

脂肪因子Chemerin在炎症和代谢综合征中的双重效应

李雪梅¹, 翟丽东²(¹天津医科大学代谢病医院, 内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市 300070; ²天津医科大学基础医学院人体解剖和组织胚胎系, 天津市 300070)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: chemerin 是 2007 年新鉴定出来的脂肪因子, 多项研究显示 chemerin 与免疫、脂肪细胞分化及代谢综合征等多方面有关。
- 2 文章增加的新信息: 由于 chemerin 在炎症和代谢中的双重作用, chemerin 可能成为代谢性疾病研究的核心环节, 文章综述了 chemerin 的结构、活化及其在炎症、肥胖、高血压、心血管疾病及糖脂代谢中的作用及可能机制。
- 3 临床应用的意义: 研究 chemerin 的炎症和代谢中的病理生理基础, 为肥胖及其相关疾病如 2 型糖尿病和心血管疾病的研究提出新靶点, 最终可能为临床治疗提供新思路。

关键词:

组织构建; 组织工程; 脂肪因子; chemerin; 炎症; 代谢综合征; 肥胖; 高血压; 糖尿病

主题词:

脂肪因子类; 炎症; 代谢综合征 X; 肥胖症

摘要

背景: 近年多项临床及基础研究显示脂肪因子 chemerin 与代谢综合征密切相关。

目的: 综述脂肪因子 chemerin 在炎症和肥胖、高血压及糖脂代谢中的作用及机制, 概括脂肪因子 chemerin 与炎症和代谢综合征的关系。

方法: 由第一作者检索 1990 至 2014 年 PubMed 数据库以及万方数据库脂肪因子 chemerin 相关的文献, 并进行系统整理、总结和分析。

结果与结论: 研究表明脂肪因子 chemerin 水平与体脂含量、能量代谢、炎症相关, 在肥胖和代谢综合征病理生理过程中扮演了重要角色。由于脂肪因子 chemerin 在炎症和代谢中的双重作用, 它可能成为连接慢性炎症和肥胖及其相关疾病的一个关键因子。脂肪因子 Chemerin 在不同的炎症状态下作用不同, 可能与其在不同的炎症环境中裂解方式的不同有关, 但并没有明确脂肪因子 chemerin 在肥胖和代谢综合征中的功能。需要进一步研究明确血清脂肪因子 chemerin 水平与肥胖和代谢综合征之间的关系。

李雪梅, 翟丽东. 脂肪因子 Chemerin 在炎症和代谢综合征中的双重效应[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(7):1094-1098.

Double effects of Chemerin on inflammation and metabolic syndrome

Li Xue-mei¹, Zhai Li-dong² (¹Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ²Department of Human Anatomy Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract

BACKGROUND: In recent years, a number of clinical and basic studies have shown that Chemerin is closely associated with the metabolic syndrome.

OBJECTIVE: Through the review of Chemerin's role and mechanism in inflammation and obesity, hypertension and lipid metabolism, to summarize the relationship of Chemerin with inflammatory and metabolic syndrome.

METHODS: Literatures about Chemerin were retrieved in PubMed database and Wanfang database by the first author from 1990 to 2014. Systematic collation, summary and analysis were performed.

RESULTS AND CONCLUSION: The Chemerin level is associated with body fat content, energy metabolism and inflammation. Chemerin plays an important role in the pathophysiology of obesity and metabolic syndrome. Due to the dual role of Chemerin in inflammation and in metabolism, it may become a key factor linking chronic inflammation, obesity and related diseases. Under different inflammatory states, Chemerin plays different roles, which may be related to different cleavage ways under different inflammatory environments, but Chemerin has no explicit effects in obesity and metabolic syndrome. Further research is needed for the clear relationship of serum levels of Chemerin with obesity and metabolic syndrome.

Subject headings: Adipokines; Inflammation; Metabolic Syndrome X; Obesity

Li XM, Zhai LD. Double effects of Chemerin on inflammation and metabolic syndrome. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(7):1094-1098.

李雪梅, 女, 1976 年生, 天津市人, 汉族, 2006 年河北医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢研究。

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.07.020
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344
(2015)07-01094-05

稿件接受: 2015-01-12

Li Xue-mei, Master, Attending physician, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Accepted: 2015-01-12

0 引言 Introduction

多项平行研究发现chemerin是一个新的脂肪因子,参与调解脂肪细胞分化、代谢以及肝脏和骨骼肌等组织的糖代谢,脂肪因子Chemerin是一个结构复杂的分泌性蛋白,具有明确的免疫功能。实验表明在体重增加的人群中chemerin明显增加,chemerin与代谢综合征的多个方面都有相关性。因此,由于chemerin在炎症和代谢中的双重作用,它可能成为连接慢性炎症和肥胖及其相关疾病如2型糖尿病和心血管疾病的一个关键因子。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者检索1990年至2014年PubMed数据库和万方数据库收录的与chemerin有关的文献。检索词为“chemerin, inflammation, obesity, metabolic syndrome, hypertension”;代谢综合征,炎症,肥胖,糖尿病”。

1.2 检索方法 纳入标准:①具有原创性的chemerin进展类文章。②分析chemerin在炎症、代谢综合征、肥胖、高血压、糖脂代谢中作用及机制的文章。排除标准:内容相关性差、重复或较陈旧的文献。质量评估:经筛选后,共纳入45篇文献进行综述。研究内容由2人独立提取并通过讨论解决分歧。记录侧重与chemerin在炎症和代谢综合征相关的信息。

2 结果 Results

2.1 Chemerin的发现 Chemerin基因也称他佐罗汀诱导基因2(tazarotene-induced gene 2, TIG2)或视黄酸受体反应元件2(retinoic acid receptor responder 2, RARRES2),由Nag-pal等^[1]于1997年培养银屑病患者的皮肤细胞时发现,他佐罗汀或维甲酸激活视黄酸受体后,Chemerin基因明显上调,曾被称为视黄酸受体应答基因2或者维甲酸受体反应元件2。2003年Wittamer等^[2]在寻找G蛋白偶联受体chemerinR23(CMKLR1)的配体时,发现在炎症体液里TIGZ编码的蛋白是其配体,为了便于与chemerinR23对应,命名为Chemerin。2007年Bozaoglu等^[3]用信号序列捕获技术首次鉴定出的Chemerin是一个新的脂肪因子,通过自分泌和旁分泌的方式分泌。

2.2 Chemerin的结构及生物活性 人类chemerin基因定位于E2DL3基因^[4]。Chemerin基因编码一个含163个氨基酸残基的蛋白质,属无活性前体分泌蛋白,即prochemerin,相对分子质量为18 000,这种前体蛋白的生物活性很低,需要在凝血、纤溶、炎症级联反应过程中在细胞外进一步经过纤溶酶、羧肽酶或丝氨酸蛋白酶对C末端进行裂解才能成为有活性的蛋白^[2, 5-6]。prochemerin经胞外蛋白酶水解羧基端的一段序列后转变为相对分子质量为16 000有活性的chemerin,出现在血清、血浆和体液中^[1, 7]。chemerin及其受体chemerinR基因在白色脂

肪组织高表达。目前认为,白色脂肪细胞是唯一同时高表达chemerin及chemerinR的细胞;白色脂肪细胞是chemerin-chemerinR自分泌/旁分泌信号的靶细胞^[8]。

目前认为,内源性活化的chemerin之所以具有如此广泛而多样的生理学效应可能与其胞外存在多种蛋白酶对prochemerin产生不同的酶解方式相关。Chemerin在羧基末端有多个蛋白酶切割位点。例如,来自于卵巢、血清和血液过滤的chemerin分别缺失6, 8和9个C末端氨基酸残基^[7, 9]。这个发现与研究观察到的多个酶都能将chemerin裂解成有活性的蛋白一致。在某些情况下需要多重裂解以激活chemerin。例如,最初由类胰蛋白酶裂解成含有158个氨基酸残基的chemerin活性非常低,然而它却可以作为羧肽酶N或B再次裂解的底物,形成具有完全生物活性的chemerin^[10]。而蛋白水解过程被认为也参与了chemerin的灭活。因此,chemerin的蛋白酶解加工可能是其调节机制的关键,这可能决定全身和局部的有活性chemerin的浓度。

2.3 与炎症的关系 Chemerin最初是以炎症因子被发现的,研究发现chemerin通过其受体CMKLR1促进未成熟的树突细胞和巨噬细胞趋化^[2]。目前发现CMKLR1在很多免疫细胞都有表达,包括未成熟的树突状细胞、髓样树突细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞^[2, 11-12],在先天性免疫和获得性免疫中都发挥着非常重要的作用。Chemerin血清浓度与炎症因子、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和C反应蛋白水平有关^[13]。在病理情况下,chemerin表达于银屑病患者^[1],一些先天免疫的效应细胞受其影响,包括树突细胞、单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞^[14]。Chemerin的表达被认为是早期损害的一个标志,chemerin募集并激活类浆细胞树突细胞^[15]。这意味着chemerin及其受体CMKLR1参与了不同免疫细胞向损伤部位的募集,并可能影响炎症发生、发展^[16]。Chemerin及其受体在很多炎症状态时升高,如ChemR23在吸烟诱导的炎症时在肺细胞系高表达^[17],慢性阻塞性肺病患者血浆chemerin水平升高^[18]。在对牙周炎患者的研究中发现牙周炎患者唾液中chemerin浓度升高,并且与牙周组织的破坏程度相关,唾液中chemerin浓度可能成为牙周疾病严重程度的预测因子^[19]。

虽然许多实验支持chemerin/CMKLR1的促炎作用,但其他一些研究显示这一信号途径也可能具有抗炎作用。例如,Luangsay等^[20]在脂多糖诱导的小鼠急性肺炎模型证实,chemerin处理后气道巨噬细胞动员增加,中性粒细胞的募集和活化减少,表明了chemerin/CMKLR1的抗炎和促炎的双重作用。在CMKLR1缺失小鼠并不能观测到这些chemerin诱导效应。另外,Cash等报道,在酵母多糖诱导的鼠腹膜炎模型中,chemerin处理后中性粒细胞和单核细胞募集明显减少,同时促炎因子表达减少^[21]。CMKLR1敲除鼠的缺失效应支持

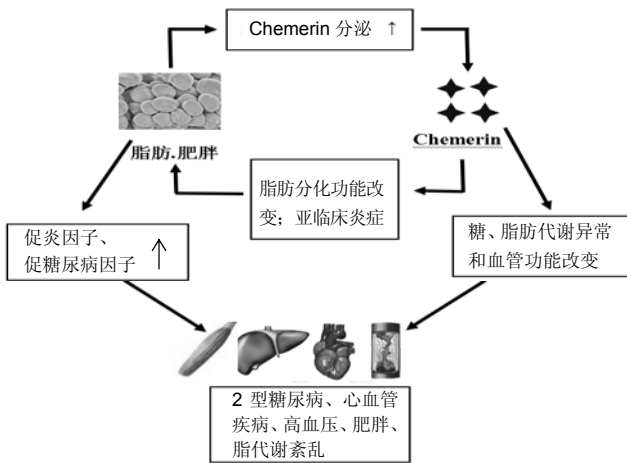


图 1 chemerin 与代谢综合征关系示意图

了 chemerin 的抗炎作用通过 CMKLR1 发挥作用的理论。Chemerin 在不同的炎症状态下作用不同, 可能与其在不同的炎症环境中裂解方式的不同有关。

2.4 与代谢综合征的关系 肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗与慢性低水平炎症之间存在着公认的联系^[22], chemerin 在炎症中的重要作用提示其可能与代谢综合征密切相关。大量临床数据也支持了 chemerin 与肥胖和代谢综合征之间的联系。例如, 一项对高加索人研究发现, 患有代谢综合征患者血清 chemerin 水平明显高于健康对照组, 且与血糖、三酰甘油、收缩压、舒张压成正相关^[23]。Sang Hui Chu 等的研究也认为 chemerin 在代谢综合征的发病中发挥重要作用(图 1)^[24]。

2.4.1 与肥胖的关系 一项单样本研究显示, 经过以减肥为目的的外科手术后, chemerin 明显降低, 并且与体质指数和脂肪含量相关^[24]。另外, 从肥胖女性分离培养的脂肪组织分泌的 chemerin 明显高于消瘦女性^[17]。最近的动物研究也得出相似结论, 肥胖和糖尿病鼠血清 chemerin 增高^[25]。这提示 chemerin 可能在肥胖的发生发展中发挥着非常重要的作用。

近年来, 肥胖与慢性低水平全身炎症的相关性已经明确, 慢性低度炎症是肥胖相关代谢及心血管疾病发生的关键因素。在对非糖尿病的肥胖患者的研究中发现血清 chemerin 水平与体质指数相关^[26]。病理状态下, chemerin 大量存在于人体不同的炎症性体液中, 通过 chemerin-CMKLR1 轴实现对局部炎症反应的调节^[27]。Sell 等^[28]研究发现, chemerin 血清浓度与炎症介质超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 呈正相关。促炎因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等能显著增加脂肪组织 Chemerin 及 CMKLR1 的表达和 chemerin 的分泌。肥胖患者的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、C-反应蛋白等炎症标记物的血清水平明显增加^[29], 脂肪组织是产生这些细胞因子的主要场所^[30]。另外, 肥胖者白色脂肪组织的巨噬细胞浸润明显增加^[31]。这些巨噬细胞产生的前炎症细胞因子通过干扰胰岛素信号通路增加

胰岛素抵抗^[30]。白色脂肪组织是 chemerin 的主要表达器官, 随着脂肪细胞的分化和肥胖程度的增加 chemerin 的分泌增加。目前尚无实验证实 chemerin/CMKLR1 信号途径与脂肪组织炎症之间的联系; 然而, 对 chemerin 免疫功能的一些研究资料提示了这一联系的可能。

Chemerin 的另一项重要生物学作用是调节脂肪分化、成熟和代谢, chemerin 的表达失衡可能会导致脂肪的生成和代谢的失衡, 从而影响肥胖的病理过程; Chemerin 增强脂肪组织胰岛素的敏感性^[32], 但却诱导外周组织的胰岛素抵抗^[28], 同时 chemerin 的促脂解作用会使游离脂肪酸的释放增加, 而加重胰岛素抵抗。Chemerin 的这些特性势必也会影响肥胖的发生发展。文献报道, 虽然 chemerin 基因的单核苷酸多态性与总体肥胖无关, 但在偏瘦的个体中与内脏脂肪含量有关^[33]。这些数据表明, chemerin 影响局部脂肪分布, 尤其是内脏脂肪, 内脏脂肪的增多与伴随肥胖出现的代谢紊乱密切相关。

2.4.2 与脂代谢及心血管的关系 Herová 等^[34]研究发现, 血浆 chemerin 水平与 C-反应蛋白、体质指数、和低密度脂蛋白相关, 炎症和肥胖是冠心病发病的危险因素, 进一步研究发现, 服用低剂量阿司匹林的冠心病患者血浆 chemerin 与对照组无明显差别, 而未服用低剂量阿司匹林的冠心病患者血浆 chemerin 水平明显升高, 这提示阿司匹林可能通过 chemerin 降低心血管疾病的发病风险。Malin 等^[35]的一项前瞻性临床试验研究显示, 30 名老年肥胖患者经 12 周运动训练后血浆 chemerin 水平降低, 并且可能与内脏脂肪、总体脂肪的减少及三酰甘油、胆固醇、葡萄糖刺激的胰岛素分泌降低有关, 提示 chemerin 可能是肥胖和代谢调节的重要环节。

虽然证据表明血液循环中 chemerin 水平与代谢综合征的多个方面都有联系, 但是局部浓度可能是决定心血管等疾病病理结果更重要的因素。例如在人类, 血清 chemerin 水平仅与冠状动脉斑块及非钙化斑块数目成弱相关^[36]。而且, 在矫正已经明确的心血管危险因素后, 这种相关性不再存在。然而, 另外一项研究显示, 在主动脉和冠状动脉粥样硬化时其周围的脂肪组织中 chemerin 表达升高^[37]。这表明局部分泌的 chemerin 以旁分泌的方式影响动脉粥样硬化的发生发展。因此, 虽然血清 chemerin 水平并不能预示动脉粥样硬化, 但是局部 chemerin 浓度可能影响斑块的发生发展。动脉粥样硬化是一个进展性炎症性疾病, 巨噬细胞在粥样斑块的聚集与疾病的进展明确相关。一个可能的解释是冠状动脉周围局部增加的 chemerin 促进了巨噬细胞的聚集, 影响粥样斑块内的炎症反应。这需要进一步的研究阐明 chemerin 在炎症、斑块始发和进展中的作用。

2.4.3 与血压的关系 Yang 等^[38]研究报道新诊断的 2 型糖尿病合并高血压的患者血浆 chemerin 水平升高。Gu 等^[39]对 237 例新诊断的原发性高血压患者进行病理

对照研究发现, 高血压患者血清 chemerin 水平明显升高, 相关分析发现 chemerin 水平升高是高血压发生的独立预测指标, 在校正性别、年龄及其他代谢危险因素后仍与高血压独立相关。Meric 等^[40]在对 60 例高血压患者和 30 例健康对照者研究发现, 与杓状高血压患者和正常血压者相比, 非杓状高血压患者血浆 chemerin 水平明显升高。因此, 许多研究都报道了 chemerin 水平与血压的相关性, 但其机制还有待进一步研究。Chemerin 也可能成为高血压治疗的新靶点。

2.4.4 与糖代谢关系 为了研究 chemerin 在糖尿病发生早期中的作用, Zhuang 等^[41]对 74 例糖耐量正常的 2 型糖尿病的一级亲属进行研究发现, 其血浆 chemerin 水平明显升高, 提示其可能与胰岛素抵抗的发生发展有关。雄性 OLETF 大鼠是理想的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病模型, 其不同阶段的病理生理变化与临床 2 型糖尿病患者病理表现极为相似, 有研究发现 OLETF 模型组网膜及皮下脂肪组织中 chemerin 和 CMKLR1 基因表达明显增加, 说明脂肪因子 chemerin 及其受体基因表达的变化可能是肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发病的机制之一^[42]。在 3T3-L1 细胞, Chemerin 以自分泌和旁分泌的方式释放, 通过与 ChemerinR 结合, 增强胰岛素样受体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的敏感性^[32]。也有学者在对 3T3 脂肪细胞的研究发现 chemerin 可下调胰岛素刺激的葡萄糖的吸收^[43]。这些研究得出不同的结论, 可能与其研究方法不同有关, 不同的浓度, 不同的处理过程和条件可能导致结论的相反, 作用时间短、剂量低可能刺激葡萄糖吸收, 而长时间高剂量的处理可能引起负反馈调节或者可能导致抵抗状态而产生降低葡萄糖摄取的网络。另外对人骨骼肌细胞研究显示, Chemerin 能使骨骼肌细胞葡萄糖摄取减少, 诱导骨骼肌细胞产生胰岛素抵抗^[44]。Takahashi 等^[45]研究认为鼠胰岛 β 细胞同时表达 chemerin 及 CMKLR1, chemerin 也可能通过调节 β 细胞功能影响糖代谢。多项研究已经证实 chemerin 参与了血糖内环境的调节, chemerin 通过何种机制改变血糖内环境的稳态还不十分清楚, 还需要进一步实验来证实其在糖代谢中的作用。

3 讨论 Discussion

目前代谢综合征发病人数在全球范围内迅速增加, 已经成为严重危害公共健康的重大疾病。积极探索其发病机制, 寻找有效治疗靶标具有重要意义。肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗与慢性低水平炎症之间存在着公认的联系, 炎症在代谢综合征的发病中处于核心地位, 而 chemerin 最初是以炎症因子被发现的, 随着研究的深入 chemerin 被鉴定为新的脂肪因子, 多数临床资料表明血清 chemerin 水平与体脂含量、能量代谢、炎症相关, 这说明这一脂肪因子在肥胖和代谢综合征病理生理过程

中扮演了重要角色, 为代谢综合征发病的研究提供了新思路。虽然相关研究提供了非常有意义的信息, 但是并没有明确 chemerin 在肥胖和代谢综合征中的功能, 也没有能够确定过多 chemerin 表达是否会增加肥胖症和代谢功能紊乱, 抑或 chemerin 水平升高是肥胖及其相关疾病发生发展的结果或代偿反应。因此, 需要进一步研究明确血清 chemerin 水平与肥胖和代谢综合征之间的关系。

作者贡献: 综述设计、资料收集、文章撰写均为第一作者。审稿为第二作者。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 本文没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 亚临床炎症-亚临床炎症是组织结构对损害性应激或者异常功能做出的介于炎症和正常之间的状态, 其生理功能是保存正常功能和稳态。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2(TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol.* 1997;109(1):91-95.
- [2] Wittamer V, Franssen JD, Vuleano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med.* 2003;198(7):977-985.
- [3] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007;148(10):4687-4694.
- [4] Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2476-2485.
- [5] Zabel BA, Ohshima T, Zuniga L, et al. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands. *Exp. Hematol.* 2006;34(8):1106-1114.
- [6] 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 Exp Med.* 2008;205(10):2207-2220.
- [7] Zabel BA, Aliens J, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem.* 2005; 280(41):34661-34666.
- [8] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282(38):28175-28188.
- [9] Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signaling upon binding the ligand chemerin (21-157). *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R228.
- [10] Du XY, Zabel BA, Myles T, et al. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B(activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. *J Biol Chem.* 2009;284(2):751-758.
- [11] Bondue B, Vosters O, de Nadar P, et al. ChemR23 Dampens Lung Inflammation and Enhances Anti-viral Immunity in a Mouse Model of Acute Viral Pneumonia. *PLoS Pathog.* 2011; 7(11):e1002358.

- [12] Bondue B, Wittamer V, Parmentier M, et al. Chemerin and its receptors in the leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22:(5-6): 331-338.
- [13] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(3):342-348
- [14] Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, et al. CD56 bright CD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol*. 2006;36(1):118-128.
- [15] Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, et al. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(2):323-327.
- [16] Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, et al. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ*. 2008;15(2):226-233.
- [17] Demoor T, Bracke KR, Dupond LL, et al. The role of ChemR23 in the induction and resolution of cigarette smoke-induced inflammation. *J Immunol*. 2011;186(9):5457-5467.
- [18] Boyuk B, Guzel EC, Atalay H, et al. Relationship between plasma chemerin levels and disease severity in COPD patients. *Clin Respir J*. 2014 May 27. doi:10.1111/crj.12164. [Epub ahead of print]
- [19] Ozcan E, Saygun NI, Serdar MA, et al. Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig*. 2014;28. [Epub ahead of print]
- [20] Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, et al. Mouse ChemR23 Is Expressed in Dendritic Cell Subsets and Macrophages, and Mediates an Anti-Inflammatory Activity of Chemerin in a Lung Disease Model. *J Immunol*. 2009;183(10):6489-6499.
- [21] Cash JL, Hart R, Russ A, et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med*. 2008;205(4):767-775.
- [22] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72: 219-246.
- [23] Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, et al. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population—a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008;152(2):217-221.
- [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 Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2892-2896.
- [25] Ernst MC, Issa M, Goralski KB, et al. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2010;151(5):1998-2007.
- [26] Sledzinski T, Korczynska J, Hallmann A, et al. The increase of serum chemerin concentration is mainly associated with the increase of body mass index in obese, non-diabetic subjects. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(6):428-434.
- [27] 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. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):339-344.
- [28] Sell H, Laurencikienė J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*. 2009;58(12): 2731-2740.
- [29] Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004;14(5):589-600.
- [30] Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(pt5):1078-1081.
- [31] Caspar-Bauguil S, Cousin B, Bour S, et al. Adipose tissue lymphocytes: types and roles. *J Physiol Biochem*. 2009;65(4): 423-436.
- [32] Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2008; 582(5): 573-578.
- [33] Müssig K, Staiger H, Machicao F, et al. RARRES2, encoding the novel adipokine chemerin, is a genetic determinant of disproportionate regional body fat distribution: a comparative magnetic resonance imaging study. *Metabolism*. 2009; 58(14): 519-524.
- [34] Herová M, Schmid M, Gemperle C, et al. Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation. *Atherosclerosis*. 2014;235(2): 256-262.
- [35] Malin SK, Navaneethan SD, Mulya A, et al. Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(6):608-615.
- [36] Graham KL, Zabel BA, Loghavi S, et al. Chemokine-like receptor-1 expression by central nervous system-infiltrating leukocytes and involvement in a model of autoimmune demyelinating disease. *Immunol*. 2009;183(10):6717-6723.
- [37] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *Atheroscler Thromb*. 2010;17(2):115-130.
- [38] Yang M, Yang G, Dong J, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. *J Investig Med*. 2010;58(7):883-886.
- [39] Gu P, Jiang W, Lu B, et al. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(5):326-332.
- [40] Meric M, Soyulu K, Avci B, et al. Evaluation of plasma chemerin levels in patients with non-dipper blood pressure patterns. *Med Sci Monit*. 2014;28:20:698-705.
- [41] Zhuang XH, Sun FD, Chen SH, et al. Circulating chemerin levels are increased in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Clin Lab*. 2014;60(6):983-988.
- [42] 李冰, 杨菊红, 王楠, 等. OLETF大鼠脂肪组织chemerin及其受体1的基因表达[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(5):413-415.
- [43] Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regul Pept*. 2009;154 (1-3):102-106.
- [44] 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 IDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes*. 2010; 59(11):2898-2903.
- [45] Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, et al. Chemerin regulates b-cell function in mice. *Sci Rep*. 2011;1:123.