

论著·临床研究

## 脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR 基因表达与肥胖及 2 型糖尿病的关系

王玲艳<sup>1</sup>, 于浩泳<sup>2</sup>, 魏 丽<sup>2</sup>

1. 上海市奉贤区中心医院内分泌代谢科, 上海 201400; 2. 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海 200233

**[摘要] 目的**·探讨中国汉族人群中 chemerin 及其受体 chemerinR 与肥胖及 2 型糖尿病的关系。**方法**·收集 24 名腹部择期手术患者作为研究对象, 按照体质指数 (BMI) 分为正常糖调节正常体重组 (NGR-NW)、正常糖调节超重/肥胖组 (NGR-OW/OB) 和 2 型糖尿病超重/肥胖组 (T2DM-OW/OB)。采用 RT-PCR 法测定腹部皮下脂肪组织和腹内网膜脂肪组织中 chemerin、chemerinR mRNA 水平。**结果**·NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组腹部皮下脂肪组织和腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 水平均显著高于 NGR-NW 组 ( $P<0.05$ )。相关分析显示, 网膜脂肪组织 chemerin mRNA 水平与 BMI、空腹胰岛素 (FINS)、三酰甘油和血清 chemerin 浓度呈正相关 ( $r$  分别为 0.577、0.561、0.472、0.623,  $P$  均  $<0.05$ ); 腹部皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 水平与 BMI、FINS、血清 chemerin 浓度呈正相关 ( $r$  分别为 0.692、0.513、0.497,  $P$  均  $<0.05$ )。**结论**·网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 的表达量均与 BMI、FINS、血清 chemerin 浓度呈正相关, 提示 chemerin 基因可能在肥胖及 2 型糖尿病的病理生理机制中发挥一定作用。

**[关键词]** chemerin 基因; chemerinR 基因; 肥胖; 2 型糖尿病

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.03.014 **[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

### Relationship of adipose chemerin and its receptor chemerinR gene expression to obesity and type 2 diabetes mellitus

WANG Ling-yan<sup>1</sup>, YU Hao-yong<sup>2</sup>, WEI Li<sup>2</sup>

1. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai 200233, China

**[Abstract] Objective**·To explore the relationship of adipose chemerin and its receptor chemerinR gene expression to obesity and type 2 diabetes mellitus. **Methods**·Twenty-four patients undergoing elective abdominal surgery were enrolled, and were divided into normal glucose regulation-normal weight group (NGR-NW), normal glucose regulation-overweight/obesity group (NGR-OW/OB), and type 2 diabetic overweight/obesity group (T2DM-OW/OB) according to the body mass index (BMI). The levels of chemerin and chemerinR mRNA were detected by reverse transcription PCR (RT-PCR). **Results**·Compare to the NGR-NW group, the chemerin mRNA levels of abdominal subcutaneous and omental fat were significantly increased in the NGR-OW/OB and T2DM-OW/OB group ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that the chemerin mRNA levels of abdominal omental fat were positively correlated with BMI, fasting insulin (FINS), triglyceride and serum chemerin ( $r=0.577, r=0.561, r=0.472, r=0.623, P<0.05$  for all). The chemerin mRNA levels of abdominal subcutaneous fat showed significant positive correlation with BMI, FINS and serum chemerin ( $r=0.692, r=0.513, r=0.497, P<0.05$  for all). **Conclusion**·The chemerin mRNA levels of abdominal subcutaneous and omental fat were positively correlated with BMI, FINS and serum chemerin, suggesting that the chemerin gene may play a crucial role in the pathophysiological mechanism of obesity and type 2 diabetes.

**[Key words]** chemerin gene; chemerinR gene; obesity; type 2 diabetes mellitus

肥胖是指体内脂肪过度积聚, 对健康产生有害结果的一种慢性营养障碍性疾病; 同时, 肥胖也被认为是一种全身性内分泌代谢疾病。肥胖依据脂肪堆积部位的不同分为外周型肥胖 (全身性肥胖) 和腹型肥胖 (中心型肥胖) 2 类。

与外周型肥胖相比, 腹内脂肪的积聚更会增加与肥胖密切相关疾病的风险, 如胰岛素抵抗、高血糖、高血压和血脂异常等, 而目前有一些研究则发现皮下脂肪的聚集与心血管疾病发病风险的下降相关<sup>[1-5]</sup>。造成不同部位脂肪组

织功能差异的原因, 除了脂肪组织的解剖位置、受体分布和酶活性等影响外<sup>[6]</sup>, 更为重要的是不同部位的脂肪组织分泌的脂肪因子具有差异性。

Chemerin 是新近发现的脂肪组织分泌的脂肪因子。国外多项研究<sup>[7-10]</sup>以及我们在中国汉族人群的研究<sup>[11]</sup>均发现肥胖者血清 chemerin 水平较正常人升高, 且与体质指数 (BMI)、三酰甘油 (TAG) 等密切相关。同时 Li 等<sup>[12]</sup>对血清 chemerin 浓度与肥胖或代谢综合征 (MS) 患者的各项临

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (30670989) (National Natural Science Foundation of China, 30670989)。

**[作者简介]** 王玲艳 (1985—), 女, 硕士生; 电子信箱: wangly0922@qq.com。

**[通信作者]** 魏 丽, 电子信箱: weili63@hotmail.com。

床指标之间的关联进行了一项 meta 分析, 结果显示肥胖或 MS 患者中血清 chemerin 可能与肥胖、脂质和糖尿病代谢失衡、胰岛素抵抗相关。Roman 等<sup>[13]</sup>研究发现 chemerin 是肥胖与 2 型糖尿病 (T2DM) 之间的一种潜在的内分泌联系。此外, 一项研究表明 T2DM 患者中血清 chemerin 水平与腹部内脏脂肪面积, 血清 TAG、hsCRP 和纤维蛋白原水平, 以及 CCr 水平相关。因此, chemerin 作为腹型肥胖的一个生物标志物, 可能在 T2DM 患者的炎症、降低肾脏功能以及增加心血管风险中发挥作用<sup>[14]</sup>。

目前, 国内外关于 chemerin 基因及其受体 chemerinR 基因与肥胖及 2 型糖尿病相关性的研究尚未见报道。本研究通过测定中国汉族新诊断的 T2DM 患者、肥胖及正常人群中 chemerin 及其受体 chemerinR 在不同脂肪组织中的表达水平, 分析其与血清 chemerin 水平、体脂参数、胰岛素抵抗和糖脂代谢之间的关系, 明确其在肥胖及 T2DM 发病机制中的病理生理意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象与分组

收集 24 例腹部择期手术患者作为研究对象 (15 例男性, 9 例女性, 年龄 20 ~ 65 岁)。按 WHO (1999 年) 糖尿病诊断标准和 WHO (1998 年) 肥胖诊断标准分组: 正常糖调节正常体质量组 (NGR-NW) 10 例, 正常糖调节超重/肥胖组 (NGT-OW/OB) 8 例, T2DM 超重/肥胖组 (T2DM-OW/OB) 6 例。T2DM 患者排除酮症酸中毒、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及糖尿病大血管病变等糖尿病严重并发症。正常糖调节者均行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 检查以排除糖尿病史。除外育龄女性服用避孕药者, 肝、肾功能异常者, 皮质醇增多症者。受试者均为因胆结石、胃溃疡、疝气、肾结石、肝血管瘤等良性疾病住院手术的患者, 排除恶性肿瘤、急性炎症和创伤等应激情况, 均未服用对脂肪代谢有影响的药物。本研究获得上海交通大学附属第六人民医院医学伦理委员会的批准, 所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料的收集** 受试者在相同条件下测量身高、体质量、腰围 (W)、臀围, 计算 BMI 和腰臀比 (WHR)。手术当日过夜空腹 10 h 抽取静脉血, 测定血清 chemerin (ELISA 法, 美国 Phoenix 公司), 抗体为抗人 chemerin 单克隆抗血清, 可测浓度范围为 0.031 ~ 2 ng/mL, 批内变异系数 (CV) < 5.0%, 批间 CV < 5.0%。采用葡萄糖氧化

酶法检测空腹血糖 (FPG) 及餐后 2 h 血糖 (2hPG) 浓度; 采用酶法检测血清总胆固醇 (TC)、TAG、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); 高压液相色谱法检测糖化血红蛋白 A1c (HbA1c); 放射免疫法检测空腹 C 肽 (FCP) 和空腹胰岛素 (FINS) 水平。以稳态模型评价胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR = FPG × FINS / 22.5)。

**1.2.2 脂肪标本留取和 RNA 的提取** 在手术开始后 30 min 内取腹部皮下和大网膜脂肪组织各约 2 g, 去除肉眼可见的血管, 用无菌生理盐水冲洗并分装于无菌、无 RNA 酶的 EP 管中, 迅速液氮冷冻, 24 h 后移至 -80 °C 冰箱。应用 TRIzol (Invitrogen 公司) 抽提脂肪组织中总的 RNA, 根据分光光度测定的  $D(260\text{ nm})$  和  $D(280\text{ nm})$  值, 计算 RNA 含量和纯度。

**1.2.3 脂肪组织中 chemerin、chemerinR 基因 mRNA 表达量的测定** 应用 RT-PCR 法进行测定。RT-PCR 反应: 取 1 μg 总 RNA, 反转录反应合成 cDNA (MMLV Reverse Transcriptase 1<sup>st</sup>-Strand cDNA Synthesis Kit, 美国 Epicentre Biotechnologies 公司)。取 2 μL cDNA 进行 20 μL PCR。引物和 PCR 试剂均由上海赛百盛生物公司提供。人 chemerin 基因扩增产物为 361 bp; 人 chemerinR 基因扩增产物为 543 bp; 对应的 β-actin 基因扩增产物为 240 bp。

聚丙烯酰胺凝胶电泳: 取 20 μL PCR 扩增产物以 12% 聚丙烯酰胺进行电泳, 溴化乙啶染色并拍片。各反应体系以 β-actin mRNA 为内参照, 测定 chemerin、chemerinR mRNA 的 RT-PCR 产物与 β-actin mRNA 的灰度比值, 作为待测 mRNA 表达值。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。应用 Kolmogorov-Smirnov 检验各组间变量是否符合正态分布, 非正态分布资料 (如 HOMA-IR 等) 转换为正态资料后进行分析。组间比较用 *t* 检验和协方差分析。相关分析采用 Spearman 相关分析、偏相关分析, 多因素分析采用多元逐步回归分析。

## 2 结果

### 2.1 各组间临床资料比较

如表 1 所示, NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组的体脂参数 (BMI、W)、FINS 均高于 NGR-NW 组 ( $P < 0.05$ ); T2DM-OW/OB 组的 2hPG 高于 NGR-NW 组和 NGR-OW/OB 组 ( $P < 0.05$ ); T2DM-OW/OB 组的 HbA1c 高于 NGR-NW 组 ( $P < 0.05$ )。



### 2.2 各组间血清 chemerin 水平比较

各组间血清 chemerin 水平比较, NGR-OW/OB 组、T2DM-OW/OB 组、NGR-NW 组的血清 chemerin 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 各组临床和实验室资料比较

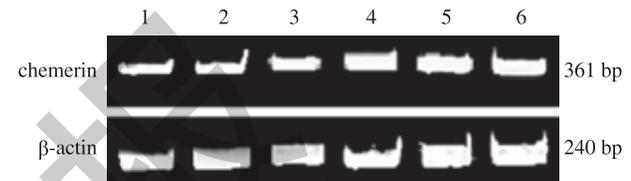
Tab 1 Comparison of clinical and laboratory characteristics in each group

指标	NGR-NW 组 (n=10)	NGR-OW/OB 组 (n=8)	T2DM-OW/OB 组 (n=6)
年龄 / 岁	54.10±6.66	53.00±13.98	58.33±12.50
BMI/ (kg/cm <sup>2</sup> )	22.92±1.27	28.28±2.34 <sup>⊙</sup>	25.77±2.86 <sup>⊙</sup>
W/cm	78.50±4.14	92.50±9.17 <sup>⊙</sup>	89.00±6.25 <sup>⊙</sup>
WHR	0.88±0.04	0.94±0.07	0.91±0.03
FPG/ (mmol/L)	5.47±0.99	5.59±0.63	5.92±1.30
2hPG/ (mmol/L)	5.39±0.39	6.28±0.52	13.44±0.49 <sup>⊙⊙</sup>
HbA1c/%	5.44±0.56	5.69±0.51	6.33±0.20 <sup>⊙</sup>
TC/ (mmol/L)	4.35±0.84	4.63±0.67	4.43±1.01
TAG/ (mmol/L)	1.54±0.74	2.73±0.97 <sup>⊙</sup>	1.12±0.11 <sup>⊙</sup>
HDL-C/ (mmol/L)	1.23±0.41	1.10±0.19	1.23±0.13
LDL-C/ (mmol/L)	2.68±0.44	2.96±0.47	2.87±0.61
FINS/ (mU/L)	9.42±3.17	15.65±6.32 <sup>⊙</sup>	12.72±7.67 <sup>⊙</sup>
HOMA-IR	2.32±1.12	3.98±2.11 <sup>⊙</sup>	3.49±2.31
chemerin/ (ng/mL)	85.12±21.27	118.70±37.89	115.20±28.94

注: <sup>⊙</sup> $P=0.000$ , <sup>⊙</sup> $P=0.000$ , <sup>⊙</sup> $P=0.013$ , <sup>⊙</sup> $P=0.015$ , <sup>⊙</sup> $P=0.047$ , <sup>⊙</sup> $P=0.024$ , <sup>⊙</sup> $P=0.011$ , <sup>⊙</sup> $P=0.000$ , <sup>⊙</sup> $P=0.031$ , <sup>⊙</sup> $P=0.002$ , 与 NGR-NW 组比较; <sup>⊙</sup> $P=0.000$ , <sup>⊙</sup> $P=0.025$ , 与 NGR-OW/OB 组比较。

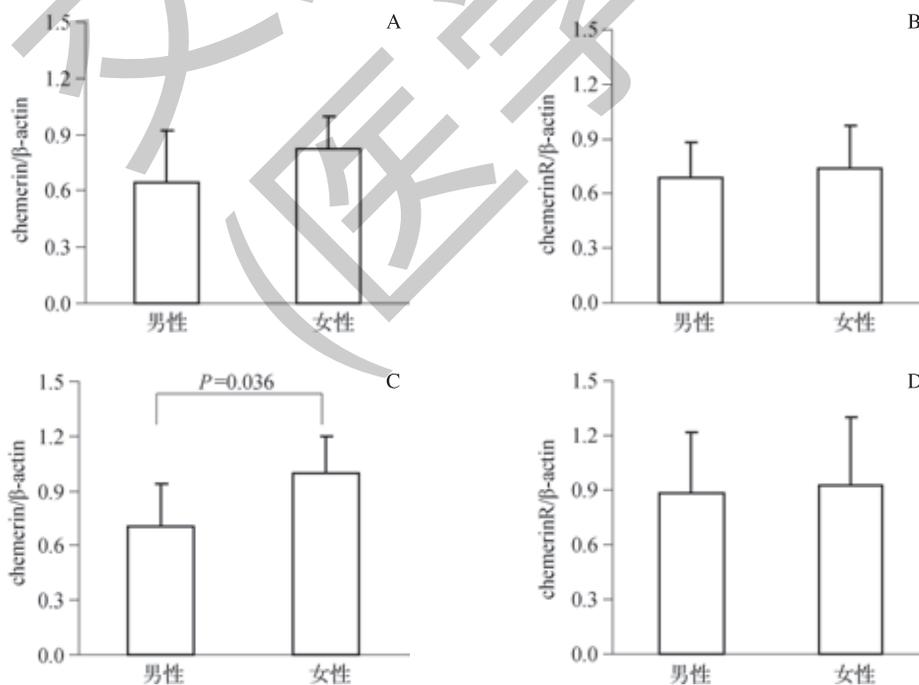
### 2.3 脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较

2.3.1 总体比较 图 1 为 NGR-NW 组腹部皮下脂肪和腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 的 RT-PCR 产物进行聚丙烯酰胺凝胶电泳的结果。NGR-NW 组中腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 水平明显高于腹部皮下脂肪 ( $0.589±0.101$  vs  $0.466±0.072$ ,  $P=0.006$ ); 而 chemerinR mRNA 水平在皮下和网膜脂肪组织间比较, 差异无统计学意义 ( $0.802±0.183$  vs  $0.608±0.169$ ,  $P=0.241$ )。



注: 1~3. NGR-NW 组腹部皮下脂肪组织; 4~6. NGR-NW 组腹内网膜脂肪组织。  
图 1 NGR-NW 组腹部皮下脂肪和腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 表达  
Fig 1 Expression of chemerin mRNA levels in abdominal subcutaneous fat and abdominal omental fat in NGR-NW group

2.3.2 不同性别间比较 皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 水平、chemerinR mRNA 水平及腹内网膜脂肪组织中 chemerinR mRNA 水平在男女之间无明显差异 (均  $P>0.05$ )。腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 水平在女性中显著高于男性 ( $1.000±0.201$  vs  $0.708±0.231$ ,  $P=0.036$ )。详见图 2。



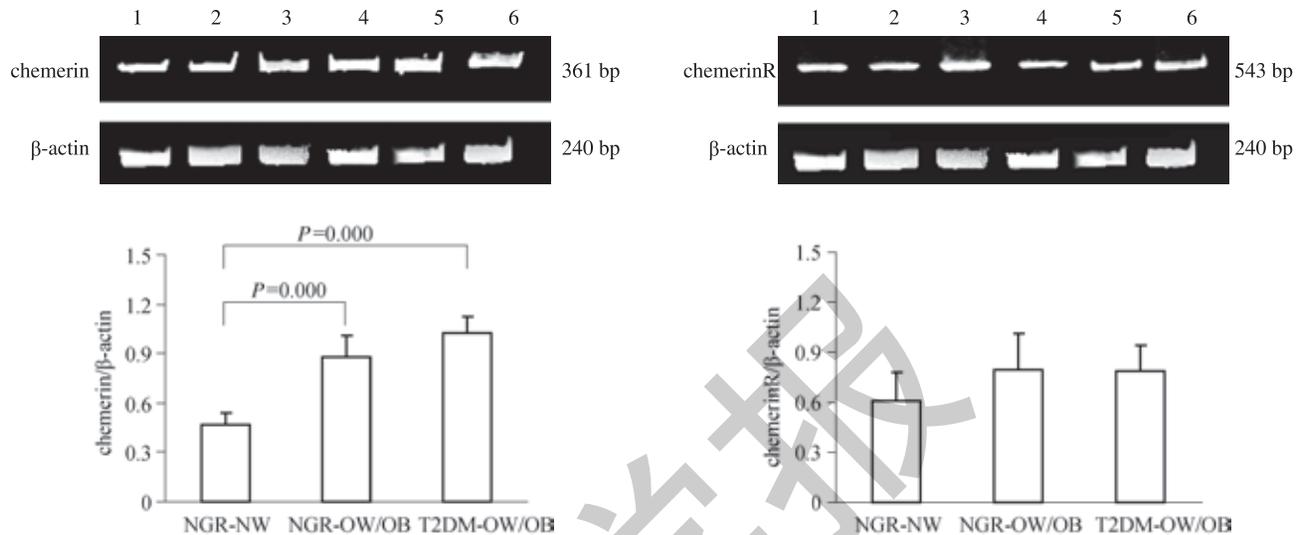
注: A. 腹部皮下脂肪组织 chemerin mRNA; B. 腹部皮下脂肪组织 chemerinR mRNA; C. 腹内网膜脂肪组织 chemerin mRNA; D. 腹内网膜脂肪组织 chemerinR mRNA。

图 2 不同性别间腹部皮下脂肪组织和腹内网膜脂肪组织中 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较

Fig 2 Comparison of chemerin and chemerinR mRNA levels between abdominal subcutaneous fat and abdominal omental fat in different genders

**2.3.3 各组间腹部皮下脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较** NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组腹部皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 水平显著高

于 NGR-NW 组 (均  $P=0.000$ )。NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组腹部皮下脂肪组织中 chemerinR mRNA 水平与 NGR-NW 组之间比较, 差异无统计学意义。详见图 3。



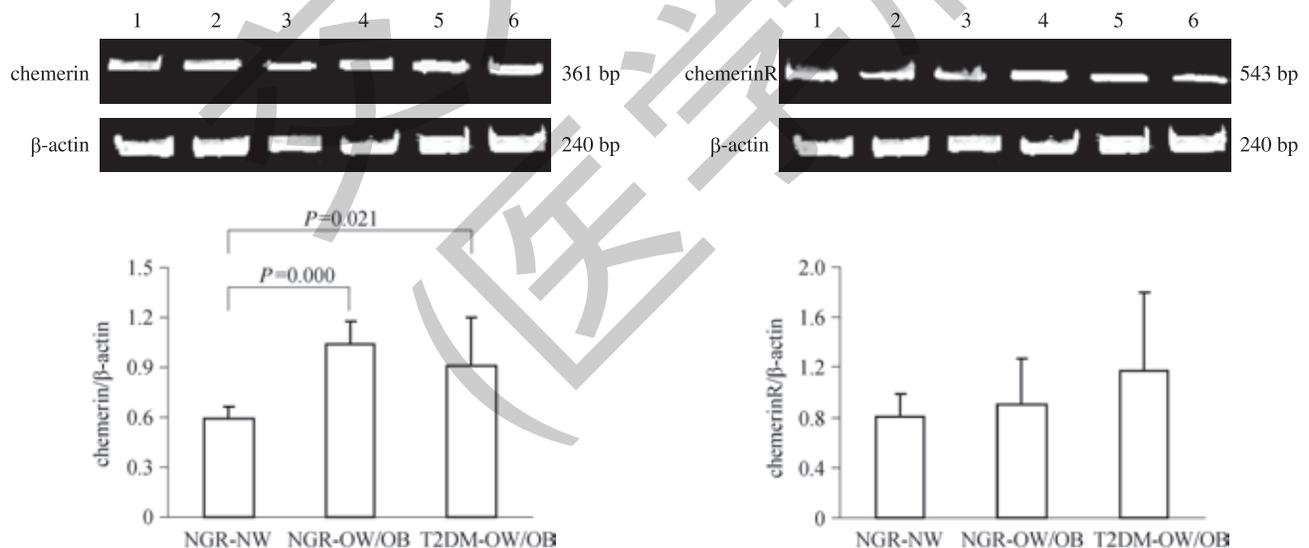
注: 1, 2. NGR-NW 组; 3, 4. NGR-OW/OB 组; 5, 6. T2DM-OW/OB 组。

图 3 各组间腹部皮下脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较

Fig 3 Comparison of chemerin and chemerinR mRNA levels in abdominal subcutaneous fat among three groups

**2.3.4 各组间腹内网膜脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较** NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 水平显著高于

NGR-NW 组 ( $P=0.000$ ,  $P=0.021$ )。NGR-OW/OB 组和 T2DM-OW/OB 组腹部皮下脂肪组织中 chemerinR mRNA 水平与 NGR-NW 组之间比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。详见图 4。



注: 1, 2. NGR-NW 组; 3, 4. NGR-OW/OB 组; 5, 6. T2DM-OW/OB 组。

图 4 各组间腹内网膜脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平的比较

Fig 4 Comparison of chemerin and chemerinR mRNA levels in abdominal omental fat among three groups

## 2.4 脂肪组织 chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平与血清 chemerin、体脂参数、糖脂代谢指标和胰岛素抵抗参数的相关性分析

简单因素相关分析结果显示, 网膜脂肪组织中 chemerin

mRNA 水平与年龄、WHR、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TC、HDL-C、LDL-C 均无相关性; 但与性别、BMI、FINS、TAG 和血清 chemerin 呈正相关 ( $r$  值分别为 0.547、0.680、0.589、0.560、0.516, 均  $P<0.05$ )。校正性别后, 网膜脂肪组织 chemerin

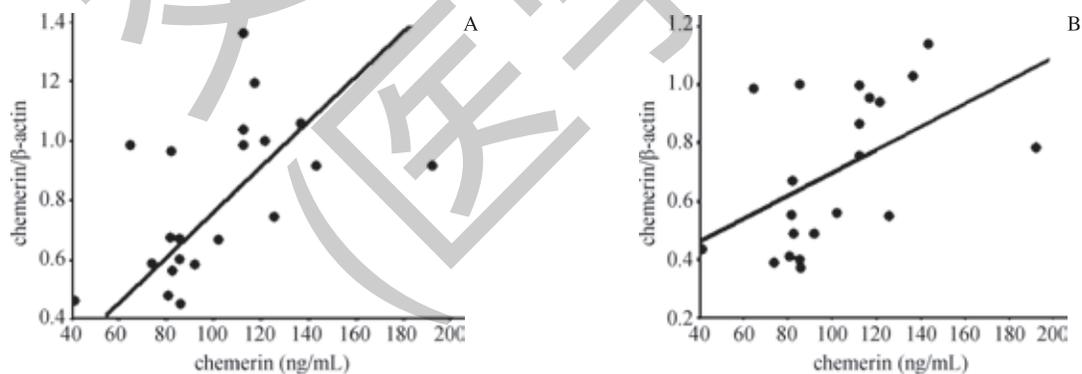
mRNA 水平仍与 BMI、FINS、TAG 和血清 chemerin 呈正相关 ( $r$  值分别为 0.577、0.561、0.472、0.623, 均  $P < 0.05$ )。网膜脂肪组织中 chemerinR mRNA 水平与 LDL-C 呈正相关 ( $r = 0.448, P < 0.05$ ), 而与其他因素无相关关系 (表 2)。

表 2 Chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平与体脂参数、糖脂代谢指标、胰岛素抵抗参数、血清 chemerin 水平的相关性分析

Tab 2 Correlation analysis between chemerin and chemerinR mRNA levels and body fat, glucose and lipid metabolism, insulin resistance parameters and serum levels of chemerin

变量	网膜脂肪组织				皮下脂肪组织			
	chemerin mRNA		chemerinR mRNA		chemerinR mRNA		chemerin mRNA	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
年龄	-0.219	0.341	0.187	0.418	0.106	0.646	-0.278	0.222
性别	0.547	0.010	0.057	0.805	0.344	0.127	0.126	0.587
BMI	0.680	0.001	0.306	0.177	0.692	0.001	0.338	0.133
WHR	0.350	0.120	-0.090	0.699	0.275	0.228	0.312	0.169
FPG	0.040	0.864	-0.074	0.749	0.192	0.404	0.015	0.947
FINS	0.589	0.005	-0.058	0.803	0.513	0.017	0.074	0.750
HbA <sub>1c</sub>	0.198	0.391	0.294	0.196	0.357	0.112	-0.150	0.515
TAG	0.560	0.008	-0.088	0.705	0.343	0.129	0.221	0.336
TC	0.070	0.762	0.381	0.088	0.179	0.437	0.241	0.292
HDL-C	-0.353	0.117	0.121	0.601	-0.257	0.261	-0.102	0.659
LDL-C	0.230	0.315	0.448	0.042	0.355	0.114	0.254	0.267
chemerin	0.516	0.017	0.086	0.711	0.497	0.022	0.338	0.134

腹部皮下脂肪组织中简单相关分析显示, chemerin mRNA 水平与性别、年龄、WHR、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TAG、TC、HDL-C、LDL-C 均无相关性; 但与 BMI、FINS、血清 chemerin 呈正相关 ( $r$  值分别为 0.692、0.513、0.497, 均  $P < 0.05$ )。ChemerinR mRNA 水平则未见明显相关因素。图 5 示腹内网膜脂肪组织、腹部皮下脂肪组织 chemerin mRNA 与血清 chemerin 水平之间的相关关系。



注: A. 腹内网膜脂肪组织; B. 腹部皮下脂肪组织。

图 5 Chemerin mRNA 与血清 chemerin 水平之间的相关关系

Fig 5 Relationship between chemerin mRNA and serum chemerin level

### 3 讨论

#### 3.1 皮下脂肪组织和网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 表达量的差异

目前, 已知大部分脂肪因子的表达均存在组织差异

性, 以在腹内脂肪组织呈优势表达和分泌的脂肪因子居多<sup>[15-22]</sup>, 而瘦素主要由皮下脂肪表达和分泌<sup>[23]</sup>。2007 年, 通过一个信号序列捕获方法 (signal sequence trap, SST) 在 Psammomys obesus (一种 T2DM 和肥胖的模型动物) 中首次证实细胞趋化因子 chemerin 是一种脂肪因

子<sup>[15]</sup>, 同时发现正常的 *Psammomys obesus* 腹内脂肪组织的 chemerin 基因和 *CMKLR1* 基因表达显著高于皮下脂肪组织。我们的研究发现中国汉族正常糖调节正常体质量人群中腹内网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 水平明显高于腹部皮下脂肪组织, 与上述研究结果一致。腹部皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 的表达量为网膜脂肪组织的 4/5 左右, 女性的网膜脂肪组织中 chemerin mRNA 的表达量显著高于男性, 而皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 的表达量无性别差异。ChemerinR mRNA 水平在腹内网膜脂肪组织和腹部皮下脂肪组织中的表达则均无明显差异。Chemerin 的组织表达差异性和腹内网膜脂肪组织性别表达差异性, 直接决定了汉族正常人群中网膜脂肪组织在调节 chemerin 的表达和 chemerin 血清浓度以及性别差异时起到主导作用, 而腹部皮下脂肪组织中 chemerin mRNA 的表达量为网膜脂肪组织的 4/5 左右, 腹部皮下脂肪组织的作用也不容忽视, 因此本研究同时围绕网膜脂肪组织和皮下脂肪组织展开。

### 3.2 网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达量和血清 chemerin 水平的关系

本研究结果显示网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达量均与血清 chemerin 水平呈正相关。网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerinR mRNA 的表达量与血清 chemerin 水平则无相关关系。同时发现肥胖者网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达均明显升高, 推测肥胖者血清 chemerin 水平显著升高, 主要与由于肥胖者脂肪组织中 chemerin mRNA 的表达同步升高有关, 从而调节其转录后水平。Chemerin mRNA 是否存在其他的机制通过直接或间接调节 chemerin 在体内利用、降解速度从而改变其外周血清中的浓度尚不知晓, 仍有待于进一步的研究。

### 3.3 网膜脂肪组织 chemerin mRNA 的表达存在性别差异

本研究发现女性网膜脂肪组织 chemerin mRNA 的表达显著高于男性, 女性血清 chemerin 水平也显著高于男性。在调整年龄、BMI、TAG、FCP 等因素后, 差异仍然具有统计学意义, 血清 chemerin 水平与肥胖、体脂分布密切相关。女性的体脂分布、激素水平与男性显著不同, 女性网膜脂肪组织 chemerin mRNA 的差异性表达, 除了直接通过 chemerin 基因转录、转录后水平 (如翻译和分泌) 的调节引起血清中 chemerin 蛋白水平的差异外, 体脂分布及性激素水平可能也与 chemerin mRNA 的表达密切相关。有研究提示 chemerin 基因有多种单核苷酸多态性位点

(SNPs), 位点 rs17173608 等位基因多态性决定了正常体质量人群局部脂肪的分布不同<sup>[24]</sup>。男女之间携带该位点的分布是否存在差异以及性激素是否参与 chemerin 的表达调控, 目前尚无相关研究。Chemerin 的表达与性别之间的关系, 尚需进一步研究证实。

### 3.4 网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达与肥胖的关系

肥胖的 T2DM 模型 *Psammomys obesus* 中肠系膜脂肪组织 chemerin 的表达显著高于正常体质量正常糖耐量的 *Psammomys obesus*<sup>[15]</sup>。高脂饮食喂养的肥胖小鼠皮下、肾包膜周围、肠系膜、附睾 4 个不同部位的脂肪组织中 chemerin 和 chemerinR mRNA 的表达均高于正常饮食组小鼠<sup>[25]</sup>。本研究发现在超重肥胖者 (包括正常糖调节和 T2DM 组) 的网膜脂肪组织、皮下脂肪组织, chemerin mRNA 的表达均显著增高, 与上述国外的研究结果一致。网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 水平与 BMI 呈正相关, 在校正性别及其他因素后仍然存在相关性。网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 水平与血清 chemerin 水平呈正相关, 校正 BMI 等因素后相关性仍存在。本研究发现血清 chemerin 水平与肥胖密切相关, 随后证实超重肥胖者血清 chemerin 水平的升高与脂肪组织 chemerin mRNA 的表达升高及其相关的转录、翻译、分泌密切相关。超重肥胖组中网膜脂肪组织与皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 水平则未见差异, 提示肥胖时血清 chemerin 水平的升高是网膜脂肪组织和皮下脂肪组织协同介导的过程, 具体调节的机制目前还不是很明确。

### 3.5 网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达与胰岛素抵抗、T2DM 之间的关系

超重肥胖组 chemerin mRNA 表达升高, 但在超重肥胖组内伴有 T2DM 者与正常糖调节者之间网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 的表达则均未见差异。而 Takahashia 等<sup>[26]</sup>发现在缺乏瘦素 (leptin) 受体的肥胖糖尿病模型 db/db 小鼠附睾脂肪组织中, chemerin 的表达显著地下降。由于本研究的例数较少, 研究对象中无 T2DM 正常体质量组, T2DM 是否存在与肥胖改变 chemerin 表达的相反作用, 目前我们的研究不能证明, 需进一步加大样本量, 同时增加 T2DM 正常体质量组。3 组中网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的 chemerin mRNA 的表达量均与 FINS、血清 chemerin 浓度呈正相关。我们推测 FINS 可能参与 chemerin mRNA 的调控及转录后水平的调节, mRNA



可能参与 T2DM 发生前胰岛素抵抗的过程。相关研究国内外未见报道, 需进一步研究证实。

总之, 我们的研究发现网膜脂肪组织及皮下脂肪组织 chemerin mRNA 的表达量均与血清 chemerin 水平

呈正相关, chemerin 的基因表达与肥胖及 T2DM 的发生具有相关性。进一步研究应扩大样本量, 进行体外细胞功能解析, 阐明 chemerin 基因与肥胖及 T2DM 调控的关系。

### 参·考·文·献

- [1] Liu PJ, Ma F, Lou HP, et al. Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults aged 20-50[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(4): 235-243.
- [2] Ciresi A, Radellini S, Guarnotta V, et al. The visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and IGF-I levels in adults with growth hormone deficiency[J]. *Endocrine*, 2016: 1-10.
- [3] Lekva T, Bollerslev J, Godang K, et al.  $\beta$ -cell dysfunction in women with previous gestational diabetes is associated with visceral adipose tissue distribution[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(1): 63-70.
- [4] Keswell D, Tootla M, Goedecke JH. Associations between body fat distribution, insulin resistance and dyslipidaemia in black and white South African women[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27(3): 177-183.
- [5] Van Pelt RE, Jankowski CM, Gozansky WS, et al. Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4573-4578.
- [6] Fried SK, Ross RR. Biology of visceral adipose tissue[M]//Bray GA, Bouchard C. *Handbook of obesity. Etiology and pathophysiology*. 2nd. New York: Marcel Dekker, 2004: 589-614.
- [7] Fatima SS, Bozaoglu K, Rehman R, et al. Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57113.
- [8] Kim SH, Lee SH, Ahn KY, et al. Effect of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 825-833.
- [9] Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): E514-517.
- [10] 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]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(6): 428-434.
- [11] 王玲艳, 魏丽, 于浩泳, 等. 脂肪因子 chemerin 与肥胖及 2 型糖尿病的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(4): 235-238.
- [12] Li Y, Shi B, Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113915.
- [13] Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2012, 42(2): 243-251.
- [14] Han J, Kim SH, Suh YJ, et al. Serum chemerin levels are associated with abdominal visceral fat in type 2 diabetes[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(6): 924-931.
- [15] 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.
- [16] Shin HY, Lee DC, Chu SH, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation[J]. *J Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1): 47-50.
- [17] Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5662-5667.
- [18] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [19] Stepan CM, Mitchell A. Resistin and obesity-associated insulin resistance[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(1): 18-23.
- [20] Hainault I, Nebout G, Turban S, et al. Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(1): E59-66.
- [21] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): E1253-1261.
- [22] Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects[J]. *Diabetes*, 1998, 47(1): 98-103.
- [23] Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue[J]. *Diabetes*, 1995, 44(7): 855-858.
- [24] 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[J]. *Metabolism*, 2009, 58(4): 519-524.
- [25] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin: a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 1013-1018.
- [26] Takahashia M, Takahashia Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. *FEBS Lett*. 2008, 582(5): 573-578.

[ 收稿日期 ] 2016-10-20

[ 本文编辑 ] 吴 洋