

DOI: 10.13376/j.cblls/2022036

文章编号: 1004-0374(2022)03-0302-12

Asprosin在肥胖和糖尿病中的作用及其与运动的关系

杨 旻^{1,2}, 马 铁³, 曹师承⁴, 吕红艳⁵, 衣雪洁^{1,2*}

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 沈阳体育学院运动与健康研究中心, 沈阳 110115; 3 沈阳体育学院运动人体科学学院, 沈阳 110115; 4 中国医科大学公共基础学院运动医学教研室, 沈阳 110122; 5 辽宁师范大学体育学院, 大连 116029)

摘要: 白脂素 (Asprosin, ASP) 是新发现的脂肪因子, 在体内广泛表达, 特别是在白色脂肪和肝脏中呈现高表达。研究发现, ASP 在调节糖代谢、促进食欲、增加炎症和胰岛素抵抗、降低自噬和氧化应激等过程中均发挥重要作用, 且与肥胖和糖尿病的病理生理过程关系密切。此外, ASP 还参与了运动应答反应。该文梳理国内外相关文献, 综述了 ASP 的生物学特征、组织分布、生物学功能、在肥胖和糖尿病中的作用及其与运动的关系, 旨在为研究相关疾病的治疗靶点提供新思路。

关键词: 脂肪因子; Asprosin; 生物学功能

中图分类号: R587.1; R589.2 **文献标志码:** A

Advances in the study of Asprosin in obesity and diabetes and in response to exercise

YANG Yang^{1,2}, MA Tie³, CAO Shi-Cheng⁴, LYU Hong-Yan⁵, YI Xue-Jie^{1,2*}

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2 Exercise and Health Research Center, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China; 3 College of Kinesiology, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China; 4 Department of Sports Medicine, School of Fundamental Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China; 5 School of Physical Education, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)

Abstract: Asprosin (ASP) is a recently discovered adipocytokine, which is widely expressed in the body, especially in the white adipose tissue and liver. ASP plays an important biological role in regulating glucose and lipid metabolism, promoting appetite, increasing inflammation and insulin resistance, reducing autophagy and oxidative stress, and is closely related to the pathophysiological process of obesity and diabetes. In addition, the regulation of ASP also participated in the motor response. This review summarized the biological characteristics, tissue distribution and biological function of ASP, its role in obesity and diabetes, and the relationship between ASP and exercise, aiming to provide new ideas for researching the therapeutic targets for related diseases.

Key words: adipokine; Asprosin; biological function

以往研究证实, 脂肪组织是非常活跃的内分泌器官^[1], 它分泌的许多脂肪因子显示出多功能、多效性作用, 并参与调节多个生理病理过程^[2-3]。ASP 是 2016 年 Romere 等^[4] 在一组罕见的遗传性疾病新生儿型类早衰症 (NPS) 患者中发现的一种能调节肝葡萄糖释放的新型脂肪因子。研究发现, ASP 不仅能够调节糖代谢^[4-5], 还能调节食欲^[6-8], 上调炎症反应和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 水平^[9-10],

降低自噬^[11] 和氧化应激水平等^[12-14]。为阐明 ASP 在生物体内的作用, 本文从其生物学特征及组织分布、生物学功能、在肥胖和糖尿病中的作用以及运动对 ASP 的调控等方面进行综述。

收稿日期: 2021-09-10; 修回日期: 2021-11-19

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(20180550475)

*通信作者: E-mail: Yixuejie8387@163.com

1 ASP的生物学特征及组织分布

ASP是由原纤维蛋白1 (fibrillin-1, *FBN1*) 基因外显子 65 和 66 编码的蛋白质类激素^[4]。首先, *FBN1* 编码前肌原纤维蛋白 (pro-fibrillin 1)。随后, pro-fibrillin 1 被 Furin 蛋白酶裂解成 140 个氨基酸的 C 末端裂解产物 ASP 和成熟的纤维蛋白 1 (fibrillin-1)^[4](图 1)。ASP 相对分子质量为 30 kDa, 以纳摩尔水平存在于人和鼠的血清中, 血清半衰期为 145 min^[4]; 其氨基酸序列中有 3 个糖基化位点 (苏氨酸 8、9 和 10), 但其细菌重组形式是非糖基化的, 相对分子质量为 17 kDa^[15]。

基因型 - 组织表达 (GTEX) 项目的 RNA-seq 数据显示, *FBN1* 在脂肪组织中表达量最高, 在肺、心脏等其他组织器官中也有表达。研究发现, 人真皮纤维细胞^[4]、胰腺 β 细胞^[9] 能够分泌 ASP; 颌下腺和腮腺的纹状管和小叶间管内^[16], 以及肝细胞、肾皮质远端小管细胞、心脏心肌细胞、胃底表面上皮细胞、睾丸间质细胞和大脑皮层神经元中^[17], 均有 ASP 表达。由此推测, 血液中的 ASP 可能是多器官系统共同分泌的结果。值得注意的是, 目前有研究发现 *FBN1* 基因在骨骼肌中表达且骨骼肌组织和 C2C12 肌细胞中有相关通路受到 ASP 调控^[4, 10], 但关于骨骼肌中是否能检测到 ASP 却未见报道。

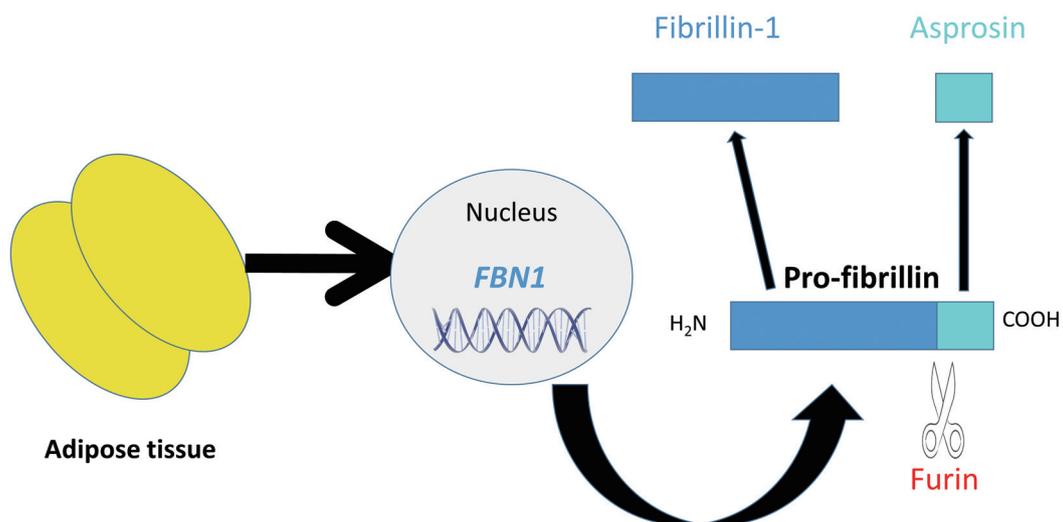
2 ASP的生物学功能

2.1 ASP通过肝脏、骨骼肌调节糖代谢

肝脏组织在饮食后将血液中过量的葡萄糖储存

为肝糖原, 禁食后胰高血糖素 (glucagon, GCG) 分泌增加, 促进肝糖原分解, 释放葡萄糖入血。ASP 可通过调节肝脏组织的糖代谢, 从而调控血糖水平^[4]。ASP 与血糖水平呈显著负相关, 且随昼夜节律波动。转染过表达 ASP 的腺病毒或外源性地给予 ASP 蛋白均能显著提升血糖和胰岛素水平^[4], 进行高胰岛素 - 正常血糖钳夹术后发现血清 ASP 升高会导致肝脏组织糖原分解能力显著增加, 但对肌肉或脂肪等外周器官响应胰岛素吸收葡萄糖的能力没有影响^[4]。研究发现, 该作用是通过激活肝细胞 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR)- 环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)- 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路介导的^[4]。此外, ASP 治疗对 GCG、儿茶酚胺和糖皮质激素 (促进肝糖原分解的激素) 的血清水平没有影响, 因此推测 ASP 的作用不依赖于 GCG 轴和儿茶酚胺轴的激活^[4, 18]。

Li 等^[5]发现, 在小鼠中 ASP 通过 GPCR 中的嗅觉受体 OLFR734 促进肝脏葡萄糖释放。该团队通过靶蛋白谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione-S-transferase, GST)- Asprosin 证明 ASP 与 OLFR734 可高亲和力结合^[5]。在小鼠体内, OLFR734 缺陷能降低禁食和高脂饮食诱导的葡萄糖产生^[5]。通过胰岛素耐量实验、高胰岛素 - 正常血糖钳夹实验和口服葡萄糖耐量实验 (OGTT) 测量发现, 与对照组小鼠相比, OLFR734^{-/-} 小鼠的体重、摄食量、脂肪质量、血脂以及肝脏 cAMP、ASP 水平均降低, 葡萄糖释



FBN1 编码前肌原纤维蛋白 (pro-fibrillin 1)。Pro-fibrillin 1 被 Furin 蛋白酶裂解成 ASP (Asprosin) 和成熟的纤维蛋白 1 (fibrillin-1)。

图1 原纤维蛋白1裂解产生ASP

放量减少, 胰岛素敏感性提高。这显示 ASP 可能是通过 OLF734 受体介导升糖的脂肪因子。值得注意的是, 经 ASP 处理后 OLF734^{-/-} 小鼠肝糖原释放增加, 提示 ASP 可能在肝细胞上还有尚未确定的其他受体。此外, OLF734 的人类同源基因 OR4M1 与 ASP 诱导的升糖效应是否有关还有待研究^[19]。

Zhang 等^[15]发现, ASP 显著上调 C2C12 肌细胞 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达, 以及肌细胞摄取葡萄糖的能力。这表明 ASP 在能量代谢中可能发挥多种作用, 不仅能升高血糖, 还能增加骨骼肌摄取葡萄糖的能力。值得注意的是, 这与 Jung 等^[10]报道的 ASP 降低骨骼肌摄取葡萄糖的结果完全相反。此外, Zhang 等^[15]并未发现 ASP 对蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 有调节作用, 这可能是造成结果不同的原因。未来应该从在体与离体的角度对 ASP 与 Akt 及骨骼肌糖摄取的关系作进一步研究。Hekim 等^[20]发现 ASP 上调健康小鼠血糖水平, 但对糖尿病小鼠受损的血糖水平无影响。同时, 该研究还发现, Akt 可以降低糖尿病小鼠血清鸢尾素 (Irisin) 水平, 升高胃饥饿素 (Ghrelin) 水平, 但不改变 Leptin 水平^[20]。由于以往研究发现 Irisin 处理后健康雄性大鼠血清 ASP 水平增加, 但肥胖雄性大鼠血清 ASP 水平无明显变化^[17], 而且 Leptin 受体敲除 (db/db) 的肥胖小鼠脂肪组织中 ASP 表达增加^[21], 因此病理状态下脂肪因子分泌异常可能破坏了 ASP 信号, 影响了对血糖的调节^[17, 20-21]。ASP 对不同状态下糖代谢的作用, 以及 ASP 与其他脂肪因子之间的关系, 还需要进一步研究。

2.2 ASP通过下丘脑调控食欲

食欲障碍会导致机体能量平衡紊乱, 体重增加, 进而发展为肥胖。Duerschmid 等^[6]发现, ASP 能够穿过血脑屏障, 激活下丘脑摄食回路, 促进食欲。表达刺鼠关联蛋白 (agouti-related protein, AgRP) 的下丘脑弓状核神经元对于调节食物摄入量和能量平衡至关重要^[22]。AgRP⁺ 神经元能够释放 AgRP、神经肽 Y 和 γ -氨基丁酸来促进摄食^[23]。研究发现, ASP 能够通过鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G protein alpha s, Gas)-cAMP-PKA 通路激活 AgRP⁺ 神经元, 从而促进食欲和增加食物消耗量^[6-7]。这提示 ASP

作为一种禁食诱导的蛋白, 可以刺激食物的摄取, 并参与维持生理条件下机体的能量平衡^[4]。ASP 的促食作用类似于 Leptin, 但与 Ghrelin 会导致食欲快速增加的作用模式不同^[24]。在高脂饮食 (HFD) 背景下, ASP 注射依然能促进 AgRP⁺ 神经元消融小鼠的食欲, 这表明 ASP 还能通过其他信号通路发挥作用^[6]。此外, ASP 降低了抑食神经元——表达阿片-促黑素细胞皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 的神经元的放电频率和静息膜电位^[6-7]。这提示 ASP 通过增加 AgRP⁺ 神经元活性和降低 POMC⁺ 神经元活性来促进食欲。

有趣的是, 食物气味也可以调节 AgRP⁺ 神经元^[5]。OLF734 受体在 AgRP⁺ 神经元中表达, 与对照组相比, OLF734^{-/-} 小鼠 AgRP⁺ 神经元活性显著降低^[8]。进一步研究发现, 在野生型 (WT) 小鼠中注射 ASP 能够促进 AgRP⁺ 神经元的激活, 但是在 OLF734^{-/-} 小鼠中无此现象^[6, 8]。这些研究结果表明, ASP 在小鼠体内的促食作用可能由 AgRP⁺ 神经元中的 OLF734 通路介导。值得注意的是, Liu 等^[8]研究发现 HFD 会损害小鼠的嗅觉能力, 而 ASP 处理能够改善 HFD 小鼠受损的嗅觉能力。目前, 越来越多的研究发现嗅觉与食欲密切相关, 因此进一步探索 ASP 在嗅觉中的作用有重要实践意义^[25]。

2.3 ASP在炎症反应和胰岛素抵抗中的作用

炎症因子会破坏胰岛素敏感组织 (如骨骼肌和脂肪组织) 中的胰岛素信号通路, 诱发 IR^[26]。Lee 等^[9]发现棕榈酸处理后胰岛 β 细胞中的 ASP 蛋白水平升高, 炎症反应加强, IR 相关指标上调, 而抑制 ASP 可以减轻以上反应, 提示 ASP 可能通过自分泌的方式介导棕榈酸发挥作用^[9]。以往研究发现, 细胞内 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 通过介导脂肪组织和骨骼肌中的炎症反应从而调节 IR^[27-28]。Lee 等^[9]发现, ASP 通过 TLR4/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化通路增加促炎因子核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 和巨噬细胞趋化蛋白 1 (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达, 并以剂量依赖的方式降低细胞存活率和胰岛素释放水平, 表明 ASP 可能通过 TLR4/JNK 通路导致胰岛 β 细胞功能障碍和 IR。

Jung 等^[10]发现 ASP 能与骨骼肌细胞高亲和力结合, 并诱发 IR。蛋白激酶 C δ (protein kinase C δ , PKC δ) 上调促炎因子的表达^[29], 而降低 PKC δ 蛋

白的表达可改善小鼠 IR^[30]。该团队研究结果表明, 注射 ASP 可通过 PKC δ /肌浆网钙泵 (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCA) 途径导致小鼠糖耐量异常和 IR, 并增加血清中 NF- κ B、MCP-1、TNF α 和白介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 的水平^[10]。体外实验表明, ASP 可以通过抑制胰岛素受体底物 -1 (IRS-1) 和 Akt 的磷酸化来降低小鼠 C2C12 细胞的胰岛素敏感性和葡萄糖摄取能力^[10]。进一步研究发现, PKC δ 沉默可以逆转 ASP 对 NF- κ B 核转位以及 IRS-1 和 Akt 磷酸化的影响^[10]。这提示通过抑制 ASP 来降低炎症反应和 IR 可能是一种有效的治疗方法。

2.4 Asprosin在自噬与氧化应激中的作用

以往研究证实, 自噬可以清除功能失调的线粒体, 限制活性氧 (ROS) 产生, 抑制氧化应激和细胞凋亡从而降低肥胖的发生率^[31]。ASP 处理胰岛 β 细胞后, 能够上调 β 细胞凋亡率、凋亡标记物因子半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase 3) 和 p62 的表达, 下调 LC3-II/LC3-I 比值、Beclin 1 的表达和 β 细胞自噬水平^[11]。此外, ASP 处理可导致 AMPK 表达降低, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 表达升高。这提示 ASP 可能通过 AMPK-mTOR 途径抑制 β 细胞的自噬, 从而促进 β 细胞的凋亡^[11]。因此, 靶向降低 ASP 从而上调自噬、保护 β 细胞功能将为肥胖治疗提供新思路。

Zhang 等^[12]发现, ASP 通过细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)-超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 通路抑制缺氧条件下骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 的损伤和凋亡。与用赋形剂处理的 MSCs 相比, ASP 处理的 MSCs 注射到小鼠梗死心脏中可以增强 MSCs 细胞的归巢, 提升小鼠左心室射血功能, 降低心肌纤维化百分比^[12]。这提示 ASP 可增强 MSCs 对心肌梗死的治疗效果^[12]。进一步研究发现, 在缺氧条件下, ASP 以剂量依赖的方式提高 H₂O₂ 处理的心肌细胞的活力, 促进线粒体呼吸^[14]。该研究发现, 在没有 H₂O₂ 处理的对照细胞和单独使用 ASP 处理的细胞中没有观察到心肌细胞活力上升, 表明 ASP 可能主要在缺氧条件下恢复线粒体功能^[12]。此外, Chen 等^[13]发现, ASP 可通过上调痉挛性截瘫基因 20 编码蛋白 (Spartin)/ROS 通路来减少丙二醛的产生, 从而抑制高糖条件下心肌细胞的氧化应激, 改善糖尿病小鼠心脏微血管内皮损伤。综上所述, ASP 可能是一种很有前景

的心肌和细胞保护因子, 可以保护细胞免受缺氧和高糖状态下自由基作用所造成的损伤, 但是其确切机制还需要进一步的研究。

3 病理生理意义

3.1 ASP与肥胖

多项研究显示, 体重增加 (超重或肥胖) 的人和小鼠血清中的 ASP 水平显著升高^[4, 6, 32-36]。使用 ASP 特异性抗体后发现肥胖小鼠体重和食物摄入量减少^[37]。Hong 等^[36]发现代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 患者的血清 ASP 水平显著升高, 且血清 ASP 表达水平与体重指数 (BMI)、体脂百分比、腰围 (WC), 血糖指标空腹血糖 (FPG)、2 小时血糖 (2hPG)、空腹胰岛素 (FINS)、IR 指数稳态模型 (HOMA-IR), 血脂指标总胆固醇、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL), 以及 IL-6、MCP-1 呈显著正相关。此外, 根据 WC 对 MetS 患者进一步细分后发现, 与没有腹型肥胖的患者相比, 腹型肥胖患者的血清 ASP 表达更高^[36]。Ugur 和 Aydin^[33]发现血清和唾液中的 ASP 表达水平不仅与 BMI 呈显著正相关, 而且与血糖和 LDL 水平也呈显著正相关; 此外, 唾液中的 ASP 水平也与血清中的 TG 浓度呈正相关。Wang 等^[38]进一步研究发现, 减肥手术后肥胖患者血清 ASP 表达水平下降, 且其与术后 6 个月的减肥量呈正相关。该团队推测 ASP 术后含量减少, 可能是由于脂肪组织的减少。这提示 ASP 可能会促进机体肥胖的发生, 而减肥手术则会抑制这种作用。

值得注意的是, 现有数据显示肥胖儿童血清 ASP 的变化趋势是相互矛盾的。有研究显示, 与正常体重儿童相比, 肥胖儿童血清 ASP 水平显著升高^[35]。而 Long 等^[39]的研究结果与此相反。他们发现, 肥胖组男孩比女孩的 ASP 水平更低, 而且男孩血清 ASP 与肥胖的生化指标 BMI、FINS、HOMA-IR、谷丙转氨酶、尿酸和 HDL 呈显著负相关^[39]。这可能是由于肥胖儿童仍处于代谢平衡的代偿阶段^[39]。Corica 等^[40]进一步研究发现, 男孩 ASP 水平显著低于女孩。值得注意的是, 动物实验表明肥胖雄性大鼠的 ASP 水平更高^[41], 这提示 ASP 水平与性别和年龄的具体关系及中间的机制依然有待研究。有趣的是, 该团队没有发现血清 ASP 水平与 HOMA-IR、OGTT、胰岛素敏感性指标、胰岛 β 细胞功能之间的相关性, 这提示血清 ASP 水平的调节不仅受到糖代谢的影响, 还受到包括激素和神经

元等其他生理途径的影响^[40]。2021年,一项研究发现,与非肥胖组和瘦体重组相比,肥胖儿童组的ASP水平更高,并与BMI、WC和腰臀比(WHR)呈正相关^[42];与Long等^[39]的研究对比发现,该实验肥胖儿童的BMI-SDS偏高,表明该实验的受试者可能处于严重肥胖状态。这提示ASP在儿童肥胖的病理生理过程中可能有一个动态过程,未来研究需要对不同肥胖程度下ASP的变化进行系统的分析。此外,由于现有研究对肥胖儿童血清ASP水平的调查均为横断面设计,所以无法确定ASP与肥胖之间的因果关系^[35,39-40]。与此同时,在证明ASP与BMI呈正相关的研究中,ASP浓度可能会受到包括IR、糖耐量受损(IGT)和2型糖尿病(T2DM)的影响^[40]。因此,ASP水平变化是葡萄糖稳态改变、氧化应激和炎症的结果,还是由于代谢紊乱引起的保护机制,目前还有待研究。

此外,有研究发现,非外源性大麻素受体中性拮抗剂AM6545能够治疗谷氨酸钠诱导的代谢性肥胖和下丘脑肥胖,且AM6545能够降低血清中的ASP水平^[37]。综上所述,目前的研究结果表明,ASP有可能被用作肥胖早期诊断的生物标志物。越来越多的文献支持使用ASP抗体将是一种安全有效的肥胖症治疗方法。

3.2 ASP在1、2型糖尿病及其并发症的作用

多项研究发现,1型糖尿病(T1DM)^[43]、T2DM^[44-47]患者和链脲佐菌素(STZ)诱导的T1DM小鼠^[17]血清ASP水平病理性升高。2019年,一项研究发现T1DM患者血清ASP水平比对照组显著升高,且ASP水平与IR水平和血脂异常程度呈正相关^[43]。据Zhang等^[44]报道,T2DM患者的血清ASP水平升高。进一步研究发现,除了T2DM患者的血清ASP水平显著升高,血浆ASP水平与WC、FPG、2hPG、HbA1c、TG和HOMA-IR呈正相关^[47]。此外,通过研究T2DM发展的不同阶段发现,新诊断的T2DM患者血浆中的ASP水平比正常受试者高,且与BMI、HOMA-IR以及FPG和TG水平呈显著正相关^[46]。值得注意的是,Li等^[48]发现,T2DM女性患者血浆ASP升高水平与FPG水平呈显著正相关,却与血浆TG水平没有相关性。这提示T2DM患者血清ASP水平的调节与脂代谢的关系还有待研究^[40]。但另一项研究显示,OGTT实验后糖耐量正常的受试者(NGT)血清ASP水平显著下降,而T2DM患者血清ASP水平无明显变化。该团队发现ASP与NGT的血糖变化呈负相关,但对T2DM患

者无影响,且ASP的昼夜节律振荡在T2DM患者中受到干扰^[45]。这提示T2DM患者血清ASP对葡萄糖波动的反应减弱可能是T2DM发作的原因之一^[45]。此外,与正常受试者相比,IGT患者的血清ASP水平更高,而且血清ASP水平与HOMA-IR、FPG和TG水平呈显著正相关,而与胰岛 β 细胞功能呈负相关^[47]。以上结果表明,ASP可能是糖脂失调和IR的早期指标,可以被当作T2DM风险的替代生物标记物。

在药物干预研究方面,研究发现,与健康对照组相比,T2DM患者分别接受糖尿病治疗药物二甲双胍和阿卡波糖治疗后,血清和唾液中的ASP水平降低^[49]。Wang等^[50]发现,与正常对照组相比,T2DM患者不仅血清ASP水平更高,且尿白蛋白/肌酐比值(ACR)与ASP呈正比;二甲双胍和阿卡波糖治疗3个月后T2DM组血清ASP水平显著下降,并且ASP水平与治疗时间呈负相关。Jiang等^[51]在一项关于钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂达格列净的研究中发现,达格列净治疗可显著降低初诊T2DM患者的血清ASP水平^[51]。以上研究提示,降糖药物可能影响血清中的ASP水平,但其作用机制仍待进一步阐明。

在糖尿病并发症方面,由于糖尿病肾病伴肾功能受损是糖尿病的长期并发症^[52],Deng等^[53]发现白蛋白尿患者的血清ASP水平与肾功能相关性指标白蛋白尿量和ACR呈显著正相关,与肾小球滤过率呈负相关。这些研究表明,T2DM患者相关疾病的进展可能与血清中的ASP水平有关。

综上所述,ASP与糖尿病的发生显著相关,有望成为未来糖尿病治疗的新靶点。值得注意的是,升高的ASP水平与糖尿病之间的因果关系尚不明确,因此升高的ASP是糖尿病的保护性反馈机制,还是代谢紊乱的结果,还需要进一步的研究。

4 运动对ASP的调控

现有数据显示运动对血清中ASP的调节作用是相互矛盾的。运动可以破坏能量平衡,进而调节食欲和能量摄入^[54]。研究表明,中到高强度急性运动具有短期内抑制食欲,下调主观饥饿感和食物摄入量的特点,这种特点被定义为“运动性厌食症”^[55-56]。研究发现,10名正常体重和10名超重/肥胖成年男性在早、晚分别进行30 min有氧运动(储备心率为55~59),运动后即刻血清ASP水平显著

下降,且超重/肥胖的男性在晚上的下降幅度更大;值得注意的是,该实验中受试者摄入的卡路里也显著减少^[57]。这提示运动导致的食欲下降可能是由ASP介导的。因此,未来的实验中加入食欲相关的测量指标,如使用100 mm视觉模拟标尺测定主观食欲知觉,或检测参与者(运动前后)的能量摄入,以明确运动是否真的通过减少ASP来抑制食欲是十分必要的。Wiecek等^[58]研究了ASP对运动期间能量代谢的作用,10名成年健康女性和10名成年健康男性急性无氧运动(单次20 s的自行车冲刺)后15、30、60 min和24 h,女性血清中的ASP水平显著增加,而男性则无明显变化;有趣的是,运动后3 min与30 min血糖与血清ASP水平呈反比。这可能是因为高强度运动中葡萄糖是主要的能量来源,因此,当高强度运动后血液或肌肉中的葡萄糖减少时,ASP可能通过影响肝脏糖原释放从而调节血糖水平^[4]。此外,Romere等^[59]在骨骼肌中检测到了*FBNI* mRNA,表明在急性无氧运动过程中,ASP可能在肌肉糖原释放葡萄糖的过程中发挥作用。这提示未来应该对无氧运动中的能量代谢和ASP水平之间的关系进行更深入的研究。但是,另一项研究显示,对12名高度肥胖女性和6名高度肥胖男性进行急性递增负荷无氧运动(心率大于85%最大心率),运动后即刻肥胖者和正常体重者血清ASP没有明显区别^[60]。研究者推测单次运动干预人体实验结果不一致的原因可能是运动强度和持续时间不同,因此,单次运动对血清中ASP表达的影响还需进一步探究。美国为超重和肥胖个人推荐的运动强度为最大脂肪氧化(Fat_{Max})强度,该强度被认为能最大限度地消耗脂肪,而不会有肌肉或关节损伤的风险^[61]。2021年,一项研究发现,经过4 w和8 w Fat_{Max} 强度的北欧式健走运动后,内脏肥胖和代谢紊乱的年轻女性血清ASP浓度、WC、HC、WHR和体脂指数均显著降低^[62]。研究证实,即使体重没有变化,体围的减少也会抑制肥胖的发展和相关的代谢变化^[63]。这提示长期低强度运动可能通过调节ASP从而调节腹型肥胖女性的代谢。但是,该训练对研究组的血糖、胰岛素、HOMA-IR和体重无影响,这可能是因为训练时间较短^[64-65]。值得注意的是,目前尚缺乏长期多形式运动的比较及长期运动对男性血清ASP影响的相关报道,未来需要开展相关研究。

动物实验结果显示,运动能显著下调肝脏、血清和皮下脂肪中的ASP。Nakhaei等^[66]发现,每周

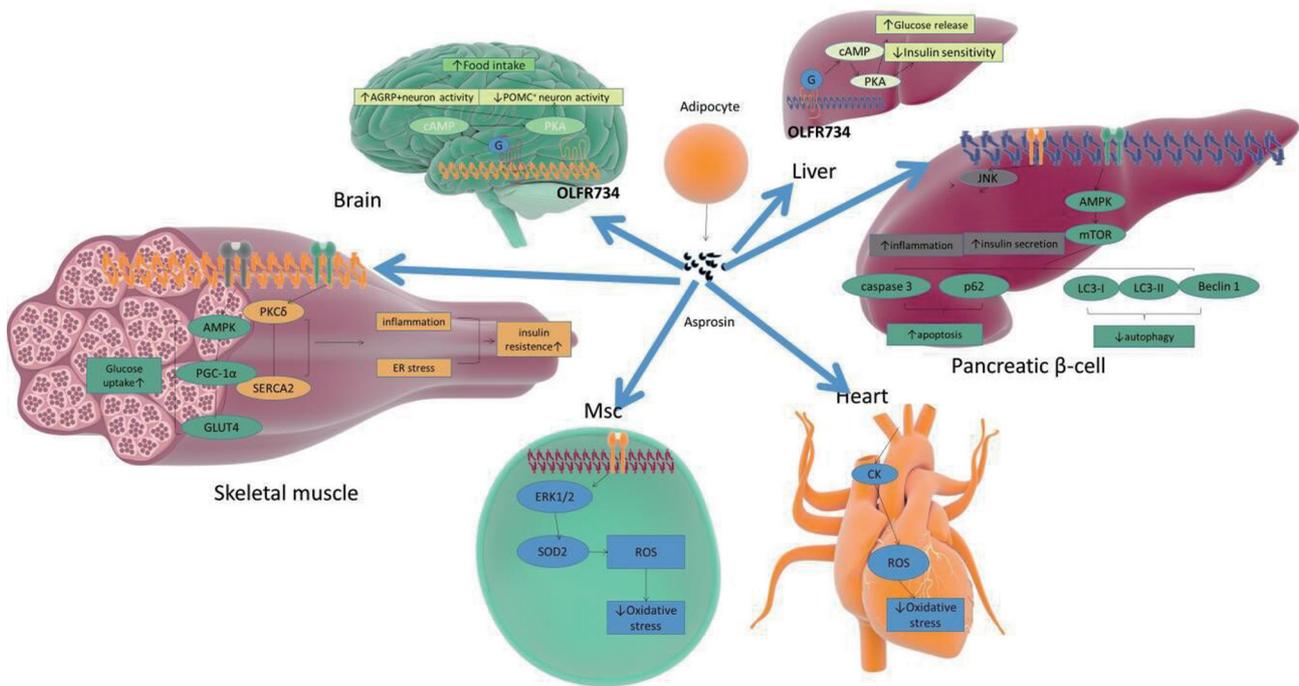
5 d、持续8 w进行连续游泳运动(负载0~3%体重)和间歇性游泳运动(负载5%~16%体重)能够显著降低患有MetS的Wistar大鼠血清ASP水平,且其水平只与血糖水平呈正相关,提示运动在降低血清ASP水平并最终改善葡萄糖稳态方面是有效的,而适当的运动可能是降低糖尿病或代谢症候群高水平ASP的一个重要因素,相关机制仍需进一步的研究。此外,研究发现,有氧持续训练(ACT)和有氧间歇训练(AIT)后,AIT组代谢综合征(metabolic syndrome, MS)小鼠血清ASP、血脂表达降低,HOMA-IR得到改善,ACT组则无明显变化^[67]。这证实了AIT干预能有效调节ASP和脂肪代谢,而AIT介导减肥的潜在机制之一是:AIT可促进过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的表达,进而上调脂肪代谢酶的表达^[68-69]。并且,Miao等^[21]发现在皮下白色脂肪(scWAT)中过表达ASP可以降低褐变相关基因表达,上调成脂基因的表达,这提示运动可能通过介导ASP从而调节脂代谢^[66-67]。遗憾的是,目前没有研究直接证明ASP在运动调节脂代谢中的作用^[66-67]。此外,Mishra等^[70]发现单次ASP单抗处理可以改善MS小鼠的血脂异常。而多次单抗处理后,db/db小鼠的总胆固醇显著降低,但对其他脂质的影响效果不显著,这可能是小鼠对慢性ASP功能丧失的代偿性适应,提示药物干预存在不足,而运动能否替代药物并作为一种有效的干预方式调节脂代谢并避免慢性适应将会是未来研究的重点^[66-67, 70]。STZ诱导的T1DM大鼠在跑步机上进行有氧运动(20 m/min, 60 min/d, 共8 w, 4 d/w)后,肝脏ASP水平显著降低^[71]。上述研究表明,选择适当强度的运动可能是降低糖尿病或MetS患者体内高血清ASP水平的一个重要手段。进一步研究发现,有氧运动可以降低糖尿病大鼠肝脏ASP、PKA、转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)的表达,增加AMPK、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)、PGC-1 α 的表达^[71]。研究表明,PKA介导的信号通路负向调控AMPK、PKB及PGC-1 β ,正向调节TGF- β ,从而降低大鼠血糖,促进肝糖代谢^[72-73];降低TGF- β 和上调AMPK水平可以抑制葡萄糖的产生从而降低血糖水平,并提高胰岛素敏感性^[74]。这提示运动可能通过调控ASP-PKA/TGF- β -AMPK-PKB信号通路从而预防糖尿病。此外,HFD或冷刺激处理的小鼠scWAT中ASP的表达显著下调,这似乎与以往结果相矛盾^[6, 75]。但是,结合以往研

究发现, 糖尿病大鼠肝、肾、心组织中 ASP 水平降低, 胃、睾丸组织 ASP 水平升高, 脑组织 ASP 水平无明显变化^[17]。这提示病理状态下 ASP 在各组织中的表达仍然需要进一步探究。以上研究结果显示, 运动能够调节 ASP 的表达水平, 但是运动干预对不同组织、不同背景下 ASP 的作用和机制尚不明确, 还需进一步研究。

5 结语

在生物信息技术的支持下, 多个实验室的研究殊途同归, 均证实了 ASP 的存在。本文综述了 ASP 通过调节糖代谢、食欲、炎症和 IR 以及自噬和氧化应激等发挥重要生物学作用的机制 (图 2), 并且总结了 ASP 与肥胖和糖尿病的关系 (表 1) 以及运动对 ASP 的调控 (表 2)。但是 ASP 作为新的

脂肪因子, 在不同组织内对其受体及其信号通路的研究较为有限。值得注意的是, 抗体治疗有可能引起机体过敏反应和肾功能损害等不良反应, 因此对 ASP 敲除模型的研究将会是未来研究的重点。目前关于 ASP 敲除模型 *Fbni* 65 号外显子缺失的 *Fbni*^{NPS/+} 小鼠模型 (杂合子模型, 纯合子致死) 的报道仅有一篇^[6], 本课题组参照该文献已于前期构建好 ASP 敲除模型, 并发现其 ASP 水平显著下降。此外, 本课题组前期研究发现, IR 状态下 PI3K、SiRt-1、PGC-1 α 蛋白表达减少^[76-77], 这是否与 IR 状态下的 ASP 水平有关尚无文献报道。后续, 本课题组将进一步在运动和 IR 状态下对 ASP 进行深入的研究与探讨。作为一个新的脂肪因子, 期待有更多的学者对 ASP 的作用、深层 (内在) 机制、影响因素等开展更多的研究工作。



在肝脏中, Asprosin与OLFR734结合, 通过G蛋白偶联受体(GPCR)-环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶 A (PKA)促进葡萄糖释放和降低胰岛素敏感性。在下丘脑, Asprosin通过激活鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(*Gas*)-cAMP-PKA通路增强AgRP⁺神经元活性, 降低POMC⁺神经元活性, 导致食欲增加。在胰腺 β -细胞中, ASP通过Toll样受体4 (TLR4)/c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化通路调控核因子 κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)和巨噬细胞趋化蛋白1 (MCP-1)的表达, 并以剂量依赖的方式降低细胞存活率和胰岛素释放水平。Asprosin还可以通过AMP激活的蛋白激酶(AMPK)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径调控半胱氨酸蛋白酶3 (caspase 3)、泛素结合蛋白核自噬受体(p62)、哺乳动物ATG6同源蛋白(Beclin 1), 以及LC3-II/LC3-I, 抑制 β 细胞的自噬, 促进 β 细胞的凋亡。在MSCs中, Asprosin通过激活ERK1/2-SOD2通路抑制氧化应激诱导的细胞凋亡和死亡。在骨骼肌中, Asprosin激活蛋白激酶C δ (PKC δ)/肌浆网钙泵(SERCA)介导的内质网应激/炎症通路, 促进胰岛素抵抗; 在C2C12肌细胞中, 上调AMPK磷酸化以及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (PGC-1 α)和葡萄糖转运蛋白4 (GLUT4)的表达, 促进葡萄糖的摄取。在心肌细胞中, Asprosin通过激活痉挛性截瘫基因20型(Spartin)/ROS通路抑制高糖条件下的氧化应激。

图2 ASP的生物学功能

表1 ASP与肥胖和糖尿病的关系

疾病类型	参考文献	受试者分组	结论
肥胖	Ugur和Aydin ^[33]	低体重组($n = 8$)、正常体重组($n = 44$)、超重组($n = 19$)、肥胖: I类($n = 10$)、II类($n = 13$)、III类($n = 22$)	血清和唾液中的ASP水平随BMI的增加而增加, 低体重组的水平最低, III级肥胖症患者的水平最高
肥胖	Wang等 ^[38]	肥胖患者($n = 117$)、健康对照组($n = 57$)	肥胖患者血清ASP水平明显升高, 并在减肥手术后6个月显著降低
肥胖	Hong等 ^[36]	健康对照组($n = 162$)、代谢综合征患者($n = 131$)	代谢综合征患者血清ASP水平显著升高, 且随着代谢综合征严重程度增加而升高
肥胖	Long等 ^[39]	健康儿童($n = 40$)、肥胖儿童($n = 47$)	与健康对照组相比, 肥胖儿童血清ASP水平较低; 肥胖男孩血清ASP水平比女孩低, 但在对照组中没有观察到这种差异
肥胖	Corica等 ^[40]	瘦对照组($n = 43$)、肥胖儿童($n = 24$)	在肥胖儿童中空腹血清ASP显著降低; 当比较整个研究队列时, 男孩的空腹血清ASP水平比女孩低
肥胖	Sünnetçi Siliistre和Hatupoglu ^[35]	正常体重儿童($n = 60$)、超重儿童($n = 54$)、肥胖儿童($n = 44$)	与正常体重对照组相比, 超重儿童血清ASP显著升高, 肥胖儿童血清ASP升高更明显
肥胖	Liu等 ^[42]	酒精性脂肪肝肥胖儿童($n = 36$)、非酒精性脂肪肝肥胖儿童($n = 39$)、瘦对照组($n = 35$)	与非酒精性脂肪肝肥胖儿童和瘦对照组相比, 酒精性脂肪肝肥胖儿童血清ASP显著升高
2型糖尿病	Wang等 ^[47]	糖调节正常($n = 52$)、糖调节受损($n = 40$)、T2DM($n = 51$)	与糖调节正常的患者相比, 糖调节受损患者和T2DM患者的血清ASP水平显著升高; 血糖调节受损组的血清ASP水平最高
2型糖尿病	Li等 ^[48]	健康对照组($n = 66$)、T2DM患者($n = 66$)	T2DM患者血清ASP水平高于健康对照组
2型糖尿病	Zhang等 ^[44]	健康对照组($n = 86$)、T2DM患者($n = 84$)	T2DM患者血清ASP水平明显高于健康对照组
2型糖尿病	Zhang等 ^[45]	糖耐量正常($n = 60$)、T2DM患者($n = 60$)	与糖耐量正常参与者相比, T2DM患者的空腹和餐后血清ASP水平显著升高; 仅在糖耐量正常参与者接受75 g口服葡萄糖耐量实验后, 血清ASP水平下降
2型糖尿病	Natamian等 ^[46]	健康对照组($n = 97$)、初发T2DM患者($n = 97$)	初发T2DM患者血清ASP水平明显高于健康对照组
2型糖尿病	Gozel和Kilinc ^[16]	健康对照组($n = 30$)、新诊断的T2DM患者($n = 30$)	与健康对照组相比, 新诊断T2DM患者的唾液和血浆ASP水平显著升高; 二甲双胍治疗3个月后新诊断的T2DM患者唾液和血浆ASP水平下降, 与健康对照组相比不再有显著差异
2型糖尿病	Deng等 ^[53]	T2DM患者: 正常白蛋白尿($n = 107$)、微量白蛋白尿($n = 80$)、大量白蛋白尿($n = 20$)	与正常白蛋白尿患者相比, 微量白蛋白尿患者血清ASP水平显著升高, 大量白蛋白尿患者血清ASP水平升高更明显
2型糖尿病	Jiang等 ^[51]	新诊断的T2DM患者: 安慰剂组($n = 10$)、达格列净组($n = 19$)	与基线相比, 接受达格列净(10 mg/d)的患者在24 w后血清ASP水平显著降低
糖尿病肾病	Wang等 ^[50]	根据尿白蛋白肌酐比值(ACR)将T2DM患者分为三个亚组: DN0组($n = 94$, 正常至轻度升高)、DN1组($n = 82$, 中度升高)和DN2组($n = 36$, (严重升高))	血清ASP随着DN的进展而升高, 且与肾功能和ACR相关

表2 运动对ASP的调控

研究者	分组	锻炼方案(锻炼内容、持续时间、类型和强度)	结果
Ceylan等 ^[57]	10名正常体重成年男性(平均年龄: 37.70 ± 4.66岁); 10名超重/肥胖成年男性组(平均年龄: 37.10 ± 4.33岁)	急性有氧运动。在ACSM推荐的运动强度(55~59心率储备强度)下, 对成年人和肥胖者进行30 min有氧运动	急性有氧运动后ASP水平早晚均有下降(晚间运动>晨练), 超重和肥胖者运动后ASP水平下降幅度大于正常体重组
Wiecek等 ^[58]	健康女性10例(平均年龄22.64 ± 1.49岁); 健康男性10例(平均年龄21.64 ± 1.22岁)	采用急性无氧运动方案进行20 s spint (踏板负荷: 男5.79 ± 0.64 kg, 女3.88 ± 0.42 kg)。参与者被要求在20 s的冲刺后, 以60 r/m的速度踩踏板3 min	对于男性, 急性无氧运动对ASP水平没有影响。女性: 运动前: 4.02 ± 0.49 nmol/L, 运动后3 min: 3.70 ± 0.70 nmol/L, 运动后15 min: 4.05 ± 0.70 nmol/L, 运动后30 min: 4.71 ± 1.70 nmol/L, 运动后60 min: 4.39 ± 0.83 nmol/L, 运动后24 h: 4.11 ± 0.98 nmol/L
Schumann等 ^[60]	成年肥胖女性(平均年龄: 47.1 ± 14.2岁)和男性组(平均年龄: 53.7 ± 7.5岁), 健康对照组女性(46.1 ± 13.6岁)和男性组(52.3 ± 5.0岁)	急性无氧运动(力竭运动); 对肥胖参与者进行了速度为2~4.9 km/h(个人调整)并增加坡度的跑步机跑步试验。当参与者与年龄相关的最大心率>85%时, 在跑步机上进行测试。对正常体重参与者进行起跑速度为6 km/h、每3 min增速2 km/h的跑台试验	急性运动对肥胖和正常体重的男性和女性的ASP没有影响
Kantorowicz等 ^[62]	14名女性(30.14 ± 3.63岁)表现为低体力活动、内脏肥胖(腰围105.50 ± 14.87 cm, 体重指数33.85 ± 5.48 kg/m ³)和代谢紊乱	参加8 w(每周3次, 60 min)的NW训练, 在心率(114.21 ± 14.10次/min)的基础上进行最大脂肪负荷训练(61.92% ± 6.71% HRmax, 42.33% ± 8.69% VO _{2max})	经过4 w和8 w的NW训练后, ASP浓度、腰围和臀围(HC)、腰围/身高比和体脂指数(BAI)均显著降低(P < 0.05)
Nakhaei等 ^[66]	将54只雄性Wistar大鼠分为标准饲料组和高脂饲料组。这些小鼠接受为期12 w的饮食(没有运动刺激)	饮食方案后进行慢性有氧运动, 随机分为4组: 正常对照组、对照组、持续性游泳训练(负荷0~3%体质量, 5 d/wk, 共8 w)、间歇性游泳训练(负荷5%~16%体质量, 5 d/wk, 共8 w)	持续性游泳训练和间歇性游泳训练组的ASP浓度分别比对照组降低29.50%和33.71%。此外, 据称运动后ASP的减少会导致代谢综合征小鼠食欲下降
Ko等 ^[71]	将1型糖尿病大鼠分为3组: 对照组(6只)、链脲佐菌素糖尿病大鼠(6只)和链脲佐菌素治疗糖尿病大鼠(6只)	单次腹腔注射链脲佐菌素(65 mg/kg)诱导慢性有氧运动型糖尿病。运动组采用有氧锻炼方案, 每周4 d, 8 w, 以20 m/min的速度在跑步机上锻炼60 min	研究表明, 肝脏ASP水平在血糖水平的有效调节中起重要作用, 肝脏ASP水平升高导致肝脏糖代谢紊乱, 规律有氧运动通过降低链脲佐菌素所致糖尿病大鼠的肝脏ASP水平而抑制血糖水平
Amri等 ^[67]	32只雄性Wistar大鼠随机分为4组: 正常对照组(N-CTR)、对照组(CTR-MetS)、ACT组和AIT组	运动训练方案按每周5 d、每周1次、持续8 w的速度进行。AIT方案包括第1周2次80% VO _{2max} 的2 min高强度, 第2周4次90% VO _{2max} 的2 min高强度, 第3周6次100% VO _{2max} 的2 min高强度, 然后从第4周到干预结束8次2 min的110% VO _{2max} 高强度。每次间歇运动后, 强度设定为50% VO _{2max} 主动恢复2 min。还包括5 min的预热和50%~60% VO _{2max} 的降温。ACT组在第1周以65% VO _{2max} 的强度跑18 min, 在第2周以70% VO _{2max} 跑26 min, 在第3周以75% VO _{2max} 跑34 min, 在第4周到第8周以75% VO _{2max} 跑42 min	仅AIT组血清ASP降低, 心脏代谢指标(如HOMA-IR和血脂谱)改善

[参 考 文 献]

- [1] Kyrou I, Randeve HS, Tsigos C, et al. Clinical problems caused by obesity[M]/Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. Endotext. South Darmouth (MA): Mdtex.com, Inc., 2018
- [2] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 911-9; quiz 20
- [3] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 2004, 92: 347-55
- [4] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 2016, 165: 566-79
- [5] Li E, Shan H, Chen L, et al. OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of Asprosin. *Cell Metab*, 2019, 30: 319-28.e8
- [6] Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*, 2017, 23: 1444-53
- [7] Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 221-34
- [8] Liu Y, Long A, Chen L, et al. The Asprosin-OLF734 module regulates appetitive behaviors. *Cell Discov*, 2020, 6: 19
- [9] Lee T, Yun S, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 486: 96-104
- [10] Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 20888-99
- [11] Wang R, Hu W. Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 215-21
- [12] Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci*, 2019, 231: 116554
- [13] Chen S, Wang X, Qiu CM, et al. Study of the role and mechanism of asprosin/spartin pathway in cardiac microvascular endothelial injury induced by diabetes mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 50: 827-34
- [14] Wen MS, Wang CY, Yeh JK, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20: 402
- [15] Zhang Y, Zhu Z, Zhai W, et al. Expression and purification of asprosin in *Pichia pastoris* and investigation of its increase glucose uptake activity in skeletal muscle through activation of AMPK. *Enzyme Microb Technol*, 2021, 144: 109737
- [16] Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*, 2021, 72: 37-43
- [17] Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*, 2020, 66: 101397
- [18] Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 Suppl 1: 118-25
- [19] Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of Asprosin. *Diabetes*, 2020, 69: 559-66
- [20] Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, et al. Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*, 2021: 1-7
- [21] Miao Y, Qin H, Zhong Y, et al. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *J Endocrinol*, 2021, 249: 83-93
- [22] Gropp E, Shanabrough M, Borok E, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1289-91
- [23] Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15: 367-78
- [24] Beutler LR, Knight ZA. A spotlight on appetite. *Neuron*, 2018, 97: 739-41
- [25] Fine LG, Riera CE. Sense of smell as the central driver of pavlovian appetite behavior in mammals. *Front Physiol*, 2019, 10: 1151
- [26] Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*, 2017, 127: 43-54
- [27] Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*, 2010, 88: 33-9
- [28] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, 2006, 116: 3015-25
- [29] Greene MW, Morrice N, Garofalo RS, et al. Modulation of human insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation by protein kinase C σ . *Biochem J*, 2004, 378: 105-16
- [30] Li M, Vienberg SG, Bezy O, et al. Role of PKC δ in insulin sensitivity and skeletal muscle metabolism. *Diabetes*, 2015, 64: 4023-32
- [31] Kaniuk NA, Kiraly M, Bates H, et al. Ubiquitinated-protein aggregates form in pancreatic β -cells during diabetes-induced oxidative stress and are regulated by autophagy. *Diabetes*, 2007, 56: 930-9
- [32] Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Ann Nutr Metab*, 2019, 75: 205-12
- [33] Ugur K, Aydin S. Saliva and blood Asprosin hormone concentration associated with obesity. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 2521096
- [34] Ceylan H, Saygın Ö. An investigation of the relationship between new fasting hormone asprosin, obesity and acute-chronic exercise: current systematic review. *Arch Physiol*

- Biochem, 2020: 1-12
- [35] Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int*, 2020, 62: 467-76
- [36] Hong T, Li JY, Wang YD, et al. High serum Asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 6622129
- [37] Ma H, Zhang G, Mou C, et al. Peripheral CB1 receptor neutral antagonist, AM6545, ameliorates hypometabolic obesity and improves adipokine secretion in monosodium glutamate induced obese mice. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 156
- [38] Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43: 1019-25
- [39] Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased circulating levels of Asprosin in obese children. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91: 271-7
- [40] Corica D, Aversa T, Currò M, et al. Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. *Cytokine*, 2021, 142: 155477
- [41] Ozcan S, Ulker N, Bulmus O, et al. The modulatory effects of irisin on asprosin, leptin, glucose levels and lipid profile in healthy and obese male and female rats. *Arch Physiol Biochem*, 2020: 1-8
- [42] Liu LJ, Kang YR, Xiao YF. Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *World J Pediatr*, 2021, 17: 394-9
- [43] Groener JB, Valkanou A, Kender Z, et al. Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes. *PLoS One*, 2019, 14: e0222771
- [44] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*, 2019, 489: 183-8
- [45] Zhang X, Jiang H, Ma X, et al. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2020, 11: 349-55
- [46] Naiemian S, Naemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 65
- [47] Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9471583
- [48] Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7375294
- [49] Avogaro A, Giaccari A, Fioretto P, et al. A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10: 763-72
- [50] Wang R, Lin P, Sun H, et al. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13: 51
- [51] Jiang A, Feng Z, Yuan L, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13: 34
- [52] Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 2005, 28: 164-76
- [53] Deng X, Zhao L, Guo C, et al. Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4341-51
- [54] Shemirani F, Fotouhi A, Djafarian K, et al. Effects of modified-Paleo and moderate-carbohydrate diets on body composition, serum levels of hepatokines and adipocytokines, and flow cytometric analysis of endothelial microparticles in adults with metabolic syndrome: a study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 2021, 22: 673
- [55] Stensel D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57 Suppl 2: 36-42
- [56] Khalaj S, Mirzaei B. Does an acute bout of high intensity interval exercise suppress appetite in obese women? *Pedagogy Phys Cult Sports*, 2020, 24: 181-8
- [57] Ceylan H, Saygin Ö, Özel Türkcü Ü. Assessment of acute aerobic exercise in the morning versus evening on asprosin, spexin, lipocalin-2, and insulin level in overweight/obese versus normal weight adult men. *Chronobiol Int*, 2020, 37: 1252-68
- [58] Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, et al. Acute anaerobic exercise affects the secretion of Asprosin, Irisin, and other cytokines - a comparison between sexes. *Front Physiol*, 2018, 9: 1782
- [59] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 2016, 165: 566-79
- [60] Schumann U, Qiu S, Enders K, et al. Asprosin, a newly identified fasting-induced hormone is not elevated in obesity and is insensitive to acute exercise: 3592 Board# 39 June 3 8: 00 AM-9: 30 AM. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49: 1023
- [61] Chávez-Guevara IA, Urquidez-Romero R, Pérez-León JA, et al. Chronic effect of fatmax training on body weight, fat mass, and cardiorespiratory fitness in obese subjects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 7888
- [62] Kantorowicz M, Szymura J, Szygula Z, et al. Nordic walking at maximal fat oxidation intensity decreases circulating Asprosin and visceral obesity in women with metabolic disorders. *Front Physiol*, 2021, 12: 726783
- [63] Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, 1: 12

- [64] Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, et al. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*, 2003, 29: 509-18
- [65] Besnier F, Lenclume V, Gérardin P, et al. Individualized exercise training at maximal fat oxidation combined with fruit and vegetable-rich diet in overweight or obese women: the LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial. *PLoS One*, 2015, 10: e0139246
- [66] Nakhaei H, Mogharnasi M, Fanaei H. Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Obes Med*, 2019, 15: 100111
- [67] Ahmadabadi F, Nakhaei H, Mogharnasi M, et al. Aerobic interval training improves irisin and chemerin levels of both liver and visceral adipose tissues and circulating asprosin in rats with metabolic syndrome. *Physiol Int*, 2021, 15: 383-97
- [68] Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68: 1010-7
- [69] Amri J, Parastesh M, Sadegh M, et al. High-intensity interval training improved fasting blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic rats more than endurance training; possible involvement of irisin and betatrophin. *Physiol Int*, 2019, 106: 213-24
- [70] Mishra I, Duerschmid C, Ku Z, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *Elife*, 2021, 10: e63784
- [71] Ko JR, Seo DY, Kim TN, et al. Aerobic exercise training decreases hepatic Asprosin in diabetic rats. *J Clin Med*, 2019, 8: 666
- [72] Duca FA, Côté CD, Rasmussen BA, et al. Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat Med*, 2015, 21: 506-11
- [73] Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, et al. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol Med*, 2008, 14: 539-49
- [74] Cao J, Meng S, Chang E, et al. Low concentrations of metformin suppress glucose production in hepatocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK). *J Biol Chem*, 2014, 289: 20435-46
- [75] Yang Z, Jiang J, Huang J, et al. Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2020, 40: 1406-14
- [76] Cao S, Li B, Yi X, et al. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *PLoS One*, 2012, 7: e51709
- [77] Guo Q, Chang B, Yu QL, et al. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α . *Diabetologia*, 2020, 63: 2675-88