

失,同时予以保肝治疗,腹部症状体征消失,肝功能明显好转,部分患者恢复至正常水平。3例确合并胆囊结石、胆囊炎因胆管扩张怀疑结石及2例分别因胆总管结石、胆管蛔虫梗阻者均行胆总管切开探查T管引流术,术后予以吡喹酮驱虫治疗,拔除引流管后恢复良好。术前确诊且需行胆囊切除手术患者宜行胆总管探查且放置T管引流:①有利于术后驱虫治疗虫体及虫卵排除引流感染引流液;②有利于术后胆管观察及胆管冲洗引流;③T管可起到胆管支架作用,避免术后胆管狭窄;④避免因术后予以治疗肝吸虫药物后虫体虫卵大量死亡脱落引起胆管梗阻甚至胆管压力过高发生胆漏。有报道指出 ERCP 术中行 EST 及 ENBD 均为肝吸虫病有效治疗手段^[14,15]。本组1例患者术中十二指肠乳头肌切开后发现并成功拖拽出虫体,7例行放置 ENBD 引流虫体虫卵驱虫治疗后痊愈,但值得注意的是,1例放置鼻胆管引流后次日出现黄疸,再次行 ERCP 发现多条虫体堵塞鼻胆管,引起急性黄疸,行 EST 并拖出虫体后患者黄疸消退,但 EST 相对于 ENBD 损伤较大,术中术式选择有待进一步考证。1例急性胆管炎患者急诊行胆总管探查术留置T管综合治疗后痊愈出院,相对于 ERCP 胆总管探查T管引流术感染灶清除更彻底、胆管减压效果更明显、后期驱虫治疗胆汁引流更充分。

参考文献

- 1 Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers[J]. *Respiration*, 2012,83(5): 367-376
- 2 Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review[J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(3): 459-471

- 3 杨益超,李树林,谭裕光,等. 广西肝吸虫流行区人群及淡水鱼扇棘单睾吸虫感染调查[J]. *应用预防医学*, 2012,18(2): 75-77
- 4 王兆为,余珂,王武,等. 162例肝吸虫病临床分析[J]. *中国热带医学*, 2014,14(11): 1384-1385
- 5 全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告[J]. *中国寄生虫学及寄生虫病杂志*, 2005,23(5): 332-340
- 6 崔西玉,智发朝,邱小蕾,等. ERCP 及乳头括约肌切开治疗肝吸虫致梗阻性黄疸 52 例[J]. *中华消化内镜杂志*, 2005,22(3): 184-185
- 7 张会,朱磊,王璐,等. 肝吸虫性肝胆疾病 22 例分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013,29(7): 538-540
- 8 黄嘉殷,方小衡. 华支睾吸虫感染与肝胆疾病的关系[J]. *热带医学杂志*, 2010,10(2): 226-228
- 9 涂滨,吴苑,梁爱荣,等. 华枝睾吸虫病声像图表现[J]. *临床超声医学杂志*, 2003,5(4): 247-248
- 10 孙小影,郝金华,揭育添,等. 肝吸虫病不同临床时期的超声表现[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(4): 103-105
- 11 崔冰,胡秋根,王岩. 肝吸虫性胆管炎的磁共振胰胆管成像诊断[J]. *中华放射学杂志*, 2003,37(8): 742-746
- 12 高志良,林炳亮. 华枝睾吸虫病流行情况及危害[J]. *临床肝胆病杂志*, 2010,26(6): 575-576
- 13 白雪巍,刘杰,武林枫,等. 肝吸虫致急性化脓性梗阻性胆管炎的诊治[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013,19(2): 151-152
- 14 刘旭明,智发朝,刘泽权,等. 内镜下鼻胆管引流加口服吡喹酮治疗重症华支睾吸虫病[J]. *中华消化内科杂志*, 2003,20(6): 389-391
- 15 智发朝,李晓林,杨六成,等. 华枝睾吸虫病的逆行胰胆管造影和乳头括约肌切开治疗[J]. *中华消化杂志*, 2003,23(5): 279-281

(收稿日期:2015-07-06)

(修回日期:2015-09-07)

沉默人趋化因子受体 1 基因对小鼠血管平滑肌细胞增殖的作用

刘华东 熊 玮 刘启云 李江华 吴美善 张 键 董少红

摘 要 **目的** 利用慢病毒构建人趋化因子受体 1(chemokine receptor-like 1, CMKLR1)基因缺陷性小鼠血管平滑肌细胞株,观察沉默 CMKLR1 基因后血管平滑肌细胞的增殖情况。**方法** 将正常血管平滑肌细胞、CMKLR1 基因干扰对照血管平滑肌细胞株、CMKLR1 基因缺陷性血管平滑肌细胞株分成正常组、增殖组、对照组和 CMKLR1 沉默组,增殖组、对照组、CMKLR1 沉默

基金项目:深圳市重点资助科技计划(201201022)

作者单位:518020 暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院心内科(刘华东、熊玮、刘启云、李江华、吴美善、董少红);518055 中国科学院深圳先进技术研究院(张键)

通讯作者:董少红,主任医师,电子信箱:dsh266@medmail.com.cn

组加入血小板源性生长因子 - BB 促进增殖,采用细胞计数和细胞增殖实验(BrdU 法)检测血管平滑肌细胞增殖。结果 增殖组血管平滑肌细胞的细胞数目和 BrdU A 值显著高于正常组(P 均 <0.05);与正常组相比,CMKLR1 沉默组的血管平滑肌细胞数目和 BrdU A 值显著降低(P 均 <0.05);与此同时,对照组与正常组之间的血管平滑肌细胞增殖情况差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 沉默 CMKLR1 受体可以抑制小鼠血管平滑肌细胞的增殖。

关键词 血管平滑肌细胞 人趋化因子受体 1 信号通路 增殖

中图分类号 R363 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.021

Role of CMKLR1 Receptor in the Proliferation of Mouse Vascular Smooth Muscle Cells. Liu Huadong, Xiong Wei, Liu Qiyun, et al. Department of Cardiology, The Second Clinical Medical College of Jinan University/shenzhen people's Hospital, Guangdong 518020, China

Abstract Objective To explore the proliferation property of vascular smooth muscle cells in the stable CMKLR1 gene knock-down mouse vascular smooth muscle cells (VSMCs) line. **Methods** The normal VSMCs, CMKLR1 gene interfering control VSMCs line, stable CMKLR1 gene knockdown VSMCs line were divided into normal group, PDGF group, control group and CMKLR1 knockdown group. The PDGF group, control group and CMKLR1 knockdown group were given platelet-derived growth factor - BB (PDGF - BB) to initiate proliferation of VSMCs. Cell number counting and BrdU measurement were employed to investigate the proliferation property of VSMCs. **Results** The VSMCs number and BrdU A value of PDGF group significantly increased which was higher than those of normal group (both $P<0.05$). Compared with normal group, the CMKLR1 knockdown group obviously decreased in VSMCs number and BrdU A value (both $P<0.05$). Simultaneously, there was no significant difference in the proliferation of VSMCs between normal group and control group. **Conclusion** Inhibiting CMKLR1 signal transduction pathway can prevent the proliferation of mouse vascular smooth muscle cells.

Key words Vascular smooth muscle cell; Chemerin; Signal transduction pathway; Proliferation

脂肪组织不但是储存能量的组织,还可以通过分泌多种脂肪因子对血糖血脂代谢、细胞生长发育等进行调节。趋化素(chemerin)是一种新发现的脂肪因子,是孤独 G 蛋白偶联受体 CMKLR1 的内源性配体^[1-3]。近期研究发现,Chemerin/CMKLR1 信号通路可能参与了动脉粥样硬化和冠心病的发生和发展^[4-6]。本研究中笔者利用慢病毒构建了 CMKLR1 基因缺陷性血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)株,观察沉默 CMKLR1 基因后 VSMC 的增殖情况,探讨 Chemerin/CMKLR1 信号通路与 VSMC 增殖的关系。

材料与方法

1. 试剂和耗材:SPF 级 NIH 小鼠购自广东省实验动物中心,DMEM 培养基、0.25% 胰酶、FBS 购自 Gibco 公司,小鼠 α -SMA 抗体购自博士德公司, Lipofectamine2000 购自 Invitrogen 公司, BamH I、EcoR I 限制性内切酶购自 Thermo 公司, T4DNA Ligase 购自 NEB 公司, MinElute Reaction Cleanup Kit、Endo-free Plasmid Max Kit 购自 Omega 公司, PrimeScript RT reBamHnt Kit、Lenti-X Lentiviral Expression Systems 购自 TaKaRa 公司, CMKLR1 抗体购自 Abcam 公司, BrdU 抗体购自 Biovision 公司,引物由生工公司合成。

2. CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 株构建和鉴定:按照笔者之前建立的方法^[7]培养小鼠 VSMC,培养成功

后分别将携带 CMKLR1 shRNA 和 CMKLR1 shRNac 对照基因的慢病毒感染 VSMC,用 $2\mu\text{g/ml}$ 的 Puromycin 对细胞进行筛选,每隔 2 天换液 1 次,共筛选 7 天。筛选完成后,提取细胞中 RNA,反转录成 cDNA,分别用 real time PCR 和 Western blot 法检测 VSMC 中 CMKLR1 的 mRNA 和蛋白。实验分成:正常组(Sham)、增殖组(PDGF)、对照组(Control)、沉默组(CMKLR1),Sham 组和 PDGF 组为正常 VSMC, Control 组为 CMKLR1 shRNac 对照慢病毒 VSMC 株, CMKLR1 组为 CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 株。PDGF 组、对照组、CMKLR1 组细胞在传代后加入终浓度为 20ng/ml 的血小板源性生长因子 - BB (platelet-derived growth factor - BB, PDGF - BB) 刺激 VSMC 增殖;Sham 组加入同等体积的 PBS。

3. VSMC 增殖:(1)细胞计数实验:细胞消化离心后以每孔 1×10^4 个细胞接种到 96 孔板,每组设 6 个复孔,24h 后进行转染,4~6h 后换成 $100\mu\text{l}$ 完全培养基。在加入 PDGF - BB 后 48h 时吸尽培养板中的培养基,用 0.25% 含 EDTA 的胰酶 $30\mu\text{l}$ 充分消化,加入 $70\mu\text{l}$ 培养基,充分吹打以使消化下来的细胞完全混匀,吸取 $10\mu\text{l}$ 细胞悬液,用计数板在显微镜下计算各组的 VSMC 的数目。(2)BrdU ELISA 实验:在加入 PDGF - BB 后 48h 时分别在每孔加入 BrdU 标记溶液 $10\mu\text{l}$,轻柔混合均匀,在 37°C 、5% CO_2 培养箱中继续培养 10h,加入 FixDenant 溶液 $200\mu\text{l}$,室温孵育

30min 后,1500r/min 离心 5min,移除上清液,之后加入 anti - BrdU - PA 工作液 100 μ l,室温孵育 90min,1500r/min 离心 5min,移除上清液,用冲洗缓冲液 250 μ l 反复冲洗 3 遍后,移除上清液;加入底物溶液 100 μ l,室温孵育 20min;加入 1mol/L H₂SO₄ 溶液 25 μ l,300r/min 离心 1min,在 15min 内用酶联免疫检测仪测定 450nm 波长(参考波长 690nm)的 A 值。



图 1 小鼠血管平滑肌细胞(免疫荧光法,×100)

A. VSMC; B. DAP; C. α -SMA

2. CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 构建和鉴定:采用 real time PCR 检测 3 种细胞株中 CMKLR1 mRNA, Western bolt 法检测 CMKLR1 蛋白。空白对照组 VSMC (VSMC) 和转染 shRNAc 的 VSMC (VSMC - shRNAc) 之间 CMKLR1 mRNA 和蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$),而转染 pLVX - CMKLR1 shRNA 的基因缺陷性 VSMC (VSMC - shRNA) 的 CMKLR1 mRNA 和蛋白水平明显下降($P < 0.01$),表明 CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 株构建成功(图 2)。

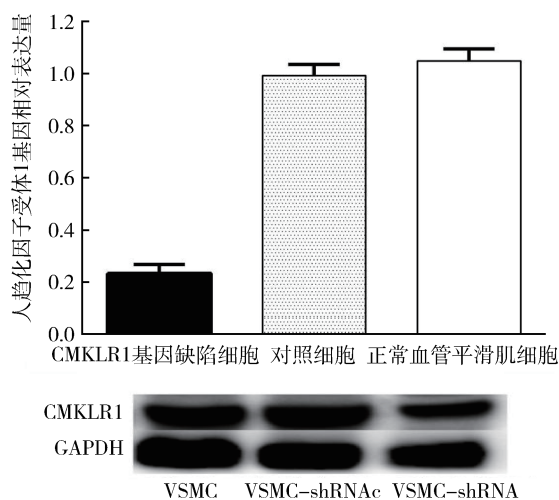


图 2 实时 PCR 和 Western blot 法检测血管平滑肌细胞株的 CMKLR1 mRNA 和蛋白水平

3. 血管平滑肌细胞增殖:笔者分别采用 BrdU 和

4. 统计学方法:所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 SPSS 12.0 统计学软件,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. VSMC 培养及鉴定:用免疫荧光法鉴定小鼠血管平滑肌细胞中 α -SMA 表达,在胞质见到大量阳性荧光颗粒,与细胞核融合,表明血管平滑肌细胞培养成功(图 1)。

细胞计数两种方法检测沉默 CMKLR1 基因后 VSMC 的增殖情况,PDGF 组 VSMC 的细胞数目和 BrdU A 值显著高于正常 VSMC (Sham 组)(P 均 > 0.05),表明 PDGF - BB 促进了 VSMC 的增殖;与 Sham 组相比,即使在给予同等剂量的 PDGF - BB 的情况下 CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 株 (CMKLR1 组) 的细胞数目和 BrdU A 值仍显著降低(P 均 < 0.05)。与此同时,作为对照的趋化素 shRNAc 慢病毒 VSMC 株(对照组)与 PDGF 组之间的 VSMC 增殖情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。以上结果表明 CMKLR1 受体信号通路激活有促进 VSMC 增殖的作用(图 3、图 4)。

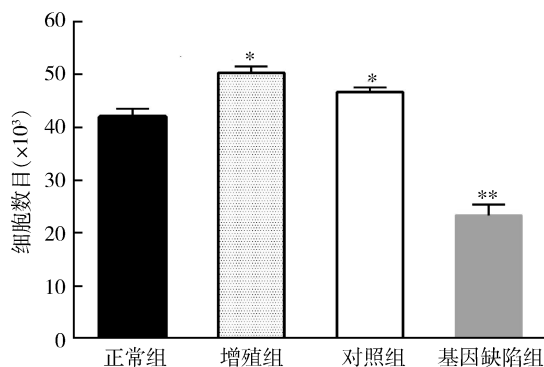


图 3 细胞计数法检测 VSMC 增殖

与正常组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

CMKLR1 编码的蛋白质与蛋白偶联受体家族具有高度同源性,又被称为 chemR23,主要表达于脂肪

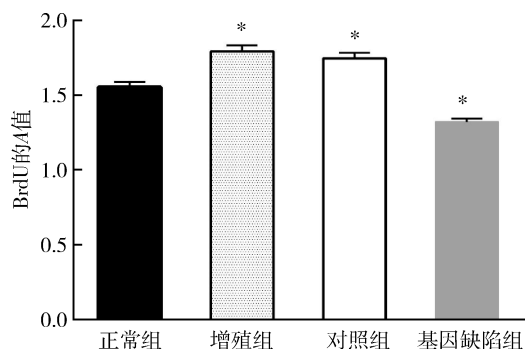


图4 BrdU 法检测 VSMC 增殖

与正常组相比, * $P < 0.05$

细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、上皮细胞和破骨细胞^[8,9]。2003 年 Wittamer 等^[10]发现 chemerin 是 CMKLR1 的天然配体。chemerin 还存在另外两个受体:CCRL 和 GPR1^[11,12]。在 chemerin 的 3 个受体中,功能和信号通路研究的比较清楚的是 CMKLR1 受体。在炎症早期时,组织局部浸润的炎性细胞脱颗粒释放弹性蛋白酶等蛋白酶,激活 chemerin,后者募集携带 CMKLR1 受体的抗原递呈细胞,对免疫和炎性细胞发挥募集作用。研究表明促炎性因子 IL-1 β 、TNF- α 能促进 chemerin 的合成和分泌,chemerin 同时以正反馈的方式促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 等表达,导致炎性级联反应不断放大^[13,14]。

Spiroglou 等^[3]研究发现人冠状动脉周围的脂肪组织及冠状动脉病变部位的 VSMC 和泡沫细胞均可高表达 chemerin,且冠状动脉粥样硬化病变的严重程度与 chemerin 的水平呈正相关^[15,16]。Spiroglou 等^[5]发现冠心病患者血浆 chemerin 显著升高,chemerin 水平与冠状动脉病变严重程度密切相关。Doyle 等^[17]发现人血管内皮细胞存在 CMKLR1 受体,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等可使其表达上调;chemerin 与 CMKLR1 受体结合后可通过活化 P42/44MEK 信号通路,诱导血管内皮细胞增殖和新生血管形成。Watts 等^[14]发现 chemerin 在血管周围的脂肪组织中高表达,而 CMKLR1 则在血管中膜及内膜均有表达,用 CMKLR1 受体的激动剂 chemerin-9 可以呈浓度依赖的促进胸主动脉收缩,相反 CMKLR1 受体的拮抗剂 CCX832 可以抑制去甲肾上腺素和前列腺素 F_{2 α} 诱导的胸主动脉收缩。Kostopoulos 等^[15]也发现 chemerin/CMKLR1 信号通路可能与动脉粥样硬化相关。

血管平滑肌细胞是血管中膜的主要细胞,其增殖和迁移是导致动脉粥样硬化、血管介入后发生再狭窄

的主要原因。鉴于研究发现冠心病时 chemerin/CMKLR1 信号通路被激活,笔者采用 RNAi 的方法设计和合成了 3 个 shRNA,挑选出对 CMKLR1 基因的抑制作用最显著的一条 shRNA 包装形成慢病毒并感染 VSMC 形成细胞系,经过 real time PCR 和 Western blot 法验证表明该细胞系的 CMKLR1 mRNA 和蛋白水平明显下降 ($P < 0.001$),表明 CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 细胞系构建成功。

在本研究中笔者采用细胞计数和 BrdU 法检测血管平滑肌细胞增殖,与正常 VSMC 相比,CMKLR1 基因缺陷性 VSMC 系的细胞数目和 BrdU A 值均明显下降 ($P < 0.05$),表明阻断 chemerin/CMKLR1 信号通路可以阻止血管平滑肌细胞的增殖的作用。本研究首次发现 chemerin/CMKLR1 信号通路激活具有促进小鼠 VSMC 增殖的作用,在今后的研究中需要对其机制进行深入探索。

参考文献

- Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy[J]. Circ J, 2011, 75(6):1287-1296
- Peng L, Yu Y, Liu J, et al. The chemerin receptor CMKLR1 is a functional receptor for amyloid- β peptide[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(1):227-242
- Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinge AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin[J]. IUBMB Life, 2014, 66(1):19-26
- Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(11):660-667
- Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(2):115-130
- Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome[J]. Intern Med, 2011, 50(10):1093-1097
- Dong S, Xiong W, Yuan J, et al. MiRNA-146a regulates the maturation and differentiation of vascular smooth muscle cells by targeting NF- κ B expression[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(2):407-412
- Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinge AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin[J]. IUBMB Life, 2014, 66(1):19-26
- Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(5-6):331-338
- Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2012, 42(2):243-251

(下转第 84 页)

发现胶原表达水平、皮肤组织羟脯氨酸含量均有明显的表达升高,证实了此次模型构建符合硬皮病的基本特点。同时,皮肤病变的弥漫性大大解决了取材的局限性,解决了实验研究过程中因材料限制而使研究手段难以实施的实际问题,并且可根据不同研究要求缩短造模时间以节约成本等。

随着注射时间的延长,造模组组织病理学的改变为何有其上述独特的特点?研究发现,ROS 诱导产生更多的选择性 DNA 拓扑异构酶 1,这在 ROS 成功诱导 SSc 模型中起重要的作用^[4]。在皮肤原位 ROS 作用下,成纤维细胞内形成更多 ROS,从而直接激活 Ras 通路,造成局部组织纤维化。同时 ROS 能氧化拓扑异构酶-1 并且可通过血液循环诱导自身抗体产生如抗核抗体的产生,这些自身免疫通过炎症反应促使循环 ROS 爆发,造成肺部及其他脏器的炎性及纤维化变化。这在一定理论程度上很好地解释了本研究中 HClO 皮下注射随作用时间延长先出现局部皮肤硬化,后发生弥漫性皮肤病变及远处脏器肺间质病变的情况。

综上所述,本实验基本证实是成功构建以活性氧簇 HClO 诱导的 SSc 小鼠模型,能一定程度上解决临床上患者标本收集困难,部分研究手段难以开展的缺点。同时,能为今后开展硬皮病的发病机制、治疗方法的探索及新药筛选提供良好的研究基础。

参考文献

- 1 Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, *et al.* CD19 regulates skin and lung fibrosis via Toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. [J] *Am J Pathol*, 2008, 172(6): 1650-1663
- 2 Allanore Y, Borderie D, Lemarchal H, *et al.* Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxida-

tive stress in systemic sclerosis. [J] *Am J Med*, 2004, 116(9):595-600

- 3 Sambo P, Baroni SS, Luchietti M, *et al.* Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. [J] *Arthritis Rheum*, 2001, 44(11): 2653-2664
- 4 Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, *et al.* Selective oxidation of DNA Topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse. [J] *Immunol*, 2009, 182(9):153-159
- 5 Bagnato G, Bitto A, Irrera N, *et al.* Propylthiouracil prevents cutaneous and pulmonary fibrosis in the reactive oxygen species murine model of systemic sclerosis [J]. *Arthritis Res Therapy*, 2013, 15(5):R120
- 6 Bagnato G, Bitto A, Pizzino G, *et al.* Simvastatin attenuates the development of pulmonary and cutaneous fibrosis in a murine model of systemic sclerosis [J]. *Rheumatology*, 2013, 52(8):1377-1386
- 7 Kavian N, Servettaz A, Marut W, *et al.* Sunitinib inhibits the phosphorylation of platelet-derived growth factor receptor β in the skin of mice with scleroderma-like features and prevents the development of the disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6):1990-2000
- 8 Marut W, Jamier V, Kavian N, *et al.* The natural organosulfur compound dipropyltetrasulfide prevents HOCl-induced systemic sclerosis in the mouse [J]. *Arthritis Res Therapy*, 2013, 15(5):R167
- 9 Marut W, Kavian N, Servettaz A, *et al.* The organotelluride catalyst (PHTE)(2)NQ prevents HOCl-induced systemic sclerosis in mouse [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(4):1125-1132
- 10 Kavian N, Marut W, Servettaz A, *et al.* Reactive oxygen species-mediated killing of activated fibroblasts by arsenic trioxide ameliorates fibrosis in a murine model of systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10):3430-3440
- 11 Marut W, Kavian N, Servettaz A, *et al.* Amelioration of systemic fibrosis in mice by angiotensin II receptor blockade [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1367-1377

(收稿日期:2015-11-07)

(修回日期:2015-11-16)

(上接第 79 页)

- 11 Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, *et al.* Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 72(3):342-348
- 12 Kaur J, Adya R, Tan BK, *et al.* Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(4): 1762-1768
- 13 Yoo HJ, Choi HY, Yang SJ, *et al.* Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(1):59-68
- 14 Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, *et al.* Chemerin connects fat to arterial contraction. [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6):1320-1328

- 15 Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, *et al.* Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:56
- 16 Lehrke M, Becker A, Greif M, *et al.* Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(2):339-344
- 17 Doyle JR, Krishnaji ST, Zhu G, *et al.* Development of a membrane-anchored chemerin receptor agonist as a novel modulator of allergic airway inflammation and neuropathic pain [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(19):13385-13396

(收稿日期:2015-09-09)

(修回日期:2015-09-25)