

脂肪因子趋化素的相关研究进展

李悦,徐丽梅

(中国人民解放军空军总医院,北京 100089)

摘要:趋化素(chemerin)是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白,有促进免疫细胞向炎症部位趋化的功能,其通过与受体结合发挥生物效应。越来越多研究结果表明,chemerin能调节机体功能,影响代谢,并参与多种临床疾病的发生及发展,如炎性疾病、代谢综合征、肿瘤、多囊卵巢综合征等。由于其参与机制尚不明确,且牵涉广泛,近年来在医学领域引起了较多的关注,越来越多学者致力于 chemerin 相关疾病及机制的探究,目前已经有许多研究表明其有可能成为治疗相应疾病的新靶点。

关键词:趋化素;脂肪因子;代谢综合征;炎症;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.006

The research progress of adipokine chemerin

LI Yue, XU Limei

(Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100089, China)

Abstract: Chemerin is a kind of proteins mainly secreted from white adipose tissues (WAT), which recognized function is promoting immune cells to inflammatory site. The functions have been attributed to activation of the G protein-coupled receptor. Growing evidences show that this protein plays an important role in regulating body function, affecting metabolism, and participating in development of many diseases such as inflammatory diseases, metabolic syndrome (MetS), cancer, polycystic ovary syndrome and so on. However, the precise role of chemerin in these disorders remains unclear which attracts much scholarly attention in medical field in recent years. More and more scholars devote to the exploration of diseases correlation with chemerin and the mechanism. To date, some findings have featured its role in therapeutics which indicate that it may become a new therapeutic target of its related diseases.

Key words: Chemerin; Adipokines; Metabolism Syndrome; Inflammation; Review

人们长久以来普遍以为脂肪的主要作用是隔绝外部环境和储蓄能量,然而近些年随着相关研究的增多,人们对脂肪组织又有了重新的认识。脂肪组织由多种类型细胞构成,包括了脂肪细胞、前脂肪细胞、内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞等。在这

些细胞类型中,脂肪细胞是主要的组成细胞,但其他细胞类型在脂肪组织代谢和信号传导中也发挥了重要作用。从功能上脂肪组织被分为白色脂肪组织(WAT)、褐色脂肪组织(BAT)和米色脂肪组织3种类型。其中,白色脂肪组织是人体内储蓄脂质的主要部位。除此之外,脂肪组织还可分泌大量肽类物质,调节机体功能,并参与某些临床疾病的发生,这些由脂肪组织分泌的肽类物质被称为脂肪因子。

通信作者:徐丽梅,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:中西医结合内分泌,E-mail: xlm8166@163.com

- [35] TANG AH, COLLINS RJ. Behavioral effects of a novel kappa opioid analgesic, U-50488, in rats and rhesus monkeys [J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3):309-314.
- [36] 陆苏. κ 阿片受体及其激动剂的药理特性及研究进展 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(5):405-409.
- [37] VONVOIGTLANDER PF, LAHTI RA, LUDENS JH. U-50,488: a selective and structurally novel non-Mu (κ) opioid agonist [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1983, 224(1):7-12.
- [38] LAHTI RA, VONVOIGTLANDER PF, BARSUHN C. Properties of a selective kappa agonist, U-50,488H [J]. Life Sci, 1982, 31(20/21):2257-2260.
- [39] BOLANOS CA, GARMSEN GM, CLAIR MA, et al. Effects of the κ -opioid receptor agonist U-50,488 on morphine-induced place

preference conditioning in the developing rat [J]. Eur J Pharmacol, 1996, 317(1):1-8.

- [40] VON VOIGTLANDER PF, LEWIS RA. U-50,488, a selective kappa opioid agonist: comparison to other reputed kappa agonists [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatr, 1982, 6(4):467-470.
- [41] HUCHO T, LEVINE JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology [J]. Neuron, 2007, 55(3):365-376.
- [42] HERVERA A, LEÁNEZ S, POL O. The inhibition of the nitric oxide-cGMP-PKG-JNK signaling pathway avoids the development of tolerance to the local antiallodynic effects produced by morphine during neuropathic pain [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 685(1):42-51.

(收稿日期:2016-07-15,修回日期:2016-08-18)

趋化素 (chemerin) 是较新发现的一个脂肪因子。它于脂肪组织中分泌并促进了脂肪细胞的分化和肥大。越来越多研究表明, chemerin 与多种疾病如炎症性疾病、代谢综合征、心血管疾病和癌症的发生及发展具有相关性, chemerin 可能是连接这些疾病的关键因素, 从而成为相关疾病治疗的新靶点。本研究将就目前研究所发现的 chemerin 生物特性、相关疾病、治疗前景等方面作一综述。

1 chemerin 的发现及生物特性

编码脂肪因子 chemerin 基因也称他佐罗汀诱导基因 2 (TIG2) 或视黄酸受体反应元件 2 (RARRES2), 该基因最初是 Nagpal 等^[1]于 1997 年培养银屑病人皮肤细胞时发现的, 随后的研究发现其主要在白色脂肪组织表达, 在胎盘、肝脏中也有表达^[2-3]。该基因编码的前体分泌蛋白 prepro-chemerin 在经过 N 端信号肽序列的水解后, 成为无活性的前体蛋白 Pro-chemerin。Pro-chemerin 的羧基末端存在着多个蛋白酶切割位点, 多个蛋白酶都能将其裂解, 甚至多重裂解, 成为具有不同生物活性的 chemerin 亚型^[4]。有研究认为, 正是因为 chemerin 的不同亚型使得 chemerin 有着多种生物效应, 包括影响多种细胞谱系的分化, 通过参与胰岛素分泌及葡萄糖吸收调节葡萄糖稳态, 促进免疫细胞的趋化等^[3,5]。

chemerin 通过与其受体结合发挥生物效应, 目前为止发现的能与 chemerin 结合的 G 蛋白偶联受体有 3 个。其中, 最主要的受体是 ChemR23, 它是一种由人类 CMKLR1 基因编码的蛋白。CMKLR1 基因在浆细胞样树突状细胞 (pDC)、巨噬细胞、心肌细胞、脂肪细胞和血管内皮细胞等中均有表达。当受体 ChemR23 与 chemerin 结合后, 引起细胞内 Ca^{2+} 释放、细胞外信号调节激酶磷酸化, 通过结合于 G 蛋白偶联的异源三聚体抑制 cAMP 的积聚, 诱导激活细胞内信号分子, 从而参与代谢及炎症反应^[6-7]。另外两种与 chemerin 结合发挥生物效应的受体分别是 GRP1 和 CCRL2。GRP1 基因主要在白色脂肪组织的间质血管中表达, 其信号途径的机制目前尚不明确。有研究表明 GPR1 与 chemerin 结合可为抑制蛋白的补充增加效应, 除此之外还可诱导极少量的信号传导^[8]。另外也有研究表明, 两者结合可能影响葡萄糖稳态^[9], 而 CCL2 基因在中性粒细胞、树突状细胞、T 细胞和巨噬细胞中均有表达, 但目前尚未发现其生物效应^[10]。

2 chemerin 与炎性的关系

chemerin 最早被发现的功能是可以通过与

ChemR23 受体结合促进各种免疫细胞向炎症反应部位趋化, 这些免疫细胞包括不成熟的血浆树突状细胞 (DCs)、骨髓 DCs、巨噬细胞和自然杀伤细胞 (NK) 等, 与此同时 CMKLR1 基因也在 DCs、巨噬细胞、血管内皮细胞中表达, 在炎症因子的催化下产生更多的 ChemR23。多项研究^[11-15]证明, chemerin/ChemR23 水平在多种慢性炎症性疾病如银屑病、慢性丙型肝炎、慢性阻塞性肺疾病、慢性牙周炎、炎症性肠病等病人的血清、体液和损伤组织中均会升高, 并且与 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症指标成正相关。另外炎症性疾病病人血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎性因子产生增多时, chemerin 的表达也同时增加。

虽然大部分关于 chemerin 的研究主要致力于支持 chemerin 的致炎作用, 但仍有部分研究表明通过 chemerin/CMKLR1 信号途径, chemerin 也可能发挥其抗炎作用。

Adrych 等^[16]指出 chemerin 通过刺激巨噬细胞浸润、血小板源性生长因子 (PDGF) 和转化生长因子 β -1 (TGF β -1) 产生, 减慢了胰腺炎的进程。Cash 等^[17]的一项研究表明 chemerin 和一种命名为 chemerin-15 的 chemerin 衍生蛋白质能通过竞争性抑制酵母聚糖保护小鼠免于炎症刺激, 这一过程依赖于 CMKLR1 的激活。除此之外, 与 chemerin 同为 ChemR23 配体的脂肪酸衍生分子消退素 E1 (resolvin E1) 也被提出在 CMKLR1 受体被激活后参与了至少一部分抗炎效应^[18], 而在表达该作用时, chemerin 和 resolvin E1 是否竞争血管内皮细胞和平滑肌细胞中 CMKLR1 的同一位置, 以及 chemerin 的具体抗炎机制, 目前还不得而知。

3 chemerin 与代谢综合征的关系

代谢综合征是多种代谢成分异常聚集的病理状态, 目前国际普遍使用国际糖尿病联盟 (IDF) 于 2005 年制定的诊断标准, 该标准从中心性肥胖、低高密度脂蛋白、高甘油三酯、高血压及 1 糖尿病或糖耐量异常几方面定义代谢综合征。近年来, 越来越多的研究表明 chemerin 在代谢综合征中扮演着重要角色^[19-29]。

3.1 chemerin 与肥胖的关系 肥胖是由于摄入能量较消耗能量多, 所造成的体内脂质过多堆积的状态。现有研究表明, 肥胖是导致胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、高脂血症、高血压、癌症的危险因素之一^[19-22]。

随着相关研究的增多, 肥胖是一种慢性低度的

系统性炎症状态得到了更多人的认可。许多研究表明,在肥胖人群中 chemerin 及血清炎症因子的水平,如 TNF- α 、IL-6 和 CRP 都呈升高趋势^[23-24],并且 chemerin 与炎症因子水平变化呈正相关。目前研究认为这与脂肪组织中巨噬细胞浸润的显著增加相关。当机体能量过剩时,多余的能量物质刺激脂肪细胞分泌功能紊乱,炎症因子分泌增加,从而招募单核细胞浸润至脂肪组织,分化为巨噬细胞。一旦巨噬细胞被激活,脂肪组织巨噬细胞通过分泌炎症细胞因子与脂肪细胞相互作用、相互影响,从而进一步扩大炎症反应,最终形成稳定的慢性炎症状态。

肥胖的发生主要与白色脂肪的过量生成有关,而 chemerin 基因主要在白色脂肪组织中表达。随着脂肪细胞的分化,肥胖程度的增加和 chemerin 的分泌增加,它可通过与 ChemR23 受体结合参与肥胖病人脂肪组织中的炎症反应。

3.2 chemerin 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病 (T2DM) 的关系 导致胰岛素抵抗的原因有很多,除了原发性胰岛素抵抗之外,继发性的胰岛素抵抗多是由于环境原因造成,如肥胖、长期高血糖、高游离脂肪酸血症等。其中肥胖是最主要的原因,尤其是中心性肥胖。肥胖状态下,由于游离脂肪酸 (FFA) 增加、脂质沉积、炎症通路的激活、内质网应激及线粒体功能障碍等原因,都会使胰岛素的效应通路受到影响,导致胰岛素抵抗。由此推测 chemerin 也可能参与了胰岛素抵抗的进展。

既往研究证实,T2DM、空腹血糖调节受损 (IFG)、糖耐量减低 (IGT) 病人中血清 chemerin 水平平均高于正常组,并与空腹血糖、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗指数成正相关。Fatima 等^[25]发现,新诊断糖尿病 (DM) 病人与研究前已诊断 T2DM 病人血清中 chemerin 水平都高于健康对照组,并且 DM 病人又明显高于 T2DM 病人,提示 chemerin 可能预示了糖尿病前期阶段。国内也有类似研究,吴卫平等^[26]将新诊断的 T2DM 和 T2DM 合并微血管并发症 (MC) 病人与健康人 (NC) 血浆 chemerin 水平做了对比,发现两组 chemerin 水平均高于健康组,而与新诊断 T2DM 病人比较,合并微血管并发症的 T2DM 组 chemerin 水平虽升高,但差异无统计学意义。

大部分研究^[27]表明 chemerin 增加了胰岛素抵抗,降低组织对葡萄糖的摄取。然而以雄性大白鼠为实验对象的一项研究结果表明,chemerin 影响胰岛素敏感性但是不影响大鼠孤立附睾脂肪和横

膈膜对基础血糖的摄取,并且不影响肝脏对血糖的处理。另外也有研究^[28]表明,在非酒精性脂肪肝病人血液中,chemerin 可能增强了胰岛 β 细胞的功能,但是不影响胰岛素敏感性。综上所述,chemerin 参与了胰岛素抵抗的进程,但其确切机制仍未明确。

3.3 chemerin 与高血压的关系 李楠等^[29]发现原发性高血压 (PH) 病人血清 chemerin 的浓度较健康人群明显升高,并且其水平与体质量指数 (BMI)、CRP、空腹血糖 (GLU)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血浆胰岛素 (FINS) 明显正相关,从而推测 chemerin 可能通过影响胰岛素抵抗、血脂代谢、炎症反应等方面参与原发性高血压的发生、发展。有关高血压与 chemerin 水平的研究并不多,但仍能证明两者具有相关性,具体机制尚不清楚。

4 chemerin 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系

目前国内外普遍认为,长期的肥胖、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、高血压、低度炎症等状态最终会导致冠脉粥样硬化及其相关疾病的发生和发展。chemerin 参与着以上过程,于是人们猜想 chemerin 也参与了冠心病的发生发展。

Lehrke 等^[30]以冠脉血管造影影像学结果评估冠脉病变的一项研究中,chemerin 与 BMI、LDL-C、高甘油三酯血症、高血压等存在明显正相关关系,与 CRP 水平正相关,但不能预测冠脉疾病的发生。然而国内以小鼠为研究对象的一项研究^[31]发现,chemerin 可能参与了促动脉粥样硬化斑块的形成。在正常人及冠心病病人尤其是心肌梗死病人的血清中 chemerin 水平的改变表明其可能参与了冠心病的发生与发展,对心肌梗死具有一定的预警作用。另外范书英等^[32]根据病人的临床表现和冠状动脉造影结果发现 chemerin 可能与不稳定斑块和继发血栓形成有关。有研究者^[33]发现,chemerin 可诱导内皮血管再生,因此猜测由于新生血管脆性较大,从而促进了斑块不稳定及破裂出血等,诱发心绞痛、心肌梗死。chemerin 具体参与冠心病的机制尚未明确,但鉴于其在冠心病的发生和发展中可能具有的重要作用,有望成为冠心病新的预测因子及新的治疗靶点。

5 chemerin 与骨质疏松的关系

正常人体内骨代谢是一个持续动态变化着的由新骨形成和旧骨吸收构建的平衡状态。骨髓内间充质干细胞 (BMSCs) 可在各种因子及激素的影响下分化为不同细胞,包括成骨细胞、脂肪细胞、软

骨细胞和肌细胞等。骨髓内造血干细胞(HSC)则可分化为破骨细胞。成骨细胞产生核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)作用于前体破骨细胞表面的核因子- κ B受体活化因子(RANK),促进前体破骨细胞分化为破骨细胞,并增强破骨细胞活性,抑制其凋亡。另外,成骨细胞又可分泌骨保护素(OPG),竞争性结合于RANK,抑制上述过程从而抑制骨吸收。鉴于成骨细胞在骨代谢过程中发挥的重要作用,故有研究^[34-35]认为,骨髓内BMSCs的分化在骨质疏松中发挥了决定性作用。人们在研究中发现,脂肪因子如脂联素、瘦素等参与了骨代谢过程,它们能通过诱导成骨细胞生成,促进新骨形成,并阻止骨髓脂肪化。而chemerin作为2007年新发现的一种脂肪因子,很快也被发现参与了骨代谢过程。Muruganandan等^[36]在2010年首次证明了chemerin及其受体CMKLR1是诸如7F2细胞和BMSCs此类骨髓内前驱细胞向脂肪细胞分化的必要条件。该研究证明chemerin通过与CMKLR1结合促进骨髓成骨先驱细胞向脂肪细胞分化,尤其是在早期脂肪细胞产生中发挥着重要作用,而阻断这一通路不仅可阻止脂肪细胞生成,也可促进成骨细胞产生。而在破骨细胞生成这一过程中,阻断chemerin信号通路会抑制HSC向破骨细胞分化。综上所述,chemerin既可通过与CMKLR1结合,促进BMSCs向脂肪细胞分化,从而抑制成骨细胞生成,又可促进HSC向破骨细胞生成。故chemerin在骨代谢过程中,尤其是对骨质疏松的形成起着至关重要的作用。

6 chemerin与其他疾病的关系

除了参与炎症与代谢综合征及心血管疾病的进程,近年许多研究表明chemerin也参与了肿瘤的进展和转移。有研究发现^[37-38],chemerin mRNA在间皮瘤细胞中表达较良性间皮细胞高,并且与肾上腺皮质肿瘤大小成正相关,在肺癌病人中chemerin水平也较健康人高^[39]。而相反的是在鳞状细胞癌的角化珠中,chemerin几乎检测不到,这表明chemerin表达在皮肤鳞状细胞癌中是被抑制的^[40]。类似的还有研究表明其在肝细胞癌中的浓度是降低的,并且chemerin低表达的病人较高表达病人有着更低的生存率,据推测可能是因为chemerin能招募pDC和NK细胞所致,但具体的机制尚未清楚^[41]。未来我们可以期待chemerin合成制剂的应用能增加肝癌病人的生存率,并且有更多的相关研究能阐明它在肿瘤的进程和转移中所起到的作用。除了在肿瘤的进展中发挥着相应的作用,另有研究

发现在多囊卵巢综合征(PCOS)病人血液中chemerin较正常人高^[42]。除此之外在丙型肝炎病毒的清除中,chemerin也扮演了重要的角色^[43]。在系统性红斑狼疮病人皮肤切片中也同样发现chemerin表达^[44]。

7 治疗前景

根据chemerin在人体中发挥的上述作用,人们开始尝试各种靶向治疗的相关研究及相关药物的研发。文献[17]报道,注射一种合成的chemerin衍生肽可减轻腹膜炎,同时抗chemerin抗体的注射可使中性粒细胞和单核细胞增加至170%,chemerin的C端缩氨酸,尤其是C15,通过CMKLR1在体外和体内炎症模型中都表现出了强大的抗炎作用。利用该作用可以尝试通过C15或C15衍生物的开发及应用辅助抗炎治疗。

Lindholm-Perry等^[45]的研究发现牛chemerin染色体4基因表达和其摄食量变化之间有某些联系。由此可研发chemerin基因抑制剂以控制食物摄入,并最终可能成为肥胖治疗的一个突破性的发现。目前研究表明脂肪组织,尤其是心外膜脂肪组织已经成为心血管疾病(CAD)发生及进展的一个积极因素。研究发现低剂量阿司匹林可降低巨噬细胞分泌促炎性因子,进一步减少脂肪细胞分泌chemerin,降低心血管疾病发生率^[46]。

目前普遍认为血清chemerin水平升高会加重胰岛素抵抗并降低组织对葡萄糖的摄取,而有研究表明由3T3L1细胞(脂肪组织细胞系)产生的重组人chemerin却增加了胰岛素刺激血糖摄取的能力,以此证明3T3L1脂肪细胞以自分泌或旁分泌方式分泌chemerin,并通过与受体结合,增强胰岛素样受体及其底物酪氨酸的磷酸化水平,增强胰岛素刺激信号,从而调节脂肪组织胰岛素敏感性^[47]。这些发现可能表明chemerin在糖尿病治疗中的作用。但是,其确切的作用机制尚需进一步的研究来证实。

8 总结

综上所述,chemerin的作用机制是十分复杂且未完全明确的,但正是由于其作用多重,牵涉广泛的特性,使其在医学界尤其是内分泌代谢领域,引起了越来越多的兴趣和关注。目前针对脂肪因子chemerin的研究有很多,但其中大部分是横断面研究,我们仍需要设计更多实验及前瞻性研究去证实chemerin在一些疾病中确切的参与机制和其协同或竞争性影响,从而更好的理解chemerin功能,阐明其在健康和疾病中扮演的角色。

参考文献

- [1] 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.
- [2] ISSA ME, MURUGANANDAN S, ERNST MC, et al. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis[J]. *Am J Physiol, Cell Physiol*, 2012, 302(11):C1621-C1631.
- [3] TAKAHASHI M, OKIMURA Y, IGUCHI G, et al. Chemerin regulates β -cell function in mice[J]. *Sci Rep*, 2011, 1:123.
- [4] ROURKE JL, DRANSE HJ, SINHAL CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease[J]. *Obes Rev*, 2013, 14(3):245-262.
- [5] MURUGANANDAN S, SINHAL CJ. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(3):477-485.
- [6] 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.
- [7] CASH JL, CHRISTIAN AR, GREAVES DR. Chemerin peptides promote phagocytosis in a ChemR23- and Syk-dependent manner [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9):5315-5324.
- [8] BARNEA G, STRAPPS W, HERRADA G, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(1):64-69.
- [9] 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.
- [10] MATTERN A, ZELLMANN T, BECK-SICKINGER AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(1):19-26.
- [11] KUKLA M, ZWIRSKA-KORCZALA K, GABRIEL A, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(9):661-667.
- [12] ÖZCAN E, SAYGUN NI, SERDAR MA, et al. Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation [J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(4):921-928.
- [13] Savas G, GAMZE E, MUSTAFA K, et al. Chemerin and calprotectin levels correlate with disease activity and inflammation markers in psoriasis vulgaris [J]. *Dermatologica Sinica*, 2015, 33(1):1-4.
- [14] IANNONE F, LAPADULA G. Chemerin/ChemR23 pathway: a system beyond chemokines [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2):104.
- [15] WEIGERT J, OBERMEIER F, NEUMEIER M, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(4):630-637.
- [16] ADRYCH K, STOJEK M, SMOZYNSKI M, et al. Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2012(5):393-397.
- [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] ARITA M, OHIRA T, SUN YP, et al. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation [J]. *J Immunol*, 2007, 178(6):3912-3917.
- [19] 冯双双, 王佑民, 刘佳. 2型糖尿病患者体脂指标与血压血脂的关系 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(5):887-890.
- [20] DONAHUE RP, SKYLER JS, SCHNEIDERMAN N, et al. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder, or coincidence [J]. *Am J Epidemiol*, 1990, 132(5):827-836.
- [21] PONTIROLI AE, GALLI L. Duration of obesity is a risk factor for non-insulin-dependent diabetes mellitus, not for arterial hypertension or for hyperlipidaemia [J]. *Acta Diabetol*, 1998, 35(3):130-136.
- [22] BECK-NIELSEN H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) [J]. *Diabetes*, 1999, 48(Suppl 1):7-10.
- [23] SELL H, DIVOUX A, POITOU C, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6):2892-2896.
- [24] SELL H, DIVOUX A, POITOU C, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95(6):2892-2896.
- [25] FATIMA SS, BUTT Z, BADER N, et al. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9(5):507-512.
- [26] 吴卫平, 房辉, 田金莉, 等. 2型糖尿病及其微血管并发症患者血浆抵抗素和趋化素的变化和相关因素观察 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1):55-57.
- [27] MOUSTAFA H. Effect of Chemerin on Tissue Glucose Handling in Normal and Streptozotocin Induced Diabetic Rat [J]. *International Journal of Diabetes Research*, 2015(2):7.
- [28] HATZIAGELAKI E, HERDER C, TSIAMOU A, et al. Serum Chemerin Concentrations Associate with Beta-Cell Function, but Not with Insulin Resistance in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0124935.
- [29] 李楠, 冯振中, 欧玉荣, 等. 老年原发性高血压患者血清 chemerin 水平及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5):1179-1180.
- [30] 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.
- [31] 吴心语, 张朝明, 王刚, 等. 脂肪细胞因子 Chemerin 对冠心病的预警作用 [J]. *现代临床医学*, 2015, 41(1):33-34, 36.
- [32] 范书英, 于长安, 黎娜, 等. 非 ST 段抬高心肌梗死和不稳定心绞痛患者血浆脂肪激素 Chemerin 水平及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(17):1945-1948.
- [33] 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.
- [34] RAISZ LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3318-3325.

◇ 药学研究 ◇

1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞发生铁死亡的实验观察

宋蕊, 刘晨旭, 张睿, 李冰洁, 李庆林

(安徽中医药大学、新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230012)

摘要:目的 进行 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenyl pyridine, MPP+) 诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞铁死亡 (Ferroptosis) 的研究。方法 采用噻唑蓝法 (MTT) 检测细胞存活率和筛选铁死亡抑制剂 (Ferrostatin-1) 的最佳作用浓度; 倒置显微镜观察 Ferrostatin-1 对 PC12 细胞的保护作用; MDC 染色检测细胞自噬; ELISA 法检测 caspase-3 的酶活性; 流式细胞术检测活性氧 ROS。结果 1 mmol · L⁻¹ MPP+ 对 PC12 细胞有明显抑制作用; 5 μmol · L⁻¹ Ferrostatin-1 能够明显提高 PC12 细胞的存活率; 倒置显微镜观察结果表明 Ferrostatin-1 预保护后, PC12 细胞损伤明显减少; MDC 染色检测细胞自噬和 ELISA 法检测 caspase-3 的酶活性结果显示 Ferrostatin-1 对 MPP+ 诱导的 PC12 细胞自噬和凋亡的保护作用不明显; ROS 活性氧检测结果显示 ROS 在胞内增加, 可能发生氧化应激, 加 Ferrostatin-1 后 ROS 荧光强度减弱。结论 Ferroptosis 能够显著抑制 MPP+ 诱导的 PC12 细胞损伤, 且 Ferrostatin-1 对细胞的自噬和凋亡作用不明显, 推测出 MPP+ 诱导 PC12 细胞的损伤可能有 Ferroptosis 的存在。

关键词: 帕金森病; 铁死亡; 1-甲基-4-苯基吡啶离子; 铁死亡抑制剂; PC12 细胞

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.007

Investigation of MPP + induced ferroptosis in PC12 cells

SONG Rui, LIU Chenxun, ZHANG Rui, LI Bingjie, LI Qinglin

(Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230012, China)

Abstract: Objective To study MPP+ induced ferroptosis in PC12 cells. **Methods** The cell viability was detected and the optimum concentrations of Ferrostatin-1 were screened by MTT assay; the protective effect of Ferrostatin-1 on PC12 cells were by inverted

通信作者: 李庆林, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子药理学, E-mail: qinglin_lee@hotmail.com

- [35] ZHAO LJ, JIANG H, PAPASIAN CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis; effect of fat mass on the determination of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(1): 17-29.
- [36] MURUGANANDAN S, ROMAN AA, SINAL CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2): 222-234.
- [37] MOHR S, BOTTIN MC, LANNES B, et al. Microdissection, mRNA amplification and microarray; a study of pleural mesothelial and malignant mesothelioma cells[J]. *Biochimie*, 2004, 86(1): 13-19.
- [38] FERNANDEZ-RANVIER GG, WENG J, YEH RF, et al. Identification of biomarkers of adrenocortical carcinoma using genome-wide gene expression profiling[J]. *Arch Surg*, 2008, 143(9): 841-846.
- [39] NTIKOU DI E, KIAGIA M, BOURA P, et al. Hormones of adipose tissue and their biologic role in lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 22-30.
- [40] ZHENG Y, LUO S, WANG G, et al. Downregulation of tazarotene induced gene-2 (TIG2) in skin squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(6): 638-641.
- [41] LIN W, CHEN YL, JIANG L, et al. Reduced expression of chemerin is associated with a poor prognosis and a lowered infiltration of both dendritic cells and natural killer cells in human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Lab*, 2011, 57(11/12): 879-885.
- [42] TAN BK, CHEN J, FARHATULLAH S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 1971-1977.
- [43] KUKLA M, MAZUR W, BUŁDAK RJ, et al. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis[J]. *Mol Med*, 2011, 17(11/12): 1397-1410.
- [44] VERMI W, RIBOLDI E, WITTAMER V, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(4): 509-515.
- [45] LINDHOLM-PERRY AK, KUEHN LA, REMPEL LA, et al. Evaluation of Bovine chemerin (RARRES2) Gene Variation on Beef Cattle Production Traits[J]. *Front Genet*, 2012, 3: 39.
- [46] HEROVÁ M, SCHMID M, GEMPERLE C, et al. Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 256-262.
- [47] TAKAHASHI M, TAKAHASHI Y, TAKAHASHI K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582(5): 573-578.

(收稿日期: 2016-06-27, 修回日期: 2016-07-20)