

# Chemerin及其受体CMKLR1影响肥胖 发生发展的新机制

张奇龙 王晓慧\*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

**摘要** 作为脂肪和炎症因子, chemerin通过其受体CMKLR1的介导在肥胖的发生发展中起重要作用, 它们有希望成为治疗肥胖及肥胖相关疾病的靶分子。以往研究证实, chemerin/CMKLR1在肥胖及肥胖相关疾病中发挥作用的机制与其调控炎症反应和糖脂代谢密切相关。近年来, 对chemerin/CMKLR1的作用机制有了新的认识, 发现其对脂肪的多方面新作用(包括调控间充质干细胞的成脂分化、脂肪血管生成和脂肪产热)以及影响肠道菌群组成、雄激素分泌和食欲等。此外, 尽管大多数文献支持chemerin/CMKLR1与肥胖呈正相关关系, 但也有不同、甚至相反的研究报道。该文就chemerin及CMKLR1影响肥胖发生发展的新机制作一综述, 并讨论研究报道有差异的原因。

**关键词** chemerin; CMKLR1; 肥胖; 成脂分化; 脂肪生热; 肠道微生物; 性激素; 食欲

## New Mechanism of Chemerin and Its Receptor CMKLR1 in the Development of Obesity

ZHANG Qilong, WANG Xiaohui\*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract** As an adipokine and an inflammatory factor, chemerin exerts important roles in occurrence and progression of obesity through the mediation of its receptor CMKLR1, and chemerin/CMKLR1 may be the most promising therapeutic target for obesity and obesity-related diseases. The underlying mechanisms by which chemerin/CMKLR1 influence the development of obesity have been demonstrated to be closely related to the regulations in inflammation and glycolipid metabolism. In recent years, some new mechanisms of chemerin/CMKLR1 in the occurrence and progression of obesity have been reported, involving in multiply modulation in adipose tissue (including differentiation of mesenchymal stem cells to adipocytes, and angiogenesis and thermogenesis of adipose tissue), and regulations in gut microbiota composition, androgen secretion and appetite. In addition, although most of the literatures support a positive correlation between chemerin/CMKLR1 and obesity, there are different even opposite reports. This review focuses on the new mechanisms of chemerin/CMKLR1 in the development of obesity, and the possible reasons for the discrepancy among reports.

**Keywords** chemerin; CMKLR1; obesity; adipogenic differentiation; thermogenesis; gut microbiota; sex hormone; appetite

收稿日期: 2019-04-21 接受日期: 2019-05-20

国家自然科学基金(批准号: 31872801)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

Received: April 21, 2019 Accepted: May 20, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31872801) and Shanghai Key Lab of Human Performance (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

网络出版时间: 2019-12-11 11:32:29 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20191211.1132.038.html>

肥胖及肥胖相关疾病(如2型糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪肝、冠心病、高血压、动脉粥样硬化等)已成为全球流行的有严重危害的慢性病<sup>[1]</sup>。10年前人们就认识到,肥胖是一种系统性的慢性低度炎症<sup>[2]</sup>,近年来,脂肪组织炎症日益受到重视<sup>[3]</sup>,但其复杂的发生发展机制仍未完全阐明。脂肪组织分泌的多种脂肪因子在肥胖的发生发展中发挥重要作用,其中,具有促炎作用的脂肪因子chemerin及其受体已成为研究热点<sup>[4-8]</sup>。

chemerin是2007年被确认的新脂肪因子,它在脂肪、肝、肺、胰腺等多种器官组织中表达,且在脂肪和肝中高表达<sup>[4]</sup>。大量文献已证实,肥胖及肥胖相关疾病如2型糖尿病、动脉粥样硬化和高血压等疾病的患者和大、小鼠均出现血清和/或组织chemerin水平的显著增加,且增加水平与肥胖程度和肥胖相关疾病的严重程度有关<sup>[4-5,7,9-10]</sup>。减重手术、运动或饮食控制减轻肥胖患者<sup>[11-15]</sup>以及糖尿病<sup>[12,16]</sup>和动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>大鼠的症状、改善其糖脂代谢紊乱时,血清和/或组织chemerin的水平显著降低。chemerin的生物学功能通过其受体介导。尽管已发现3种chemerin受体,但目前已知的几乎所有chemerin功能主要都是通过趋化因子样受体1(chemokine like receptor-1, CMKLR1)介导。CMLKR1最初被发现高表达于免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞等,后来发现它在脂肪细胞中高表达,而其他组织如肝、骨骼肌等也有CMLKR1表达<sup>[18]</sup>。与chemerin类似,肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化<sup>[19]</sup>和高血压<sup>[8]</sup>大鼠的肝、脂肪和骨骼肌的CMKLR1表达水平也明显升高。运动减轻肥胖<sup>[19]</sup>、改善糖尿病<sup>[16]</sup>和动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>大鼠的症状时,也降低了CMKLR1的蛋白水平。因此,chemerin/CMKLR是目前最有希望的治疗肥胖及肥胖相关疾病的靶分子,针对它们的药品将来可用于治疗肥胖和糖尿病等慢性疾病<sup>[4,20-21]</sup>。

以往的研究已证实,chemerin/CMKLR1在肥胖及肥胖相关疾病中发挥作用的机制与其调控炎症反应和糖脂代谢密切相关<sup>[4-5,16-17]</sup>,本课题组也已发表相关中文综述<sup>[6]</sup>。简言之,肥胖及肥胖相关疾病发生时,chemerin的水平显著增加,一方面促进多种高表达CMLKR1的免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞等的募集和迁移,参与多种组织(如脂肪、肝、骨骼肌、胰岛和血管)的炎细胞浸润、黏附和迁移,从而发挥促炎作用;另一方面,通过CMLKR1的介导抑

制骨骼肌的糖摄取、促进胰岛素抵抗的发生以及抑制脂肪分解等,导致糖脂代谢紊乱。因此,chemerin/CMKLR1是联系炎症反应和糖脂代谢紊乱的桥梁分子,这在chemerin或CMKLR1基因的敲除小鼠中也得到充分证实(chemerin或CMKLR1基因的敲除小鼠不仅脂肪等组织的炎症减轻,而且体脂量、糖耐量、胰岛素敏感性等发生改变)。

近年来,对chemerin/CMKLR1在肥胖发生发展中的作用机制有了一些新认识。例如,chemerin/CMKLR1对脂肪细胞的作用是多方面的,不仅影响间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的分化方向(成脂、成肌还是成骨分化),还影响脂肪的血管生成以及脂肪的生热作用。再如,chemerin/CMKLR1还能调控肠道微生物的组成、雄激素分泌和食欲等,从而影响肥胖的发生发展。此外,尽管大多数文献支持chemerin/CMKLR1与肥胖呈正相关,但也有不同、甚至相反的研究报道。本文就chemerin/CMKLR1影响肥胖发生发展的新机制,以及已有研究报道有差异的原因作一综述。

## 1 chemerin/CMKLR1影响肥胖发生发展的新机制

### 1.1 对脂肪的多方面影响

肥胖是体内过多脂肪的堆积。过多脂肪是肥胖的始作俑者,它对于肥胖患者出现胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、脂肪和其他器官组织的炎症,进而导致肥胖相关疾病如糖尿病、冠心病等的发生发展有重要作用<sup>[3,22-23]</sup>。chemerin/CMKLR1对脂肪有多方面的调控作用,已熟知的,调控脂肪细胞的增殖分化、促进脂肪组织炎症(图1A和图1B),近年来发现,chemerin/CMKLR1对MSC的分化方向(成脂、成肌还是成骨分化)、脂肪的血管生成和脂肪生热的调控作用,从而影响肥胖的发生发展,乃至影响骨和骨骼肌的分化,进而影响骨和肌肉的质量。

1.1.1 对MSC分化的调控——促进MSC成脂分化、抑制其成骨或成肌分化 早在2007年就认识到,chemerin/CMKLR1对脂肪MSC的分化和脂肪细胞的成熟是必需的,无论是在体还是体外实验中,抑制chemerin或CMKLR1,都被证实能影响脂肪细胞的数量和体积<sup>[4]</sup>。近年来的研究发现,chemerin/CMKLR1不仅促进脂肪MSC和骨髓MSC的成脂分化(脂肪细胞的2个主要来源),还可促进C2C12成肌细胞(成肌

细胞是激活的肌卫星细胞, 而肌卫星细胞被认为是骨骼肌干细胞)的成脂分化<sup>[24-25]</sup>。也就是说, chemerin/CMKLR1能促进脂肪、骨骼和骨骼肌这三种组织干细胞的成脂分化。由于具有多向分化能力的干细胞向不同方向的分化常是竞争关系, 因此, chemerin/CMKLR1促进成脂分化的同时, 常抑制干细胞向骨或骨骼肌分化, 最终可能影响骨骼和肌肉的质量, 这可能是肥胖及肥胖相关疾病时常可见骨质疏松<sup>[26-27]</sup>以及骨骼肌、甚至心肌减少<sup>[28]</sup>的原因之一。

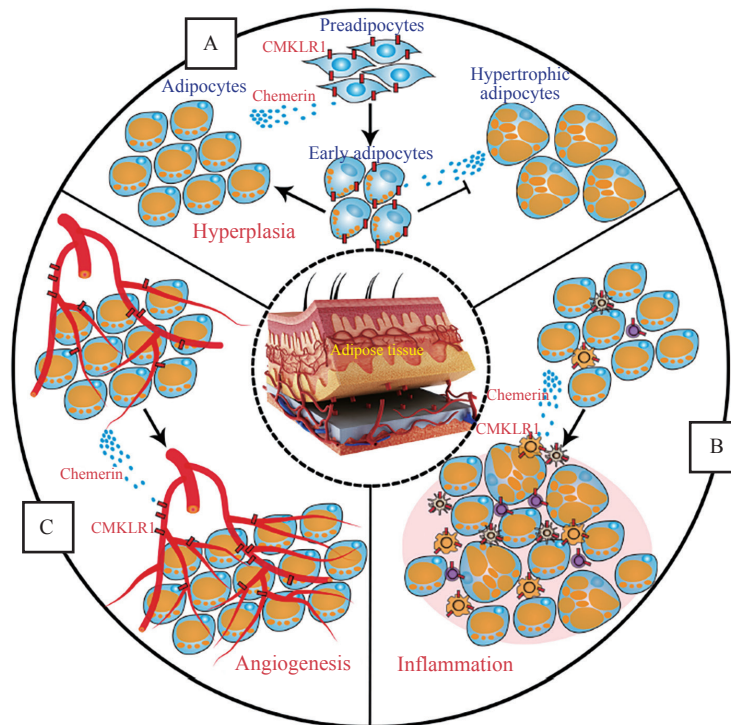
然而, chemerin/CMKLR1对MSC成脂、成肌分化的调控有不同的研究报道。Li等<sup>[24]</sup>研究发现, chemerin/CMKLR1促进C2C12细胞的成脂分化、抑制成肌分化, 且该作用通过上调C2C12细胞的过氧化物增殖因子活化受体(peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ , 是脂肪分化和成熟的必需因子)和下调成肌分化抗原(myogenic differentiation antigen, MyoD, 也被称为生肌决定因子)实现的。但Issa等<sup>[25]</sup>的报道却与之相反, 他们发现CMKLR1对C2C12细胞的成肌分化是必需的, CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠从胎儿期就出现肌肉质量减少, 并在出生后一直持续存在肌肉减少。这种矛盾的状况在chemerin/CMKLR1对MSC成脂、成骨分化的调控中也存在。chemerin/CMKLR1被认为促进MSC成脂分化、抑制成骨分化, 从而在肥胖症骨质疏松的发生中发挥重要作用<sup>[27,29]</sup>; 且该作用与chemerin/CMKLR1增加PPAR $\gamma$ 和抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路(促进骨生成的经典传导通路, 主要通过增加成骨细胞来实现促进骨生成作用)有关; 如果抑制了MSC的CMKLR1, 则在相同的Wnt信号刺激下, MSC的成骨作用增强、成脂作用受到抑制<sup>[29]</sup>。然而, Zhao等<sup>[26]</sup>却报道了相反的结果, CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的骨量并未增加, 反而出现骨量丢失, 包括骨密度、骨小梁的数量和厚度等的降低。若将该CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的MSC进行体外培养, 则其成骨分化明显比野生型小鼠MSC要少, 成骨分化标志物如碱性磷酸酶和成骨细胞特异性转录因子Osterix显著降低, 与此同时, 该CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠MSC的成脂分化大大增强, PPAR $\gamma$ 的表达明显上调, 即CMKLR1促进成骨分化、抑制成脂分化。这看似矛盾的结果可能也不矛盾, 即chemerin/CMKLR1对MSC成脂、成骨、成肌分化都是必须的, 但具体往哪个方向分化可能还受其他因素的影响(如何整合对脂肪、骨骼和肌肉的分化调控), 值得进一步研究, 而过多chemerin或

CMKLR1的激活则导致MSC的成脂分化、抑制其成肌或成骨分化, 并促进已成熟脂肪细胞的炎症反应、加重肥胖的发生发展。

1.1.2 促进脂肪的血管生成 在脂肪组织形成及功能调控中, 血管系统已被证实为重要影响因素。作为人体内血管密度最高的组织之一, 脂肪组织的形成和生理功能与血管生成紧密联系。脂肪组织的扩增需要血管网络的重建, 以向扩增的脂肪组织提供更多的营养和氧气; 而已形成的脂肪组织进行大量脂质代谢及发挥内分泌功能时所需的能源和氧气也需脂肪的高度血管化予以保障。用血管生成抑制剂抑制血管生成可使白色脂肪(white adipose tissue, WAT)含量减少, 有抗肥胖效应, 如预防高脂饮食诱导的野生型小鼠出现肥胖和肥胖模型小鼠ob/ob的肥胖加重<sup>[30]</sup>。因此, 抑制WAT的血管生成将成为未来治疗肥胖等代谢紊乱疾病的靶目标<sup>[30]</sup>。

体外血管生成实验中, chemerin能够显著促进毛细血管样结构形成, 增加微血管长度与数量。在体实验中, chemerin/CMKLR1可促进小鼠新生脂肪垫的脂肪细胞血管生成, 从而增加脂肪组织<sup>[4, 31-32]</sup>(图1C)。且过表达chemerin导致小鼠脂肪垫的血管密度增加, 该作用是通过激活ERK1/2和Akt信号通路、进而增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(最强效的生理性血管生成正向调控因子)的表达实现的<sup>[31-32]</sup>。因此, 抑制chemerin/CMKLR1来防治肥胖及其相关疾病发生的作用可能部分是通过抑制WAT的血管生成、进而抑制WAT生成实现的。

1.1.3 抑制脂肪的生热作用 除了WAT外, 人和哺乳动物体内还存在棕色脂肪(brown adipose fat, BAT)。与WAT组织存储机体过剩的能量不同, BAT组织的主要功能是消耗能量和产热, 以更好地适应低温环境。寒冷促进WAT向BAT的转化, 诱导脂肪组织产生热量、提高能量消耗。BAT中存在独特的解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1), 能将脂肪酸氧化磷酸化, 释放热能、增加能量消耗, 因此BAT也叫产热性脂肪。BAT减少使小鼠更容易发生肥胖和代谢功能障碍<sup>[33]</sup>, 而高脂饮食小鼠WAT向BAT的转变过程受到抑制, 导致肥胖和胰岛素抵抗加重。因此, 激活产热脂肪组织, 不管是增强BAT的功能, 还是促进WAT棕色化都能有效消耗多余能量, 达到控体重和改善代谢的目的, 这使得激活BAT成为一种新的



chemerin通过CMKLR1的介导调控脂肪细胞的增殖分化(A)、炎症反应(B)和血管生成(C)。

chemerin regulates adipocyte proliferation and differentiation (A), inflammation (B), and angiogenesis (C) through the mediation of CMKLR1.

图1 chemerin对脂肪的多重调控作用(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 The multidimensional effect of chemerin on adiposity (modified from reference [4])

预防和治疗肥胖及相关代谢性疾病的手段<sup>[34-35]</sup>。

chemerin和CMKLR1在WAT中表达水平较高,在BAT中表达水平低。高脂饮食12周后, *CMKLR1*<sup>-/-</sup>小鼠与野生型小鼠相比,不仅出现更明显的葡萄糖不耐受和全身胰岛素抵抗,而且在寒冷环境暴露7天后体重减轻和葡萄糖降低的程度均明显要低,表明CMKLR1缺失不仅加剧高脂饮食小鼠的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗,还会影响寒冷环境对葡萄糖耐受不良的改善效果<sup>[36]</sup>。进一步的研究发现,4 °C暴露48 h后, *CMKLR1*<sup>-/-</sup>小鼠的BAT质量变小,腹股沟和肩胛间脂肪组织的产热基因如*UCP1*、*Cidea*、*Prdm16*、*Pgcl-a*等的mRNA水平比野生型小鼠显著降低,提示CMKLR1缺失影响WAT棕色化以及BAT产热基因的表达<sup>[36]</sup>。

脂肪组织是视黄酸(retinoic acid, RA)储存、代谢和发挥活性作用的重要场所。作为维生素A的重要活性代谢产物之一,RA能调控脂肪因子如瘦素、视黄醇结合蛋白等的分泌,其对机体能量调节和糖脂代谢方面的影响正日渐引起人们的关注。RA通过其受体(视黄酸受体)的介导调控*UCP1*,从而在WAT棕色化及提高BAT的活性中发挥重要作用<sup>[4,37-38]</sup>。鉴于

RA在调控BAT生热作用中的重要作用,而chemerin是RA的下游分子(chemerin也叫视黄酸受体反应蛋白2),因此,chemerin/CMKLR1可能在调控BAT活性和/或WAT棕色化中起重要作用。

## 1.2 调控肠道菌群的组成

大量的研究已证实,肠道菌群组成与多样性的改变和代谢疾病如肥胖、糖尿病等的发生发展有密切关系。若将瘦受试者的粪便菌群移植给肥胖或糖尿病患者,能显著提高其肠道微生物的多样性,从而降低体脂、改善胰岛素敏感性<sup>[39-41]</sup>。因此,肠道菌群已成为治疗肥胖等代谢疾病的治疗靶点之一<sup>[42]</sup>。

肥胖和糖尿病等患者肠道菌群在门分类水平上,表现为厚壁菌门与拟杆菌门的相对丰度比值较正常组明显增加(厚壁菌门增加、拟杆菌门下降超过50%)<sup>[39]</sup>,将肥胖大鼠肠道的高比值厚壁菌与拟杆菌移植给无菌小鼠能成功复制出肥胖表型。在属分类水平上,阿克曼菌属(*Akkermansia*)、立克菌属(*Rikenella*)、普氏菌属(*Prevotella*)和拟杆菌属(*Bacteroides*)等微生物组的变化与代谢疾病密切相关<sup>[41]</sup>。既往研究发现,阿克曼菌属于疣微菌门,是人体肠道内的一种严格厌氧肠道菌,可以改善肥胖、炎症反

应、胰岛素抵抗和葡萄糖耐受等;而普氏菌与肠道的通透性相关,具有抵御病原菌、防止炎症发生和调节血糖的重要作用。两者与肥胖、糖尿病、炎症反应等有密切联系<sup>[43]</sup>。而立克菌与抗过敏和缓解腹泻等作用有关。

chemerin或CMKLR1与肠道菌群关系的研究,目前还处于刚起步阶段,仅有一篇文献,即Dranse等<sup>[44]</sup>首次报道了野生型、chemerin或CMKLR1敲除小鼠粪便样品中菌群的组成,尽管他们未研究chemerin/CMKLR1对肠道菌群门分类水平(主要指标厚壁菌门与拟杆菌门比值)的影响,但发现在肠道菌群的属水平,与野生型小鼠相比,chemerin敲除小鼠的肠道菌群组成的变化较小,但CMKLR1敲除小鼠菌群的丰度存在明显差异,特别是阿克曼菌和普氏菌属显著下降,且与总体重呈负相关关系。另外,chemerin和CMKLR1敲除小鼠均表现出立克菌属丰度的降低。由此可见,chemerin/CMKLR1能改变肠道菌群的组成,这可能是其影响肥胖发生发展的原因之一。

### 1.3 调控雄激素的分泌

如前所述,CMKLR1缺乏导致MSC由成骨分化向成脂分化转变以及破骨细胞形成增强,从而出现骨量较低<sup>[26]</sup>。比较有意思的是只有雄性CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠骨量较低,雌性CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠未检测到骨量的明显差异。进一步的研究发现,雄性CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的血清睾酮水平明显减少,而野生型和雌性CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的血清雌二醇和孕酮水平相似,这表明,CMKLR1对骨的调控与睾酮生成有关,CMKLR1可能是雄性大鼠骨代谢的正调节剂<sup>[26]</sup>。再进一步的研究发现,相对于野生型小鼠,CMKLR1<sup>-/-</sup>雄性小鼠的睾丸Leydig细胞(睾酮几乎全由它分泌)区域更小,和雄激素合成有关的关键转录调节因子如3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶(3 $\beta$ -HSD)、类固醇激素合成急性调控蛋白(StAR)、胆固醇侧链裂解酶(P450scc)、类固醇生成因子1(*Sf1*)和*Gata4*等基因的表达均降低。考虑到睾酮在体内可通过类固醇芳香酶转化为雌激素,故使用非芳香化雄激素5 $\alpha$ -双氢睾酮(5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, DHT)来确定睾酮是否参与CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的骨形成,发现DHT可有效恢复CMKLR1<sup>-/-</sup>小鼠的骨量。以上结果表明,CMKLR1通过调控体内Leydig细胞合成睾酮,进而影响MSC的成骨分化<sup>[26]</sup>。

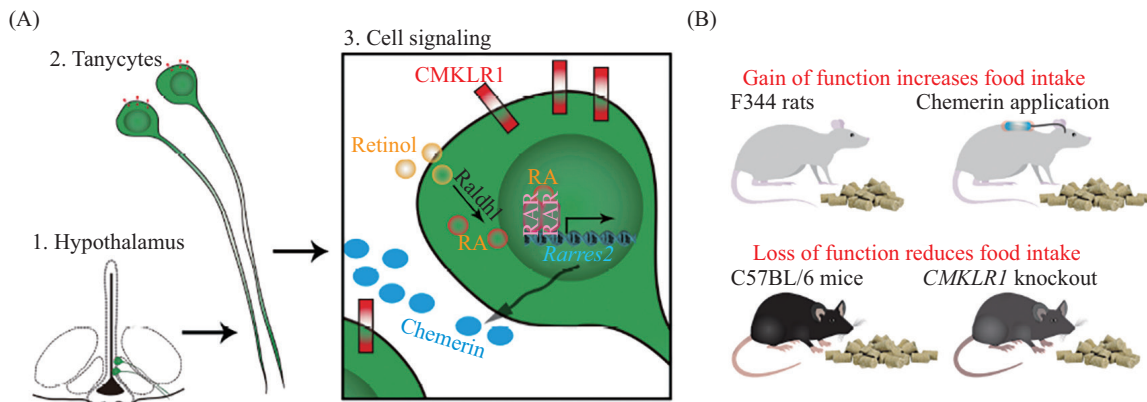
然而,过多chemerin或过度激活的CMKLR1则可能降低雄性的雄激素水平。检测发现,肥胖或肥胖相

关疾病的男性或雌性大小鼠chemerin/CMKLR1水平增加,雄激素水平降低;chemerin处理大鼠睾丸间质细胞能抑制人绒毛膜促性腺激素诱导的睾酮合成,证实了chemerin抑制睾丸分泌雄激素<sup>[45]</sup>。chemerin与雄激素等类固醇激素的相关性也被其他研究所报道。孙立峰等<sup>[46]</sup>研究chemerin/CMKLR1在多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)中的作用,发现PCOS患者肥胖的同时存在异常高水平的chemerin和雄激素。与肥胖男性低水平的雄激素不同,PCOS肥胖女性的睾酮水平异常增高。当使用二甲双胍缓解PCOS患者症状后,血清chemerin和雄激素水平都会降低。用拮抗剂降低chemerin活性,可致雄激素合成出现明显的抑制;且阻断CMKLR1活性可以产生相同程度的效果,提示chemerin通过CMKLR1实现其促进PCOS的雄激素合成<sup>[46]</sup>。以上结果表明,chemerin/CMKLR1对肥胖男性和PCOS肥胖女性的雄激素分泌均有重要调控作用,但高水平chemerin/CMKLR1为什么抑制肥胖男性雄激素分泌、却促进PCOS肥胖女性的雄激素分泌,值得进一步研究。

### 1.4 增加食欲

下丘脑是各种食欲信号整合的主要中枢,对于食欲调节以及能量平衡具有重要作用。然而,目前对chemerin在下丘脑的表达及其对下丘脑功能的影响却知之甚少。chemerin和CMKLR1被发现可表达在F344大鼠第三脑室内衬的已特化的胶质细胞,即室管膜细胞和伸长细胞上,并延伸到下丘脑调控食欲的关键脑区弓状核。但在C57小鼠,chemerin表达在室管膜细胞而非伸长细胞上。F344大鼠第三脑室伸长细胞的chemerin上游信号是RA(视黄醇进入伸长细胞转变而来),RA入核后促进其下游靶基因chemerin的转录和合成,而chemerin与CMKLR1结合后以自分泌或旁分泌方式激活其下游信号(图2A)。通过第三脑室注射chemerin实现长期的chemerin功能获得,可增加F344大鼠的食欲和体重;而通过敲除CMKLR1致chemerin功能缺失,则减弱C57小鼠的食欲(图2B)<sup>[4]</sup>。可见,chemerin/CMKLR1对食欲有重要调控作用。

关于chemerin/CMKLR1调控食欲的机制,初步的研究发现,在F344大鼠第三脑室注射chemerin,可能通过调控下丘脑涉及饮食和生长的神经肽(如瘦素等)起作用;但在CMKLR1<sup>-/-</sup>C57小鼠中,chemerin不是通过神经肽起作用(因为神经肽没有变化),而



A: chemerin在下丘脑的表达和信号。1: 第三脑室下丘脑中的伸长细胞; 2: 伸长细胞表达的chemerin/CMKLR1; 3: 信号通路——chemerin上游信号RA激活chemerin的转录和合成, chemerin与CMKLR1结合, 以自分泌或旁分泌方式激活其下游信号。B: 长期的chemerin功能获得增加F344大鼠的食欲, 而chemerin功能缺失(CMKLR1敲除)减弱C57小鼠的食欲。

A: expression and signaling of chemerin in hypothalamus. 1: tanyocytes in hypothalamus from the third ventricle; 2: chemerin/CMKLR1 in tanyocytes; 3: cell signaling——chemerin transcription and synthesis is activated by its upstream signal RA, then binds to CMKLR1 to activate its downstream signal in an autocrine or paracrine manner. B: long-term gain of function of chemerin increased appetite of F344 rats, while loss of function of chemerin (CMKLR1 knockout) attenuated appetite in C57 mice.

图2 下丘脑chemerin/CMKLR1调控食欲(根据参考文献[4]修改)

Fig.2 Regulation of hypothalamus chemerin/CMKLR1 on appetite (modified from reference [4])

可能是通过调控下丘脑的神经细胞重塑发挥作用, 因为脑室内长期灌注chemerin可致下丘脑结构改变, 表现为波形蛋白(神经胶质细胞如室管膜细胞和伸长细胞的标志)的增加(即提示神经细胞的重塑)<sup>[4]</sup>。

## 2 chemerin/CMKLR1不同研究结果的可能原因

尽管目前大多数文献都支持chemerin/CMKLR1的促炎、导致糖脂代谢紊乱及促进肥胖相关疾病发生发展的作用, 但也有不同、甚至相反的研究报道。例如, 有研究报道, CMKLR1敲除对小鼠体重增加或葡萄糖耐量没有影响<sup>[47]</sup>, 甚至CMKLR1敲除小鼠的体重更容易增加等<sup>[48]</sup>。产生不同研究结果的原因可能与chemerin有不同活性的亚型以及无活性的chemerin降解产物有关。此外, 还可能与CMKLR1可激活不同信号通路以及chemerin还有另2种受体有关。

### 2.1 chemerin不同活性的亚型及无活性的降解产物

近年来的研究发现了多种形式的chemerin亚型。chemerin前体含有163个氨基酸, 以无活性的chem163S的形式分泌, 通过依次水解C末端的氨基酸来生成多种形式的chemerin, 并改变其活性。对C末端位置157处丝氨酸残基的精确切割是影响chemerin活性的关键因素, 增减氨基酸均会导致其效力的下降。

因此, chemerin前体的剪切产物中以chem157S活性最强, chem158K和chem156F有中等活性, chem155A活性较弱, 而chem154F完全无活性<sup>[49]</sup>。肥胖患者的血清总chemerin水平比正常人高, 无活性的chem163S的浓度比正常人低, 而且肥胖患者大网膜和皮下脂肪组织中, 活性最强的chem157S表达显著升高<sup>[49]</sup>。但Buechler等<sup>[50]</sup>却报道了不同的结果, 他们认为肥胖症患者总chemerin增加的原因不是chem157S的增加, 而是血清chemerin降解亚型(truncated isoform, trunc, 即更小的chemerin片段, 被认为无活性)的显著增加, 而瘦者血清未检测到chemerin降解亚型。而且, 肥胖症和瘦者的皮下和网膜脂肪均未检测到chemerin降解亚型(图3)。类似于人chemerin, 小鼠chemerin在体内也经历了广泛、动态和组织特异性的蛋白质水解加工, 这提示了今后相关研究中检测chemerin亚型的重要性<sup>[51]</sup>。因此, 在今后基础和临床研究中, 除了要检测总chemerin水平, 可能还需检测chemerin前体、活性chemerin以及chemerin降解产物, 从而更好地理解chemerin在肥胖及其相关疾病中的作用及机制。

此外, 某些chemerin片段甚至可作为CMKLR1的拮抗剂起作用。例如, C15(即chemerin141-155)可阻断CMKLR1上 $\beta$ -淀粉样蛋白42(beta-amyloid peptide42)的反应而表现抗炎作用<sup>[52]</sup>, 与其他chemerin亚型的促炎作用相反, 这可能是chemerin既能促炎

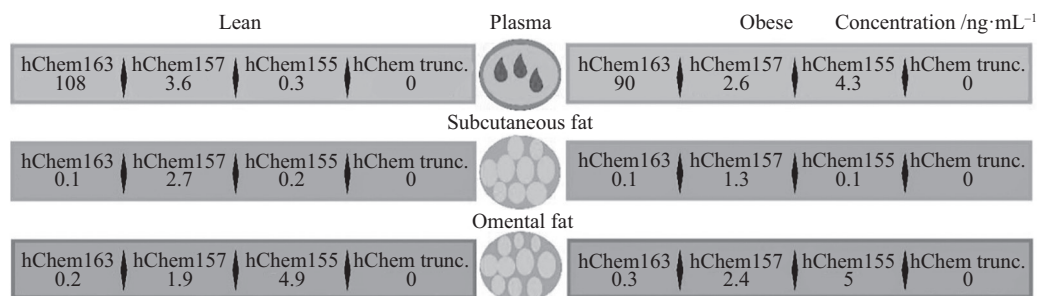


图3 肥胖症患者和瘦者chemerin亚型在血浆、皮下脂肪和网膜脂中的分布(根据参考文献[50]修改)

Fig.3 Distribution of chemerin isoforms in plasma, subcutaneous and omental adipose tissues of the lean and obese people (modified from reference [50])

又能抗炎的原因。另外, CMKLR1还可结合其他的激动剂或拮抗剂来发挥作用。例如CCX832是一种CMKLR1的小分子拮抗剂, 已被证明它可在体内抑制chemerin诱导的大鼠平均动脉血压的升高。还有哪些chemerin亚型或片段与CMKLR1结合可发挥拮抗作用, 值得进一步探究。

## 2.2 CMKLR1激活不同信号通路等

CMKLR1的信息传递途径主要是由G蛋白偶联受体介导, 但也可通过其他途径如受体型酪氨酸激酶途径<sup>[53]</sup>、小分子GTP酶RhoA(ras homolog gene A)/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho-associated coiled coil-forming protein kinase, ROCK, 属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族成员)途径<sup>[54]</sup>进行下游信号传导。此外, chemerin除了这个最主要和最重要的CMKLR1受体, 还有另外2种受体: GPR1(G protein-coupled receptor)和CCRL2[chemokine (C-C motif) receptor-like 2]。与CMKLR1广泛表达在多个组织不同, GPR1主要表达在神经组织(尽管目前也发现其在WAT中也有表达), 其与chemerin结合后发挥生物功能; 而CCRL2与chemerin亲和力低, 且结合后没有下游信号的激活, 但可能通过与chemerin结合增加局部chemerin水平而利于CMKLR1发挥作用<sup>[4]</sup>。由于有些研究只检测CMKLR1的某种下游信号通路、未研究其全部作用通路, 或者仅检测CMKLR1、未考虑其他两种chemerin受体的功能和对CMKLR1的影响, 从而可能出现阳性或阴性的结果, 这可能是chemerin/CMKLR1作用出现不同结果的原因之一。

## 3 结语

chemerin/CMKLR1除了已熟知的促进肥胖及肥胖相关疾病的炎症反应和糖脂代谢紊乱之外, 还

对肥胖症的脂肪细胞有多方面的调控作用(包括促进间充质干细胞的成脂分化、脂肪的血管生成和生热作用), 以及调控肠道菌群组成、雄激素分泌和食欲等。此外, 有关chemerin/CMKLR1作用的不同研究报道可能与不同活性的chemerin亚型、chemerin降解产物和CMKLR1激活不同的信号通路等有关。

## 参考文献 (References)

- 1 Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390(10113): 2627-42.
- 2 Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2111-7.
- 3 Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(11): 633-43.
- 4 Helfer G, Wu QF. chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol* 2018; 238(2): R79-94.
- 5 Zylla S, Pietzner M, Kuhn JP, Volzke H, Dorr M, Nauck M, *et al.* Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters-results of a population-based study. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(2): 468-75.
- 6 林小晶, 王晓慧. 炎症因子chemerin在肥胖及其相关疾病中的作用及运动对chemerin调控的研究进展. *生理科学进展(Lin Xiaojing, Wang Xiaohui. Progress in the role of inflammatory factor chemerin in obesity and its related diseases and exercise regulation chemerin. Progress in Physiological Sciences)* 2017; 48(5): 383-7.
- 7 Eichelmann F, Weikert C, di Giuseppe R, Biemann R, Isermann B, Schulze MB, *et al.* Methodological utility of chemerin as a novel biomarker of immunity and metabolism. *Endocr Connect* 2017; 6(5): 340-7.
- 8 Weng C, Shen Z, Li X, Jiang W, Peng L, Yuan H, *et al.* Effects of chemerin/CMKLR1 in obesity-induced hypertension and potential mechanism. *Am J Transl Res* 2017; 9(6): 3096-104.
- 9 Inci S, Aksan G, Dogan P. chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(2): 57-68.

- 10 Niklowitz P, Rothermel J, Lass N, Barth A, Reinehr T. Link between chemerin, central obesity, and parameters of the metabolic syndrome: findings from a longitudinal study in obese children participating in a lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42(10): 1743-52.
- 11 Parlee SD, Wang Y, Poirier P, Lapointe M, Martin J, Bastien M, *et al.* Biliopancreatic diversion with duodenal switch modifies plasma chemerin in early and late post-operative periods. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(6): 1201-8.
- 12 Lin X, Yang Y, Qu J, Wang X. Aerobic exercise decreases chemerin/CMKLR1 in the serum and peripheral metabolic organs of obesity and diabetes rats by increasing PPAR $\gamma$ . *Nutr Metab (Lond)* 2019; 16(1): 17.
- 13 Lloyd JW, Evans KA, Zerfass KM, Holmstrup ME, Kanaley JA, Keslacy S. Effect of an acute bout of aerobic exercise on chemerin levels in obese adults. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10(1): 37-42.
- 14 Liu M, Lin X, Wang X. Decrease in serum chemerin through aerobic exercise plus dieting and its association with mitigation of cardio-metabolic risk in obese female adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31(2): 127-35.
- 15 宋巍巍, 柏友萍. chemerin、肥胖与运动研究进展. 安徽师范大学学报(自然科学版)(Song Weiwei, Bai Youping. Research Advances of chemerin, obesity and exercise. *Journal of Anhui Normal University, Natural Science*) 2018; 41(1): 98-102.
- 16 林小晶, 杨宏芳, 王晓慧. 有氧运动与饮食控制对2型糖尿病大鼠肝chemerin及其受体CMKLR1的影响. 中国应用生理学杂志(Lin Xiaojing, Yang Hongfang, Wang Xiaohui. Effects of aerobic exercise and dieting on chemerin and its receptor CMKLR1 in the livers of type 2 diabetic rats. *Chinese Journal of Applied Physiology*) 2017; 33(5): 426-30,35.
- 17 林小晶, 鲁林, 王晓慧. 炎症因子chemerin在有氧运动改善动脉粥样硬化大鼠血脂和主动脉硬化中的作用. 上海体育学院学报(Lin Xiaojing, Lu Lin, Wang Xiaohui. Effects of chemerin on aerobic exercise-induced improvements of blood lipid and aortic sclerosis in atherosclerosis rats. *Journal of Shanghai University of Sport*) 2017; 41(4): 49-56.
- 18 Kennedy AJ, Davenport AP. International union of basic and clinical pharmacology CIII: chemerin receptors CMKLR1 (chemerin1) and GPR1 (chemerin2) nomenclature, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev* 2018; 70(1): 174-96.
- 19 林小晶. chemerin在有氧运动改善肥胖和2型糖尿病大鼠糖脂代谢中的作用及PPAR $\gamma$ 相关机制. 上海体育学院(硕士论文), 2017.
- 20 Perumalsamy S, Aqilah Mohd Zin NA, Widodo RT, Wan Ahmad WA, Vethakkan S, Huri HZ. Chemokine like receptor-1 (CMKLR-1) receptor: a potential therapeutic target in management of chemerin induced type 2 diabetes mellitus and cancer. *Curr Pharm Des* 2017; 23(25): 3689-98.
- 21 Mariani F, Roncucci L. chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res* 2015; 64(2): 85-95.
- 22 Kahn BB. Adipose tissue, inter-organ communication, and the path to type 2 diabetes: the 2016 banting medal for scientific achievement lecture. *Diabetes* 2019; 68(1): 3-14.
- 23 Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(3): 512-8.
- 24 Li HX, Chen KL, Wang HY, Tang CB, Xu XL, Zhou GH. chemerin inhibition of myogenesis and induction of adipogenesis in C2C12 myoblasts. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 414: 216-23.
- 25 Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, Parlee SD, Zabel BA, Butcher EC, *et al.* Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302(11): C1621-31.
- 26 Zhao H, Yan D, Xiang L, Huang C, Li J, Yu X, *et al.* Chemokine-like receptor 1 deficiency leads to lower bone mass in male mice. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(2): 355-67.
- 27 郭耀, 霍建忠, 吴斗, 赵恩哲, 张泽华, 刑浩, 等. chemerin信号通路在骨质疏松症中的作用. 中国骨质疏松杂志(Guo Yao, Huo Jianzhong, Wu Dou, Zhao Enzhe, Zhang Zehua, Xing Hao, *et al.* Biological effects of chemerin signaling on osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis*) 2018; 24(12): 1671-5.
- 28 Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(20): 2360-72.
- 29 Muruganandan S, Govindarajan R, McMullen NM, Sinal CJ. Chemokine-like receptor 1 is a novel Wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells* 2017; 35(3): 711-24.
- 30 Wang H, Chen Y, Lu XA, Liu G, Fu Y, Luo Y. Endostatin prevents dietary-induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis. *Diabetes* 2015; 64(7): 2442-56.
- 31 姜允奇. Gax和chemerin/CMKLR1干预Akt/mTOR和ERK1/2通路介导的脂肪与血管生成的实验研究. 山东大学(硕士论文), 2017.
- 32 Jiang Y, Liu P, Jiao W, Meng J, Feng J. Gax suppresses chemerin/CMKLR1-induced preadipocyte biofunctions through the inhibition of Akt/mTOR and ERK signaling pathways. *J Cell Physiol* 2018; 233(1): 572-86.
- 33 Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, Bujak AL, Wang H, Ford RJ, *et al.* Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015; 21(2): 166-72.
- 34 de Paula FJA, Rosen CJ. Structure and function of bone marrow adipocytes. *Compr Physiol* 2017; 8(1): 315-49.
- 35 黄海艳, 汤其群. 产热脂肪对代谢性疾病的治疗潜能. 复旦学报(医学版)(Huang Haiyan, Tang Qiqun. Therapeutic potential of thermogenic adipose tissue. *Fudan University Journal of Medical Sciences*) 2017; 44(6): 757-64.
- 36 Huang C, Wang M, Ren L, Xiang L, Chen J, Li M, *et al.* CMKLR1 deficiency influences glucose tolerance and thermogenesis in mice on high fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473(2): 435-41.
- 37 Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. *Adv Nutr* 2017; 8(3): 473-83.
- 38 Murholm M, Isidor MS, Basse AL, Winther S, Sorensen C, Skovgaard-Petersen J, *et al.* Retinoic acid has different effects on UCP1 expression in mouse and human adipocytes. *BMC Cell Biol* 2013; 14(1): 41.
- 39 许爱梅, 张方华, 商永芳. 肠道菌群与代谢疾病关系的研究进展. 齐鲁医学杂志(Xu Aimei, Zhang Fanghua, Shang Yongfang. Advances in research on relationship between gut microbe and metabolic diseases. *Journal of Precision Medicine*) 2017; 32(2): 235-7.



- 40 Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes* 2017; 8(2): 130-42.
- 41 Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum bacteroidetes. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95(1): 1-8.
- 42 Xu J, Liu T, Li Y, Liu W, Ding Z, Ma H, *et al.* Jamun (*Eugenia jambolana lam.*) fruit extract prevents obesity by modulating the gut microbiome in high-fat-diet-fed mice. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63(9): e1801307.
- 43 李裕思, 许华冲, 王俊月, 郑凡超, 邓力, 黎敬波, 等. 16S rRNA基因测序技术分析肝阳上亢型脑出血患者的肠道菌群结构. *中国实验方剂学杂志*(Li Yusi, Xu Huachong, Wang Junyue, Zheng Fanchao, Deng Li, Li Jingbo, *et al.* Analysis of bacterial flora structure of patients with cerebral hemorrhage due to hyperactivity of liver-yang by 16S rRNA gene sequencing technique. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*) 2019; 25(8): 83-8.
- 44 Dranse HJ, Zheng A, Comeau AM, Langille MGI, Zabel BA, Sinal CJ. The impact of chemerin or chemokine-like receptor 1 loss on the mouse gut microbiome. *Peer J* 2018; 6: e5494.
- 45 Li L, Ma P, Huang C, Liu Y, Zhang Y, Gao C, *et al.* Expression of chemerin and its receptors in rat testes and its action on testosterone secretion. *J Endocrinol* 2014; 220(2): 155-63.
- 46 孙立峰, 杨雅莉, 黄晨, 薛丽, 张键. 脂肪因子chemerin与多囊卵巢综合征的研究进展综述. *集成技术*[Sun Lifeng, Yang Yali, Huang Chen, Xue Li, Zhang Jian. Review on progress in chemerin, an adipokine, and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Integration Technology*] 2017; 6(6): 59-71.
- 47 Gruben N, Aparicio Vergara M, Kloosterhuis NJ, van der Molen H, Stoelwinder S, Youssef S, *et al.* Chemokine-like receptor 1 deficiency does not affect the development of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One* 2014; 9(4): e96345.
- 48 Rouger L, Denis GR, Luangsay S, Parmentier M. ChemR23 knockout mice display mild obesity but no deficit in adipocyte differentiation. *J Endocrinol* 2013; 219(3): 279-89.
- 49 Chang SS, Eisenberg D, Zhao L, Adams C, Leib R, Morser J, *et al.* chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(7): 1522-9.
- 50 Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C. chemerin isoforms and activity in obesity. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5): 11-28.
- 51 Zhao L, Yamaguchi Y, Shen WJ, Morser J, Leung LLK. Dynamic and tissue-specific proteolytic processing of chemerin in obese mice. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202780.
- 52 Peng L, Yu Y, Liu J, Li S, He H, Cheng N, *et al.* The chemerin receptor CMKLR1 is a functional receptor for amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(1): 227-42.
- 53 Fu YY, Hu BH, Chen KL, Li HX. Chemerin induces lipolysis through ERK1/2 pathway in intramuscular mature adipocytes of dairy bull calves. *J Cell Biochem* 2019; 120(2): 1122-32.
- 54 Ferland DJ, Darios ES, Neubig RR, Sjogren B, Truong N, Torres R, *et al.* chemerin-induced arterial contraction is Gi- and calcium-dependent. *Vascul Pharmacol* 2017; 88: 30-41.