 型电压门控钙通道、交感神经血管调节、Rock2 通路、降低 NO 作用等方式多方位地增强血管收缩,促进高血压疾病的发生。

2.2 chemerin 与动脉粥样硬化和冠心病 动脉粥样硬化是以血管内皮损伤为起始的慢性炎症过程^[19],其后脂质沉积平滑肌层进一步形成动脉粥样斑块,冠状动脉的斑块病变最终导致稳定性心绞痛和急性冠脉综合征的发生。对人的主动脉及冠状动脉周围的脂肪组织进行免疫组化分析^[20]发现,局部组织分泌的 chemerin 水平与邻近的血管动脉粥样硬化病灶相关。chemerin 作为趋化因子促使巨细胞、树突细胞及自然杀伤细胞等炎性细胞聚集于血管内皮损伤处,改变了血管内皮黏附状态,作为脂肪因子调节脂肪代谢及血糖水平改变了血管内皮的内环境^[2],上述机制均可造成血管内皮的损伤。研究^[21]发现在人微血管内皮细胞中 chemerin 可活化 NADPH 氧化酶(NOX)诱导活性氧(ROS)的产生,进一步激活了下游的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,通过该通路可以调节增殖细胞核抗原蛋白(PCNA)

的水平影响细胞增殖^[22],也可以活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3),发挥其蛋白裂解的功能促进细胞凋亡。通过 MAPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通路可激活核因子- κ B(NF- κ B),促进内皮细胞黏附分子如内皮细胞选择素(E-selectin)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的分泌,增加单核细胞的血管内皮黏附性^[23]。综上所述,chemerin 可以通过 MAPK 通路影响细胞增殖、促进细胞凋亡及增加单核细胞的血管内皮黏附性,加重血管内皮细胞的损伤,参与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生和发展。

2.3 chemerin 与心肌细胞损伤和心力衰竭 心肌细胞的损伤在心力衰竭的发生发展过程中起到重要作用,研究^[24]表明即使低水平的心肌细胞凋亡(23 个心肌细胞/105 个有核细胞)也可引发心力衰竭。蛋白激酶 B(AKT)参与调节细胞的糖摄取、蛋白质合成等代谢和增殖功能。有研究^[25]证明 AKT 信号通路为心肌细胞保护机制中的一种,在小鼠心肌细胞研究中,chemerin 抑制 AKT 信号通路中苏氨酸 308(Thr308)磷酸化,导致下游的促凋亡物质半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9(caspase-9)的上升,进而诱导细胞的凋亡。另一方面,chemerin 可激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的磷酸化,通过 ERK 信号通路诱导小鼠心肌细胞的胰岛素抵抗,表现为糖代谢的失衡。chemerin 作为生长因子还可诱导血管生成相关分子基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 及 MMP-7 的合成促进组织纤维化^[2]。简而言之,chemerin 通过促心肌细胞凋亡、调节糖代谢和纤维化,从而参与心肌细胞损伤和心力衰竭的发生。

3 结语

脂肪因子 chemerin 通过调节多种通路及反应物影响心血管疾病的发生发展。通过对脂肪细胞因子 chemerin 的深入研究,对进一步探索心血管疾病的发生发展机制,开发相关靶向药物,进一步改善心血管疾病治疗效果有一定价值。

参考文献

- 1 Sulaieva O, Chereshneva Y, Kartashkina N, et al. Secretory function of white adipose tissue and adipokines: biological effects and clinical significance (review)[J]. Georgian Med News, 2018, (274): 116 - 124.
- 2 Ferland DJ, Watts SW. Chemerin: A comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 351 - 361.
- 3 Stojek M. The role of chemerin in human disease[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017, 71(0): 110 - 117.

- 4 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.
- 5 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.
- 6 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 SIV and some primary HIV-1 strains [J]. *Eur J Immunol*, 1998,28(5):1689-1700.
- 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 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.
- 9 Barnea G, Strapps W, Herrada G, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008,105(1):64-69.
- 10 Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis [J]. *J Exp Med*, 2008,205(10):2207-2220.
- 11 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.
- 12 Kennedy AJ, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIII: Chemerin Receptors CMKLR1 (Chemerin1) and GPR1 (Chemerin2) Nomenclature, Pharmacology, and Function [J]. *Pharmacol Rev*, 2018,70(1):174-196.
- 13 Meric M, Soyulu 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.
- 14 Kennedy AJ, Yang P, Read C, et al. Chemerin Elicits Potent Constrictor Actions via Chemokine-Like Receptor 1 (CMKLR1), not G-Protein-Coupled Receptor 1 (GPR1), in Human and Rat Vasculature [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016,5(10). pii: e004421.
- 15 Ferland DJ, Darios ES, Neubig RR, et al. Chemerin-induced arterial contraction is Gi- and calcium-dependent [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017,88:30-41.
- 16 Darios ES, Winner BM, Charvat T, et al. The adipokine chemerin amplifies electrical field-stimulated contraction in the isolated rat superior mesenteric artery [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016,311(2):H498-H507.
- 17 Weng C, Shen Z, Li X, et al. Effects of chemerin/CMKLR1 in obesity-induced hypertension and potential mechanism [J]. *Am J Transl Res*, 2017,9(6):3096-3104.
- 18 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.
- 19 Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis-A matter of unresolved inflammation [J]. *Semin Immunol*, 2015,27(3):184-193.
- 20 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.
- 21 Neves KB, Nguyen DCA, Lopes RA, et al. Chemerin Regulates Crosstalk Between Adipocytes and Vascular Cells Through Nox [J]. *Hypertension*, 2015,66(3):657-666.
- 22 Xiong W, Luo Y, Wu L, et al. Chemerin Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Carotid Neointimal Hyperplasia by Activating Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling [J]. *PLoS One*, 2016,11(10):e165305.
- 23 Dimitriadis GK, Kaur J, Adya R, et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor-kappa beta and monocyte-endothelial adhesion [J]. *Oncotarget*, 2018,9(24):16678-16690.
- 24 Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study [J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):14171.
- 25 Rodríguez-Penas D, Feijóo-Bandin S, García-Rúa V, et al. The Adipokine Chemerin Induces Apoptosis in Cardiomyocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015,37(1):176-192.

[收稿日期 2018-07-27][本文编辑 潘洪平 韦颖]