

## 白脂素对代谢性心血管疾病潜在作用的研究进展

刘娟婧<sup>1</sup> 杨志明<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030000)

**【摘要】** 代谢性心血管疾病是主要因脂质代谢紊乱出现的心血管疾病, 目前其发生机制尚未明确, 但干预代谢可有效改善预后。目前已知众多脂肪因子参与到心血管疾病的病理机制中, 白脂素作为新型脂肪因子能够促进代谢紊乱, 增加心血管疾病的发病风险, 但亦可降低脂质沉积和氧化应激损伤, 发挥心血管保护作用。现就白脂素在代谢性心血管疾病中的潜在作用进行综述, 以期能为代谢性心血管疾病的防治提供新思路。

**【关键词】** 代谢性心血管疾病; 白脂素; 肥胖; 糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.013

## Effect of Asprosin on Metabolic Cardiovascular Disease

LIU Juanjing<sup>1</sup>, YANG Zhiming<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

**【Abstract】** Metabolic cardiovascular disease is a cardiovascular disease mainly caused by the disorder of glucose and lipid metabolism. The mechanism of its occurrence has not been clarified yet, but the intervention of metabolism can effectively improve the prognosis. At present, many adipokines are known to be involved in the pathological mechanism of cardiovascular disease. Asprosin, as a novel adipokine, can promote metabolic disorders and increase the risk of cardiovascular disease, but also play a protective role in cardiovascular disease by reducing oxidative stress and lipidoses. This article reviews the potential role of Asprosin in metabolic cardiovascular disease, hoping that Asprosin can provide new ideas for the prevention, control and treatment of metabolic cardiovascular disease.

**【Key words】** Metabolic cardiovascular disease; Asprosin; Obesity; Diabetes Mellitus; Non-alcoholic fatty liver disease

代谢性心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是因代谢异常 (如肥胖、糖尿病、血脂异常等) 引起心血管损害的一组临床综合征, 表现为动脉粥样硬化性 CVD, 以心脏性猝死、心力衰竭等为主要结局<sup>[1]</sup>, 受老龄化社会及不良饮食、生活习惯影响, 发病率和死亡率逐年攀升。卫生组织已将肥胖和糖尿病确立为 CVD 的主要危险因素<sup>[2]</sup>, 非酒精性脂肪肝是 CVD 的一个新兴危险因素; 研究发现, 白脂素作用于全身多组织器官促进上述危险因素的发生发展, 也可减轻氧化应激和动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 负荷保护心肌细胞。

### 1 白脂素概述

2016 年, Romere 等<sup>[3]</sup> 在研究新生儿早衰症时发现白脂素, 它由 15 号染色体 q21.1 的 FBN1 基因的最后 2 个 (65、66 号) 外显子编码、弗林蛋白酶切割原纤维蛋白前体 (FBN1 基因编码) C 端而来; 主要由白色脂肪产生分泌, 胰岛  $\beta$  细胞可自行分泌<sup>[4]</sup>, 在肝细胞、

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、大脑皮层神经元、软骨细胞、颌下腺和腮腺的纹状管和小叶间导管<sup>[5-6]</sup>、软骨细胞<sup>[7]</sup> 中均可检测到白脂素, 可以调节糖脂代谢、食欲、炎症反应、自噬和氧化应激, 见图 1。

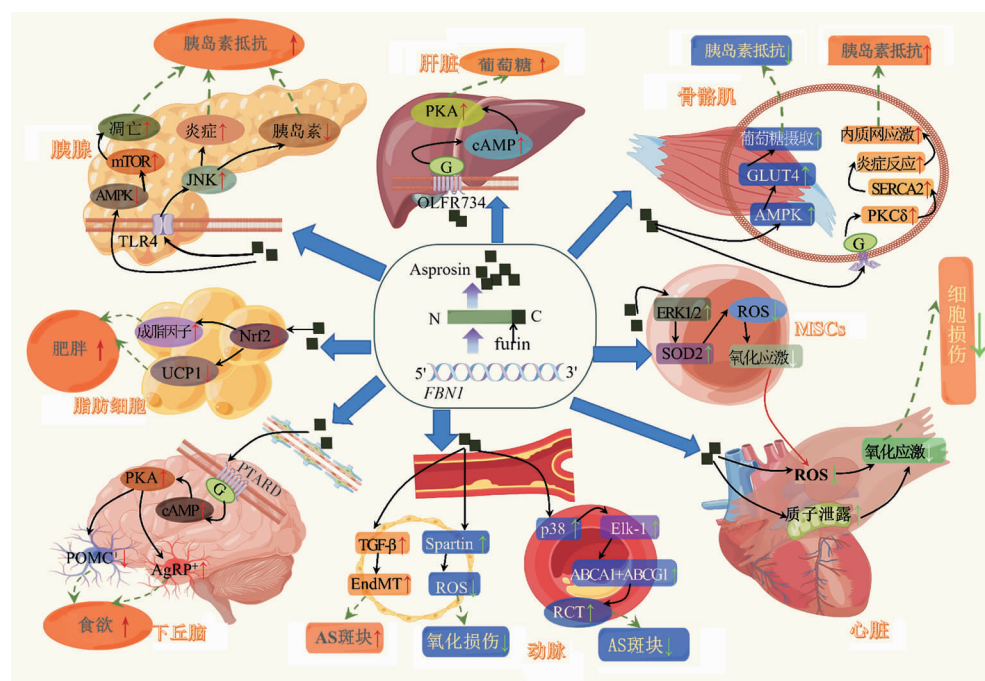
### 2 白脂素与代谢性 CVD 机制

#### 2.1 白脂素与肥胖相关 CVD

肥胖症每年造成约 500 万人过早死亡, 是 CVD 的独立危险因素, 是全球死亡的主要原因<sup>[8]</sup>。据研究<sup>[9]</sup>, 循环中白脂素可以透过血脑屏障激活 G-cAMP-PKA 通路提高下丘脑 AgRP<sup>+</sup> 神经元活性, 在不影响基础代谢的情况下刺激食欲产生肥胖; 并且白脂素的升高抑制寒冷环境下核转录因子红系 2 相关因子 2 表达, 降低解偶联蛋白 1 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  的 mRNA 和蛋白水平, 上调成脂基因表达, 抑制白色脂肪褐变同时降低产热, 导致脂肪组织内脂质沉积<sup>[10]</sup>, 进一步造成肥胖。大量临床研

究<sup>[11-12]</sup>证实,白脂素与肥胖程度和向心性肥胖相关指标(如体重指数和腰臀比等)呈正相关,是早期肥胖的生物标志物。目前仍缺乏白脂素与肥胖相关 CVD 的队列研究及病例对照研究。炎症反应是肥胖介导 CVD 的重要机制,脂肪组织释放的炎症介质可出现全身性外溢,肥胖人群表现出循环炎症因子持续低水平地升高,一方面促进血管重构和血管壁内层巨噬细

胞、肥大细胞等的堆积,并诱发氧化应激导致内皮功能紊乱和血管炎症,长期刺激导致 AS 的产生;另一方面,促进细胞凋亡和基质降解从而破坏 AS 斑块的稳定性。内脏型脂肪组织与代谢性疾病风险升高密切相关,其中心外膜脂肪组织在 CVD 中的危险作用已经得到证实<sup>[13]</sup>,而心外膜脂肪组织能否分泌白脂素并参与 AS 和心肌细胞损伤尚不明确。



注:AMPK/mTOR,腺苷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白;G-cAMP-PKA,G蛋白-环磷酸腺苷-蛋白激酶A;PKCδ/SERCA,蛋白激酶Cδ/肌质网钙泵;GLUT4,葡萄糖转运蛋白4;Ptard,蛋白酪氨酸磷酸酶受体δ;EndMT,内皮间质转化;ABCA1,ATP结合盒转运蛋白A1;ABCG1,ATP结合盒转运蛋白G1;RCT,胆固醇逆向转运;MSCs,间充质干细胞;SOD2,线粒体超氧化物歧化酶2;Nrf2,核转录因子红系2相关因子2;UCP1,解偶联蛋白1。

图1 白脂素的产生及其生物学功能

白脂素是抑制肥胖的新靶点,外周大麻素受体1拮抗剂AM6545可以降低白脂素并减轻谷氨酸钠饮食诱导的低代谢和下丘脑肥胖<sup>[14]</sup>;FBN1基因表达受催产素的抑制,使白脂素水平降低进而遏制食欲并改善糖脂代谢<sup>[15]</sup>;白脂素单克隆抗体降低 $Lepr^{dlb/dlb}$ 突变(肥胖模型)小鼠的白脂素、每日食物摄入量和体重<sup>[9]</sup>;研究白脂素具体促食受体可以为肥胖的治疗提供新方向,Liu等<sup>[16]</sup>发现OLFR734(人源OR4M1的同源基因)缺陷小鼠刺鼠关联蛋白神经元活性和隔夜摄食量远低于野生型小鼠,而在随意喂养时食欲及体重并未降低,推测白脂素激活OLFR734嗅觉受体刺激 $AgRP^{+}$ 神经元和嗅球增强食欲。2022年,Mishra等<sup>[17]</sup>使用荧光RNA原位杂交标记和定量PCR的方法排除OLFR734作为白脂素的食欲受体,并用免疫共沉淀的方法筛选出膜结合受体——蛋白酪氨酸磷酸酶受体δ(protein tyrosine phosphatase receptor δ, Ptprd),于小鼠

循环中引入Ptprd配体结构域隔离白脂素和Ptprd,小鼠均出现明显的 $AgRP^{+}$ 活性、食欲和体重下降,但血糖仍可升高,证明Ptprd是白脂素的促食欲受体。在脑脊液中引入Ptprd相关竞争性配体以拮抗白脂素或可成为潜在特异性治疗肥胖的途径,关于抗白脂素治疗肥胖能否降低CVD风险及其贡献价值将会是未来工作的重点。

## 2.2 白脂素与糖尿病相关CVD

白脂素升高血糖的分子作用机制独立于胰高血糖素和儿茶酚胺轴,并形成高胰岛素血症:在空腹时,循环白脂素作用于肝脏OLFR734受体,激活GPCR-cAMP-PKA通路,刺激肝糖释放升高血糖<sup>[3]</sup>,而OLFR734基因敲除小鼠仍可受到白脂素作用诱导血糖升高<sup>[18]</sup>,说明肝脏上有除OLFR734之外的其他作用受体,有待众多学者深入研究发现。此外,白脂素作用于胰腺和骨骼肌促进胰岛素抵抗,对于骨骼肌细

胞,白脂素上调蛋白激酶 C $\delta$  磷酸化、抑制肌质网钙泵表达,上调内质网应激(胰岛素受体底物 1 等)和核因子- $\kappa$ B 核转位介导的炎症水平,降低胰岛素敏感性<sup>[19]</sup>,但可激活 AMPK 信号,上调葡萄糖转运蛋白 4,增强葡萄糖摄取能力;对于胰岛  $\beta$  细胞,该细胞可以自分泌白脂素,通过 TLR4/JNK 磷酸化通路,增加核因子- $\kappa$ B 磷酸化、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和巨噬细胞趋化蛋白 1 的释放和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,促进  $\beta$  细胞炎症和氧化应激,介导胰岛  $\beta$  细胞功能障碍、分泌减少,并通过 AMPK/mTOR 通路途径促进  $\beta$  细胞凋亡,加剧胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。循环白脂素在胰岛素抵抗人类和小鼠中病理性升高<sup>[3]</sup>,2 型糖尿病中升高的白脂素与空腹血糖、甘油三酯、糖化血红蛋白和胰岛素抵抗呈正相关<sup>[20]</sup>,白脂素浓度随糖尿病进展和病程延长而升高<sup>[15,21]</sup>。综上,白脂素升高血糖,减少胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌,降低骨骼肌胰岛素敏感性,增强胰岛素抵抗,并促进以高血糖和胰岛素抵抗为特征的糖尿病的发展。

### 2.2.1 白脂素与糖尿病心肌病

白脂素介导的糖尿病促进心肌细胞损伤。心肌能量代谢紊乱和氧化应激是糖尿病心肌病的重要发病机制<sup>[22]</sup>,心肌葡萄糖和脂肪酸代谢失衡是造成心肌能量代谢紊乱的重要原因<sup>[23]</sup>。正常心脏所需的能量 70% 由脂肪酸提供,30% 由葡萄糖提供<sup>[24]</sup>;心肌细胞葡萄糖摄取依赖于跨膜的葡萄糖转运蛋白 4,脂肪酸摄取的速率主要由游离脂肪酸浓度决定。一方面,高血糖和胰岛素抵抗使游离脂肪酸浓度升高,葡萄糖转运蛋白 4 内化入细胞,糖尿病心肌细胞底物向游离脂肪酸氧化增加转变,介导更多 ROS 的产生<sup>[24]</sup>;另一方面,糖尿病心肌抗氧化蛋白——线粒体超氧化物歧化酶 2 表达降低<sup>[25]</sup>,双重作用增强了氧化应激对糖尿病心肌细胞的损害。

白脂素对糖尿病环境中心肌细胞有特殊的保护机制。心肌细胞内含丰富的线粒体,进行活跃能量代谢的同时产生大量 ROS,但抗氧化剂含量较其他器官低下,因此极易受氧化应激损伤。在高糖环境中,升高的白脂素可以抑制氧化产物生成并抑制小鼠心肌细胞凋亡,但分子机制并未阐明。Zhang 等<sup>[26]</sup>的研究显示,白脂素可以增强骨髓间充质干细胞对氧化应激的抵抗作用,治疗缺血性心脏病、抑制心肌纤维化,该作用是通过激活 ERK1/2 通路减少氧化产物生成并上调线粒体超氧化物歧化酶 2 (重要的抗氧化蛋白) 表达实现的。线粒体超氧化物歧化酶 2 在心肌细胞中可否受到白脂素的调节将是后续研究的重点,这对于减轻

缺血缺氧和再灌注所致的心肌氧化应激损伤有重要意义。亦有研究<sup>[27]</sup>表明,白脂素能够增强线粒体质子泄露和线粒体呼吸从而减轻缺氧损伤,线粒体功能状态的改变可能是白脂素对心脏的代偿性保护机制,发现白脂素在心肌细胞的具体受体是强化该作用的关键。

### 2.2.2 白脂素与糖尿病血管病变

白脂素通过糖尿病间接促进血管病变。AS 是糖尿病重要的大血管并发症;内皮功能障碍是最早期的病理变化<sup>[28]</sup>,在氧化应激损伤作用下,最终导致内皮细胞死亡、脂质进入、炎症细胞侵袭和血管平滑肌细胞增殖。高血糖通过糖基化终末产物沉积和氧化应激等作用加速 AS 斑块的形成。胰岛素抵抗时,PI3K 通路受损,NO 产生减少,MAPK 通路被激活,增加血管紧张素-1 分泌,导致内皮功能障碍;此外,还刺激血管平滑肌细胞的增殖和游离脂肪酸的过度释放,增强氧化应激损伤。

白脂素可直接参与血管损伤。有研究<sup>[29]</sup>表明,白脂素可能在 2 型糖尿病中颈 AS、下肢外周血管疾病的发生、发展中起一定作用。在具体对外周血管疾病的试验<sup>[30]</sup>中发现,白脂素以转化生长因子- $\beta$  依赖性方式直接诱导内皮间质转化,这是血管内皮功能障碍和血管重构的关键步骤,加速了 AS 斑块间充质细胞的形成。

白脂素通过减轻氧化应激并促进胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 发挥血管保护作用。Chen 等<sup>[31]</sup>发现,白脂素可以上调 SPG20 编码蛋白 spartin 水平,减少 ROS 的产生,抑制高糖环境下心脏微血管内皮细胞的氧化应激,减轻糖尿病心脏微血管内皮损伤,白脂素可能是治疗冠状动脉微循环障碍的潜在靶点。此外,Zou 等<sup>[32]</sup>发现,白脂素可以抑制 THP-1 巨噬细胞衍生泡沫细胞和 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的脂质积累,减轻 AS 负荷,该作用是通过激活 p38/Elk-1 信号通路促进 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 转录进一步促进 RCT 实现的。RCT 是高密度脂蛋白负责 AS 斑块消退的主要机制,通过被动扩散或与 B 族 I 型清道夫受体或 ABCA1 的相互作用进行胆固醇从巨噬细胞的外排,酯化后转运至肝脏处理排泄;超过 50% 的胆固醇外排由 ABCA1 进行,胆固醇的外排是 RCT 的限速步骤,白脂素对于 ABCA1 系统发挥积极效应,因此或许可以增强白脂素作用,促进 RCT 以减轻 AS。

### 2.3 白脂素与非酒精性脂肪性肝病相关 CVD

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD) 也被称为代谢功能障碍相关脂肪性肝病,呈进行性发展,早期多无临床症状,因转氨酶水平升高或影像学特征的偶然发现而引起医学关注。大量流行病学研究均证明 NAFLD 是 CVD 的独立危险因素:一项大型荟萃分析<sup>[33]</sup>显示 NAFLD 与流行 CVD 和突发 CVD 的风险增加相关;另一项基于 16 项观察性研究共 34 043 例患者的荟萃分析<sup>[34]</sup>亦得出相似的结论,且 7 年的平均随访时间中,NAFLD 患者发生致命或非致命性心血管事件的风险比无 NAFLD 的患者高 64%;NAFLD 与冠状动脉钙化程度之间呈显著的正相关,冠状动脉钙化积分可能有效识别未来心血管事件风险更大的 NAFLD 患者<sup>[35]</sup>;NAFLD 的严重程度可能与 CVD 患者的 Syntax 评分存在关联,3 级 NAFLD 患者的主要亚组显示出更高的住院死亡率、支架内血栓形成率和长期死亡率<sup>[36]</sup>。目前对 NAFLD 和 CVD 之间的因果关系仍存在争议,但已明确将二者联系起来的病理生理机制包括内皮功能障碍、脂质代谢改变、全身炎症、不稳定性斑块形成、氧化应激和胰岛素抵抗<sup>[37]</sup>,介导 NAFLD 患者心血管系统的结构、功能和电活动的破坏,从而增加 CVD 的风险,如高血压、AS、心律失常、心肌功能障碍、心脏瓣膜变形和静脉血栓<sup>[38]</sup>。

白脂素可能促进 NAFLD 的形成参与到这一“多重打击”过程,Liu 等<sup>[12]</sup>对 36 例 NAFLD 肥胖儿童和 39 例无 NAFLD 肥胖儿童进行比较,发现 NAFLD 的存在上调了白脂素和谷丙转氨酶水平,并且血清白脂素浓度与 TNF- $\alpha$  和谷丙转氨酶呈正相关,TNF- $\alpha$  是 NAFLD 慢性炎症中升高的促炎因子,这提示白脂素与儿童和青少年 NAFLD 的病理机制密切相关。白脂素对 NAFLD 的贡献机制尚不清楚,Liu 等<sup>[12]</sup>猜测可能有以下 3 种:(1)肥胖患者过量的白脂素介导的高胰岛素血症和高血糖导致肝脏脂质输入输出失衡出现脂肪肝变性;(2)增加糖分和食物摄入参与脂肪的从头合成造成肝脏脂肪堆积;(3)通过 TLR4/JNK 介导的炎症促进代谢紊乱。具体的机制仍需要更多的分子及动物实验进行验证。

### 3 白脂素与 CVD 临床研究

2 型糖尿病患者血清白脂素与血浆 AS 指数呈正相关。Acara 等<sup>[39]</sup>研究了白脂素与诊断为不稳定型心绞痛并接受经皮冠状动脉介入治疗患者的 Syntax 评分之间的关联,发现白脂素水平与 Syntax 评分呈正相关,目前临床尚无可有效预测不稳定型心绞痛冠状动脉病变程度的生物标志物,白脂素或许是合适的,但仍需要大样本研究验证;冠状动脉疾病患者血清白脂素水平较高,且与发生 CVD 的风险增加有关<sup>[40]</sup>,但白脂素较低的扩张型心肌病患者在 5 年内预后不良<sup>[27]</sup>。

白脂素对 CVD 的病理作用同时呈现出危险和保护作用,或许由某一致病因素打破了这一平衡,参与者的异质性可能是临床研究中白脂素相反作用的原因。

### 4 总结

白脂素在能量代谢中发挥着复杂而重要的作用,通过促进肥胖、糖尿病和 NAFLD 的发生构成 CVD 的巨大风险,直接抑制心肌细胞氧化损伤,在 AS 的病理机制中表现并不统一,其对心血管临床意义也存在巨大争议;白脂素在心脏和血管的具体受体和综合临床表现仍有待于更多基础实验和大型临床研究进行揭示,以期能为不稳定型心绞痛临床决策提供信息,并特异性发挥减轻氧化损伤和促进 RCT 的作用治疗代谢性 CVD。

### 参考文献

- [1] 祝之明. 代谢性心血管病:理念、挑战与实践[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(7):650-655.
- [2] Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: part 1, lifestyle and behavioral factors[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(10):1043-1044.
- [3] Romere C, Duerschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3):566-579.
- [4] Lee T, Yun S, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486:96-104.
- [5] Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1):37-43.
- [6] 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[J]. Tissue cell, 2020, 66:101397.
- [7] Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):1340.
- [8] Min YI, Gao Y, Anugu P, et al. Obesity and overall mortality: findings from the Jackson Heart Study[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1):50.
- [9] Duerschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone[J]. Nat Med, 2017, 23(12):1444-1453.
- [10] Miao YL, Qin HJ, Zhong Y, et al. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue[J]. J Endocrinol, 2021, 249(2):83-93.
- [11] Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity[J]. Pediatr Int, 2020, 62(4):467-476.
- [12] Liu L, Kang Y, Xiao Y. Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity[J]. World J Pediatr, 2021, 17(4):394-399.
- [13] Karampetsou N, Alexopoulos L, Minia A, et al. Epicardial adipose tissue as an independent cardiometabolic risk factor for coronary artery disease[J]. Cureus, 2022, 14(6):e25578.
- [14] 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[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:156.
- [15] Elnagar A, El-Dawy K, El-Belbasi HI, et al. Ameliorative effect of oxytocin on FBN1 and PEPCK gene expression, and behavioral patterns in rats' obesity-

- induced diabetes[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:777129.
- [16] Liu Y, Long A, Chen L, et al. The asprosin-OLFR734 module regulates appetitive behaviors[J]. *Cell Discov*, 2020, 6:19.
- [17] Mishra I, Xie WR, Bourmat JC, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor  $\delta$  serves as the orexigenic asprosin receptor [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (4): 549-563.
- [18] Li E, Shan H, Chen L, et al. OLFR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(2): 319-328. e8.
- [19] Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC delta-activated ER stress and inflammation in skeletal muscle[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20888-20899.
- [20] Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12:65.
- [21] Alobaidi MBA, Al-Samarrai RRH. Correlation between serum asprosin level and oxidative stress in Iraqi patients with type ii diabetes mellitus[J]. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2020, 11(12): 1729-1733.
- [22] Xu X, Luo Z, He Y, et al. Application of untargeted lipidomics based on UHPLC-high resolution tandem MS analysis to profile the lipid metabolic disturbances in the heart of diabetic cardiomyopathy mice[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 190:113525.
- [23] Matsuura TR, Leone TC, Kelly DP. Fueling cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 197-199.
- [24] Nirengi S, Peres Valgas da Silva C, Stanford KI. Disruption of energy utilization in diabetic cardiomyopathy; a mini review[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54: 82-90.
- [25] Tang SG, Liu XY, Ye JM, et al. Isosteviol ameliorates diabetic cardiomyopathy in rats by inhibiting ERK and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(1): 47-60.
- [26] 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[J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116554.
- [27] Wen MS, Wang CY, Yeh JK, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 402.
- [28] Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(1): 39-46.
- [29] 尹建红, 刘鸣, 孙莉, 等. 山西省长治市社区老年 2 型糖尿病患者血清白脂素对颈动脉粥样硬化的风险评估[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(3): 253-259.
- [30] You M, Liu YS, Wang BW, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 25.
- [31] 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[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 50(6): 827-834.
- [32] Zou J, Xu C, Zhao Z, et al. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 337.
- [33] Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:33386.
- [34] Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 589-600.
- [35] Jaruvongvanich V, Wirunsawanya K, Sanguankee A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(12): 1410-1417.
- [36] Keskin M, Hayroğlu Mİ, Uzun AO, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(10): 1720-1726.
- [37] Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 948-963.
- [38] Cai J, Zhang XJ, Ji YX, et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(5): 679-704.
- [39] Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, et al. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(8): 1504-1505.
- [40] Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, et al. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 88.

收稿日期: 2022-11-02