

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250125

脂肪因子 Chemerin 与肝纤维化发生发展的关系

张欣媛¹, 张诺琪¹, 于国慧¹, 任文帅¹, 王亚玲²

1 河北医科大学基础医学院, 石家庄 050000

2 河北医科大学第二医院心内科, 石家庄 050000

通信作者: 王亚玲, wangyaling81@163.com (ORCID: 0000-0002-9829-1744)

摘要: 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的共同病理过程, 影响慢性肝病患者的预后。Chemerin 是一种新型脂肪因子, 参与机体糖脂代谢和炎症, 并且其表达水平在多项研究中显示与肝纤维化程度具有相关性, 提示 Chemerin 可能通过调节代谢和炎症参与肝纤维化进程。Chemerin 在辅助诊断和干预肝纤维化进程方面表现出一定的潜力。本文对 Chemerin 在肝纤维化过程中可能发挥的作用及机制进行综述, 以期对肝纤维化的诊疗提供新思路。

关键词: 肝纤维化; 脂肪因子类; Chemerin

基金项目: 河北省自然科学基金(H2021206141); 河北医科大学大学生创新性实验项目(USIP2022119)

Association of the adipokine Chemerin with the development and progression of liver fibrosis

ZHANG Xinyuan¹, ZHANG Nuoqi¹, YU Guohui¹, REN Wenshui¹, WANG Yaling²

1. School of Basic Medical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: WANG Yaling, wangyaling81@163.com (ORCID: 0000-0002-9829-1744)

Abstract: Liver fibrosis is the common pathological process in the progression of various chronic liver diseases to liver cirrhosis, and it greatly affects the prognosis of patients with chronic liver diseases. As a novel adipokine, Chemerin participates in the metabolism of glucose and lipids and inflammation, and various studies have shown that the expression level of Chemerin is correlated with the degree of liver fibrosis, suggesting that Chemerin may be involved in the process of liver fibrosis by regulating metabolism and inflammation. Chemerin has shown certain potential in the auxiliary diagnosis of liver fibrosis and the intervention against the progression of liver fibrosis. This article reviews the potential role and mechanism of action of Chemerin in the process of liver fibrosis, in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of liver fibrosis.

Key words: Hepatic Fibrosis; Adipokines; Chemerin

Research funding: Nature Science Foundation of Hebei Province (H2021206141); Hebei Medical University Undergraduate Innovative Experimental Project (USIP2022119)

肝纤维化是由于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度积累, 胶原过度沉积, 最终由瘢痕组织取代肝正常生理结构和功能的病理性修复反应, 在结构上表现为肝窦毛细血管化与肝小叶内及汇管区纤维化, 功能上表现为肝功能衰退、门静脉高压。约59.10%的非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者在5年内进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic

steatohepatitis, NASH), 约41%的NASH患者进展为纤维化^[1]。

最新的国际专家组共识已将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 因其诊断主要与代谢功能障碍有关^[2]。慢性炎症和胰岛素抵抗已被确定为是MAFLD最主要的发病机制^[3]。肝纤维化作为MAFLD的病理环节之一, 亦与

代谢紊乱密切相关。已有多项研究探究了 Chemerin 水平与肝纤维化程度的关系,现综述如下。

1 Chemerin 概述

1.1 Chemerin 的分布 Chemerin,也称为视黄酸醇反应蛋白2或他扎罗汀诱导基因2蛋白,因其具有趋化白细胞的功能,故被命名为趋化素^[4]。Chemerin 在肝脏、胎盘和白色脂肪组织中表达水平最高,在肺、棕色脂肪组织、心脏、卵巢、肾脏、骨骼肌和胰腺中亦有表达^[5]。Chemerin 以前体蛋白 Pro-Chemerin 形式分泌,经丝氨酸蛋白酶切割后具有活性,中性粒细胞、凝血因子 XIIa、纤溶酶、尿激酶、纤维蛋白溶酶原激活物、弹性蛋白酶、组织蛋白酶等均可激活 Chemerin,形成具有生物活性的 16 kD Chemerin,从而发挥生物学功能^[6]。

1.2 Chemerin 的受体与生理功能 Chemerin 有 3 个 G 蛋白偶联受体:趋化因子样受体 1(chemokine-like receptor 1, CMKLR1/ChemR23)、C-C 趋化因子样受体 2(C-C chemokine receptor-like, CCRL2)和 G 蛋白偶联受体 1(G-protein coupled receptor 1, GPR1)。其中 CMKLR1 是 Chemerin 相互作用的主要受体,主要在免疫细胞和脂肪组织中表达。

Chemerin 参与脂肪细胞分化与脂解的自/旁分泌信号通路,调节脂代谢,参与胰岛素信号通路影响糖代谢,同时 Chemerin 具有促炎、抗炎的双重作用。通过与 CMKLR1 结合,Chemerin 可诱发表达 CMKLR1 的细胞迁移,引起一系列细胞内信号转导,趋化各种免疫细胞至炎症部位,包括不成熟的血浆树突状细胞、骨髓树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等^[7]。Chemerin 还参与胞内钙离子释放和胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化等机制^[8]。低水平的 Chemerin 通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性以阻止 TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子 1 和白细胞黏附因子在血管内皮细胞的黏附,从而发挥抗炎作用;而高水平的 Chemerin 可以通过激活内皮一氧化氮合酶的活性来发挥促炎作用^[8]。有质谱分析表明,在炎症的早期已有活性 Chemerin 产生^[9]。

2 Chemerin 参与肝纤维化的机制

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)存在于肝窦周隙内(又称贮脂细胞),可以产生网状纤维,胞质内含许多大脂滴;有摄取贮存维生素 A、合成 ECM 和纤维的功能。全反式维甲酸是维生素 A 的活性形式,能改善 TGF- β 诱导的 HSC 活化,亦可通过上调 Chemerin 的表达来促进 MAFLD 的进展,提示 Chemerin 可能参与肝纤维化的启动阶段^[10]。

HSC 是 ECM 的主要来源,且在肝纤维化的发生、发展和消退过程中发挥关键作用。82%~96% 的肌成纤维细胞由 HSC 转变而来^[11]。活化的 HSC 增殖分化为肌成纤维细胞,表达 α 平滑肌肌动蛋白,且合成大量的 ECM^[12]。

肝细胞受到损伤时,肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞、邻近肝细胞和血小板释放一系列细胞因子,例如 TGF- β 、血小板源性生长因子等作用于 HSC,并使之出现肌成纤维母细胞样表型转化,促进 HSC 增殖与激活,启动纤维化级联反应。早期内皮细胞损伤刺激细胞纤连蛋白产生,这些纤连蛋白提供了有利于 HSC 激活的微环境,即 HSC 的初始激活。激活的 HSC 在分裂增殖的同时,自身也分泌上述细胞因子加重肝损伤,使得 HSC 在体内被持续激活,最终导致 HSC 快速增殖分化为分泌大量胶原纤维的肌成纤维细胞^[13]。Chemerin 可能通过参与胰岛素抵抗和炎症反应调节细胞因子和炎症因子的释放,影响肝细胞代谢稳态和趋化炎症细胞,改变 HSC 微环境,进而影响肝纤维化的发生发展。

2.1 胰岛素抵抗

有研究者^[14]认为,胰岛素抵抗是 MAFLD 的中心环节。胰岛素抵抗及反应性氧化代谢产物蓄积参与介导肝细胞炎症、坏死过程。过量的 Chemerin 可能通过抑制胰岛素信号传导途径来减弱胰岛素敏感性。MAFLD 合并胰岛素抵抗的患者以及 MAFLD 患者相较于健康者 Chemerin 水平均升高($P < 0.05$);相关性分析显示,Chemerin 与胰岛素抵抗指数呈显著正相关^[15]。

胰岛素会刺激糖酵解和糖原生成、脂肪酸和脂质从头合成,并抑制糖异生、糖原分解和脂肪分解。现被广泛认可的“多重打击学说”的观点是,胰岛素抵抗是触发 MAFLD 的“首次打击”,使肝细胞游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高,导致单纯性脂肪变性^[16]。2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)并发 MAFLD 患者中存在血清 Chemerin 异常表达情况,且表达水平与胰岛素抵抗关系密切,可能通过影响糖脂代谢诱导胰岛素抵抗,间接参与 T2DM 并发 MAFLD 的发生发展过程;研究^[17]发现,T2DM 并发 MAFLD 患者血清脂肪细胞因子 Vaspin、Visfatin、Chemerin 水平高于单纯 T2DM 患者。肝纤维化作为 MAFLD 的病理环节之一,其发生发展可能与 Chemerin 有关。

2.1.1 胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS) IRS 是胰岛素与受体结合后,介导后续信号转导的关键蛋白,其中 IRS-1 和 IRS-2 生物效应作用较大。强红梅等^[18]分别给予对照组 MAFLD 患者血脂康胶囊、二甲双胍片治疗,观察组在两药基础上加用保肝降脂汤,研究结果显示,观察组患者治疗后外周血中 IRS-1、IRS-2、葡

葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT)4的表达量高于对照组,血清 Chemerin 水平低于对照组。另一项研究^[19]中的 Spearman 相关分析显示,Chemerin 与 IRS-1 及 p-Akt(即蛋白激酶 B)表达呈负相关。以上结果提示 Chemerin 可能参与 IRS 的调控。

人骨骼肌细胞中,Chemerin 通过调控 IRS-1、Akt 和糖原合成酶激酶-3 磷酸化及葡萄糖摄取水平诱导胰岛素抵抗,同时 Chemerin 激活 p38 MAPK、NF- κ B 和胞外信号调节激酶 1/2,引起胰岛素及其受体信号转导通路障碍,导致葡萄糖的摄取减少,促进胰岛素抵抗的发生^[20]。炎性条件下,IRS-1 丝氨酸磷酸化表达明显升高,抑制了 IRS-1 酪氨酸磷酸化,导致 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路受阻^[21]。但在培养 3T3-L1 脂肪细胞过程中,加入 Chemerin 能改善胰岛素刺激的葡萄糖摄取和 IRS-1 酪氨酸磷酸化,使胰岛素敏感性恢复 41%^[22]。

2.1.2 葡萄糖摄取 机体对胰岛素敏感性降低时,会出现代偿性高胰岛素血症以应对高血糖状态。持续的高胰岛素血症伴随脂肪动员后循环 FFA 增加,刺激机体释放 TNF- α 、IL-1、IL-6,这些炎症因子会导致胰岛素信号传导受阻^[21]。此外,持续的高血糖状态可致机体氧自由基清除系统被破坏,过量的氧自由基无法及时清除,引起脏器细胞发生氧化应激,造成细胞损伤^[23]。胰岛素抵抗也会加重 T2DM 患者的糖代谢紊乱,提高脂肪动员,最终致使肝脏蓄积大量的 FFA,造成 MAFLD 的发生。因此,器官长期低度炎症会降低其自身胰岛素敏感性,形成胰岛素抵抗^[24],加剧糖脂代谢紊乱,进而影响细胞能量代谢造成细胞损伤,促进慢性炎症发展。

在 3T3-L1 脂肪细胞实验中,Chemerin 过表达组的葡萄糖消耗量低于 Chemerin 空载组;Akt 与 p-Akt 蛋白相对表达强度低于 Chemerin 空载组,提示 Chemerin 可能通过调节 Akt/p-Akt 蛋白表达影响 3T3-L1 脂肪细胞的增殖及糖脂代谢^[6]。在人叶黄素颗粒细胞中,Chemerin 可通过增加 IRS-1 的 Ser307 磷酸化和降低 IRS-1/2 Tyr612 的磷酸化、Akt Ser473 的磷酸化、GLUT4 易位、总 GLUT4 表达,以及培养的人叶黄素颗粒细胞中的葡萄糖摄取影响胰岛素信号传导^[25]。

2.1.3 脂代谢紊乱 胰岛素信号传导的下调会导致脂解抑制水平降低、葡萄糖吸收功能受损、脂肪酸酯化减少及胞内脂肪酸的利用率下降,从而限制了脂肪组织的脂肪存储特性,并促进了异位组织中的脂质沉积。因此,脂肪细胞对葡萄糖的吸收和利用降低时,脂解作用将明显增加,FFA 水平升高^[26]。有研究者外源性给予 Chemerin,不仅会增加肝脏中的脂质沉积,还会增加肾脏和动脉中的脂质沉积^[27]。肝脏中累积的脂质通过脂解反应产生

FFA,单核巨噬细胞内增多的 FFA 通过 PPAR- γ 信号通路进一步刺激 CD36 的表达,上调的 CD36 可介导胰岛素信号传导障碍,这是引起胰岛素抵抗的重要机制之一^[8]。Chemerin 可直接激活白色脂肪细胞中激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)来刺激脂肪分解,通过调节脂代谢参与胰岛素抵抗,进而影响肝纤维化进程。

有研究^[28]表明,FFA 为胰岛素抵抗的独立危险因素。FFA 会降低大鼠肝细胞 IRS-1 的蛋白表达,抑制胰岛素刺激的胰岛素受体和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化以减低其活性,降低了肝脏对胰岛素的敏感性。增加的 FFA 将进入肝脏酯化,而肝脏主要以极低密度脂蛋白(VLDL)将脂肪运输至肝外组织。Chemerin 显著降低了 VLDL 分泌中限速酶的 mRNA 水平,减慢了细胞间脂质清除^[29]。此外,Chemerin 可对脂肪细胞分泌瘦素进行调控,参与糖尿病合并 MAFLD 致病过程^[30]。瘦素可通过 JAK/STAT3 通路上调 TGF- β 的表达,激活 HSC 和 Kupffer 细胞,从而导致肝纤维化^[21]。

2.2 炎症

Chemerin 促进所有表达 CMKLR1 的白细胞群的趋化性,巨噬细胞、未成熟树突状细胞以及自然杀伤细胞被证明会向 Chemerin 迁移^[31]。巨噬细胞受到刺激后合成并分泌多种促纤维化因子促进肝纤维化进程,其中 TGF- β 1 直接激活 HSC,促进合成 ECM;IL-1 β 、TNF- α 通过 NF- κ B 通路促进活化的 HSC 存活。同时,IL-1 β 和 TNF- α 在体外诱导 3T3-L1 脂肪细胞中 Chemerin mRNA 的表达和分泌,提示血清 Chemerin 可能通过炎症在 MAFLD 中发挥作用^[32]。

2.2.1 巨噬细胞与炎症因子 肝纤维化时肝巨噬细胞数量显著增多,其来源主要包括两部分:小部分来源于固有巨噬细胞(Kupffer 细胞)的增殖,大部分是从循环中招募到损伤肝组织的单核细胞来源巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MDM),二者均能促进肝纤维化^[33]。颗粒体蛋白(granulin, GRN)是一种糖基化蛋白,能够调节细胞生长、分化和组织重塑,参与炎症,调节固有免疫等。经实验^[11]证明,肝纤维化过程中,GRN 明显升高,与肝脏炎症和纤维化密切相关;拮抗 GRN 作用后,HSC 活化减轻,肝纤维化缓解,证实了 MDM 分泌 GRN 对 HSC 的活化作用会加重肝纤维化。

炎症早期,活化的 Chemerin 通过旁分泌途径向炎症部位募集巨噬细胞,Kupffer 细胞可释放过氧化氢、NO,募集中性粒细胞和淋巴细胞等炎症反应细胞,使之在肝内聚集,诱发或加剧肝内的炎性反应^[26]。这些炎症细胞释放的炎症因子会进一步加重胰岛素抵抗^[29]。在一定范围内的梯度浓度 Chemerin 刺激下,体外 Kupffer 细胞的

CMKLR1 mRNA 和蛋白表达水平随着 Chemerin 浓度升高而提高^[34],提示 Chemerin 可以通过提高 Kupffer 细胞的受体表达水平增强 Kupffer 细胞对 Chemerin 的反应性。Chemerin 还可以上调 Kupffer 细胞中 PI3K/Akt 的磷酸化,诱导 CMKLR1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体(NOD-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3)和胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的表达,从而触发 IL-1 β 和 IL-18 的分泌^[16]。

Kupffer 细胞可产生多种炎症因子,IL-1 β 、TNF- γ 等招募肝外炎症细胞入肝,进一步加重肝细胞损伤^[35],TNF- α 可诱导肝细胞脂肪变性,过量的 FFA 或脂多糖均可激活 Kupffer 细胞^[36]。增加的甘油三酯、FFA 和胆固醇会诱发持续性炎症反应。当炎症的损伤和修复失衡时,即发展为纤维化。

总之,Chemerin 促进表达 CMKLR1 的多种免疫细胞向炎症部位聚集,分泌 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子,同时促进肝脏产生大量的 C 反应蛋白,加重炎症反应。而这些炎症因子又进一步促进 Chemerin 水平升高,加剧了肝损伤。亦有研究^[37]表明,肝细胞产生的 Chemerin 使外周血单核细胞失活,并在 NASH 中防止炎症。

2.2.2 氧化应激 在肝细胞中,不饱和 FFA 主要在线粒体和细胞色素 P450 系统中通过氧化和硝化产生大量活性氧^[1]。高强度的新陈代谢和大量的活性氧生成使得肝脏接触活性氧的风险增加。氧化应激会导致脂质过氧化,继而使脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死以及纤维化^[20]。Kupffer 细胞是 MAFLD 氧自由基的重要来源细胞。Chemerin 可以通过 NF- κ B 通路激活炎症反应,提高 IL-6 和 TNF- α 的水平^[15]。增加的 TNF- α 可以在氧化应激的条件下刺激肝细胞发生炎症甚至是凋亡。因此,Chemerin 可能发挥着衔接糖脂代谢紊乱与炎症的作用,介导氧化应激下炎症反应加剧(图 1)。

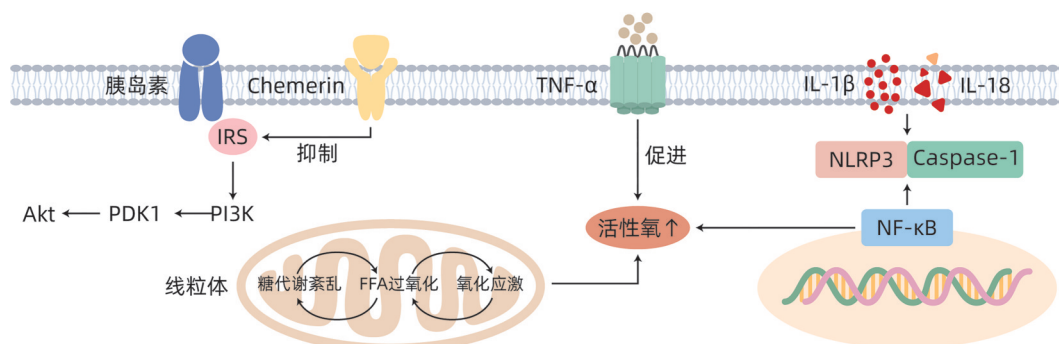
胰岛素在脂肪细胞中的一个重要作用是通过抑制

HSL 来限制脂解,且作用迅速^[38]。发生胰岛素抵抗时,HSL 活性增强使脂肪组织释放大量的 FFA。FFA 高度氧化促进氧自由基的生成,进一步导致脂质过氧化和线粒体功能紊乱,引起氧化应激,从而导致肝细胞的炎症反应和肝纤维化。胰岛素抵抗可以激活 NF- κ B,诱导 TNF- α 等炎症因子的释放,进一步加重肝细胞炎症和损伤。动物实验证明,肠源性脂多糖和 FFA 通过激活巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4,启动巨噬细胞的促炎程序,诱导巨噬细胞分泌 CCL2、TNF- α 等细胞因子^[39]。Toll 样受体 4 作为一种模式识别受体,是多种组织损伤的感受器,可诱导并加重氧化应激损伤^[40]。

3 总结

Chemerin 可以看作肝脏在多重打击下介导炎症以参与肝纤维化发展的因素,在 MAFLD 中参与胰岛素抵抗和炎症反应的相互作用^[15]。Chemerin 可能通过胰岛素信号转导通路调节糖脂代谢以及趋化炎症细胞向炎症部位聚集参与以上两种机制,加重细胞损伤,促进肝脏病理性修复。

目前,针对 Chemerin 亚型的研究结论不一致,表现为 Chemerin 对炎症有促进亦或是抑制的作用,提示 Chemerin 的不同亚型可能通过激活不同的通路发挥促炎或抗炎作用。huChem-156 是人 HSC 中的活性 Chemerin 亚型,该亚型在肝纤维化生理和病理生理中的作用值得进一步研究^[41]。有学者^[42]提出,Chemerin 一方面可能启动和加强炎症反应的急性期,另一方面可能有助于缓解慢性炎症。由此推测,Chemerin 可能在炎症不同阶段发挥不同的作用。目前 Chemerin 的具体作用机制仍不明确,并且相当一部分研究在人体和动物实验中表现出不同的结论。此外,许多细胞实验采用的是人肝癌细胞系 HepG2 细胞,其脂质代谢状态与原代肝细胞不完全相同,可能对实验结果有一定影响^[43]。



注: PDK1, 丙酮酸脱氢酶激酶 1; PI3K, 磷脂酰肌醇激酶。

图 1 Chemerin 通过代谢和炎症途径参与纤维化微环境

Figure 1 Chemerin involves in fibrotic microenvironment through metabolic and inflammatory pathways

综上所述,Chemerin对肝纤维化的作用有待更多研究进一步讨论。由于肝纤维化是可逆的,对其发生机制的深入探索将推动更多治疗靶点的发现,防止肝纤维化进一步发展,改善不良结局。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张欣媛负责设计论文框架,撰写论文;张诺琪、于国慧、任文帅负责文献检索,格式校对,提供修改意见;王亚玲负责指导撰写文章并校审。

参考文献:

- [1] CHEN ZW, SUN H. Nrf2: A new target for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57(11): 3268-3275. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0561.
陈智伟,孙华. Nrf2: 非酒精性脂肪性肝病的新靶点[J]. *药学学报*, 2022, 57(11): 3268-3275. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0561.
- [2] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [3] REN Q, WANG HY, ZENG Y, et al. Circulating chemerin levels in metabolic-associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 27. DOI: 10.1186/s12944-022-01637-7.
- [4] ZHU XJ, QIU H, LIU SL, et al. Research progress of Chemerin in polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Physiol Sin*, 2024, 76(3): 429-437. DOI: 10.13294/j.aps.2024.0001.
朱晓娟,邱杭,刘圣兰,等. Chemerin在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. *生理学报*, 2024, 76(3): 429-437. DOI: 10.13294/j.aps.2024.0001.
- [5] QIU H, ZHU XJ, TONG TT, et al. Research progress of Chemerin protein and related diseases[J]. *J Med Res Combat Trauma Care*, 2023, 36(6): 638-643. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.06.016.
邱杭,朱晓娟,佟天天,等. Chemerin蛋白与相关疾病研究进展[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(6): 638-643. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.06.016.
- [6] WANG W, ZHANG J, PU C. Expression of Visfatin and Chemerin in serum, umbilical blood and placenta of patients with gestational diabetes mellitus and the mechanism of insulin resistance[J]. *J Mod Lab Med*, 2022, 37(1): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.005.
王伟,张静,浦春. 妊娠糖尿病患者血清、脐血及胎盘组织中Visfatin和Chemerin的表达与胰岛素抵抗发生机制的研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.005.
- [7] BAI XL, CHEN F, ZHANG LR, et al. Research progress of Chemerin in nervous system diseases[J]. *J Neurosci Ment Health*, 2024, 24(2): 127-132.
柏晓林,陈凤,张力壬,等. Chemerin在神经系统疾病中的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2024, 24(2): 127-132.
- [8] ZHAO MY, LI YM, LIU HY, et al. Research progress of insulin resistance markers in atherogenesis[J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(8): 1302-1305. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.08.1302.
赵茂宇,李佑美,刘焕云,等. 胰岛素抵抗标志物在动脉粥样硬化发病中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(8): 1302-1305. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.08.1302.
- [9] HELFER G, WU QF. Chemerin: A multifaceted adipokine involved in metabolic disorders[J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(2): R79-R94. DOI: 10.1530/JOE-18-0174.
- [10] XU ZJ, CHEN XB, CAI BJ, et al. Research progress in the relationship between all-trans retinoic acid and liver diseases and the associated molecular mechanisms[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(7): 858-865. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012.
许召君,陈小彬,才保加,等. 全反式维甲酸与肝脏疾病的关系及其分子机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 858-865. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012.
- [11] ZHAO XA. Curcumin inhibits hepatic fibrosis by inhibiting monocyte infiltration and reducing monocyte-derived GRN secretion[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
赵祥安. 姜黄素抑制单核细胞浸润并减少单核细胞来源GRN分泌抗肝纤维化的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [12] NIU YY, FAN ZK, WANG LD, et al. Research progress on induced hepatic stellate cell ferroptosis in prevention and treatment of liver fibrosis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(9): 2281-2289. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240208.601.
牛媛媛,樊泽坤,汪龙德,等. 诱导肝星状细胞铁死亡在肝纤维化防治中的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2281-2289. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240208.601.
- [13] QIN LJ, ZHANG L, HOU P, et al. Research progress in pathogenesis of liver fibrosis[J]. *J Jilin Med Univ*, 2021, 42(5): 369-371. DOI: 10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2021.05.019.
秦利静,张露,侯鹏,等. 肝纤维化发病机制的研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2021, 42(5): 369-371. DOI: 10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2021.05.019.
- [14] HAO SD, LIU CP, LI YT, et al. Research progress of hepatic stellate cell activation-related signal pathways in liver fibrosis[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 31(2): 131-135. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.02.003.
郝少东,刘彩萍,李月廷,等. 肝星状细胞活化相关信号通路在肝纤维化中的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(2): 131-135. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.02.003.
- [15] YI YF, CHEN CL. Study of serum chemerin and hs-CRP in patients with nonalcoholic fatty liver disease complicating insulin resistance [J]. *Chongqing Med*, 2017, 46(2): 172-174. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.008.
易玉芳,陈春莲. 非酒精性脂肪肝病合并胰岛素抵抗患者血清chemerin和hs-CRP水平的研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 172-174. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.008.
- [16] WANG YJ, LI LX. Mechanisms of adipokines regulating inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Med Recapitul*, 2022, 28(13): 2516-2522. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.004.
王羽洁,李连喜. 调控炎症的脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制[J]. *医学综述*, 2022, 28(13): 2516-2522. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.004.
- [17] LI ZY, LIANG XM, LI X, et al. Expression of serine protease inhibitors, endothelins and chemerin in T2DM patients with NAFLD and analysis of their relationship with insulin resistance[J]. *Anhui Med Pharm J*, 2021, 25(11): 2265-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.11.033.
李曾一,梁新明,李星,等. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂、内脂素、趋化素在2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病中的表达及与胰岛素抵抗的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(11): 2265-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.11.033.
- [18] QIANG HM, TANG JW, ZHAO R, et al. Effect of the adjuvant Baogan Jiangzhi decoction therapy on liver function and insulin sensitivity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Hainan Med Univ*, 2018, 24(6): 707-710. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180327.009.
强红梅,唐军伟,赵荣,等. 保肝降脂汤辅助治疗对非酒精性脂肪肝病患者的肝功能、胰岛素敏感性的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(6): 707-710. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180327.009.
- [19] LI XH, CHEN Z, ZHAO L, et al. The relationship between the expression of Chemerin, IRS-1, IRS-2 and p-Akt and insulin resistance in the placenta in pregnant women with GDM[J]. *Chin J Diabetes*, 2020, 28(6): 405-409. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.06.002.
李晓红,陈卓,赵琳,等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织中趋化素、胰岛素受体底物1、胰岛素受体底物2和磷酸化蛋白激酶B的表达及与胰岛素抵抗的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(6): 405-409. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.06.002.
- [20] XING DJ, SUN YH, YU LG, et al. Changes of serum Chemerin level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with insulin resistance and inflammation[J]. *Mod Med J China*, 2021, 23(8): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2021.08.006.
邢冬杰,孙英红,于龙广,等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清趋化素水平变化及其与胰岛素抵抗、炎症的关系研究[J]. *中国现代医药杂志*, 2021,

- 23(8): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2021.08.006.
- [21] WEI Y, ZHANG JC, LI XJ, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on alleviating insulin resistance based on classical insulin conduction and inflammatory signal pathway[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(5): 2026-2034. 魏颖, 张嘉诚, 李晓娟, 等. 基于经典胰岛素传导及炎症信号通路的相互作用中药改善胰岛素抵抗作用研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(5): 2026-2034.
- [22] LI HX, WEI J, HA XQ. Current research status of chemokines and metabolic diseases[J]. *Chin Med Biotechnol*, 2020, 15(5): 508-511. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2020.05.012. 李海霞, 魏静, 哈小琴. 趋化素与代谢性疾病的研究现状[J]. *中国医药生物技术*, 2020, 15(5): 508-511. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2020.05.012.
- [23] WU Z, HU XB, CAO ZH. The role of oxidative stress in pancreatic β cells and type 1 diabetes mellitus[J]. *Prog Microbiol Immunol*, 2019, 47(6): 87-90. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2019.06.016. 吴颀, 胡小波, 曹朝晖. 胰岛 β 细胞氧化应激反应及其在1型糖尿病中的作用[J]. *微生物学免疫学进展*, 2019, 47(6): 87-90. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2019.06.016.
- [24] HUANG HC, ZHANG Z, ZHANG XZ, et al. Sinapine thiocyanate inhibits hyperlipidemia, hyperglycemia, atherosclerosis and hepatocellular steatosis in IR mice[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2018, 34(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.01.001. 黄涵桄, 张祝, 张希洲, 等. 芥子碱硫氰酸盐抑制IR小鼠血脂血糖升高、动脉粥样硬化及肝细胞脂肪变性[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.01.001.
- [25] LI XX, ZHU QL, WANG WS, et al. Elevated chemerin induces insulin resistance in human granulosa-lutein cells from polycystic ovary syndrome patients[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11303-11313. DOI: 10.1096/fj.201802829R.
- [26] CIGNARELLI A, GENCHI VA, PERRINI S, et al. Insulin and insulin receptors in adipose tissue development[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 759. DOI: 10.3390/ijms20030759.
- [27] JIA J, YU F, XIANG Y, et al. Chemerin enhances the adhesion and migration of human endothelial progenitor cells and increases lipid accumulation in mice with atherosclerosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 207. DOI: 10.1186/s12944-020-01378-5.
- [28] WU HY, YANG YF. Research progress on the relationship between free fatty acids and insulin resistance[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2023, 25(3): 147-151. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2023.03.029. 吴海燕, 杨宇峰. 游离脂肪酸和胰岛素抵抗相关性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(3): 147-151. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2023.03.029.
- [29] ZHU L, HUANG JF, WANG Y, et al. Chemerin causes lipid metabolic imbalance and induces passive lipid accumulation in human hepatoma cell line via the receptor GPR1[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119530. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119530.
- [30] LI HL, DONG LL, YANG XH, et al. Relationship of peripheral blood Chemerin with glucose and lipid metabolism, visceral fat, oxidative stress and inflammatory indexes in diabetic patients with MAFLD disease[J]. *J Hebei Med Univ*, 2022, 43(3): 275-279, 294. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2022.03.006. 李海玲, 董陆玲, 杨秀红, 等. 糖尿病合并MAFLD患者外周血Chemerin与糖脂代谢、内脏脂肪、氧化应激及炎症指标的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(3): 275-279, 294. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2022.03.006.
- [31] SERAFIN DS, ALLYN B, SASSANO MF, et al. Chemerin-activated functions of CMKLR1 are regulated by G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) and β -arrestin 2 in inflammatory macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2019, 106: 12-21. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.12.016.
- [32] KARAMFILOVA V, NEDEVA I, ASSYOY Y, et al. Chemerin in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with or without prediabetes[J]. *CR Acad Bulg Sci*, 2024, 77(1): 127-136.
- [33] YANG YM, WANG X, MA J. Research progress on the role of M1/M2 macrophages in hepatic fibrosis[J]. *Med J Chin PLA*, 2024, 49(6): 726-732. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1239.2024.0124. 杨钰萌, 王新, 麻婧. M1/M2型巨噬细胞在肝纤维化中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 726-732. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1239.2024.0124.
- [34] WU MB, ZHANG WF, GONG JP, et al. Wortmannin inhibits the activity of NLRP3 in Kupffer cells through the Chemerin/CMKLR1 pathway and relieves nonalcoholic fatty liver in mice[J]. *Chongqing Med*, 2018, 47(17): 2279-2284. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.007. 吴明兵, 张文锋, 龚建平, 等. 渥曼青霉素通过Chemerin/CMKLR1途径抑制Kupffer细胞NLRP3的活性缓解小鼠非酒精性脂肪肝[J]. *重庆医学*, 2018, 47(17): 2279-2284. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.007.
- [35] XU J, JIN WL, LI X. A new perspective in the treatment of liver fibrosis: Targeting macrophage metabolism[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027. 许钧, 金卫林, 李汛. 肝纤维化治疗的新视角: 靶向巨噬细胞代谢[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
- [36] XIANG YL, DAI X, GONG JP. The role of Kupffer cells in the pathogenesis of MAFLD[J]. *Clin Res Pract*, 2021, 6(20): 195-198. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202120061. 向阳林, 代鑫, 龚建平. Kupffer细胞在MAFLD发病机制中的作用[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(20): 195-198. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202120061.
- [37] POHL R, FEDER S, HABERL EM, et al. Chemerin overexpression in the liver protects against inflammation in experimental non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 132. DOI: 10.3390/biomedicines10010132.
- [38] HABERL EM, POHL R, REIN-FISCHBOECK L, et al. Overexpression of hepatocyte chemerin-156 lowers tumor burden in a murine model of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 252. DOI: 10.3390/ijms21010252.
- [39] WU MQ, YANG QR, XU SM, et al. Role of serum Chemerin and related inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Med Res*, 2021, 50(12): 60-63. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.014. 吴明奇, 杨晴柔, 徐素美, 等. 血清趋化素Chemerin及相关炎症细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(12): 60-63. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.014.
- [40] DOU B, MA CY, HOU WX, et al. Effects of Jieduan niwan prescription drug containing serum on oxidative stress injury of L02 cells based on TLR4/NF- κ B/iNOS pathway[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29(4): 87-91. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202110034. 窦博, 马重阳, 侯伟欣, 等. 基于TLR4/NF- κ B/iNOS通路的截断逆挽方药血清对L02细胞氧化应激损伤的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(4): 87-91. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202110034.
- [41] SPIRK M, ZIMNY S, NEUMANN M, et al. Chemerin-156 is the active isoform in human hepatic stellate cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): E7555. DOI: 10.3390/ijms21207555.
- [42] KUKLA M, MAZUR W, BULDAK 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): 1397-410. DOI: 10.2119/molmed.2010.00105.
- [43] NAGARAJAN SR, PAUL-HENG M, KRYCER JR, et al. Lipid and glucose metabolism in hepatocyte cell lines and primary mouse hepatocytes: A comprehensive resource for in vitro studies of hepatic metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(4): E578-E589. DOI: 10.1152/ajpendo.00365.2018.

收稿日期: 2024-04-14; 录用日期: 2024-05-28

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG XY, ZHANG NQ, YU GH, et al. Association of the adipokine Chemerin with the development and progression of liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 164-169. 张欣媛, 张诺琪, 于国慧, 等. 脂肪因子Chemerin与肝纤维化发生发展的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 164-169.