



脂联素在骨骼肌中的新功能及其与运动的关系*

杨 旻^{1,2,3)} 马 铁⁴⁾ 曹师承⁵⁾ 姚婷婷⁶⁾ 刘晓龙³⁾ 衣雪洁^{7)**}⁽¹⁾ 沈阳体育学院, 沈阳 110115; ⁽²⁾ 上海体育学院运动科学学院, 上海 200434;⁽³⁾ 广西师范大学体育与健康学院, 桂林 541006; ⁽⁴⁾ 沈阳体育学院运动人体科学学院, 沈阳 110115;⁽⁵⁾ 中国医科大学公共基础学院运动医学教研室, 沈阳 110122; ⁽⁶⁾ 辽宁师范大学体育学院, 大连 116029;⁽⁷⁾ 沈阳体育学院运动与健康研究中心, 沈阳 110115)

摘要 既往研究认为脂联素(adiponectin, ADPN)是一种脂肪因子,可以促进骨骼肌的糖原合成来调节血糖。但是近期研究表明,骨骼肌同样是分泌ADPN的重要器官。此外,ADPN在骨骼肌中不仅可以调节糖代谢,还在改变肌肉类型、介导线粒体功能、改善胰岛素抵抗、提升肌肉收缩和钙调节、促进肌肉再生等均发挥重要的生物学作用。运动可以调节血清及骨骼肌中ADPN表达水平,但其结果还存在争议。因此,探索ADPN在骨骼肌中新的生物学功能以及运动对骨骼肌ADPN表达的确切效果可能为治疗骨骼肌相关疾病提供新思路。

关键词 ADPN, 骨骼肌, 运动反应

中图分类号 R392.1, R723.14, R587.1

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0168

虽然脂联素(adiponectin, ADPN)最初被认为是脂肪因子,但近年来多项研究显示其可以在包括骨骼肌在内的多种组织中表达。随着研究进一步深入,显示骨骼肌既能合成ADPN又对ADPN敏感^[1]。这表明ADPN可能与骨骼肌的生物学功能密切相关。以往关于ADPN与骨骼肌功能的研究多聚焦于ADPN可以促进骨骼肌对血糖的摄取,合成肌糖原^[2-3]。随着研究的发展,观察到ADPN还可改变骨骼肌肌肉类型^[1, 4-5]、介导线粒体功能^[6-7]、改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[6, 8-10]、提升肌肉收缩和钙调节^[11-13]、促进肌肉再生等^[14-16](图1)。此外,骨骼肌既受运动调控也是完成运动的器官,其与运动关系密切。这提示梳理ADPN在运动调节骨骼肌功能中的作用显得尤为重要,但是不同形式和强度的运动对血清及骨骼肌ADPN的调控作用尚不明确。因此,本文从ADPN调节骨骼肌的生物学功能以及运动对骨骼肌ADPN的调控等方

面进行综述,以期对运动及骨骼肌ADPN及相关研究提供理论依据。

使用文献检索关键词组合为:“adiponectin”AND “skeletal muscle”以及“脂联素”和“骨骼肌”,在Web of Science、Google Scholar、PubMed和中国知网等中英文的数据库展开系统检索,检索的截止日期为2022年4月6日。之后根据题目和摘要进行了进一步的筛选,并对筛选后与ADPN对骨骼肌作用及其机制、运动对骨骼肌ADPN的调节进行了进一步的甄别和系统分析。

* 国家自然科学基金(12072202)和广西研究生教育创新计划(YCSW2019089)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15940278868, E-mail: yixuejie8387@163.com

收稿日期: 2022-04-14, 接受日期: 2022-05-16

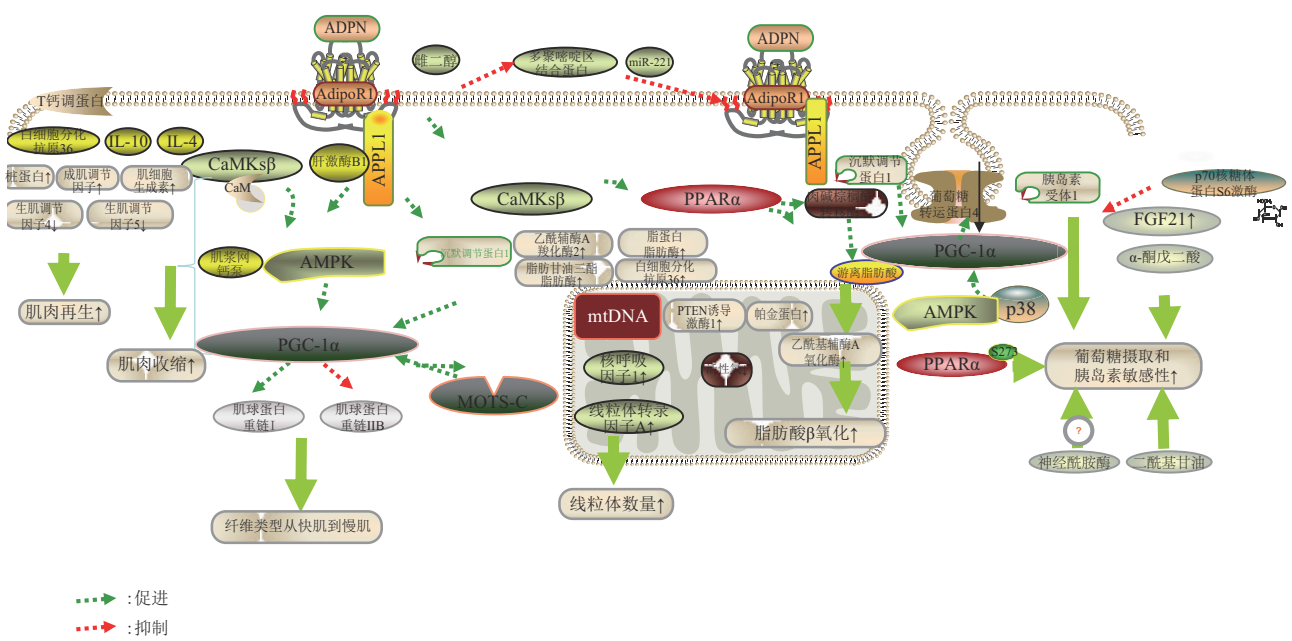


Fig. 1 Novel functions and mechanisms of adiponectin in skeletal muscle
图1 脂联素在骨骼肌中的新功能及机制

1 脂联素调节骨骼肌的生物学功能

1.1 改变肌纤维类型

哺乳动物骨骼肌纤维类型分为：肌球蛋白重链（myosin heavy chain, MyHC）I型、IIA型、IIX型、IIB型。I型和IIA型是氧化型慢肌纤维，含有较多线粒体，具有高水平氧化代谢和持续收缩能力^[11]。IIX、IIB型是糖酵解型快肌纤维，含有较多肌糖原具有以糖供能为主的无氧快速供能能力^[17]。Maldonado等^[18]观察到限制饮食后骨骼肌ADPN蛋白表达升高，纤维类型由糖酵解向氧化型转变，这提示ADPN可能与肌纤维类型转换和供能方式的变化有关。ADPN通过器官上的受体发挥作用，其主要受体是骨骼肌上的ADPN受体1（adiponectin receptor 1, AdipoR1）和在肝脏上的AdipoR2^[19-20]。抑制AdipoR1表达后，小鼠骨骼肌MYHCI百分比和氧化代谢酶活性显著降低^[5]。Li等^[4]进一步从体外实验观察到AdipoR1沉默后MYHCI、快肌转慢肌纤维类型转换因子过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α）和氧摄取标志肌红蛋白表达降低，糖酵解代谢标志α甘油磷酸脱氢酶活性及快肌纤维生成相关MYHCIIIB基因和蛋白表达上调。Jiang等^[17]发现白藜芦醇可

以显著上调伸趾长肌、比目鱼肌和骨骼肌C2C12细胞中的慢肌纤维MYHCI、MYHCIIA、MYHCIIIX，ADPN，细胞能量传感器AMP依赖的蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate（AMP）-activated protein kinase, AMPK），PGC-1α基因和蛋白质水平，沉默C2C12细胞AdipoR1后可以阻断AMPK、PGC-1α的变化。以往研究表明，ADPN可以与AdipoR1结合后诱导磷酸酪氨酸衔接蛋白1（adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1, APPL1）调节肝激酶B1（liver kinase B1, LKB1）^[13]。此外，ADPN还可以通过诱导Ca²⁺内流进而激活钙离子/钙调素依赖性的蛋白激酶β（Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinases β, CaMKsβ）^[21-22]。LKB1和CaMKsβ均可磷酸化骨骼肌中AMPK从而上调PGC-1α表达^[21-23]。这可能是ADPN使快肌纤维转化为慢肌纤维，上调有氧供能能力的机制。

本课题组通过动物实验和体外细胞实验证实ADPN可以调节骨骼肌APPL1-沉默信息调节因子2相关酶1（silent mating-type information regulation 2 homolog 1, SIRT1）-PGC-1α通路作用于线粒体衍生肽MOTS-C^[24]，而MOTS-C最新被报道与衰老导致的肌纤维类型由快到慢的变化一致^[25]，这提示MOTS-C可能是介导骨骼肌纤维类型变化的关

键。值得注意的是,本课题组还证明 MOTS-C 与骨骼肌 ADPN 表达水平呈环状的相互调节关系,因此 MOTS-C 是直接介导骨骼肌的纤维类型变化还是作用于 ADPN-PGC-1 α 通路最终介导肌纤维类型变化可能是新的方向^[24]。ADPN 分子质量为 30 ku,分为低分子质量 (low molecular weight, LMW)、中分子质量 (medium molecular weight, MMW) 和 高分子质量 (high molecular weight, HMW) 亚型,并具有羧基末端球状结构域和氨基末端胶原结构域的多聚体蛋白质^[26-27]。单核细胞和中性粒细胞分泌的白细胞弹性蛋白酶可以将其切割成球状片段-ADPN 球状结构域 (globular domain of adiponectin, gADPN)^[28]。Lopez-Yus 等^[1]观察到 C2C12 细胞具有合成 ADPN 所必需的条件并且 ADPN 多聚体分泌量随细胞分化而增加。这提示 ADPN 复合体的加工可能是受 C2C12 细胞分化过程平行调节的。C2C12 细胞过表达 ADPN 后显示,与 I 型肌纤维相比,II 型纤维蛋白表达量显著降低,这表明肌细胞自分泌的 ADPN 可能是一种局部保护机制,诱导 I 型肌纤维数量增加,从而减轻氧化性肌纤维缺乏引起的肌肉疾病。此外,C2C12 细胞中主要分泌 LMW 复合体,这表明骨骼肌可能促进受体 AdipoR1 与更小的复合体以更强的亲和力结合^[1]。研究显示,AdipoR1 是 gADPN 的高亲和力受体,与全长 ADPN 呈现低亲和力^[19-20]。这可能为 ADPN 与骨骼肌氧化能力未来应该以 LMW 和 gADPN 为切入点提供了理论依据,也为提高运动耐力和改善慢肌纤维缺乏相关疾病提供新的策略^[1]。

综上,ADPN 及 AdipoR1 可能是介导骨骼肌纤维类型由快肌转换为慢肌,导致有氧化能力提高的重要因素。Balasubramanian^[29]等用免疫组化证实外源性 ADPN 受体激动剂 (AdipoRon) 对老年小鼠趾长伸肌、腓肠肌和比目鱼肌中各纤维类型所占比例变化均不显著,这可能是由于衰老导致的效果不同或是该研究只使用一剂 AdipoRon 进行干预,并且只选取了一个测试时间点,未来还需更多的研究加入长时间干预和多时段测试^[29]。此外,以往 ADPN 对肌纤维类型的转换多采用基因和蛋白质层面的实验手段,对组织学的报道较少,未来对肌纤维类型的组织学检测可能是对纤维类型转换更有力的证据,同时,不同状态下如衰老等是否会干预 ADPN 对肌纤维转换的作用也将是未来研究的重要方向^[7]。

1.2 影响线粒体功能

线粒体被称为生命的来源,细胞生存所需的大部分能量是由线粒体产生,其功能障碍表现为氧化水平降低、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 堆积、线粒体膜电位去极化和自噬水平异常等一系列现象^[30]。Gamberi 等^[6]观察到与健康组相比,肌肉营养不良模型-VI 型胶原缺失 Col6a1^{-/-}小鼠骨骼肌和成肌细胞 ADPN 表达水平、肌肉氧化脱氢标志单胺氧化酶活性显著降低,ROS 表达上调,线粒体膜电位去极化。给予重组 gADPN 后可以改善成肌细胞线粒体膜电位去极化和氧耗减少^[6]。Ren 等^[31]的研究显示,外源性 ADPN 可以抑制 H₂O₂ 诱导的线粒体自噬并部分抑制线粒体与自噬体/溶酶体的共定位,降低线粒体膜电位去极化和降解指标 PTEN 诱导激酶 1 和帕金蛋白 (Parkin) 水平,上调线粒体数量标志 mtDNA 表达。最新研究显示,单次 AdipoRon 处理可以有效上调 AdipoR1 敲除鼠骨骼肌中 PGC-1 α 、线粒体生物发生的基因过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor α , PPAR α)、线粒体 DNA 转录核呼吸因子 1、线粒体 DNA 复制/翻译线粒体转录因子和氧化磷酸化超氧化物歧化酶 2 的表达^[7]。这表明 ADPN 及其受体可能是调节骨骼肌线粒体功能的重要因子。ADPN 通过 AdipoR1 介导 CaMKK β 、AMPK 和 SIRT1 信号通路减少 PGC-1 α 乙酰化,进而导致肌管中线粒体的增加,这可能是调节线粒体数量的机制^[32]。线粒体通过脂肪酸 β 氧化使脂肪酸分解产生能量进而支持脑、心、肝脏和骨骼肌等活动^[30]。Diniz 等^[33]观察到 ADPN 敲除小鼠利用脂肪酸作为骨骼肌底物的效率较低,而利用葡萄糖的效率最高,这提示 ADPN 与脂肪酸的代谢密切相关。Lopez-Yus 等^[1]观察到 ADPN 过表达显著上调 C2C12 脂肪分解和线粒体脂肪酸转运有关因子甘油三酯脂肪酶、脂蛋白脂肪酶、脂肪酸转运酶、棕榈酰转移酶 1B (carnitine palmitoyltransferase 1B, CPT1B) mRNA 水平。该研究还通过放射性同位素标记棕榈酸酯的体外脂解实验证实,内源性肌肉 ADPN 对肌肉脂肪代谢的影响与脂肪细胞分泌的作用相似。这表明 ADPN 过度表达的 C2C12 细胞中可能是通过增加脂肪酸 β 氧化来实现抑制脂肪生成的。ADPN 下游因子 AMPK 可以激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 和 PPAR α ^[34-35]。PPAR α 及其靶基因的表达可以促进 CPT 将脂肪酸

转运到线粒体被脂酰辅酶 A 氧化酶氧化。并且 AMPK 还可以通过磷酸化抑制脂肪酸合成指标乙酰辅酶 A 羧化酶 2 来促进脂肪酸氧化^[34]。这可能是 ADPN 介导脂肪酸 β 氧化功能的机制。AdipoRon 可以上调 NIH-3T3 成纤维细胞和分化的 C2C12 细胞中的 AMPK 激活磷酸化, 增加线粒体膜电位、细胞呼吸和 PPAR α 表达水平。值得注意的是, 在两种细胞类型之间 PGC-1 α 基因靶标的激活水平并不相同, 这提示肌细胞类型的不同会导致 ADPN 介导骨骼肌线粒体功能的变化^[29]。

综上, ADPN 可能是有效调节骨骼肌线粒体功能的因子, 但是目前与线粒体关系的研究干预仅是对 ADPN 及 AdipoR1, 并未对经典下游通路进行干预, 这提示具体机制尚不明确, 因此通过细胞模型及基因敲除小鼠模型或采用组学手段进而挖掘新的下游因子可能是骨骼肌 ADPN 与线粒体功能的重点。此外, 脂肪酸作为脂肪分解的重要产物, 研究显示缺氧或长期 AdipoRon 治疗时骨骼肌 AdipoR1 表达降低, 但血清中脂质谱中甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白浓度等的变化不显著^[36]。这提示血脂相关指标可能与骨骼肌 ADPN 的其他受体如 T 钙黏蛋白 (T-cadherin, T-cad) 有关, 但目前尚未见 ADPN 通过 T-cad 调节脂肪酸水平的报道, 在未来这可能会是新的突破点^[9, 37]。

1.3 改善骨骼肌胰岛素抵抗

电针治疗能够逆转糖尿病肥胖大鼠的血清 APN 水平降低, 骨骼肌 AdipoR1 和 AMPK 蛋白表达降低, 改善 IR^[38]。Yamauchi 等^[39]发现 ADPN 处理可以显著改善高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 小鼠 IR 发生相关指标。这表明 ADPN 可能是有效治疗 IR 及其相关疾病的靶点。骨骼肌作为重要的糖代谢器官, 可受胰岛素调控, 将血糖摄入储存为肌糖原, 其 IR 主要表现为糖摄取能力、胰岛素敏感性下降和胰岛素信号受损^[40]。ADPN 激活剂有效诱导 C2C12 细胞 AMPK 磷酸化, 促进肌管葡萄糖摄取^[41]。ALY688 是一种基于 ADPN 合成的短肽。在体外实验中, 正常生长条件和 IR 模型中 ALY688 处理后骨骼肌细胞对胰岛素敏感性均显著上调^[42]。多种 AdipoRon 已被证实能够显著改善小鼠 IR^[41, 43]。最新研究证实, 肌肉特异性人源化 AdipoR1 过表达增加肥胖糖尿病小鼠胰岛素敏感性和运动耐力, 有趣的是这种作用与运动带来的改善相似。并且 AdipoRon 能显著上调人源化 AdipoR1 表达, 表明其可能作为人体疾病治疗药物^[7]。这

提示 ADPN 激动剂和 AdipoRon 可能是未来治疗 IR 相关代谢综合征 (metabolicsyndrome, MET) 的有效干预手段^[7]。AMPK 作为 ADPN 的下游因子, 可与 p38MAPK 诱导葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 移位到质膜, 最终促进胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 与胰岛素受体的结合, 并显著增强胰岛素敏感性^[34, 44]。此外, Wang 等^[45]研究显示 ADPN 处理能够通过抑制脑 Ras 同源蛋白抑制丝氨酸残基磷酸化使 IRS-1 下调进而阻断胰岛素信号传导通路。这可能为 ADPN 改善骨骼肌糖摄取和胰岛敏感性提供了理论支撑^[45]。

本课题组前期通过 ADPN 敲除鼠模型发现, 重组 ADPN 处理可以有效介导骨骼肌中 APPL1-SIRT1-PGC-1 α 通路进而调节 GLUT4^[24]。最新研究进一步显示重组 gADPN 可以上调腓肠肌 GLUT4 表达^[46]。值得注意的是, 这一作用在雌性瘦素敲除鼠的效果显著高于雄性, 这可能是因为不同性别小鼠的 AdipoR1 表达水平不同。此外, 施加胰岛素干预会下调 AdipoR1 mRNA^[46], 并在转录后调控时上调 RNA 结合蛋白、多嘧啶结合蛋白和 microRNA-221 水平进而协同下调 AdipoR1 翻译^[47]。雌激素雌二醇可以逆转这一现象, 这提示性激素可能是影响 ADPN 调节骨骼肌胰岛素敏感性的重要因素^[46]。二酰基甘油 (diacyl glycerol, DAG) 和神经酰胺 (Ceramide) 是诱导骨骼肌 IR 发生的重要因素。gAcrp30 治疗后肥胖小鼠骨骼肌中磷酸化胰岛素受体酪氨酸 (1 162 位点) 以及磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 活性显著增加, 这提示小鼠骨骼肌胰岛素敏感性改善, 但是这种改善与骨骼肌中总 Ceramide 含量变化不相关, 并且不同类型 Ceramide 水平也没有显著差异。质膜 sn-1,2-DAG 可以激活促骨骼肌胰岛素受体激酶酪氨酸激酶表达的 PKC θ (protein kinase C θ) 和 PKC ϵ 发挥作用。Ceramide 通过激活 PKC ϵ 抑制 IRS-1/IRS-2 相关 PI3K 活性, 下调胰岛素敏感因子蛋白激酶 B。这提示 gADPN 对骨骼肌特异性胰岛素作用的影响似乎是通过减少肌肉质膜 DAG 含量而发生的^[8]。未来关于特定神经酰胺种类是否有助于改变胰岛素作用还有待研究^[8]。骨骼肌中谷氨酰胺可以转化为 α -酮戊二酸或柠檬酸, 从而支持三羧酸循环^[6]。Gamberi 等^[6]观察到 ADPN 可以下调骨骼肌及成肌细胞对促氨基酸合成代谢物谷氨酰胺的依赖性, 并上调对葡萄糖的摄

取。最新研究显示,短期AdipoRon干预有效改善机体胰岛素敏感性,但是长期AdipoRon干预却会消除这种作用,这可能与循环成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)浓度增加有关,施加FGF21抗体后有效改善IR证明这一推论。作为ADPN调控胰岛素敏感性的重要因子,既往研究认为FGF21是IR治疗靶点,但近期研究认为其对不同能量状态下作用相反^[48]。进一步研究显示,长期AdipoRon治疗会损害骨骼肌中 α -酮戊二酸向琥珀酸的转化,阻碍三羧酸循环进而导致骨骼肌IR^[9]。

综上,ADPN及其受体调节能够上调胰岛素信号敏感性进而改善骨骼肌IR。但是最新研究报道的长期AdipoRon治疗会下调胰岛素敏感性的作用,这可能是通过FGF21抑制三羧酸循环中 α -酮戊二酸向琥珀酸的转换导致的,提示调节 α -酮戊二酸向琥珀酸转换过程的因子可能是导致AdipoRon治疗效果不同的核心,未来还需证实不同时间的具体效果和调节机制。此外,性别作为调节骨骼肌AdipoR1的重要因素,可能表明未来关于胰岛素敏感性相关的性激素可能会成为调节骨骼肌AdipoR1的研究热点。

1.4 调节肌肉收缩和钙水平

目前的报道没有表明ADPN和骨骼肌收缩能力之间存在直接关系,并且推断这种关系的研究也很有限。病理特征为肌肉收缩力下降的肌少症患者ADPN血清ADPN水平显著上调^[49]。针对不同年龄段男女性的研究显示,骨骼肌ADPN水平和收缩力之间没有相关性^[50]。Krause等^[11]观察到ADPN敲除小鼠峰值力量降低。此外,AdipoR1敲除小鼠耐力运动的能力降低,I型纤维百分比减少,遗憾的是,该实验并没有进行峰值力量测试^[12]。值得注意的是,尽管ADPN对肌肉收缩有影响的报道较少,但相关结果表明,ADPN似乎可以通过调节肌细胞内钙浓度进而调节肌肉收缩力。Iwabu等^[12]在分化的C2C12细胞的培养液中加入ADPN可以促进细胞外钙迅速流入。此外,ADPN可以上调C2C12成肌细胞中钙水平^[13]。这提示ADPN介导的钙内流既受肌浆网钙的调节,又受细胞外间隙钙的调节^[12-13]。鉴于细胞内钙调节收缩力输出,ADPN可能在骨骼肌中钙介导的收缩中发挥作用^[51]。研究表明,ADPN诱导的肌细胞钙升高与钙调蛋白激酶激活和PGC-1 α 转录有关^[12-13]。Safwat等^[52]观察到HFD诱导的糖尿病大鼠腓肠肌

肌浆网钙ATP酶(sarco-endoplasmic reticulum ATPase, SERCA)基因表达降低,强直性张力降低,松弛时间延长。然而,在一条腓肠肌中转染ADPN后,HFD大鼠SERCA表达恢复并且力量部分恢复。这可能与ADPN通过调节SERCA2a来影响肌细胞中的钙瞬变有关,为ADPN介导骨骼肌收缩提供思路^[53]。此外,运动训练也有类似的效果,但是运动和ADPN转染没有协同作用^[52]。

综上,虽然近年来没有研究直接证明ADPN与肌肉收缩力的关系,但是结合目前的报道推测其可能连接机制是钙调节,未来想要确定这一推论,探索调节钙水平的因子将是研究的重点。此外,考虑到纤维类型的转换,未来选取测量收缩能力的指标应该要包括峰值和持续收缩。值得注意的是,血清和骨骼肌ADPN与收缩力的不一致可能代表骨骼肌上的ADPN受体是重要介导因素,未来的研究应要注意这一点。

1.5 促进肌肉再生

ADPN是调节肌肉再生和抑制肌肉合成蛋白水解的关键因子^[15, 54-58]。具有显著再生能力的多刺小鼠再生肌肉中ADPN表达水平约是C57BL6小鼠的2.5倍^[59],以及低强度脉冲超声干预后C2C12细胞ADPN、AdipoR1和T-cad的mRNA、蛋白质的表达、新生肌纤维特有结构蛋白胚胎型肌球蛋白重链和肌管形成主要指标肌细胞生成素,AMPK磷酸化水平明显的表达均明显增高,肌管融合指数增加的结果也提供了论据^[60]。Fiaschi等^[55]观察到gADPN可以通过缩短细胞周期和促进分化使骨骼肌细胞增殖。从小鼠胫骨前肌分离的肌肉再生关键因素——卫星细胞对全长ADPN和gADPN均保持敏感,且后者对上调卫星细胞的运动能力和基质金属蛋白酶影响更明显,这提示gADPN可能在肌肉的再生过程中发挥更有效的作用^[54]。值得注意的是,Tanaka等^[58]观察到与对照组相比,肌肉受损后ADPN敲除小鼠的肌纤维面积和坏死区域面积没有明显变化,但是ADPN过表达能够通过ADPN受体T-cad促进ADPN和血管紧张素基因敲除小鼠的肌肉再生。这提示虽然ADPN可能不是骨骼肌再生的主要介质,但它的存在与否可以显著影响再生过程。

最新研究显示,未分化的肌源性细胞(muscle-derived stem cells, SCs)参与肌肉的生长、维持和再生。机体收到损伤时,SCs迁移到轻微损伤部位融合受损的肌纤维产生新的肌核,严重损伤

时, SCs彼此对齐融合, 恢复肌肉组织的完整性和功能^[16]。Mosele等^[16]观察到对照组组织重塑阶段, ADPN基因表达较高。有趣的是, ADPN敲除不会改变损伤后肌肉纤维的成熟, 但是其细胞核重新排列, SCs分化核心指标单核细胞趋化蛋白1和M2型巨噬细胞标志物CD36、巨噬细胞从M1到M2转换因子白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、干细胞分化因子IL-4表达下调, 这提示ADPN在肌肉维持和动态平衡方面有作用。巨噬细胞是骨骼肌再生的核心, 肌细胞坏死后迁移的巨噬细胞引发炎症激活位于基底层下的卫星细胞, 长成再生肌纤维。M1巨噬细胞吸引干细胞到损伤部位并刺激增殖, 而M2巨噬细胞在干细胞分化过程中发挥作用^[16]。而介导SCs分化更明显可能是通过M2巨噬细胞募集增加Treg细胞分泌促SCs分化因子, 并产生IL-10和IL-4来实现的^[16]。此外, 与WT小鼠相比, 肌肉修复过程中ADPN敲除小鼠中桩蛋白、成肌调节因子和肌细胞生成素下调和生肌调节因子4和5的上调可能提示ADPN对肌肉生长基因调节的机制不同。糖皮质激素是目前唯一经常被用于延缓肌营养不良症进展的药物。然而, 长期使用可能会产生包括体重增加、肝肾损伤和肌肉萎缩等的副作用, 由于AdipoRon对骨骼肌具有显著改善肌肉再生的功能且不会损害小鼠肝、肾的功能未来可能会成为替代它的药物^[61]。

综上, ADPN在骨骼肌的重塑过程中起着重要的作用。结合ADPN在坏死区新生肌管细胞表面发现, 而未在新生细胞核中发现^[58], 提示ADPN可能不是直接作用于肌细胞而是调节SCs或卫星细胞间接调节肌细胞的生长来加快重塑。并且ADPN调节肌源性因子的变化。此外, 多种肌肉相关疾病如神经损伤^[14]和VI型胶原缺失^[6]都不影响AdipoR1的表达, 并且AdipoR1激动剂治疗显著改善骨骼肌细胞活力, 这可能为外源性ADPN治疗肌肉相关疾病造成的骨骼肌质量下调提供理论依据。

2 运动对脂联素的影响

由于运动和ADPN具有相似的信号通路, 许多研究试图建立运动和ADPN之间的关系^[62]。然而, 由于运动类型、参与者的个体特征、病理状态和部分研究未考虑血清ADPN寡聚分布的不同, 目前尚未有研究能清楚解释两者之间的关系^[63]。本文梳理不同运动与血清和骨骼肌ADPN表达 (表1), 以期对相关研究提供理论支持。

2.1 运动对血清脂联素的影响

大规模人体横断面研究显示体力活动通常与ADPN水平呈正相关^[63-65]。单次和短期运动对血清ADPN水平的影响目前呈现相互矛盾的结果^[66-68]。然而考虑到受试者处于不同状态完成不同强度运动时, ADPN均能显著上升^[66, 68], 这提示运动的持续时间可能是重要影响因素^[67]。4~16周有氧运动可增加啮齿类动物血清ADPN水平^[15, 69], 进一步研究显示中高有氧运动强度后血清总ADPN升高可能与HMW ADPN的升高有关^[70]。此外, 病理状态下4~12周有氧运动和高强度间歇性训练 (high-intensity interval training, HIIT) 促进糖耐量受损^[70]、2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 以及高血压^[71]、多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)^[72]、1型糖尿病^[73]、肥胖症患者^[74-76]的血清总ADPN或HMW/总ADPN的比率升高^[70-71, 77]。有趣的是, 没有任何慢性病并根据身体质量指数和活动水平分组的健康成年男性参加2个月有氧自行车训练后血清ADPN没有明显变化, 而超重/肥胖个体在运动后身体成分不变的情况下血清ADPN水平降低, 这提示可能健康男性ADPN水平不受低强度运动的调节^[78]。此外, 抗阻训练 (resistance training, RT) 似乎会导致血清ADPN水平下降^[79-80], 而上调HMW-APN表达^[74], 结合肌少症患者血清ADPN上调^[49]可能提示研究不同运动对具体的器官ADPN受体的作用是有必要的。Saleh等^[81]发现ADPN血清水平升高的主要原因是脂肪组织的分泌, 但它并不反映ADPN及其受体的组织特异性表达。此外, 人体研究证明, ADPN的上调可能涉及运动的胰岛素增敏效应, 以及对肌肉损伤产生的保护, 因此运动介导ADPN在骨骼肌中的作用显得尤为重要^[82]。

2.2 运动对骨骼肌脂联素的影响

9周游泳训练后糖尿病大鼠腓肠肌ADPN的mRNA水平比对照组增加约3倍, 但遗憾的是该实验并没有发现蛋白质变化^[83]。进一步研究表明6个月跑台训练后Sprague-Dawley大鼠腓肠肌ADPN的mRNA和蛋白质水平增加^[84]。有趣的是, Wistar大鼠的比目鱼肌在12周的低、中、高强度跑步机训练后没有显示出ADPN蛋白的变化^[69], 大鼠进行8周适度或剧烈运动后比目鱼肌ADPN蛋白水平不变, 跖肌中ADPN表达减少, AdipoR1 mRNA在快肌和慢肌中的表达均未改变^[85]。在腓

肠肌和咬肌中, HFD促进LMW表达增加, 10周的持续运动能逆转到正常水平^[86]。这可能提示运动对ADPN表达水平的调节仅局限于快肌中^[86]。有氧运动导致啮齿类动物^[15, 87-88]和人类^[70, 77]肌肉AdipoR1表达增加。Pierard等^[89]观察到C57BL6小鼠腓肠肌中, 正常饮食加运动10周后AdipoR1蛋白上调, HFD组则无明显变化。HIIT后和中等强度持续训练(moderat-intensity continuous training, MICT)组衰老大鼠腓肠肌ADPN蛋白表达增加, 但只有HIIT组大鼠腓肠肌AdipoR1增加^[90]。这可能与样本收集的时间有关, ADPN蛋白水平增加的研究是在最后一次训练后24 h收集的样本^[84, 89]。最后一次锻炼后至少72 h收集的样本发现^[91-92], 结合AdipoR1 mRNA没有变化^[85], 这提示翻译后修饰的时间可能是观察动态AdipoR1表达的关键。有趣的是, 以中等或高强度跑步的形式进行的运动并没有改变非运动肌肉的HMW^[86], 这表明运动诱导的这种亚型的任何变化都直接依赖于运动干预, 而与运动诱导的系统改变无关。值得注意的是, 解释这些结果的主要困难之一是不同研究之间的结果差异(例如, 总ADPN与异构体)。考虑到ADPN亚型可能具有不同的生物活性^[93], 未来应该对不同的复合物进行测量, 以便得出可解释的结论。此外, 运动对不同肌纤维类型肌肉ADPN表达水平调节并不相同, 目前未见RT对其表达的关系, 这可能会带来新的结果。

急性有氧运动后骨骼肌ADPN可能是通过减少运动诱导的AMPK磷酸化来调控运动效果^[33]。本课题组前期多项研究表明, 有氧训练能有效降低骨骼肌IR^[94], 并上调骨骼肌磷酸化AMPK和PGC-1 α 蛋白水平^[23, 95]。运动8周后, HFD小鼠骨骼肌MOTS-C的蛋白和mRNA表达显著上升^[24]。此外, 运动和ADPN的联合干预更显著上调骨骼肌MOTS-C、APPL1、SIRT1和PGC-1 α mRNA表达水平^[24]。这提示运动和ADPN两者具有协同作用, 并为运动介导骨骼肌由快转慢提供了理论依据^[23-24]。此外, 目前报道显示运动仅对快肌ADPN表达影响, 这可能支持运动调节肌纤维由快肌转换为慢肌。但遗憾的是, 由于没有使用细胞牵拉或者下游因子的敲除后运动, 因此具体机制也尚不明确。AdipoRon诱导的AMPK和PGC-1 α 刺激与线粒体膜电位增加、线粒体结构重组、呼吸增加和ATP产生增加有关^[29]。HIIT和MICT后腓肠肌ADPN、AdipoR1、AMPK、线粒体抗氧化和稳态指标

SIRT3均上调^[90]。骨骼肌特异性过表达SIRT3可促进线粒体氧化代谢酶表达, 进而增强小鼠有氧耐力^[96]。基于KEGG分析显示HIIT后大鼠衰老骨骼肌ADPN、ADPR1、p-AMPK、自噬指标表达增加。MDH1是TCA循环酶苹果酸脱氢酶的一个亚基, 可利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺/NADH)辅酶系统催化草酰乙酸酯和苹果酸的转化。MDH1的减少和随后NAD⁺/NADH比率降低会抑制SIRT3脱乙酰酶。这可能是HIIT通过SIRT3/PGC-1 α 途径对衰老相关线粒体功能的调节起到保护作用^[97]。HIIT后谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶和谷草转氨酶蛋白的表达显著增加, 而这两种酶都可以催化谷氨酸和草酰乙酸酯中一个氨基的逆转移形成 α -酮戊二酸, 结合上文- α 酮戊二酸可能是ADPN介导胰岛素敏感性, 这表明HIIT可能是更有效介导胰岛素敏感性的运动方式^[9]。单独恢复Ca²⁺信号和AMPK/SIRT1活性的各种药物只能导致肌肉特异性AdipoR1缺陷小鼠相关表型的部分逆转, 这提示Ca²⁺信号和AMPK/SIRT通路在运动中同时激活是至关重要的条件^[32]。HIIT组大鼠抓力明显高于MICT组, 而MICT对增龄大鼠抓力无显著影响^[90]。组学研究结果表明, HIIT可能通过ADPN/AdipoR1轴介导AMPK依赖性机制预防衰老相关的自噬损伤, 从而改善衰老大鼠肌肉质量和握力的增龄性丢失^[97]。HIIT上调了钙信号和肌肉收缩指标原肌球蛋白3和钙调素上调, MICT上调原肌球蛋白1^[97]。原肌球蛋白3和钙调素抑制钙调蛋白依赖的蛋白激酶, 并与上调钙敏感性相关。原肌球蛋白1在横管功能可能涉及维持肌动蛋白细胞骨架的极性。这可能是运动调节ADPN介导钙水平最终调节肌肉收缩的重要通道。课题组前期实验显示, 运动能改善肥胖小鼠骨骼肌中PGC-1 α 下游因子肌肉生长因子鸢尾素下调, 这提示运动可能通过介导ADPN表达影响鸢尾素进而调节肌肉增长^[95]。4个月运动训练减缓SAMP10小鼠肌肉再生能力下降的速度, 对ADPN或AdipoR1敲除后该作用无效, 这提示运动训练可能通过ADPN-AdipoR1轴对骨骼肌再生产生有益影响^[69]。MOTS-C治疗可防止棕榈酸处理导致肌管的数量和直径减少, 降低骨骼肌生长抑制素mRNA水平, 以及HFD喂养小鼠的骨骼肌质量降低^[98]。核磁共振分析显示gADPN对雄性小鼠的瘦肉重没有影响, 但它显著增加了雌性小鼠的瘦肉质量, 这表明性别可能对肌肉生长产生影响^[46]。有趣的是, 作为增长肌肉质

量的重要干预手段, 目前尚未报道 ADPN 干预情况下, RT 对骨骼肌质量的调节。除了肌肉再生, 骨骼肌对负荷的变化也有很强的适应能力。综上所述, 运动可能与 ADPN 共同改善病理状态下的肌肉功能失调, 然而目前报道较少, 其机制尚不明确。这提示未来关于肌肉特异性 ADPN 敲除动物将会在这一方向的研究中起到重要作用。

Table 1 Relationship between exercise and ADPN expression in serum and skeletal muscle
表1 运动与血清和骨骼肌ADPN表达关系

作者	受试者	运动类型和强度	脂联素变化
Saunders等 ^[66]	腹部肥胖男性 (n=38)	3次/周, 低 (50% VO _{2max}) 或高 (75% VO _{2max}) 有氧跑步机运动,	血清即刻和24~72 h后均上调
Wiecek等 ^[67]	健康男性 (n=10) 和女性 (n=10)	单次20 s自行车全力冲刺	运动后15 min、30 min、60 min和24 h, 血清无变化
Goto等 ^[68]	健康男性 (n=10)	上午阻力练习包括4个连续下半身肌肉练习 (双腿下蹲、单腿下蹲、双膝伸展和小腿抬高), 每组10次, 每次10次, 共5套, 每次10个最大重复次数 (repetition maximum, RM)。下午阻力练习包括连续7次上身肌肉练习 (仰卧、后拉、肩压、坐式划船、靠边、手臂弯曲和三头肌按压), 使用重量堆积机或自由举重, 每组10次, 每次10次, 共4组	训练第3天HMW上调
Inoue等 ^[15]	25周龄雄性 SAMP10小鼠。对照组 (n=10) 和 运动组 (n=10)	4个月, 45 min/次, 3次/周, 跑台; 25周龄时, 初始运行时间按照以5°倾斜10周 (3次/周) 确定: 热身5 min, 10 m/min; 运动35 min, 18 m/min; 冷却5 min, 10 m/min。当这些小鼠37周龄时, 热身5 min, 10 m/min; 运动35 min, 20 m/min; 冷却5 min, 10 m/min	上调
Garekani等 ^[69]	8周龄雄性 Wistar大鼠 (n=32)	12周0°坡度跑步机锻炼, 1 h/d, 5 d/周高强度 (HI, 34 m/min, 80%~85% VO _{2max})、中等强度 (MI, 28 m/min, 70%~75% VO _{2max})、低强度 (LI, 20 m/min, 50%~55% VO _{2max}) 和久坐控制 (SED)。	HI 和 MI 组空腹血浆总 ADPN 和 HMW 显著上调
Blüher等 ^[70]	60名受试者包括糖耐量正常组 (NGT) (n=20, 男9女11)、糖耐量受损组 (IGT) (n=2, 男9女11) 和 T2DM (n=20, 男11女9)	4周, 3 d/周。骑车或跑步20 min, 游泳20 min, 热身/降温20 min。低于最大心率的个人心率进行训练	上调
O'leary等 ^[77]	平均年龄60岁的受试者 (n=2, 男7, 女14)	12周有氧运动 (5d/周, 60 min/d, 80%~85%最大心率)	MMW 的百分比低于 HMW 和 LMW。两组 HMW/total 均上调
Baghaiee等 ^[71]	原发性高血压男性运动组 (n=20) 和对照组 (n=20)	12周 (55%~70%HR _{max})	在第8周和第12周时上调
Gastebois等 ^[78]	健康男性 (n=11); 久坐的偏瘦男性 (n=11); 久坐的超重男性 (n=9)	4周的自行车 (3 d/周, 60 min/d, 50% VO _{2max})	训练使久坐组男性 ADPN 和 HMW 浓度降低而停止训练后, 逆转这一现象
Aktaş等 ^[72]	PCOS 患者 (n=20)	12周 HIIT, 3 d/周, 30 min/d, 连续 2 min 的跑步和步行。MIC 中等速度运行	上升

续表1

作者	受试者	运动类型和强度	脂联素变化
Stratton M等 ^[79]	娱乐活动男性 (n=26)	全身训练4周, 3天/周。腿部推举和卧推, 然后是水平划船运动、肩部运动、以超组方式进行的股四头肌和腘绳肌主导运动, 以及作为超组进行的三头肌和二头肌运动。卧推练习在组间休息2 min, 而所有单腿推举和水平划船练习之间的休息间隔为90 s。卧推和腿部推举重复3~8次。卧推重量基于干预前的最大重复强度(1RM)的百分比	下降
Petschnig等 ^[73]	8~12岁的1型糖尿病儿童 (n=21)	32周, 2 d/周。热身10 min, 30%1RM 20~40 min的循环训练。每次包括25~40 s的训练(从第一次训练到最后一次训练), 休息时间为30~40 s(在训练中逐渐减少)	上升
Ward等 ^[80]	对照组 (n=29), RT组 (n=26)	15周结构化RT, 主要肌肉群3 d/周。该方案包括6次坐姿阻力机练习和两次自重练习, 顺序如下: 胸部推举、腿部推举、坐姿划船、腿弯举、背阔肌下拉、腿部伸展、仰卧起坐和仰卧起坐。坐姿练习在第1~3周的两组中重复15~20次, 在第4~15周的两组中重复8~12次。在两组中进行自重练习直到筋疲力尽	下降
Han等 ^[99]	新兵 (n=95)	8周基础军事训练5 d/周军事训练和身体训练。8周BMT后, HMW/total比例显著 军事训练包括射击、战斗训练、技能训练、编队演练和普通军事教育。体能训练包括阻力训练和有氧训练。阻力训练项目主要包括俯卧撑和仰卧起坐。在前4周, 参与者每组做3组, 每天重复30次; 接下来的4周, 参与者每组做3组, 每天重复50次。有氧训练计划主要由跑步计划组成, 持续时间和强度逐渐增加。前4周跑步1 500~2 000 m/d, 后4周跑步2 000~3 000 m/d	
MohammadRahimi等 ^[74]	肥胖男性 (n=44)。有氧间歇训练 (n=10)、抗阻训练组 (n=11)、联合训练组 (n=12) 和非运动对照组 (CON, n=11)	12周有氧间歇训练方案在周一、周三和周六进行, 包括以70%心率峰值(HR peak) 10 min的升高热身, 然后90%心率峰值步行/跑步(自制)为间隔的4×4 min, 每个间隔之间以70%心率峰值进行3 min的运动。每次锻炼的总时间为43 min。抗阻训练方案在周二、周四和周日进行, 包括侧向下拉、胸部按压、坐排、三头肌下推、屈膝、伸膝和按腿等7种运动负重仪。第1周, 受试者以40%~50% 1RM进行两组15~20次的重复。第2周, 在重复次数不变的情况下, 重复组数增加到3次, 强度增加到45%~50% 1RM。第3~6周, 重复次数减少到12~15次, 强度增加到50%~60% 1RM。第7~10周, 重复次数减少到8~12次, 而强度增加到65%~70% 1RM。第10~12周, 训练强度增加到70%~80% 1RM, 重复次数不变。每次锻炼的总时间约为45 min。有氧间歇联合抗阻训练(CEX)组在第1、3、5、7、9、11周行有氧间歇训练(AIEX) 2次、抗阻训练(REX) 1次, 第2、4、6、8、10、12周行 REX 2次、AIEX 1次	

续表1			
作者	受试者	运动类型和强度	脂联素变化
Takao等 ^[75]	肥胖患者 (n=66)	6个月减肥计划。30 min的有氧运动, 其中强度调整为无氧阈值、阻力训练和伸展运动。患者还每周进行3次锻炼, 包括在家锻炼	两组在干预后均增加
Zguira等 ^[76]	肥胖青少年 (n=122, 71名肥胖未患MET受试者51名肥胖患有MS)	8周个性化训练3 d/周, 90 min/d的监督活动最大脂肪酸强度	ADPN水平上调, 肥胖组的改善更大
Zeng等 ^[87]	8周龄雄性Wistar大鼠 (n=30), 随机分为安静对照组 (n=10, 两组各5只), 运动训练组 (n=5)	12周, 在电动跑台上分别进行, 2 d/周、30 m/min、60 min或5 d/周、25 m/min、30min	肌肉AdipoR1的水平增加4倍
Chang等 ^[88]	8周雄性Zucker糖尿病肥胖 (FA/FA) 大鼠 (n=6)、瘦的、年龄匹配的雄性Zucker对照组大鼠 (n=6)	跑步机7 d/周, 60 min/d, 运动强度约为70%最大肺耗氧量	肥胖大鼠比目鱼肌 AdipoR1 mRNA和蛋白质含量下降, 运动后逆转这一现象
Farias等 ^[83]	8周雄性瑞士小鼠 (n=24)。随机分为4组 (n=6): 对照组; 运动训练 (CT); 高脂饮食和久坐 (DIO) 小鼠; 以高脂肪饮食和伴随运动训练 (DIO-T) 小鼠	12周, 5 d/周, 游泳运动训练 (2×30 min, 每次间隔5 min) (1周适应期和11周运动训练期)	与对照组相比, DIO组的骨骼肌 AdipoR1 下降, 运动后恢复。AdipoR1、2以及APPL1蛋白水平在运动小鼠中显著增加
Dai等 ^[84]	雄性SD大鼠 (n=60)	6个月, 跑步机上以20 m/min, 15%的等级进行60 min/d的运动, 为中等强度的运动	骨骼肌ADPN显著增加
Jiménez-Maldonado等 ^[85]	8周雄性Wistar大鼠随机分为3组 (n=6): 对照组、中等强度训练和高强度训练	3 d/周 (周一、周三、周五)。0°倾角, 18 m/min 预热10 min。将倾角和速度增加至25%, 22 m/min或28 m/min, 持续30 min。最后10 min 冷却, 0°倾角, 18 m/min。训练总时长为60 min。在22 m/min、25°倾角下产生的功率 (P) 为1.8 Kpm/min, 在28 m/min、25°倾角下训练时, P为2.3 Kpm/min	MIT 和 HIT 组血清和跖肌中的 ADPN降低, 但比目鱼肌中没有观察到变化。任一肌肉进行剧烈或中度运动后, 没有观察到 AdipoR1基因表达差异
Pierard等 ^[89]	6周龄C57BL6J正常 (n=18) 高脂 (n=18)	8周, 3 d/周。在第3、4周, 以3 m/min 5 min和9 m/min 10 min的速度适应跑步机。第5周开始训练期间的皮带速度设置为最大跑步速度的70%, 并且运动时间每周增加10 min, 直到达到60 min	运动后小肌肉AdipoR1表达增加, 但这种效果受到HF饮食的阻碍
Martínez-Huénchullan等 ^[91]	10周龄雄性小鼠 (n=72) 被随机分为两个饮食组 (n=36/组), 高脂饮食 (45%脂肪) 6组 (n=12/组), 包括正常饮食对照组、正常饮食+有氧运动、正常饮食+HIIT、HFD对照组、HFD+有氧运动和HFD+HIIT	10周运动, 3 d/周。对于END以70%最大跑步能力 (MRC) 进行40 min跑步训练, HIIT在90% MRC进行8次回合 (每次2.5 min) 并插入8个活跃的休息时间 (每次2.5 min, 50% MRC)	与CHOW相比, HFD导致腓肠肌和咬肌中LMW蛋白水平升高, 而HMW降低。只有END逆转。HFD导致未经训练的小鼠运动肌肉AdipoR1蛋白减少
Morinaga等 ^[100]	对照组 (n=4)、癌症恶病质 (C26, n=4)	癌症恶病质小鼠进行跑步训练, 4周, 5 d/周, 30 min/天, 跑步机运行速度为12 m/min	胫骨前肌和腓肠肌上升

3 结 语

ADPN最初被认为是一种脂肪因子,近年来发现包括骨骼肌在内的多种器官中均表达ADPN,它对骨骼肌正常生理功能的重要性已经在肌纤维的类型转换、线粒体功能化、IR改善、收缩能力和钙处理、生长和维持的研究中得到证实。但是目前运动训练(数量和质量/类型)与血清和骨骼肌ADPN亚型(三聚体、六角体、HMW和球状)之间的关系尚不清楚。后续,将进一步在运动和IR状态下对骨骼肌中ADPN进行深入的研究与探讨。

参 考 文 献

- [1] Lopez-Yus M, Lopez-Perez R, Garcia-Sobreviela M P, *et al.* Adiponectin overexpression in C2C12 myocytes increases lipid oxidation and myofiber transition. *J Physiol Biochem*, 2022, **78**(2): 517-525
- [2] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, **8**(11): 1288-1295
- [3] Lin Z, Tian H, Lam K S, *et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, **17**(5): 779-789
- [4] Li P, Zhang S, Song H, *et al.* Naringin promotes skeletal muscle fiber remodeling by the AdipoR1-APPL1-AMPK signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2021, **69**(40): 11890-11899
- [5] Chen X, Liang D, Huang Z, *et al.* Quercetin regulates skeletal muscle fiber type switching *via* adiponectin signaling. *Food Funct*, 2021, **12**(6): 2693-2702
- [6] Gamberi T, Magherini F, Mannelli M, *et al.* Role of adiponectin in the metabolism of skeletal muscles in collagen VI-related myopathies. *J Mol Med (Berl)*, 2019, **97**(6): 793-801
- [7] Iwabu M, Okada-Iwabu M, Tanabe H, *et al.* AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 1-11
- [8] Li X, Zhang D, Vatner D F, *et al.* Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(51): 32584-32593
- [9] Wang Y, Liu H, Zhang R, *et al.* AdipoRon exerts opposing effects on insulin sensitivity *via* fibroblast growth factor 21-mediated time-dependent mechanisms. *J Biol Chem*, 2022, **298**(3): 101641
- [10] Das S, Chattopadhyay D, Chatterjee S K, *et al.* Increase in PPAR γ inhibitory phosphorylation by Fetuin-A through the activation of Ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(4): 166050
- [11] Krause M P, Liu Y, Vu V, *et al.* Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, **295**(1): C203-C212
- [12] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, *et al.* Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, 2010, **464**(7293): 1313-1319
- [13] Zhou L, Deepa S S, Etzler J C, *et al.* Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells *via* APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem*, 2009, **284**(33): 22426-22435
- [14] Shinohara I, Kataoka T, Mifune Y, *et al.* Influence of adiponectin and inflammatory cytokines in fatty degenerative atrophic muscle. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 1557
- [15] Inoue A, Cheng X W, Huang Z, *et al.* Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations *via* adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, **8**(3): 370-385
- [16] Mosele F C, Bissi Ricci R, Abreu P, *et al.* Muscle regeneration in adiponectin knockout mice showed early activation of anti-inflammatory response with perturbations in myogenesis. *J Cell Physiol*, 2020, **235**(9): 6183-6193
- [17] Jiang Q, Cheng X, Cui Y, *et al.* Resveratrol regulates skeletal muscle fibers switching through the AdipoR1-AMPK-PGC-1 α pathway. *Food Funct*, 2019, **10**(6): 3334-3343
- [18] Maldonado M, Chen J, Lujun Y, *et al.* The consequences of a high-calorie diet background before calorie restriction on skeletal muscles in a mouse model. *Aging*, 2021, **13**(12): 16834-16858
- [19] Holland W L, Xia J Y, Johnson J A, *et al.* Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab*, 2017, **6**(3): 267-275
- [20] Holland W L, Miller R A, Wang Z V, *et al.* Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*, 2011, **17**(1): 55-63
- [21] Lin J, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*, 2005, **1**(6): 361-370
- [22] Kang C, Ji L L. Role of PGC-1 α signaling in skeletal muscle health and disease. *Ann NY Acad Sci*, 2012, **1271**(1): 110-117
- [23] Yang B, Yu Q, Chang B, *et al.* MOTS-c interacts synergistically with exercise intervention to regulate PGC-1 α expression, attenuate insulin resistance and enhance glucose metabolism in mice *via* AMPK signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(6): 166126
- [24] Guo Q, Chang B, Yu Q L, *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**(12): 2675-2688
- [25] D'souza R F, Woodhead J S T, Hedges C P, *et al.* Increased expression of the mitochondrial derived peptide, MOTS-c, in skeletal muscle of healthy aging men is associated with myofiber composition. *Aging*, 2020, **12**(6): 5244-5258
- [26] Xia J Y, Holland W L, Kusminski C M, *et al.* Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and

- reduced hepatic steatosis. *Cell Metabol*, 2015, **22**(2): 266-278
- [27] Sharma A X, Holland W L. Adiponectin and its hydrolase-activated receptors. *J Nat Sci*, 2017, **3**(6): e396
- [28] Fruebis J, Tsao T S, Javorschi S, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(4): 2005-2010
- [29] Balasubramanian P, Schaar A E, Gustafson G E, *et al.* Adiponectin receptor agonist AdipoRon improves skeletal muscle function in aged mice. *Elife*, 2022, **11**: e71282
- [30] Ng M Y W, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell*, 2021, **56**(7): 881-905
- [31] Ren Y, Li Y, Yan J, *et al.* Adiponectin modulates oxidative stress-induced mitophagy and protects C2C12 myoblasts against apoptosis. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 3209
- [32] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, *et al.* Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, 2010, **464**(7293): 1313-1319
- [33] Diniz T A, Aquino Júnior J C J, Mosele F C, *et al.* Exercise-induced AMPK activation and IL-6 muscle production are disturbed in adiponectin knockout mice. *Cytokine*, 2019, **119**: 71-80
- [34] Yoon M J, Lee G Y, Chung J J, *et al.* Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor α . *Diabetes*, 2006, **55**(9): 2562-2570
- [35] Zhang J, Li Q, Yan Y, *et al.* Effect of ciglitazone on adipogenic transdifferentiation of bovine skeletal muscle satellite cells. *J Anim Sci Technol*, 2021, **63**(4): 934-953
- [36] Guo Q, Jin S, Hu H, *et al.* Hypoxia in 3T3-L1 adipocytes suppresses adiponectin expression via the PERK and IRE1 unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **493**(1): 346-351
- [37] Pierard M, Tassin A, Conotte S, *et al.* Sustained intermittent hypoxemia induces adiponectin oligomers redistribution and a tissue-specific modulation of adiponectin receptor in mice. *Front Physiol*, 2019, **10**: 68
- [38] 段浩茹, 李瑞, 宋姗姗, 等. 电针调控骨骼肌 AdipoR1/AMPK/PPAR α 通路改善糖尿病肥胖大鼠糖脂代谢紊乱的机制探讨. 针刺研究. 2021, **46**(11): 907-913
- Duan H R, Li R, Song S S, *et al.* *Acupuncture Research*. 2021, **46**(11): 907-913
- [39] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2003, **278**(4): 2461-2468
- [40] Gou Y, Liu B, Cheng M, *et al.* D-allulose ameliorates skeletal muscle insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *Molecules*, 2021, **26**(20): 6310
- [41] Jung D, Bucher F, Ryu S, *et al.* An adiponectin receptor agonist antibody stimulates glucose uptake and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Cytokine*, 2020, **126**: 154863
- [42] Sung H K, Mitchell P L, Gross S, *et al.* ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, **322**(2): C151-C163
- [43] Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, *et al.* Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity. *Diabetology Int*, 2019, **10**(4): 237-244
- [44] Ruan H, Dong L Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*, 2016, **8**(2): 101-109
- [45] Wang C, Mao X, Wang L, *et al.* Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*, 2007, **282**(11): 7991-7996
- [46] Chattopadhyay S, Joharapurkar A, Das N, *et al.* Estradiol overcomes adiponectin-resistance in diabetic mice by regulating skeletal muscle adiponectin receptor 1 expression. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, **540**: 111525
- [47] Lustig Y, Barhod E, Ashwal-Fluss R, *et al.* RNA-binding protein PTB and microRNA-221 coregulate AdipoR1 translation and adiponectin signaling. *Diabetes*, 2014, **63**(2): 433-445
- [48] Perry R J, Wang Y, Cline G W, *et al.* Leptin mediates a glucose-fatty acid cycle to maintain glucose homeostasis in starvation. *Cell*, 2018, **172**(1-2): 234-248.e217
- [49] Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, *et al.* Adiponectin and sarcopenia: a systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, **12**: 576619
- [50] Hioki M, Kanehira N, Koike T, *et al.* Associations of intramyocellular lipid in vastus lateralis and biceps femoris with blood free fatty acid and muscle strength differ between young and elderly adults. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2016, **36**(6): 457-463
- [51] Berchtold M W, Brinkmeier H, Müntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiol Rev*, 2000, **80**(3): 1215-1265
- [52] Safwat Y, Yassin N, Gamal El Din M, *et al.* Modulation of skeletal muscle performance and SERCA by exercise and adiponectin gene therapy in insulin-resistant rat. *DNA Cell Biol*, 2013, **32**(7): 378-385
- [53] Yan W, Zhang F, Zhang R, *et al.* Adiponectin regulates SR Ca²⁺ cycling following ischemia/reperfusion via sphingosine 1-phosphate-CaMKII signaling in mice. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, **74**: 183-192
- [54] Fiaschi T, Giannoni E, Taddei M L, *et al.* Globular adiponectin activates motility and regenerative traits of muscle satellite cells. *PLoS One*, 2012, **7**(5): e34782
- [55] Fiaschi T, Cirelli D, Comito G, *et al.* Globular adiponectin induces differentiation and fusion of skeletal muscle cells. *Cell Res*, 2009, **19**(5): 584-597
- [56] Goto A, Ohno Y, Ikuta A, *et al.* Up-regulation of adiponectin expression in antigravitational soleus muscle in response to unloading followed by reloading, and functional overloading in mice. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e81929
- [57] Singh A K, Shree S, Chattopadhyay S, *et al.* Small molecule adiponectin receptor agonist GTDF protects against skeletal

- muscle atrophy. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, **439**: 273-285
- [58] Tanaka Y, Kita S, Nishizawa H, *et al.* Adiponectin promotes muscle regeneration through binding to T-cadherin. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 16
- [59] Maden M, Brant J O, Rubiano A, *et al.* Perfect chronic skeletal muscle regeneration in adult spiny mice, *Acomys cahirinus*. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 8920
- [60] 张亚莲, 舒彬, 杨忠, 等. 低强度脉冲超声促进C2C12成肌细胞分化的作用机制研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, **43**(03): 193-199
- Zhang Y L, Shu B, Yang Z, *et al.* *Chin J Phys Med Rehabil*, 2021, **43**(03): 193-199
- [61] Abou-Samra M, Selvais C M, Boursereau R, *et al.* AdipoRon, a new therapeutic prospect for Duchenne muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, **11**(2): 518-533
- [62] Sandri M, Lin J, Handschin C, *et al.* PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(44): 16260-16265
- [63] Krause M P, Milne K J, Hawke T J. Adiponectin--consideration for its role in skeletal muscle health. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(7): 1528
- [64] Alessa H B, Chomistek A K, Hankinson S E, *et al.* Objective measures of physical activity and cardiometabolic and endocrine biomarkers. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, **49**(9): 1817-1825
- [65] Nishida Y, Higaki Y, Taguchi N, *et al.* Intensity-specific and modified effects of physical activity on serum adiponectin in a middle-aged population. *J Endocr Soc*, 2019, **3**(1): 13-26
- [66] Saunders T J, Palombella A, McGuire K A, *et al.* Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*, 2012, **2012**: 148729
- [67] 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
- [68] Goto K, Shioda K, Uchida S. Effect of 2 days of intensive resistance training on appetite-related hormone and anabolic hormone responses. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2013, **33**(2): 131-136
- [69] Garekani E T, Mohebbi H, Kraemer R R, *et al.* Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides*, 2011, **32**(5): 1008-1012
- [70] Blüher M, Bullen J W, Jr., Lee J H, *et al.* Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**(6): 2310-2316
- [71] Baghaiee B, Karimi P, Ebrahimi K, *et al.* Effects of a 12-week aerobic exercise on markers of hypertension in men. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018, **10**(3): 162-168
- [72] Aktaş H, Uzun Y E, Kutlu O, *et al.* The effects of high intensity-interval training on vaspin, adiponectin and leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Physiol Biochem*, 2022, **128**(1): 37-42
- [73] Petschnig R, Wagner T, Robubi A, *et al.* Effect of strength training on glycemic control and adiponectin in diabetic children. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, **52**(10): 2172-2178
- [74] Mohammad Rahimi G R, Bijeh N, Rashidlamir A. Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Exp Physiol*, 2020, **105**(3): 449-459
- [75] Takao N, Kurose S, Miyauchi T, *et al.* The relationship between changes in serum myostatin and adiponectin levels in patients with obesity undergoing a weight loss program. *BMC Endocr Disord*, 2021, **21**(1): 147
- [76] Zguira M S, Slimani M, Bragazzi N L, *et al.* Effect of an 8-week individualized training program on blood biomarkers, adipokines and endothelial function in obese young adolescents with and without metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, **16**(5): 751
- [77] O'leary V B, Jorett A E, Marchetti C M, *et al.* Enhanced adiponectin multimer ratio and skeletal muscle adiponectin receptor expression following exercise training and diet in older insulin-resistant adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, **293**(1): E421-E427
- [78] Gastebois C, Villars C, Draï J, *et al.* Effects of training and detraining on adiponectin plasma concentration and muscle sensitivity in lean and overweight men. *Eur J Appl Physiol*, 2016, **116**(11-12): 2135-2144
- [79] Stratton M T, Tinsley G M, Alesi M G, *et al.* Four weeks of time-restricted feeding combined with resistance training does not differentially influence measures of body composition, muscle performance, resting energy expenditure, and blood biomarkers. *Nutrients*, 2020, **12**(4): 1126
- [80] Ward L J, Nilsson S, Hammar M, *et al.* Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 19837
- [81] Saleh A A, Tayel S I, Shalaby A G, *et al.* Role of adiponectin gene and receptor polymorphisms and their mRNA levels with serum adiponectin level in myocardial infarction. *Appl Clin Genet*, 2020, **13**: 241-252
- [82] Magherini F, Fiaschi T, Marzocchini R, *et al.* Oxidative stress in exercise training: the involvement of inflammation and peripheral signals. *Free Radic Res*, 2019, **53**(11-12): 1155-1165
- [83] Farias J M, Maggi R M, Tromm C B, *et al.* Exercise training performed simultaneously to a high-fat diet reduces the degree of insulin resistance and improves adipoR1-2/APPL1 protein levels in mice. *Lipids Health Dis*, 2012, **11**(1): 134
- [84] Dai Y, Pang J, Gong H, *et al.* Roles and tissue source of adiponectin involved in lifestyle modifications. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, **68**(2): 117-128
- [85] Jiménez-Maldonado A, Virgen-Ortiz A, Lemus M, *et al.* Effects of moderate- and high-intensity chronic exercise on the adiponectin levels in slow-twitch and fast-twitch muscles in rats. *Medicina (Kaunas)*, 2019, **55**(6): 291

- [86] Martinez-Huenchullan S F, Maharjan B R, Williams P F, *et al.* Skeletal muscle adiponectin induction depends on diet, muscle type/activity, and exercise modality in C57BL/6 mice. *Physiol Rep*, 2018, **6**(20): e13848
- [87] Zeng Q, Isobe K, Fu L, *et al.* Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. *Life Sci*, 2007, **80**(5): 454-459
- [88] Chang S P, Chen Y H, Chang W C, *et al.* Increase of adiponectin receptor gene expression by physical exercise in soleus muscle of obese Zucker rats. *Eur J Appl Physiol*, 2006, **97**(2): 189-195
- [89] Pierard M, Conotte S, Tassin A, *et al.* Interactions of exercise training and high-fat diet on adiponectin forms and muscle receptors in mice. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, **13**: 75
- [90] 孙磊, 李方晖. 长期高强度间歇训练对增龄大鼠骨骼肌脂联素/AMPK 信号途径和细胞自噬的影响. *体育科学*, 2018, **38**(11): 50-59
Sun L, Li F H. *China Sport Science*, 2018, **38**(11): 50-59
- [91] Martinez-Huenchullan S F, Maharjan B R, Williams P F, *et al.* Differential metabolic effects of constant moderate versus high intensity interval training in high-fat fed mice: possible role of muscle adiponectin. *Physiol Rep*, 2018, **6**(4): e13599
- [92] Martinez-Huenchullan S F, Ban L A, Olaya-Agudo L F, *et al.* Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insulin sensitive tissues in high-fat fed mice. *Front Physiol*, 2019, **10**: 459
- [93] Tsao T S. Assembly of adiponectin oligomers. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, **15**(2): 125-136
- [94] Wang X, Yi X, Tang D. aerobic exercise improves pulmonary fibrosis by improving insulin resistance and inflammation in obese mice. *Front Physiol*, 2021, **12**: 785117
- [95] Li J, Yi X, Li T, *et al.* Effects of exercise and dietary intervention on muscle, adipose tissue, and blood IRISIN levels in obese male mice and their relationship with the beigeization of white adipose tissue. *Endocr Connect*, 2022, **11**(3): e210625
- [96] Hebert S L, Marquet-De Rougé P, Lanza I R, *et al.* Mitochondrial aging and physical decline: insights from three generations of women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, **70**(11): 1409-1417
- [97] Li F H, Sun L, Wu D S, *et al.* Proteomics-based identification of different training adaptations of aged skeletal muscle following long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training in aged rats. *Aging*, 2019, **11**(12): 4159-4182
- [98] Kumagai H, Coelho A R, Wan J, *et al.* MOTS-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, **320**(4): e680-e690
- [99] Han X, Feng Y, Han X, *et al.* 8-Week basic military training improves adiponectin multimer ratio in healthy young males. *Int J Sports Med*, 2019, **40**(1): 43-51
- [100] Morinaga M, Sako N, Isobe M, *et al.* Aerobic exercise ameliorates cancer cachexia-induced muscle wasting through adiponectin signaling. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(6): 3110

New Functions of Adiponectin in Skeletal Muscle and Its Relation to Exercise*

YANG Yang^{1,2,3)}, MA Tie⁴⁾, CAO Shi-Cheng⁵⁾, YAO Ting-Ting⁶⁾, LIU Xiao-Long³⁾, YI Xue-Jie^{7)**}

⁽¹⁾Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China;

⁽²⁾School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200434, China;

⁽³⁾College of Physical Education and Health, Guangxi Normal University, Guilin 541006, China;

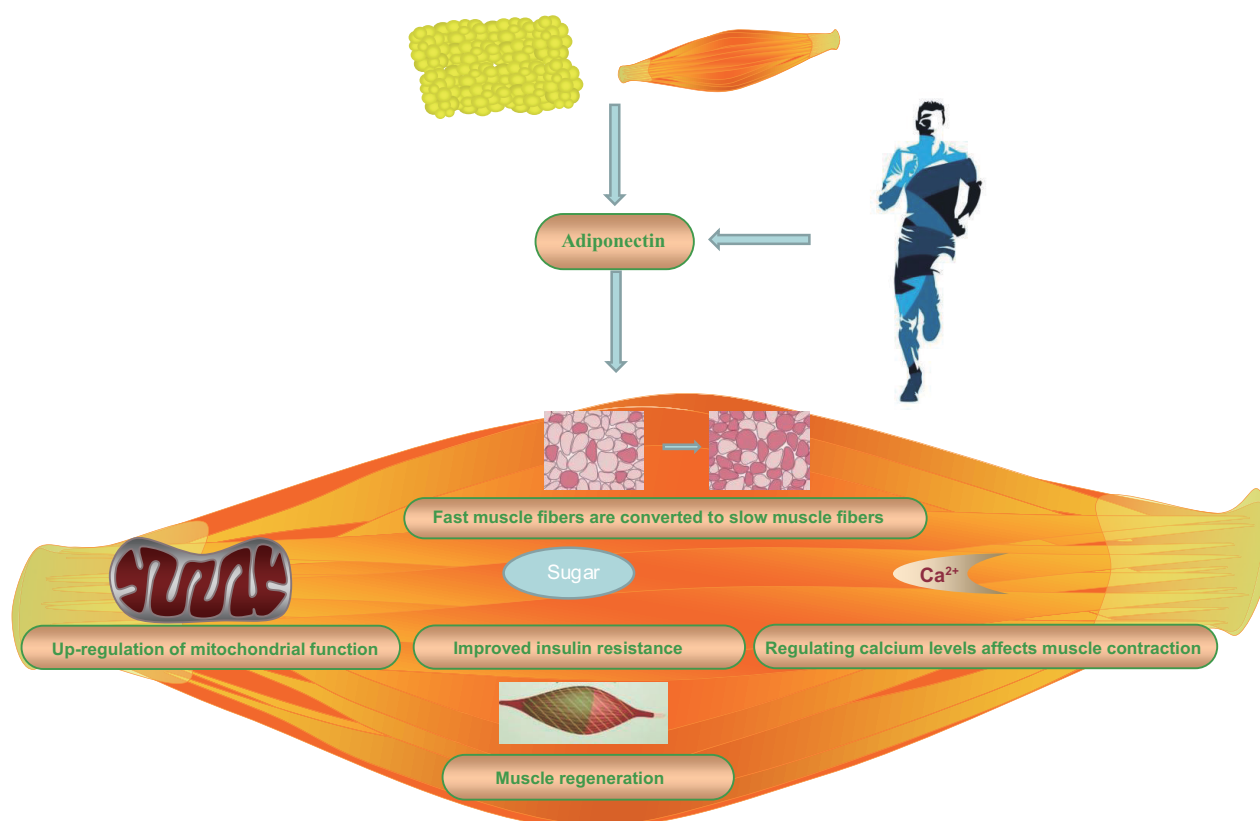
⁽⁴⁾College of Kinesiology, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China;

⁽⁵⁾Department of Sports Medicine, China Medical University, Shenyang 110122, China;

⁽⁶⁾School of Physical Education, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

⁽⁷⁾Exercise and Health Research Center/Department of Kinesiology, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China)

Graphical abstract



Abstract Adiponectin (ADPN) was initially thought to be a factor secreted by adipocytes. However, with the development of research and technology, it has been found that skeletal muscle is an important organ for the synthesis of ADPN, and its biological function can be effectively regulated by ADPN. Current studies have shown

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (12072202) and Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2019089).

** Corresponding author.

Tel: 86-15940278868, E-mail: yixuejie8387@163.com

Received: April 14, 2022 Accepted: May 16, 2022

that ADPN can up-regulate the expression of slow-twitch muscle fiber and aerobic energy-related genes and proteins, and down-regulate the expression of fast-twitch muscle fiber and glycolysis energy-related genes and proteins. Our research group has previously proved that ADPN can up-regulate the expression of MOTSC-C, and MOTSC-C has recently been reported to be closely related to the conversion of fast muscle to slow-twitch muscle. This may be a new mechanism of ADPN-mediated myofiber conversion type. ADPN can significantly up-regulate mitochondrial number, inhibit autophagy, reduce membrane potential depolarization, and promote fatty acid β oxidation. However, the current reports are limited to the intervention of ADPN and its receptor, and its mechanism should be further explored in cells, in downstream factor knockout animals, and by omics. ADPN and its receptor activators can increase insulin sensitivity and promote blood glucose uptake, in which sex hormones may play an important role. However, long-term intervention of ADPN and its receptor activator may lead to abnormal tricarboxylic acid cycle and thus eliminate this effect. Although no study has directly proved the relationship between ADPN and muscle contractility, combined with current reports, it is speculated that the possible connection mechanism is calcium regulation. Considering the conversion of fiber type, endurance and strength should be taken into account in selecting indicators for measuring contractility in the future. ADPN plays an important role in skeletal muscle remodeling. However, it may not act directly on muscle cells but indirectly regulate the growth of undifferentiated myogenic or satellite cells to accelerate the remodeling. AdipoR1 agonist significantly improved the activity of skeletal muscle cells, and AdipoR1 expression was not affected by various muscle-related diseases, suggesting that AdipoR1 may be an effective therapeutic agent. Skeletal muscle, as an organ that is both regulated and accomplished by movement, is closely related to movement. However, the regulation effect of different forms and intensities of exercise on serum and skeletal muscle ADPN is still controversial. Serum experiments show that the change of ADPN after a single exercise is related to exercise duration, while long-term aerobic exercise up-regulates the expression of ADPN in pathological state. Skeletal muscle experiments show that exercise only seems to modulate fast muscle ADPN levels. In addition, the time of sample collection and measurement of ADPN subtypes are points that need to be considered in future studies. This paper reviews the new functions of ADPN in skeletal muscle and the exact effects of exercise on the expression of ADPN in skeletal muscle, in order to provide new ideas for the treatment of skeletal muscle related diseases.

Key words adiponectin, skeletal muscle, exercise response

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0168