

脂肪因子 Chemerin 与多囊卵巢综合征的 研究进展综述

孙立峰 杨雅莉 黄 晨 薛 丽 张 键

(中国科学院深圳先进技术研究院 生殖健康研究室 深圳 518055)

摘 要 多囊卵巢综合征(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS)是一种生殖和代谢功能紊乱疾病,发病率高、症状多样,对患者健康和生活造成多方面影响。临床上为了降低漏诊、误诊的发生率,先后提出了 3 个诊断标准:NIH(National Institutes of Health)标准、Rotterdam(European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine)标准和 AES(Androgen Excess Society)标准。在 PCOS 相关研究中,发现脂肪因子与 PCOS 具有相关性。脂肪因子由脂肪组织分泌,作为一类具有生物活性的物质,其功能涉及炎症反应、免疫活动、能量储备、脂肪细胞分化等多方面。其中,Chemerin 作为一种新近发现并在 PCOS 患者体内异常表达的脂肪因子,在 PCOS 中的角色仍有待探索。综合现有信息可见,Chemerin 在 PCOS 发生发展中具有作用,并可能成为 PCOS 新的治疗靶点。

关键词 PCOS; 雄激素; 胰岛素; 脂肪因子; Chemerin

中图分类号 R 71 文献标志码 A

Review on Progress in Chemerin, an Adipokine, and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)

SUN Lifeng YANG Yali HUANG Chen XUE Li ZHANG Jian

(Research Laboratory for Reproductive Health, Shenzhen Institutes of Advanced Technology,
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Polycystic ovarian syndrome is a disease with dysgenesis and metabolic disorders, which has the characteristics including the polycystic ovary and hyperandrogenism. In order to guide the diagnose the syndrome, three visions of diagnostic criteria were presented and implemented all over the world, the National Institutes of Health 1990 criteria, the Rotterdam 2003 criteria, and the Androgen Excess Society 2006 criteria. Many adipokines have effects on PCOS, which have the following biological fuctions, such as inflammatory

收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-10-13

基金项目: 国家科技部 973 计划(2013CB945500); 国家自然科学基金面上项目(31671562.00); 深圳市基础研究学科布局(JCYJ20160331190714896)

作者简介: 孙立峰, 博士研究生, 研究方向为生殖系统功能和疾病、多囊卵巢综合征诊疗; 杨雅莉, 硕士, 研究方向为生殖系统功能和疾病、多囊卵巢综合征; 黄晨, 博士研究生, 研究方向为生殖系统功能和疾病、妊娠期生理和疾病; 薛丽, 硕士, 研究方向为天然多肽药物、糖尿病; 张键(通讯作者), 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为天然内源性多肽的开发及其在代谢疾病和生殖疾病中的研究,

E-mail: jian.zhang@siat.ac.cn。

response, immunoreaction, energy storage, and so on. Chemerin, a new adipokine, was found with higher concentration in PCOS patients, comparing the healthy, the role of which in the pathogenesis of PCOS was not clear. This review indicated the role of Chemerin in the pathological development which maintain the potential therapeutic target in PCOS.

Keywords PCOS; androgen; insulin; adipokine; Chemerin

1 引 言

多囊卵巢综合征 (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) 是育龄女性高发的一种生殖障碍和代谢紊乱疾病。因症状多样、病因不清, 是医学和生物学领域持续关注的对象。研究发现, PCOS 患者中多种脂肪因子血清浓度异常, 且由于脂肪因子在能量代谢、免疫反应等方面的普遍作用, 故对 PCOS 中脂肪因子的作用研究成为了焦点。除 Chemerin 外的其他脂肪因子在 PCOS 相关研究中均已涉及, 但未发现这些因子对 PCOS 的发展或改善起决定性作用, 因而新发现的脂肪因子 Chemerin 与 PCOS 的关系便成为了当前的一大课题。在脂肪因子 Chemerin 和 PCOS 的相关研究中, 工作思路着眼于对生命现象的不断探索、不断认识, 并利用规律创造性地引导生命活动过程向着有利于人类的方向发展。因此, 首先要确定 Chemerin 与 PCOS 的相关性, 探索 PCOS 与 Chemerin 的关联机制, 而后通过不同途径调节 Chemerin 的活性以改善 PCOS 症状, 为 PCOS 的预防和治疗提供新的思路和干预靶点。

本文通过总结国内外的相关研究以及本文作者所在团队的工作, 对 PCOS 与 Chemerin 研究进展加以综述, 期望起到抛砖引玉的作用。

2 PCOS 的研究进展

2.1 PCOS 的危害

多囊卵巢综合征, 又称硬化性囊性卵巢综合

征, 或 Rokitansky 瘤, 是生育年龄妇女常见的一种复杂的内分泌及代谢异常所致的疾病, 以慢性无排卵 (排卵功能紊乱或丧失) 和高雄激素血症 (妇女体内雄激素产生过剩) 为特征, 以月经周期不规律、不孕、多毛、痤疮、早秃为临床表现, 是最常见的女性内分泌疾病。

多囊卵巢综合征最初由 Irving F. Stein, Sr. 和 Michael L. Leventhal 于 1935 年发现, 当时命名为 Stein-Leventhal 综合征 (S-L 综合征)。随着研究的深入, PCOS 的概念也逐渐被明确。

PCOS 是一种生殖障碍和代谢紊乱综合征。其中, 生殖障碍常表现为少经/无经、排卵稀缺/无排卵等^[1]; 代谢紊乱常见症状, 如雄激素合成增多、胰岛素抵抗、肥胖等^[1]。以 NIH (National Institutes of Health, NIH) 标准为诊断依据发现, PCOS 在育龄女性群体中的发病率为 6%~8%^[2-5], 并且还是 25%~33% 不排卵性不育的主要原因^[2-6]。无论是在流行率还是症状表现方面, PCOS 都明显地影响了人们的生活质量。所以, 对 PCOS 的研究具有重要的公共卫生学意义。

2.2 PCOS 的诊断

在 PCOS 的诊断标准方面, 先后出现了 3 个国际上普遍接受的版本, 分别是 NIH 标准、Rotterdam (European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine) 标准和 AES (Androgen Excess Society, AES) 标准。

其中, NIH 标准最为严格。其规定少经/无

经、高雄激素血症是 PCOS 确诊必备条件^[1], 这常导致漏诊。而后, 人们进一步总结临床症状, 进而形成了 Rotterdam 标准, 该标准中将 PCOS 临床常见的多囊性卵巢症列为主要症状之一, 并规定满足少经/无经、高雄激素血症、多囊性卵巢中 2 项及 2 项以上症状便可以初步诊断为 PCOS, 再通过排除能够引起 PCOS 相同症状的其他已知疾病, 最终作出诊断^[7]。但在实践中发现, 依据此标准会出现误诊情况, 如在处于青春期的女性中, 多囊性卵巢的出现亦属正常生理状态^[8]。由此可见, Rotterdam 标准过于宽泛。AES 标准是从雄激素代谢的角度评价 PCOS 的诊断标准, 其强调高雄激素, 包括临床高雄激素和生化高雄激素血症为 PCOS 确诊的必备条件。在该前提下满足少经/无经、多囊性卵巢之一便可初步诊断为 PCOS, 然后再通过排除其他已知的能够引起 PCOS 相同症状的疾病加以确诊^[9]。该标准解决了前两种标准中存在的诊断人群范围的问题, 但其实用性还有待实践检验。三种诊断标准的重要诊断指标归纳如表 1 所示^[1]。

能够引起 PCOS 相似症状的疾病包括严重胰岛素抵抗、分泌雄激素的肿瘤、肾上腺皮质增生、库兴氏综合征等疾病^[1,7,9]。其中, 以库兴

氏综合征为例, 由于其具有明确的肾上腺糖皮质激素分泌过高病因, 而且肾上腺皮质病理变化明确, 所以可以与 PCOS 进行区别。但库兴氏综合征可以引起患者表现高雄激素血症、痤疮、多毛、多囊性卵巢、胰岛素抵抗^[9], 这些症候群与 PCOS 接近, 因而在 PCOS 诊断中应加以鉴别诊断。鉴别诊断的依据包括库兴氏综合征特有症状: 满月脸、易淤血、低促黄体生成素 (Luteinizing Hormone, LH) 和促卵泡生成素 (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) 水平等, 与 PCOS 特有症状: 向心性肥胖、高 LH 或 LH/FSH 等加以区别^[9]。常见的能够引起 PCOS 相同症状的已知疾病对应信息归纳如表 2^[9]。

由于 PCOS 病因和病理机制尚未清楚, 目前仍然采取排除诊断的策略进行鉴别诊断。以上的诊断标准可以总结为根据少经/无经 (稀发排卵/无排卵)、高雄激素血症 (包括临床高雄激素血症, 如多毛、雄激素性秃头、痤疮, 和生化高雄激素血症)、多囊性卵巢 3 项中的 2 项及 2 项以上作出初步诊断, 然后通过能够引起 PCOS 相同症状的已知疾病进行鉴别诊断加以确诊^[1]。

2.3 PCOS 的分子特征

通过临床诊断标准可以认识 PCOS 的大体特

表 1 PCOS 的诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome

名称	诊断指标	不足	发布时间
NIH 标准	(1) 稀发排卵或无排卵; (2) 高雄激素的临床或生化表现; 同时排除可以引起排卵障碍或高雄激素的其他已知疾病	诊断标准过于苛刻, 存在造成漏诊的可能	1990 年
Rotterdam 标准	(1) 稀发排卵或无排卵; (2) 高雄激素的临床或生化表现; (3) 多囊性卵巢; 符合以上 2 项及以上, 并排除引起排卵障碍或高雄激素的其他已知疾病	诊断标准过于宽泛, 存在造成误诊的可能	2003 年
AES 标准	(1) 高雄激素血症; (2) 稀发排卵或无排卵, 或多囊卵巢; 同时排除可以引起排卵障碍或高雄激素的其他已知疾病	从高雄激素危害角度设定的诊断标准	2009 年

表 2 PCOS 鉴别诊断需排除的疾病和生理过程

Table 2 Other androgen excess and related disorders excluded during diagnostic for polycystic ovary syndrome

疾病名称	与 PCOS 相同的症状	与 PCOS 的区别
卵巢早衰	排卵缺乏	卵巢早衰具有低雌激素血症和高促性腺激素血症, 与 PCOS 不同
分泌雄激素的肿瘤	多毛、血清高游离睾酮	分泌雄激素的肿瘤存在明显的器质性病变, 与 PCOS 不同
青春期发育	多囊性卵巢	青春期发育具有明显发生时期, 且症状轻微, 与 PCOS 不同
下丘脑性闭经	多囊性卵巢	下丘脑性闭经血清雌激素、LH、FSH 水平降低与 PCOS 相反
高泌乳素血症	多囊性卵巢	高泌乳素血症会出现乳房形态和分泌活性异常, 这些症状 PCOS 罕见
先天性肾上腺皮质增生	排卵稀疏、多毛、血清高游离睾酮、胰岛素抵抗	先天性肾上腺皮质增生会出现假两性畸形、失盐、高血压, 这些症状 PCOS 罕见
甲状腺功能异常/甲减	排卵稀疏	甲减具有特征性的粘液性水肿面容、声音嘶哑、智力减退、动作迟缓等, 这些症状 PCOS 罕见
库兴氏综合征	月经稀疏、多毛、血清高游离睾酮、多囊性卵巢、胰岛素抵抗	库兴氏患者血清雌激素、LH、FSH 水平降低与 PCOS 相反, 且其具有满月脸、薄皮病、易淤血等 PCOS 罕见症状

征, 包括多毛、雄激素性秃头、痤疮、血清高雄激素、血清高 LH 或 LH/FSH、高胰岛素血症、少经/无经、多囊性卵巢等。更详细的信息可参见表 3^[9]。

表 3 PCOS 的常见症状在 PCOS 患者中的发生率

Table 3 Prevalence of common symptoms in the PCOS

症状	PCOS 中的发生率 (%)
不排卵	60~80
多毛	65~75
痤疮	15~25
秃头症	10~40
月经周期紊乱	75~85
多囊性卵巢	>80
血清高睾酮	20
血清高硫酸脱氢表雄酮	25~35
胰岛素抵抗/高胰岛素血症	50~70
血脂异常	~70
肥胖	50~60

除此以外, PCOS 存在着大量分子水平的变化, 本文将这些分子水平的变化归纳为 PCOS 的分子特征。

PCOS 的高雄激素血症源于卵巢的类固醇合成异常增加。研究显示, 在 PCOS 患者的卵巢中, 孕烯醇酮的代谢速率更快转化为 17 羟基孕烯醇酮和脱氢表雄酮 (Dehydroepiandrosterone, DHEA), 同时还更快出现转换 DHEA 为睾酮

的过程, 这是有别于正常个体的卵巢活动规律的^[10]。在 mRNA 和蛋白质水平的检测确定了 17 β -HSD、3 β -HSD 等酶活性在 PCOS 患者的卵巢中增强^[10]。而进一步的研究显示, 雄激素合成的异常升高可能仅是 PCOS 患者类固醇代谢紊乱表现。通过全基因组关联研究、微阵列分析发现, 与类固醇合成活动相关的多种分子表达异常, 如具有调节 DHEA 合成功能的维甲酸 (atAR) 表达升高、具有抑制类固醇合成功能的 inhibin β A 亚基表达降低等。这些分子功能涉及 TGF- β 信号通路、Wnt 信号通路等多种影响类固醇合成的过程^[11,12]。以上内容充分地说明类固醇合成异常是 PCOS 稳定的分子特征。

在 PCOS 卵巢囊性卵泡形成的过程中, 一些细胞增殖或凋亡的分子活性也出现了异常。抗缪勒氏管激素 (Anti-Mullerian Hormone, AMH) 作为卵巢卵泡储备能力的衡量指标受到越来越多的重视。AMH 由卵巢合成并分泌, 能够促进初级卵泡发育, 抑制卵泡闭锁的作用。在 PCOS 患者中, AMH 的合成减少, 显示了卵泡发育的障碍^[13]。在 PCOS 患者的卵巢颗粒细胞中, 调节 CASPASE9 等凋亡相关分子表达的 GATA6 表达升高^[12], 显示了在囊泡形成中颗粒细胞凋亡活动

的存在。文章作者所在团队实验研究发现(未发表数据), 颗粒细胞凋亡不仅与卵泡闭锁相关, 而且还与囊性卵泡的形成相关, 为完善 PCOS 中囊性卵泡形成、颗粒细胞凋亡的分子特征描述增添了新的信息, 同时, 也进一步确定了卵巢细胞的增殖凋亡异常是 PCOS 稳定的分子特征。

2.4 PCOS 的病因与病理机制

在明确了 PCOS 是什么的基础上, 便可以进一步探索为什么的问题。现有的流行性病学研究将 PCOS 的病因归纳为生活环境、遗传、胎儿发育期宫内环境 3 种潜在的致病因素^[14]。在胎儿发育期, 如果母体供给的营养不足, 那么将会使胎儿吸收的物质首先供给重要的组织器官, 导致下丘脑-垂体-性腺轴的兴奋, 从而增加出生后出现 PCOS 的概率^[15-17]。同样的效应还可以由母体高类固醇、高雄激素环境而引起^[18]。但是, 并非所有经历以上环境的胎儿均会表现代偿性增长或生长后期表现 PCOS 症状, 这提示 PCOS 还可能源于遗传因素和生活环境因素。

在高加索人种中, DENNED1A 基因多态性呈现了与 PCOS 的相关性^[19]。在对中国汉族人口的调查中, 除 DENNED1A 外, FSHR、LHR 等基因的多态性也呈现了与 PCOS 的相关性^[20,21]。而在生活环境方面, 吸烟、饮酒、不规律的生活习惯都会增加罹患 PCOS 的机率^[22]。肥胖也被看作是一种环境因素。肥胖会加重 PCOS 症状表现, 如肥胖个体具有更高的胰岛素水平, 而通过药物、手术等方法减轻体重的同时也会缓解 PCOS 相关的症状^[14]。

当病因具备后, 在一定的诱因下, 机体的反应活动便出现病理变化, 这种病理变化的规律称为疾病的病理机制。现有的临床和基础研究结果均显示, 高雄激素血症和血浆胰岛素水平异常在 PCOS 的发生与发展中均具有重要意义^[23,24]。如临床中常采取的针对 PCOS 患者高雄激素血症的治疗, 可以显著改善月经稀发、排卵障碍等症状^[23]。同时

研究还显示, 两者在 PCOS 展示的影响力相对独立, 即高雄激素血症和血清胰岛素水平异常并不一定同时变化。如抑制卵巢和肾上腺雄激素的合成并未改善胰岛素抵抗症状^[25], 而且对卵巢切除患者施加外源雄激素并未改变内源性的胰岛素浓度^[26]。PCOS 患者卵巢雄激素合成异常增加导致了高雄激素血症产生^[27-29]。但是, 不像雌二醇可以负反馈调节 FSH, 血液中高水平的雄激素并没有直接对下丘脑或垂体进行负反馈调节^[30]。这表明高雄激素血症并非血液 LH、FSH 异常的直接原因。然而, LH、FSH 异常却与 PCOS 特征性的卵巢功能异常有相关性。在 PCOS 患者中具有 LH/FSH 值升高的现象^[23]。其中, LH 的活性增加促进雄激素的合成与释放, 而促进卵泡发育的 FSH 活性降低则会引起卵泡闭锁^[31,32]。此过程中参与卵泡发育的胰岛素生长因子 1 及其受体 (Insulin-Like Growth Factor/ Insulin-Like Growth Factor Receptor, IGF-1/IGFR) 也受到 FSH 活性变化的影响, 数据显示 PCOS 患者 IGF-1 水平正常, 而胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1, IGFBP-1) 水平低下^[33,34]。生理条件下, FSH 促进 IGF-1 受体表达, 并且 FSH 的这种作用在小的有腔卵泡阶段便已存在^[35]。膜细胞分泌 IGF-1 作用于颗粒细胞 IGFR^[36], 使后者释放抑制素^[37]。LH 可以促进此过程, 并表现出抑制素活性增加^[38]。而抑制素则会反馈性地影响 LH、FSH 的分泌。另外, 虽然 FSH 可以影响雌二醇的水平, 但雌二醇可能并未在 PCOS 卵巢功能紊乱中发挥作用。因为在 17β -HSD 酶缺陷个体中, 雌二醇低水平仍会有包括囊性卵泡的大卵泡^[39]。而在 17, 20-lyase 缺陷个体中, 雌二醇低水平却会出现卵巢应激综合征^[40]。

基于病因和病理机制的已有认识, 研究者通过不同的方法建立 PCOS 的细胞/动物模型, 一方面用来验证现有认识的正确性, 另一方面则在寻

找更多的 PCOS 诊疗途径。文章作者所在团队通过双氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT)、DHEA 等外源给予高雄激素诱导动物表现 PCOS 样症状, 使得 PCOS 样症状与多种生理活动、分子活性的关系得以被研究者广泛地探索。如 PCOS 与脂肪组织活性的关系, 在动物模型上体现了 PCOS 治疗的新思路和新方法^[41]。脂肪因子对 PCOS 相关症状的影响正吸引着临床和科研工作者的注意。如文章作者所在团队的研究发现, 脂肪因子 Chemerin 对 PCOS 样症状具有调节作用^[42]。

3 PCOS 与脂肪因子的关系

PCOS 患者体内多种脂肪因子水平异常, 如高水平的瘦素、内脂素、抵抗素, 以及低水平的脂联素等^[43]。此外, PCOS 患者的脂肪因子水平与 Insulin 水平呈现了相关性^[43], 进一步说明脂肪因子在 PCOS 的发生、发展中起到了作用。脂肪因子可能参与了 PCOS 多种相关病理过程, 因为瘦素与生殖系统的成熟有关^[44,45]、脂联素与胰岛素抵抗有关^[46]、内脂素与炎症凋亡有关等^[47]。此外, 不同脂肪因子水平变化也具有相关性, 如内脂素与脂联素负相关, 而与瘦素正相关。这里将 PCOS 研究涉及到的脂肪因子相关信息归纳为表 4。但是, 脂肪因子在调节激素合成和分泌方面的功能却很不明确。如瘦素可以促进雌激素的合成^[45], 但干扰内脂素水平却不一定影响睾酮、催乳素等的浓度^[51]。因此不同种类分子在 PCOS 过程中的角色还有待进一步研究。

像其他脂肪因子一样, 脂肪因子 Chemerin 在 PCOS 患者体内出现了异常表达, PCOS 患者表现血清 Chemerin 高水平^[48]。Chemerin 的功能涉及炎症免疫、脂质代谢和脂肪细胞的增殖与分化^[49]。已有研究显示, Chemerin 参与了 PCOS 的类固醇合成异常和卵巢颗粒细胞凋亡^[50-53]。那么, Chemerin 与 PCOS 的关系如何?

4 Chemerin 的研究进展

4.1 Chemerin 及其受体活性

Chemerin 最初是在腹水中以 CMKLR1 配体的形式被发现^[36]。后来发现其主要来源于白色脂肪细胞^[54], 下丘脑、垂体、卵巢、肝脏、骨骼肌等多种器官组织均能够合成 Chemerin, 其分布相当广泛^[54,55]。

Chemerin 是由无活性的前体 ProChemerin 酶解转换为有活性的形式: Chemerin^[56,57]。Chemerin 通过自分泌、旁分泌和内分泌参与白细胞的迁移, 促进脂质的积累和脂肪细胞增殖分化^[49]。Chemerin 具有 3 种不同的受体, 包括 CMKLR1、GPR1 和 CCRL2^[55,58-60]。其中, 受体 CMKLR1 的激活, 能够调节树突状细胞等免疫细胞的趋化, 以及细胞内钙离子和钙调蛋白结合^[61,62]; GPR1 的激活则能够影响脂代谢和细胞内钙离子流动^[63,64]; 而 CCRL2 的激活没有显示出直接的细胞内过程的变化, 它通过调节邻近细胞的 CMKLR1 活性进而发挥功能^[61,65]。这些受体的分布十分广泛, 但不同种类受体在不同组

表 4 PCOS 中异常表达的脂肪因子

Table 4 Disturbance of the adipocytokines in the PCOS

脂肪因子种类	PCOS 的变化趋势	PCOS 中与胰岛素水平的关系	功能
脂联素	下降	与胰岛素抵抗负相关	调节炎症、血脂血糖代谢。
瘦素	升高	与胰岛素抵抗正相关	调节能量储备、生殖活动
内脂素	升高	与胰岛素抵抗正相关	模拟胰岛素功能
抵抗素	升高	与胰岛素抵抗无相关性	调节胰岛素敏感性、脂肪细胞分化

织和细胞中的表达也具有特异性。

4.2 Chemerin 及其受体参与脂代谢

脂肪组织具有代谢底物的可塑性、细胞种类的可变性, 这使其成为肥胖等代谢疾病治疗的主要靶器官^[66]。多个研究报道 Chemerin 作为一种新的脂肪因子, 在脂肪形成、血糖调节等方面具有重要的功能^[54,67-69]。文章作者所在团队的工作显示, Chemerin 具有促进脂肪细胞分化和脂肪分解代谢的功能。

2007 年, 人们发现脂肪组织是 Chemerin 分泌的主要来源, 其受体 CMKLR1 在脂肪组织中特异性表达。为了进一步研究 Chemerin 及其受体 CMKLR1 在脂肪分化的功能, Goralski 等^[54]利用腺相关病毒介导 shRNA 敲弱 Chemerin 及其受体 CMKLR1 在人的脂肪前体细胞 3T3-L1 中的表达。结果显示, Chemerin 及其受体 CMKLR1 能明显地抑制脂肪前体细胞的成熟、脂滴的形成, 影响糖和脂肪代谢相关基因的表达。同时, 来自小鼠间充质干细胞的研究显示, 腺相关病毒介导 shRNA 降低 Chemerin 及受体 CMKLR1 的表达, 显著地抑制间充质干细胞向脂肪细胞的分化^[54]。

在高脂喂养诱导的肥胖模型中, 高脂喂养引起野生型小鼠体重显著增高、糖耐量发生异常。敲除受体 CMKLR1 基因后, 和野生型小鼠相比, 体重无显著性差异, 但高脂喂养的 CMKLR1 缺失小鼠表现出葡萄糖耐受能力减弱、胰岛素水平升高等症状^[70,71]。为了进一步研究 Chemerin/CMKLR1 影响糖代谢及胰岛素抵抗的机理。文章作者所在团队通过高脂喂养诱导的肥胖模型, 发现 CMKLR1 缺失后可进一步加剧肥胖小鼠的糖代谢紊乱和胰岛素抵抗。在此基础上, 通过冷冻刺激诱导肥胖小鼠白色和棕色脂肪的转变, 改善糖代谢紊乱的症状。在此过程中, 高脂喂养野生型小鼠的体重显著下降, 糖耐量异常和胰岛素抵抗的症状都有明显的改善, 但高脂喂养的 CMKLR1 敲除小鼠的体重无明显的改变, 糖耐

量异常和胰岛素抵抗的症状也没有明显的改善。研究发现, CMKLR1 基因缺失影响了能量代谢相关基因, 包括 Cidea、Prdm16、Pgc1-a、UCP-1 等基因在脂肪组织中的表达; 脂肪转变的过程中, CMKLR1 基因缺失肥胖小鼠的棕色脂肪质量变小, Cidea、Prdm16、Pgc1-a、UCP-1 这些棕色脂肪标记物基因表达活性降低^[71]。这些结果表明, Chemerin/CMKLR1 参与了白色脂肪和棕色脂肪间的转化, CMKLR1 的缺失, 有可能导致能量代谢相关基因的表达降低, 最终导致脂肪组织中脂滴的累积、胰岛素抵抗的发生。

文章作者所在团队的研究显示, Chemerin 的另一个受体 GPR1 在白色脂肪组织中高表达^[72]。在高脂喂养的肥胖小鼠模型中, 肥胖小鼠的腹股沟脂肪以及肩胛下脂肪高表达 Chemerin 和 GPR1 基因^[72]。当 Chemerin 和 GPR1 的表达缺失时, 脂质积累受到抑制, 肥胖症状得到缓解。进一步的实验证据暗示, 干扰 Chemerin/GPR1 可能通过干扰 C/EBP α 、继发 PPAR γ 和 FABP4 的激活而抑制成脂。与此同时, 干扰 Chemerin/GPR1 还可能抑制炎症因子 IL-a 和 TNF-a 的基因表达, 从而改善炎症引发的胰岛素抵抗和脂肪过度积累^[73]。这些研究都表明了 Chemerin 及其受体 CMKLR1、GPR1 信号通路在脂代谢调节中的重要作用。

4.3 Chemerin 及其受体参与类固醇激素合成/分泌

文章作者所在团队的前期成果和国内外同行的研究结果表明, Chemerin 对睾丸和卵巢的性腺激素分泌表现出抑制作用。

文章作者所在团队使用 Chemerin 处理大鼠的睾丸间质细胞, 观察到 Chemerin 抑制了人绒毛膜促性腺激素诱导的睾酮合成, 并且 Chemerin 这一活性与 p44/42 (Erk1/2) 信号通路、3 β -HSD 有关^[74]。对雌性小鼠的研究发现, 使用 GPR1 抗体体外处理黄体时, 黄体组织分泌孕

酮增加, 退化延迟^[75]; 而且, GPR1 活性表现了 PI3K 相关活性^[75]。在大鼠和人的卵巢颗粒细胞中, Chemerin 及其受体 CMKLR2 对孕酮和雌二醇的抑制活性已被实验证实^[53,65]。

在个体发育过程中, 青春期是生殖系统发育和结构、功能特征出现的重要阶段。文章作者所在团队通过对大鼠不同发育期睾丸中 Chemerin、CMKLR1、GPR1 和 CCRL2 基因的表达检测观察到: 在青春期, 基因表达水平存在时间特异性转变; 青春期后, ChemerinR 表达明显增加^[74]。结合 Chemerin 对睾酮合成的抑制活性, 进一步推测 Chemerin 及其受体的这种特异时序表达规律可能与雄性个体的性腺发育、精子发生有关^[74]。研究发现 CMKLR1 通过 BMP4 信号通路参与了卵巢功能活动^[42]。这也是 Chemerin 及其受体参与性激素合成的间接证据。

此外, 文章作者所在团队通过构建野生型和 CMKLR1 基因缺失小鼠 DHT 诱导 PCOS 模型研究发现, CMKLR1 缺失能够在一定程度上改善 DHT 对孕酮分泌的负面影响^[42]。而且 GPR1 基因缺失小鼠具有更高水平的血清雌二醇浓度。到目前为止, 越来越多的证据显示了 Chemerin 与类固醇激素的相关性。

5 Chemerin 及其受体在 PCOS 中的角色

PCOS 患者的血清中具有异常高水平

Chemerin。而当使用二甲双胍缓解 PCOS 患者症状时, 血清 Chemerin 水平也会降低^[76]。此外, 临床数据显示肥胖、二型糖尿病与 Chemerin 相关^[54,77]。这种 Chemerin 与代谢的相关性也是 Chemerin 与 PCOS 关联的一个有利证据。

Chemerin 具有调节脂质代谢的功能, 而相应的 PCOS 具有脂质代谢紊乱的特征。Chemerin 具有促进脂肪细胞增殖和分化的功能, 而相应的 PCOS 具有肥胖症状。Chemerin 具有促进炎症反应的活性, 而 PCOS 具有慢性炎症反应过程。这些对应性提示了 PCOS 发生和发展过程中有 Chemerin 的参与。现有的信息也说明 Chemerin 在 PCOS 的一些症状的产生中起到了作用。

Chemerin 影响 PCOS 过程涉及的分子信息罗列在表 5 中。这些分子参与 PCOS 症状产生的过程, 可以归纳为两方面的卵巢活动: 类固醇合成和颗粒细胞凋亡。下面分别从这两方面论述 Chemerin 在 PCOS 中参与的过程及其体现的功能。

PCOS 患者具有高水平的血清 Chemerin, 并且动物模型显示经 DHT 等雄激素处理可以促进 Chemerin 的合成与分泌^[53]。在人和大鼠的卵巢颗粒细胞中有 CMKLR1 表达, 且通过 Chemerin 对这些细胞进行刺激时会引起雌激素合成抑制^[65,78]。同时, 通过拮抗剂等降低 Chemerin 活性的同时, 雄激素的合成也出现了明显的抑制。并且单一性地阻断 Chemerin 受体 CMKLR1 的

表 5 Chemerin 与 PCOS 关系研究中涉及的分子

Table 5 Molecules referred in the study on the relationship between the PCOS and Chemerin

分子	分子功能	分子与 Chemerin 的关系
FSH	促进颗粒细胞生长、促进 p450scc、aromatase 合成	Chemerin 抑制其活性
NR5a1/2	诱导的 aromatase 和 p450scc 合成	Chemerin 抑制其活性
forskolin	促进 p450scc、aromatase 合成	Chemerin 抑制其活性
PHB	抑制 FSH 活性	其表达水平变化和功能与 Chemerin 具一致性
PI3K/Akt	抑制 aromatase 和 p450scc 合成	参与 Chemerin 的信号转导
GDF9	促进颗粒细胞生长	Chemerin 抑制其活性
XIAP	抑制颗粒细胞凋亡	Chemerin 抑制其活性

活性, 可以产生相同强度的效果。可以推测 Chemerin 在影响雄激素合成方面可能是通过 CMKLR1 实现。但不能排除 Chemerin 活性是借助多种受体的协同作用实现雄激素合成相关功能。因为在雌性合成雄激素的主要细胞(膜细胞)中同时高表达 CMKLR1 和 GPR1, 而且文章作者所在团队的研究显示, GPR1 也参与卵巢类固醇激素的合成^[75]。Chemerin 可以通过降低 cAMP 细胞内浓度而干扰 LH 的胞内信号传导, 从而减弱 LH 敏感性, 抑制 LH 对雄激素合成的促进^[53]。一个旁证是, 与 LH 具有类似相同信号转导途径的毛猴素, 其活性也受到 Chemerin 的抑制。Chemerin 和 cAMP 活性间存在起连接作用的分子, 如聚羟基丁酸酯(Polyhydroxybutyrate, PHB)^[51]。PHB 是细胞周期、细胞凋亡、细胞不朽等现象相关的多功能蛋白质, 其在 PCOS 中的表达水平变化与 Chemerin 水平变化具有一致性^[51]。且 PHB 具有抑制 cAMP 合成的能力。此外, Chemerin 浓度变化还影响转录因子 NR5A1/2 诱导 SYP17A、SYP11A 等基因的表达。其中, SYP17A、SYP11A 编码了类固醇合成过程的关键酶^[53]。

Chemerin 不仅影响了类固醇合成过程, 还在颗粒细胞的凋亡过程体现调节作用。一种观点认为 PCOS 患者卵巢出现的囊泡是由于颗粒细胞凋亡和膜细胞幸存并增生而形成, 闭锁卵泡的出现也源于颗粒细胞凋亡。在颗粒细胞凋亡的过程中, Chemerin 的功能表现出了与 DHT 的一致性^[42], 提示两者可能存在因果关系。

6 展 望

Chemerin 作为一种脂肪因子, 其生理和病理活性正逐渐为人们所认识。由于其与 PCOS 的相关性, 对 Chemerin 的认识将有助于接近理解 PCOS。而 Chemerin 在卵巢膜细胞类固醇异

常合成中的角色, 以及在卵巢颗粒细胞凋亡过程中的作用是 PCOS 的病理机制的关注点, 也是 Chemerin 活性研究的兴趣点。Chemerin 对类固醇代谢和凋亡的影响提示, Chemerin 及其受体在营养代谢和细胞增殖与凋亡中具有活性, 与此相关的研究是接下来探索的广阔领域。而在 Chemerin 与 DHT、PHB 分子间的关系中, 相互作用的方式或途径也是急需直观的实验数据证明。在 PCOS 相关研究中, 相信这些现存的疑问将会得到进一步的答案。

参 考 文 献

- [1] Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2008, 30(8): 671-679.
- [2] Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(6): 2745-2749.
- [3] Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83(9): 3078-3082.
- [4] Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84(11): 4006-4011.
- [5] Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(7): 2434-2438.
- [6] Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for

- risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2001, 286(19): 2421-2426.
- [7] ESPCW Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Human Reproduction*, 2004, 19(1): 41-47.
- [8] Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries--a common finding in normal women [J]. *Lancet*, 1988, 1(8590): 870-872.
- [9] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report [J]. *Fertility and Sterility*, 2009, 91(2): 456-488.
- [10] Nelson VL, Legro RS, Mcallister JM, et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries [J]. *Molecular Endocrinology*, 1999, 13(6): 946-957.
- [11] Strauss JF, McAllister JM, Urbanek M. Persistence pays off for PCOS gene prospectors [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(7): 2286-2288.
- [12] Wood JR, Nelson VL, Ho C, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(29): 26380-26390.
- [13] Zadehmodarres S, Heidar Z, Razzaghi Z, et al. Anti-mullerianhormon level and polycystic ovarian syndrome diagnosis [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2015, 13(4): 227-230.
- [14] De Melo AS, Dias SV, CavalliRde C, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause [J]. *Reproduction*, 2015, 150(1): R11-R24.
- [15] Barker DJ. The fetal and infant origins of disease [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 1995, 25(7): 457-463.
- [16] Longo S, Bollani L, Decembrino L, et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR) [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012, 26(3): 222-225.
- [17] Wells JC. The thrifty phenotype: an adaptation in growth or metabolism? [J]. *American Journal of Human Biology*, 2011, 23(1): 65-75.
- [18] Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Developmental origin of reproductive and metabolic dysfunctions: androgenic versus estrogenic reprogramming [J]. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2011, 29(03): 173-186.
- [19] Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of european ancestry [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(7): E1342-E1347.
- [20] Shi YY, Zhao H, Shi YH, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome [J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(9): 1020-1025.
- [21] Gao J, Xue JD, Li ZC, et al. The association of DENND1A gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 294(5): 1073-1080.
- [22] Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(1): 28-38, e25.
- [23] Kirschner MA, Zucker IR, Jespersen D. Idiopathic hirsutism--an ovarian abnormality [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1976, 294(12): 637-640.
- [24] Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls [J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2004, 59(2): 141-154.
- [25] Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, et al. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion [J]. *Fertility & Sterility*, 1986, 45(3): 327-333.
- [26] Azziz R, Deal CL, Potter HD, et al. Regulation of

- extragonadal insulin-like growth factor-binding protein-3 by testosterone in oophorectomized women [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994, 79(6): 1747-1751.
- [27] Franks S. The ubiquitous polycystic ovary [J]. *The Journal of Endocrinology*, 1991, 129(3): 317-319.
- [28] Wajchenberg BL, Achando SS, Okada H, et al. Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1986, 63(5): 1204-1210.
- [29] Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, et al. Insulin action in the normal and polycystic ovary [J]. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 1999, 28(2): 361-378.
- [30] Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotrophic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom) [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994, 78(6): 1287-1292.
- [31] Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1976, 57(5): 1320-1329.
- [32] Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome [J]. *Human Reproduction Update*, 2008, 14(4): 367-378.
- [33] Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, et al. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFBP-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. *Human Reproduction*, 1992, 7(10): 1379-1383.
- [34] Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996, 81(8): 2854-2864.
- [35] Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development [J]. *Endocrine Reviews*, 1992, 13(4): 641-669.
- [36] El-roey A, Chen X, Roberts VJ, et al. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and the IGF-I, IGF-II, and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993, 77(5): 1411-1418.
- [37] Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(1): 330-336.
- [38] Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, et al. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1991, 79(1-3): 177.
- [39] Meirow D, Schenker JG, Rosler A. Ovarian hyperstimulation syndrome with low oestradiol in non-classical 17 α -hydroxylase, 17, 20-lyase deficiency: what is the role of oestrogens? [J]. *Human Reproduction*, 1996, 11(10): 2119-2121.
- [40] Di Cerbo A, Biason-Lauber A, Savino M, et al. Combined 17 α -Hydroxylase/17, 20-lyase deficiency caused by Phe93Cys mutation in the CYP17 gene [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87(2): 898-905.
- [41] Yuan XX, Hu T, Zhao H, et al. Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(10): 2708-2713.
- [42] Tang M, Huang C, Wang YF, et al. CMKLR1 deficiency maintains ovarian steroid production in mice treated chronically with dihydrotestosterone [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21328.
- [43] Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2005, 152(3): 389-394.

- [44] Welt CK, Schneyer AL, Heist K, et al. Leptin and soluble leptin receptor in follicular fluid [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2003, 20(12): 495-501.
- [45] Sirotkin AV, Mlyncek M, Kotwica J, et al. Leptin directly controls secretory activity of human ovarian granulosa cells: possible inter-relationship with the IGF/IGFBP system [J]. *Hormone Research*, 2005, 64(4): 198-202.
- [46] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(29): 25863-25866.
- [47] Ognjanovic S, Ku TL, Bryant-greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005, 193(1): 273-282.
- [48] Tan BK, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin [J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 1971-1977.
- [49] 吴孟水, 宁翠利. Chemerin 的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(11): 2102-2106.
- [50] Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(7): 2434-2438.
- [51] Wang Q, Leader A, Tsang BK. Inhibitory roles of prohibitin and chemerin in FSH-induced rat granulosa cell steroidogenesis [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(2): 956-967.
- [52] Kim JY, Xue K, Cao MJ, et al. Chemerin suppresses ovarian follicular development and its potential involvement in follicular arrest in rats treated chronically with dihydrotestosterone [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(8): 2912-2923.
- [53] Wang Q, Kim JY, Xue K, et al. Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(11): 5600-5611.
- [54] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(38): 28175-28188.
- [55] 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]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2003, 198(7): 977-985.
- [56] Wittamer V, Bondue B, Guillaibert A, et al. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity [J]. *The Journal of Immunology*, 2005, 175(1): 487-493.
- [57] Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(41): 34661-34666.
- [58] Meder W, Wendland M, Busmann A, et al. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23 [J]. *Febs Letters*, 2003, 555(3): 495-499.
- [59] Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood [J]. *The Journal of Immunology*, 2004, 174(1): 244-251.
- [60] Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2008, 205(10): 2207-2220.
- [61] Monnier J, Lewén S, O'Hara E, et al. Expression, regulation, and function of atypical chemerin receptor CCRL2 on endothelial cells [J]. *The Journal of Immunology*, 2012, 189(2): 956-967.
- [62] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); Two multifunctional receptors with unusual properties [J]. *Experimental Cell Research*, 2011, 317(5): 674-684.

- [63] Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, et al. Gpr1 is an active chemerin receptor influencing glucose homeostasis in obese mice [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2014, 222(2): 201-215.
- [64] Xue Y, Battle M, Hirsch JP. GPR1 encodes a putative G protein-coupled receptor that associates with the Gpa2p Galpha subunit and functions in a Ras-independent pathway [J]. *The Embo Journal*, 1998, 17(7): 1996-2007.
- [65] Reverchon M, Cornuau M, Ramé C, et al. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells [J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(6): 1790-1800.
- [66] Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation [J]. *The Journal of Lipid Research*, 2007, 48(6): 1253-1262.
- [67] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity [J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2010, 21(11): 660-667.
- [68] 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]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2003, 198(7): 977-985.
- [69] 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.
- [70] Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2012, 42(2): 243-251.
- [71] Huang C, Wang M, Ren L, et al. CMKLR1 deficiency influences glucose tolerance and thermogenesis in mice on high fat diet [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 473(2): 435-441.
- [72] Huang JF, Zhang J, Lei T, et al. Cloning of porcine chemerin, ChemR23 and GPR1 and their involvement in regulation of lipogenesis [J]. *BMB Reports*, 2010, 43(7): 491-498.
- [73] 田小飞, 马玮娟, 方光光, 等. 干预 GPR1 通路对实验性小鼠脂肪累积的影响 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015(5): 457-467.
- [74] Li L, Ma P, Huang C, et al. Expression of chemerin and its receptors in rat testes and its action on testosterone secretion [J]. *Journal of Endocrinology*, 2014, 220(2): 155-163.
- [75] Yang YL, Ren LR, Sun LF, et al. The role of GPR1 signaling in mice corpus luteum [J]. *Journal of Endocrinology*, 2016, 230(1): 55-65.
- [76] Tan BK, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin [J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 1971-1977.
- [77] Hu WC, Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011, 91(2): 159-163.
- [78] Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101(12): 2622-2629.