

综述

Chemerin在多囊卵巢综合征中的研究进展

朱晓娟¹, 邱杭¹, 刘圣兰¹, 戴伟¹, 胡海波^{1,3,*}, 黄浩^{1,2,3,*}

¹赣南医科大学药学院国家中药现代化工程技术研究中心-客家中医药资源研究分中心, 赣州 341000; ²澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078; ³比利时荷语鲁汶大学生物系, 鲁汶 3000

摘要: Chemerin作为一种多功能脂肪因子, 通过内分泌和旁分泌起作用, 它可以与已知的三个受体(ChemR23、GPR1和CCRL2)结合参与能量代谢、糖脂代谢和炎症等多种病理生理过程, 尤其在代谢性疾病中发挥重要作用。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是最常见的内分泌疾病之一, 严重困扰育龄女性的正常生活。PCOS患者血清chemerin含量显著升高, 且其卵巢中chemerin高表达。越来越多的研究表明chemerin通过影响肥胖症、胰岛素抵抗、高雄激素血症、氧化应激和炎症反应等参与PCOS的发生和发展过程。本文主要综述了chemerin蛋白的产生、亚型、功能和受体, 从代谢、生殖、炎症等角度总结并探讨chemerin蛋白在PCOS中的研究现状, 为PCOS的临床诊断和治疗提供理论基础和参考依据。

关键词: chemerin; 多囊卵巢综合征; 病理机制

Research progress of chemerin in polycystic ovary syndrome

ZHU Xiao-Juan¹, QIU Hang¹, LIU Sheng-Lan¹, DAI Wei¹, HU Hai-Bo^{1,3,*}, HUANG Hao^{1,2,3,*}

¹National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine - Hakka Medical Resources Branch, School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; ²State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Taipa, Macau 999078, China; ³Department of Biology, KU Leuven; Leuven 3000, Belgium

Abstract: As a multifunctional adipokine, chemerin plays a crucial role in various pathophysiological processes through endocrine and paracrine manner. It can bind to three known receptors (ChemR23, GPR1 and CCRL2) and participate in energy metabolism, glucose and lipid metabolism, and inflammation, especially in metabolic diseases. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine diseases, which seriously affects the normal life of women of childbearing age. Patients with PCOS have significantly increased serum levels of chemerin and high expression of chemerin in their ovaries. More and more studies have shown that chemerin is involved in the occurrence and development of PCOS by affecting obesity, insulin resistance, hyperandrogenism, oxidative stress and inflammatory response. This article mainly reviews the production, subtypes, function and receptors of chemerin protein, summarizes and discusses the research status of chemerin protein in PCOS from the perspectives of metabolism, reproduction and inflammation, and provides theoretical basis and reference for the clinical diagnosis and treatment of PCOS.

Key words: chemerin; polycystic ovary syndrome; pathological mechanism

1 前言

Chemerin 主要由脂肪组织分泌, 与相关受体结合后参与免疫反应、肥胖和糖脂代谢并发挥重要作用^[1]。Chemerin 作为一种小分子趋化蛋白, 是启动

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82111530101, 81803493), the Outstanding Youth Foundation of Jiangxi Province, China (No. 20212ACB216002) and the Young Jinggang Scholars Award Program of Jiangxi Province, China (No. QNJG2019089).

*Corresponding authors. HU Hai-Bo: Tel: +86-797-8169805, E-mail: hhb2017@gmu.edu.cn; HUANG Hao: Tel: +86-797-8169775, E-mail: hhuang@gmu.edu.cn

早期免疫反应的关键参与者；作为一种脂肪因子，它参与能量稳态和生殖功能的调节^[2]，与多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)、先兆子痫和乳腺癌等生殖系统疾病病理机制有关^[3]。PCOS 是育龄妇女最常见的疾病之一，据统计全球女性 PCOS 发病率高达 5%~18%^[4]。2018 年更新的“PCOS 诊断鹿特丹准则”^[5]明确：成人 PCOS 的主要特点是高雄激素血症、少或无排卵和卵巢呈多囊形态；而青少年 PCOS 的特点是高雄激素血症和少或无排卵。不孕、月经紊乱、卵巢癌、2 型糖尿病和高血压等 PCOS 并发症严重影响患者的日常生活。PCOS 病因复杂，越来越多研究表明 PCOS 可能是一种多基因疾病，主要受到表观遗传和环境因素的影响^[6]。现阶段针对 PCOS 的治疗策略以药物治疗和改变生活习惯为主，常见药物有降糖药（二甲双胍）、口服避孕药（醋酸环丙孕酮）、抗雄激素药（氟他胺）和新型胰岛素增敏剂（肌醇）等，也有部分中医药干预治疗的相关报道^[7]。大多数 PCOS 患者存在肥胖或超重，同时存在 chemerin 高水平表达^[8]，且有证据显示 chemerin 通过调控体重、胰岛素、激素水平，参与氧化应激和炎症反应等途径影响

PCOS 疾病进程。本文将从代谢、生殖、炎症等角度对 chemerin 如何在 PCOS 中发挥作用进行阐述（图 1）。

2 Chemerin蛋白的产生、亚型、功能和受体及其与PCOS发生和发展的关系

Chemerin 蛋白及其基因的发现可追溯到 1997 年，研究人员在银屑病患者皮肤中发现 chemerin，在使用视黄醇他扎罗汀治疗后，chemerin 基因表达升高，因此被命名为他扎罗汀诱导基因 2 蛋白 (tazarotene induced gene-2 protein, TIG2)，也被称为视黄酸受体反应蛋白 2 (retinoic acid receptor responder protein 2, RARRES2)^[9]。在 2003 年有研究发现 chemerin 通过与巨噬细胞和未成熟树突细胞上的 ChemR23 受体结合参与免疫反应的早期调节，因此 chemerin 被视为一种新型强效趋化蛋白^[10]，可诱导白细胞针对炎症部位表达趋化因子样受体 ChemR23^[11]。在 2007 年 chemerin 首次被证明其作为新型脂肪因子，可以调节脂肪生成和脂肪细胞代谢，在肥胖和代谢性疾病中起重要作用^[12]。随后研究发现 chemerin 在肥胖^[13]、2 型糖尿病^[14]、PCOS^[15] 和炎症^[16] 等

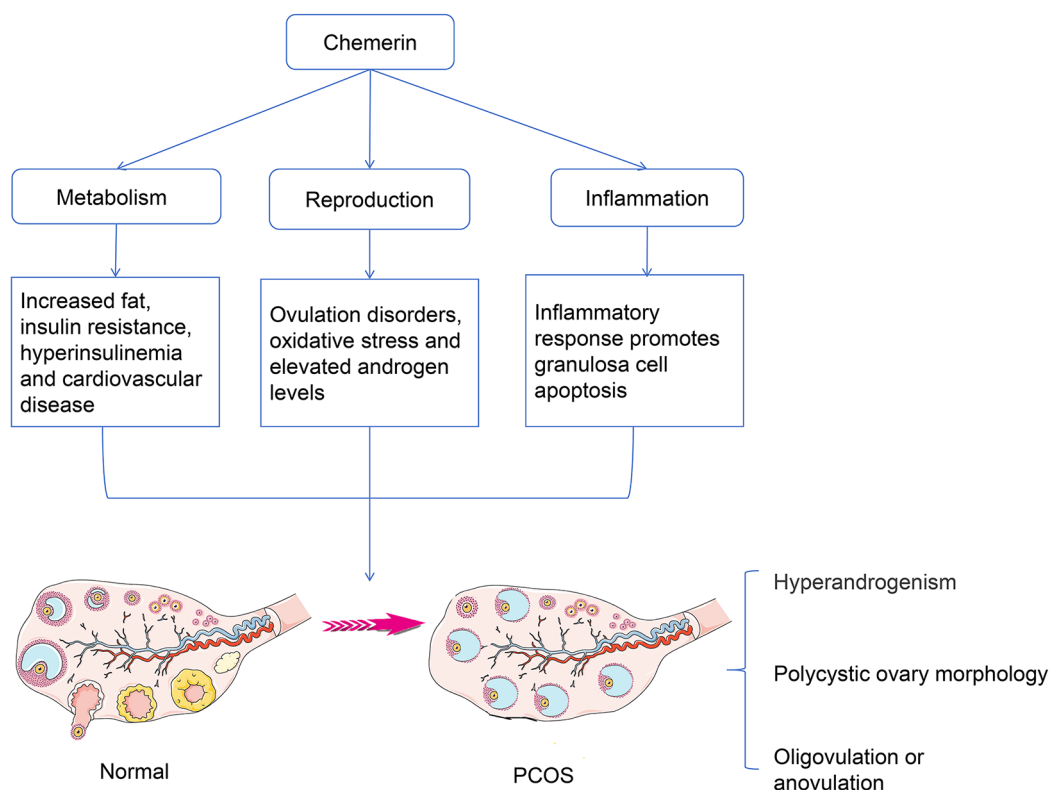


图 1. Chemerin参与调节多囊卵巢综合征的途径

Fig.1. The pathways of chemerin regulating the progression of polycystic ovary syndrome (PCOS).

疾病的发病机制中都发挥着重要作用。

2.1 Chemerin的产生、亚型及其活性

Chemerin 基因编码后首先被转译成一个含有 163 个氨基酸残基的前蛋白质原 preprochemerin，其在去除信号肽后形成具有 143 个氨基酸残基的低活性前体蛋白 prochemerin，再经细胞外纤溶酶、羧肽酶或丝氨酸蛋白酶等切除羧基末端的若干氨基酸后，可形成各种亚型蛋白 (图 2)^[13, 17-19]。Chemerin 蛋白具有多种复杂的生理功能，究其原因其各种亚型在不同的生理环境中显示出迥异的生物活性，细胞外蛋白酶在 prochemerin 羧基末端特定位点的酶解能产生生理活性差异巨大的不同亚型 (表 1)^[20, 21]。

目前在人血清、卵泡液、滑液等体液中一共发现了 6 种亚型，含量由高到低依次是 chemerin-157S、156F、158K、154F、155A 和 153Q，其中以 chemerin-157S 的免疫趋化活性最强^[22, 23]。Chemerin 在人体内主要由成熟的脂肪细胞分泌，在脂肪细胞的培养基中可以检测到多种 chemerin 亚型，其中围绕

chemerin-157S 活性的相关报道最多。内源性 chemerin-157S 在脂肪组织的自分泌 / 旁分泌过程中发挥重要作用，是调节脂肪重塑的治疗靶点^[24, 25]；在皮肤和口腔疾病中，重组 chemerin-157S 肽段显示了抗菌作用^[26, 27]。有抗肿瘤研究表明 chemerin 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中表达降低，chemerin-157S 不但对 HCC 模型具有保护作用^[28]，而且可抑制人肝细胞系 HepG 2 迁移^[29]；在胶质细胞瘤中 chemerin-157S 可作为信号分子发挥作用^[18]。另有研究显示在骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 和类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的关节滑液中能检测到含量较高的 chemerin-157S，并发现它在关节炎的炎症反应中发挥促炎作用^[30]。反之，在体外和体内小鼠炎症实验中，重组 chemerin-155A 活性肽段则显示了抗炎作用^[31, 32]。随着对蛋白质亚型认识的深入以及检测手段的提高，当前学界对于 chemerin 蛋白在各类疾病中所扮演角色的研究已不再局限于 chemerin 全蛋白本身，其各亚型所发挥的

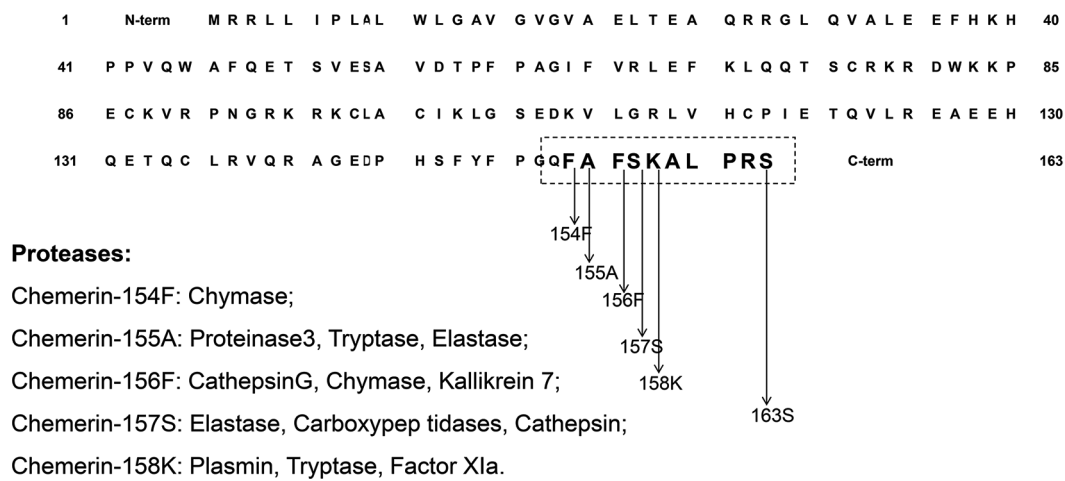


图 2. 人源chemerin蛋白全序列、亚型和相关蛋白酶
Fig. 2. Full sequence of human chemerin protein and isoforms as well as related proteases.

表1. 人体内chemerin蛋白的来源及其免疫趋化活性
Table 1. The source and chemotaxis activity of chemerin protein in human

Names	Human source	Chemotaxis activity
Chemerin-163S	Cerebrospinal fluid, plasma, serum, synovial fluid, follicular fluid	Inactivity
Chemerin-158K	Cerebrospinal fluid, plasma, serum, synovial fluid, follicular fluid	Low activity
Chemerin-157S	Cerebrospinal fluid, plasma, serum, synovial fluid, follicular fluid, ascitic fluid	High activity
Chemerin-156F	Synovial fluid, follicular fluid	Low activity
Chemerin-155A	Serum, synovial fluid, follicular fluid, ascitic fluid	Inactivity
Chemerin-154F	Follicular fluid, ascitic fluid, blood filtration fluid	Inactivity
Chemerin-153Q	Ascitic fluid	Inactivity

独特作用逐渐受到重视，可能代替全蛋白成为新的生物标志物或者治疗靶点^[22, 23]。

2.2 Chemerin受体

目前已知的三个 chemerin 蛋白受体分别是趋化因子样受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1 或 ChemR23)、C-C 基序趋化因子受体样 2 (C-C motif chemokine receptor like 2, CCRL2) 和 G 蛋白耦联受体 1 (G protein-coupled receptor 1, GPR1)。其中，ChemR23 是具有最强结合力的天然配体，其次是 CCRL2 和 GPR1^[3]。Chemerin 和 ChemR23 结合后可以调节脂肪的生成、参与炎症和代谢反应，甚至参与肿瘤的形成^[33]。CCRL2 是一种非典型的受体，缺乏信号传递能力，目前还没有 CCRL2 介导的信

号分子传导的相关研究，但 CCRL2 能够增加局部的 chemerin 浓度，并将 chemerin 呈现给表达 ChemR23 的白细胞^[34]。GPR1 在调节 chemerin 蛋白水平时具有双重作用：一方面作为受体阻滞蛋白信号的传导，另一方面作为广泛配体具有特异性清除作用^[35]。Chemerin 主要通过 ChemR23 受体结合发挥生物学效应^[23, 34, 36] (图 3)，进而影响疾病的发生、发展，ChemR23 作为炎症、肿瘤和代谢综合征等疾病潜在治疗靶点，受到广泛的关注，chemerin 及各受体在人各种器官、组织或细胞中分布情况见表 2^[34]。可能由于 chemerin 蛋白与其受体的结合位点不具备亚型特异性，迄今为止尚未见任何亚型与受体结合差异的报道。

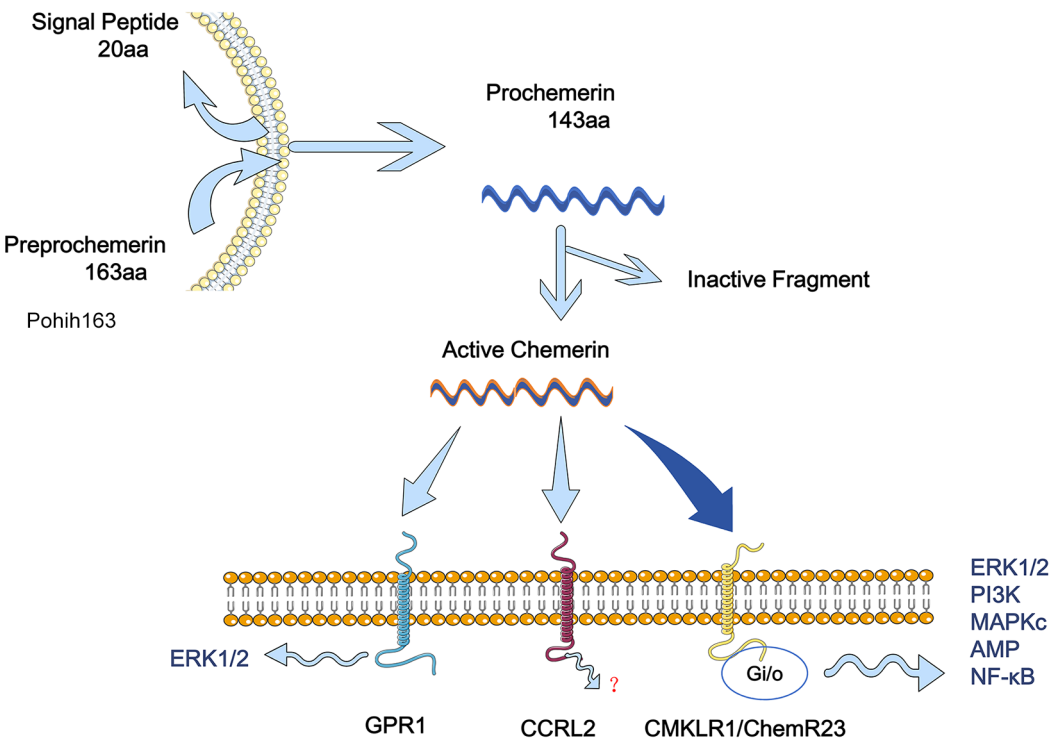


图 3. Chemerin分泌、酶解及与各受体结合的过程
Fig. 3. The secretion, proteolysis and binding processes of chemerin. CMKLR1/ChemR23: chemokine-like receptor 1; CCRL2: C-C motif chemokine receptor like 2; GPR1: G protein-coupled receptor 1; ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; MAPK: mitogen-activated protein kinase; NF-κB: nuclear factor κ-B.

表2. Chemerin蛋白及各受体的分布
Table 2. Distribution of chemerin and its receptors

Chemerin and its receptors	Distribution
Chemerin	Adipose tissue, liver, kidney, ovary, uterus, serum, synovial fluid, etc.
CMKLR1/ChemR23	Monocytes, dendritic cells, macrophages, natural killer cells
GPR1	Central nervous system, adipose tissue
CCRL2	Dendritic cells, macrophages

2.3 Chemerin参与PCOS等多种疾病的病理过程

Chemerin 在 RA、OA、糖尿病、PCOS、肿瘤、高血压、动脉粥样硬化等疾病中都呈高水平表达。Chemerin 在 RA 患者中呈高水平表达,同时高表达的 chemerin 会加重 RA 患者的病情,chemerin 目前已是公认的 RA 标志物之一^[33]。OA 是一种由衰老或损伤引起的关节疾病,其特征是软骨退化、骨硬化和关节持续性低度炎症,chemerin 不但参与软骨细胞的衰老进程,而且还调节骨骼在重塑过程中能量代谢^[37]。在代谢性疾病方面,作为一种脂肪细胞因子,chemerin 除了在促进脂肪形成、前脂肪细胞分化、脂肪细胞发育和代谢中发挥重要作用外,还通过诱导炎症反应损害胰岛素级联信号传导^[38],参与控制血糖水平,进而影响胰岛素抵抗、2 型糖尿病和妊娠期糖尿病等相关疾病发展进程。尽管 chemerin 水平与这些疾病呈正相关,但其与胰岛素抵抗/胰岛素敏感性之间的关系目前尚未明确。近期有研究表明在 PCOS 患者血清中 chemerin 蛋白的水平也呈现明显升高,被证明与 PCOS 疾病的进程密切相关并发挥重要作用。Chemerin 通过多种途径调节 PCOS 的发展进程,使得卵泡停止生长或者死亡,最终导致无排卵性不孕,甚至带来糖尿病、高血压和动脉粥样硬化等并发症,危及生命^[8]。

3 Chemerin对PCOS代谢的影响

3.1 Chemerin与肥胖-胰岛信号通路及葡萄糖转运

PCOS 的原发性内分泌特征是高雄激素血症及胰岛素抵抗,其在 PCOS 的发生和发展中相互作用,构成了 PCOS 的核心病因^[39]。PCOS 患者大多数为肥胖型,相比于与非肥胖者,肥胖型 PCOS 患者的代谢和生殖功能均受到一定程度的影响。肥胖不但加重胰岛素抵抗、代偿性高胰岛素血症的症状,同时还促进脂肪生成、减少脂肪分解。此外,肥胖使得膜细胞对促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 刺激敏感,并通过增加卵巢雄激素的产生加重功能性卵巢雄激素过多症。而且肥胖还会增加炎症性脂肪因子,从而增加胰岛素抵抗和脂肪生成^[40]。在肥胖型 PCOS 患者中,chemerin 表达水平升高,chemerin 与体重指数、腹部皮下脂肪和胰岛素抵抗指数呈正相关,而另一脂肪因子网膜素 1 则无相关性,表明在脂肪组织中 chemerin 作为趋化因子所诱发的炎症作用,可能是 PCOS 中胰岛素抵抗的重要决定因素^[41,42]。

研究显示^[43], chemerin 可以直接诱导胰岛素和肾上腺雄激素超负荷,进而导致雄激素和胰岛素升高;此外,过量的 chemerin 还可促使下丘脑促性腺激素异常释放、破坏卵巢功能,进而加重 PCOS 的高雄激素血症和排卵功能障碍。其病理机制是,过量的 chemerin 参与调节胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)、葡萄糖摄取、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3)、核因子- κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2),进而引起人骨骼肌中的胰岛素抵抗^[44,45]。在胰岛素抵抗的 PCOS 患者的卵泡液和人黄体颗粒细胞样本中 chemerin 水平均有所升高,且对胰岛素敏感性降低,导致葡萄糖摄取能力受损。黄体颗粒细胞中 chemerin 的升高在减少 IRS-1 和 IRS-2 磷酸化的同时增强 Akt 的磷酸化,使葡萄糖转运蛋白 4 发生膜迁移,从而导致胰岛素抵抗型 PCOS 患者对胰岛素所刺激的糖吸收效果产生拮抗,且这些作用可以通过敲低 ChemR23 受体消除^[46]。上述研究结果揭示了 chemerin 对 PCOS 代谢功能障碍的促进作用。

3.2 Chemerin与PCOS相关的心血管疾病代谢

心血管疾病已成为人类死因排名第一的疾病,PCOS 患者往往超重或肥胖,尤其是腹部肥胖,这是发生心血管动脉粥样硬化的危险因素之一。与正常女性相比,PCOS 患者的氧化应激标志物的浓度和活性增加,并与致动脉粥样硬化指标具有正相关性^[47]。PCOS 患者的血压往往异常升高,导致患心血管疾病的风险增加,且其后代也可能受遗传易感性影响,随着年龄的增长,患高血压和心血管疾病的风险渐增^[48]。脂肪堆积会导致人体代谢功能障碍,chemerin 将免疫细胞募集到损伤部位并降低一氧化氮水平,破坏心血管稳态,从而导致血压升高、内皮细胞迁移、增殖和细胞凋亡^[49,50],引发代谢紊乱。PCOS 易导致心血管疾病,患者体内水平升高的 chemerin 蛋白加剧了疾病的发生和发展。

4 Chemerin对PCOS生殖的影响

4.1 Chemerin对生殖细胞的影响

PCOS 的主要特征之一是排卵功能障碍,2012 年有学者首次发现了 chemerin 蛋白及其受体 ChemR23 主要存在于人卵泡的颗粒细胞、卵泡膜细胞和卵泡

液中, 且 chemerin 在卵泡液中的表达水平显著高于血浆^[51]。

Chemerin 不但抑制人卵巢颗粒细胞中胰岛素样生长因子 1 诱导的孕酮和雌二醇分泌^[52], 而且也被证明能够抑制大鼠腔前卵泡和卵巢颗粒细胞中促卵泡刺激素诱导的芳香酶和细胞色素 P450 的表达, 诱导细胞内促凋亡因子 (PTEN 和 caspase-3) 的上调和抗凋亡因子 (XIAP 和 P-Akt) 的下调, 从而导致卵泡发育失调^[53], 提示 chemerin 诱发了卵泡生长停滞和排卵功能障碍。另有研究表明早期妊娠 PCOS 患者的流产率高达 30%~73%, 在排除身体质量指数的影响后发现血清中 chemerin 水平与 PCOS 患者流产率呈正相关, 监测血清 chemerin 水平对于排除流产风险也具有重要意义^[54, 55]。

卵巢颗粒细胞是卵泡重要组成部分, 在卵泡的发育、成熟及排卵过程中均发挥重要作用, 成熟卵泡颗粒细胞的凋亡与 PCOS 的发生有紧密联系。研究发现细胞周期依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂 palbociclib 可以通过抑制 p53/p21^{waf} 通路保护 chemerin 所诱导的黄体颗粒细胞凋亡^[56]。用 chemerin 刺激肥胖小鼠卵巢颗粒细胞后, 活性氧增加、caspase-3 水平上升、Bax/Bcl-2 比值增加, 细胞凋亡速率加快, 同时激活 NF- κ B 和腺苷酸活化蛋白激酶通路并抑制 Akt 通路, 并通过这三条通路促进细胞凋亡和氧化应激, 加剧 PCOS^[57]。自噬是细胞的主要的降解途径之一, 负责能量应激和细胞内稳态以维持能量产生, 以及合成新的大分子^[58], 在体外 chemerin 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进卵巢颗粒细胞 COV434 的自噬^[59], 诱导 PCOS 的发生。

4.2 Chemerin对类固醇激素生成的影响

Chemerin 已被证明是卵巢类固醇生成的重要调节剂, chemerin 和 ChemR23 与 PCOS 患者卵巢颗粒细胞的黄体酮减少有关^[51]。在猪怀孕早期时, chemerin 通过 ERK1/2 和 Akt 信号通路影响类固醇合成酶, 从而参与子宫内膜类固醇产生^[60]。在猪发情周期和怀孕的不同阶段, chemerin 通过影响类固醇生成酶的活性调控猪卵巢类固醇的合成, 而且在孕早期雌二醇和黄体酮水平影响子宫内膜分泌 chemerin 的水平^[61]。

小鼠发情期和发情间期 chemerin 及其受体 GPR1 在卵巢表达水平最高, 免疫组化染色结果显示 GPR1 在卵巢颗粒细胞、卵丘细胞和黄体中都有表达, 证

明 chemerin/GPR1 信号传导在卵泡发育、黄体发育和黄体溶解中起重要作用, 可能抑制黄体酮分泌, 促进地诺前列素诱导的黄体溶解, 从而影响卵巢类固醇分泌^[62]。

在 PCOS 患者体内, 高雄激素血症促进 chemerin 表达升高; 在体外, 以睾酮为代表的雄激素也被证明能上调 chemerin 蛋白及其受体的表达。高雄激素血症是导致 PCOS 产生的重要原因, 且在患者卵泡液中存在的过量雄激素与 chemerin 水平存在显著的正相关, 二者共同参与了 PCOS 的病理生理过程^[63]。卵泡液中 chemerin 与总睾酮水平和 LH 水平呈正相关, 说明过量的 chemerin 可能会促进高雄激素血症形成^[63]。Chemerin 与天然受体 ChemR23 结合后会影响卵巢功能, ChemR23 敲除小鼠经 5 α -二氢睾酮 (5 α -dihydrotestosterone, DHT) 处理后, 未出现 PCOS 特征性的卵巢改变及激素水平变化, 证明 chemerin 蛋白与 ChemR23 受体的结合在雄激素诱导 PCOS 发生过程中发挥重要作用^[64]。

5 Chemerin对PCOS炎症的影响

慢性炎症是 PCOS 的重要诱因, 卵巢局部炎症影响排卵并诱发或加重全身炎症, 一些典型的炎症因子例如白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等表达水平都升高, 并可能导致流产和胎功能不全等妊娠并发症^[65]。作为一种多功能脂肪因子, chemerin 不但可以刺激脂肪细胞成熟和分化, 还可以作为化学诱导剂促进先天性和获得性免疫反应, PCOS 患者体内高水平的 chemerin 导致炎症反应^[66], 其通过与 ChemR23 受体结合参与急性炎症的早期阶段^[16]。巨噬细胞作为卵巢中最丰富的免疫细胞, 对衰老和凋亡细胞的炎症状态和清除至关重要, 有研究表明过多雄激素增加了卵巢中 chemerin 的表达, 从而改变了 M1 和 M2 巨噬细胞的平衡, 最终导致卵泡颗粒细胞的死亡^[67, 68]。诸多研究结果显示, chemerin 可能通过炎症途径影响 PCOS 疾病进程。

6 结语

诸多证据显示 chemerin 在 PCOS 的发生和发展过程中扮演着至关重要的角色。血清和卵巢中 chemerin 过表达导致胰岛素抵抗、雄激素过多、诱发炎症反应, 进而加重 PCOS 病情, 还会加速卵巢

颗粒细胞死亡速率,影响卵泡的生长,导致排卵障碍。Chemerin 被视为 PCOS 疾病诊疗的生物标志物,但受限检测的精准性和调控的难度,目前研究仍停留在其全蛋白作为疾病标志物的层面,对 chemerin 蛋白亚型作用的研究及其结合受体后介导的下游通路仍不明确。随着对 chemerin 生物学功能研究的逐步深入,chemerin 在 PCOS 疾病进程及治疗和预后中所发挥的作用将进一步被揭示。

参考文献

- 1 Yue G, An Q, Xu X, Jin Z, Ding J, Hu Y, Du Q, Xu J, Xie R. The role of Chemerin in human diseases. *Cytokine* 2023; 162: 156089.
- 2 Fischer TF, Beck-Sickinger AG. Chemerin - exploring a versatile adipokine. *Biol Chem* 2022; 403(7): 625-642.
- 3 Yu M, Yang Y, Huang C, Ge L, Xue L, Xiao Z, Xiao T, Zhao H, Ren P, Zhang JV. Chemerin: A functional adipokine in reproductive health and diseases. *Biomedicines* 2022; 10(8): 1910.
- 4 Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(9): 668-680.
- 5 Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PN. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018; 110(3): 364-379.
- 6 Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5): 270-284.
- 7 Kulkarni S, Gupta K, Rathe P, Mishra PK, Singh Y, Biharee A, Thareja S. Polycystic ovary syndrome: Current scenario and future insights. *Drug Discov Today* 2023; 28(12): 103821.
- 8 Yang S, Wang Q, Huang W, Song Y, Feng G, Zhou L, Tan J. Are serum chemerin levels different between obese and non-obese polycystic ovary syndrome women? *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(1): 38-41.
- 9 Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997; 109(1): 91-95.
- 10 Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brezillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198(7): 977-985.
- 11 Berg V, Sveinbjornsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin(21-157). *Arthritis Res Ther* 2010; 12(6): R228.
- 12 Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148(10): 4687-4694.
- 13 Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C. Chemerin isoforms and activity in obesity. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5): 1128.
- 14 Akgul Balaban Y, Yilmaz N, Kalayci M, Unal M, Turhan T. Irisin and chemerin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019; 15(4): 442-446.
- 15 Gao Y, Xin C, Fan H, Sun X, Wang H. Circulating apelin and chemerin levels in patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1076951.
- 16 Su X, Cheng Y, Zhang G, Wang B. Chemerin in inflammatory diseases. *Clin Chim Acta* 2021; 517: 41-47.
- 17 Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005; 280(41): 34661-34666.
- 18 Yamaguchi Y, Du XY, Zhao L, Morser J, Leung LL. Proteolytic cleavage of chemerin protein is necessary for activation to the active form, Chem157S, which functions as a signaling molecule in glioblastoma. *J Biol Chem* 2011; 286(45): 39510-39519.
- 19 Ferland DJ, Watts SW. Chemerin: A comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research. *Pharmacol Res* 2015; 99: 351-361.
- 20 Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013; 14(3): 245-262.
- 21 Zhao L, Yamaguchi Y, Shen WJ, Morser J, Leung LLK. Dynamic and tissue-specific proteolytic processing of chemerin in obese mice. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202780.
- 22 Huang H, Tong TT, Yau LF, Wang JR, Lai MH, Zhang CR, Wen XH, Li SN, Li KY, Liu JQ, Ma HX, Tsang BK, Jiang ZH. Chemerin isoform analysis in human biofluids using an LC/MRM-MS-based targeted proteomics approach with stable isotope-labeled standard. *Anal Chim Acta* 2020; 1139: 79-87.
- 23 Zhao L, Leung LL, Morser J. Chemerin forms: their generation and activity. *Biomedicines* 2022; 10(8): 2018.
- 24 Dranse HJ, Muruganandan S, Fawcett JP, Sinal CJ. Adipocyte-secreted chemerin is processed to a variety of isoforms and influences MMP3 and chemokine secretion through an

- NFkB-dependent mechanism. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 436(C): 114–129.
- 25 Chang SS, Eisenberg D, Zhao L, Adams C, Leib R, Morser J, Leung L. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(7): 1522–1529.
 - 26 Banas M, Zabieglo K, Kasetty G, Kapinska-Mrowiecka M, Borowczyk J, Drukala J, Murzyn K, Zabel BA, Butcher EC, Schroeder JM, Schmidtchen A, Cichy J. Chemerin is an antimicrobial agent in human epidermis. *PLoS One* 2013; 8(3): e58709.
 - 27 Godlewska U, Brzoza P, Sroka A, Majewski P, Jentsch H, Eckert M, Eick S, Potempa J, Zabel BA, Cichy J. Antimicrobial and attractant roles for chemerin in the oral cavity during inflammatory gum disease. *Front Immunol* 2017; 8: 353.
 - 28 Spirk M, Zimny S, Neumann M, McMullen N, Sinal CJ, Buechler C. Chemerin-156 is the active isoform in human hepatic stellate cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7555.
 - 29 Feder S, Bruckmann A, McMullen N, Sinal CJ, Buechler C. Chemerin isoform-specific effects on hepatocyte migration and immune cell inflammation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19): 7205.
 - 30 Zhao L, Yamaguchi Y, Ge XM, Robinson WH, Morser J, Leung LLK. Chemerin 156F, generated by chymase cleavage of prochemerin, is elevated in joint fluids of arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 9: 132.
 - 31 Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JP, Colledge WH, Doran J, Hendrick AG, Carlton MB, Greaves DR. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med* 2008; 205(4): 767–775.
 - 32 Cash JL, Christian AR, Greaves DR. Chemerin peptides promote phagocytosis in a ChemR23- and Syk-dependent manner. *J Immunol* 2010; 184(9): 5315–5324.
 - 33 Gonzalez-Ponce F, Gamez-Nava JI, Perez-Guerrero EE, Saldana-Cruz AM, Vazquez-Villegas ML, Ponce-Guarneros JM, Huerta M, Trujillo X, Contreras-Haro B, Rocha-Munoz AD, Carrillo-Escalante MO, Sanchez-Rodriguez EN, Gomez-Ramirez EE, Nava-Valdivia CA, Cardona-Munoz EG, Gonzalez-Lopez L; Research Group for the Assessment of Prognosis Biomarkers in Autoimmune Disorders. Serum chemerin levels: A potential biomarker of joint inflammation in women with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2021; 16(9): e0255854.
 - 34 De Henau O, Degroot GN, Imbault V, Robert V, De Poorter C, McHeik S, Gales C, Parmentier M, Springael JY. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164179.
 - 35 Fischer TF, Czerniak AS, Weiss T, Schoeder CT, Wolf P, Seitz O, Meiler J, Beck-Sickinge AG. Ligand-binding and -scavenging of the chemerin receptor GPR1. *Cell Mol Life Sci* 2021; 78(17–18): 6265–6281.
 - 36 Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res* 2015; 64(2): 85–95.
 - 37 Xie C, Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21(12): 71.
 - 38 Leniz A, Gonzalez M, Besne I, Carr-Ugarte H, Gomez-Garcia I, Portillo MP. Role of chemerin in the control of glucose homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2022; 541: 111504.
 - 39 Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci* 2019; 236: 116940.
 - 40 Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism* 2019; 92: 108–120.
 - 41 Halawa MR, Abdelbaky RS, Eid YM, Nasr MS, Mohamed BM. Study of serum chemerin in patients of polycystic ovarian syndrome and its relation to insulin resistance. *QJM* 2020; 113(Supplement_1). DOI: 113. 10.1093/qjmed/hcaa052.054.
 - 42 Xu Y, Zhu H, Li W, Chen D, Xu Y, Xu A, Ye D. Targeting adipokines in polycystic ovary syndrome and related metabolic disorders: from experimental insights to clinical studies. *Pharmacol Ther* 2022; 240: 108284.
 - 43 Kabiri N, Tabandeh MR, Tabatabaie SR. Beneficial effects of pioglitazone and metformin in murine model of polycystic ovaries via improvement of chemerin gene up-regulation. *Daru* 2014; 22(1): 39.
 - 44 Dongre UJ. Adipokines in insulin resistance: current updates. *Biosci Biotechnol Res Asia* 2021; 18(2): 357–366.
 - 45 Kort DH, Kostolias A, Sullivan C, Lobo RA. Chemerin as a marker of body fat and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(2): 152–155.
 - 46 Li X, Zhu Q, Wang W, Qi J, He Y, Wang Y, Lu Y, Wu H, Ding Y, Sun Y. Elevated chemerin induces insulin resistance in human granulosa-lutein cells from polycystic ovary syndrome patients. *FASEB J* 2019; 33(10): 11303–11313.
 - 47 Nawrocka-Rutkowska J, Szydlowska I, Jakubowska K, Olszewska M, Chlubek D, Szczuko M, Starczewski A. The role of oxidative stress in the risk of cardiovascular disease and identification of risk factors using aip and castelli atherogenicity indicators in patients with PCOS. *Biomedicines* 2022; 10(7): 1700.
 - 48 Shawky NM. Cardiovascular disease risk in offspring of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 977819.
 - 49 Kaur J, Mattu HS, Chatha K, Randeva HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2018; 110: 1–6.

- 50 Macvanin MT, Rizzo M, Radovanovic J, Sonmez A, Paneni F, Isenovic ER. Role of chemerin in cardiovascular diseases. *Biomedicines* 2022; 10(11): 2970.
- 51 Estienne A, Mellouk N, Bongrani A, Plotton I, Langer I, Rame C, Petit C, Guerif F, Froment P, Dupont J. Involvement of chemerin and CMKLR1 in the progesterone decrease by PCOS granulosa cells. *Reproduction* 2021; 162(6): 427–436.
- 52 Reverchon M, Cornuau M, Rame C, Guerif F, Royere D, Dupont J. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Hum Reprod* 2012; 27(6): 1790–1800.
- 53 Kim JY, Xue K, Cao M, Wang Q, Liu JY, Leader A, Han JY, Tsang BK. Chemerin suppresses ovarian follicular development and its potential involvement in follicular arrest in rats treated chronically with dihydrotestosterone. *Endocrinology* 2013; 154(8): 2912–2923.
- 54 Bongrani A, Mellouk N, Rame C, Cornuau M, Guerif F, Froment P, Dupont J. Ovarian expression of adipokines in polycystic ovary syndrome: a role for chemerin, omentin, and apelin in follicular growth arrest and ovulatory dysfunction? *Int J Mol Sci* 2019; 20(15): 3778.
- 55 Yang X, Quan X, Lan Y, Wei Q, Ye J, Yin X, Ji Z, Xing H, Yang Y. Serum chemerin level in women with PCOS and its relation with the risk of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(10): 864–867.
- 56 Li Y, Zhang L, Shan Y, Jia C, Xu Y. CDK4/6 inhibitor protects chemerin-induced human granulosa-lutein cells from apoptosis by inhibiting the p53/p21^{waf} pathway. *Mol Reprod Dev* 2019; 86(11): 1561–1568.
- 57 Yao J, Li Z, Fu Y, Wu R, Wang Y, Liu C, Yang L, Zhang H. Involvement of obesity-associated upregulation of chemerin/chemokine-like receptor 1 in oxidative stress and apoptosis in ovaries and granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510(3): 449–455.
- 58 Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1): 196.
- 59 Luo X, Gong Y, Cai L, Zhang L, Dong X. Chemerin regulates autophagy to participate in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 2021; 49(11): 3000605211058376.
- 60 Gudelska M, Dobrzyn K, Kiezun M, Kisielewska K, Rytelewska E, Kaminski T, Smolinska N. Chemerin affects P₄ and E₂ synthesis in the porcine endometrium during early pregnancy. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2): 945.
- 61 Rytelewska E, Kiezun M, Kisielewska K, Gudelska M, Dobrzyn K, Kaminska B, Kaminski T, Smolinska N. Chemerin as a modulator of ovarian steroidogenesis in pigs: an *in vitro* study. *Theriogenology* 2021; 160: 95–101.
- 62 Yang YL, Ren LR, Sun LF, Huang C, Xiao TX, Wang BB, Chen J, Zabel BA, Ren P, Zhang JV. The role of GPR1 signaling in mice corpus luteum. *J Endocrinol* 2016; 230(1): 55–65.
- 63 Bongrani A, Plotton I, Mellouk N, Rame C, Guerif F, Froment P, Dupont J. High androgen concentrations in follicular fluid of polycystic ovary syndrome women. *Reprod Biol Endocrinol* 2022; 20(1): 88.
- 64 Tang M, Huang C, Wang YF, Ren PG, Chen L, Xiao TX, Wang BB, Pan YF, Tsang BK, Zabel BA, Ma BH, Zhao HY, Zhang JV. CMKLR1 deficiency maintains ovarian steroid production in mice treated chronically with dihydrotestosterone. *Sci Rep* 2016; 6: 21328.
- 65 Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3789.
- 66 Shamsi M, Ghazavi A, Saeedifar AM, Mosayebi G, Pour SK, Ganji A. The immune system's role in PCOS. *Mol Biol Rep* 2022; 49(11): 10689–10702.
- 67 Lima PDA, Nivet AL, Wang Q, Chen YA, Leader A, Cheung A, Tzeng CR, Tsang BK. Polycystic ovary syndrome: possible involvement of androgen-induced, chemerin-mediated ovarian recruitment of monocytes/macrophages. *Biol Reprod* 2018; 99(4): 838–852.
- 68 Chen P, Jia R, Liu Y, Cao M, Zhou L, Zhao Z. Progress of adipokines in the female reproductive system: a focus on polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 881684.