

鸢尾素与肌少症的相关性

刘美芹¹, 窦建新², 刘海霞^{2*}

(¹潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261000; ²潍坊市人民医院内分泌科, 潍坊 261000)

摘要: 肌少症是一种以肌肉质量和肌肉力量丧失或身体机能下降为特征的慢性骨骼肌疾病。鸢尾素是一种主要由骨骼肌细胞分泌的新型肌源性因子, 在改善糖、脂及骨代谢, 减轻胰岛素抵抗中发挥重要作用。鸢尾素不仅可通过影响糖尿病、骨质疏松、代谢综合征等危险因素参与肌少症的发生发展, 还可通过调节线粒体代谢活性、促进骨骼肌蛋白合成和肥大、抑制蛋白萎缩及拮抗负性肌调节因子肌生长抑制素等来影响肌少症的发生发展。然而, 目前鸢尾素影响肌少症的具体发生机制尚未明确。本文综述了鸢尾素与肌少症的相关性, 旨在为研究肌少症的发病机制、诊断及治疗提供参考。

关键词: 肌少症; 鸢尾素; 代谢综合征

Relationships between irisin and sarcopenia

LIU Meiqin¹, DOU Jianxin², LIU Haixia^{2*}

(¹Department of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Weifang 261000, China;

²Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China)

Abstract: Sarcopenia is a chronic skeletal muscle disorder characterized by loss of muscle mass and muscle strength or decreased physical function. Irisin is a novel myogenic factor secreted mainly by skeletal muscle cells, which plays an important role in improving sugar, lipid and bone metabolism and alleviating insulin resistance. Several studies have shown that irisin can not only participate in the occurrence and development of sarcopenia by affecting risk factors such as diabetes, osteoporosis, metabolic syndrome, etc., but also affect the occurrence and development of sarcopenia by regulating mitochondrial metabolic activity, promoting skeletal muscle protein synthesis and hypertrophy, inhibiting protein atrophy and antagonizing the negative muscle regulator myostatin. However, the specific mechanism of irisin affecting sarcopenia is not clear. This paper reviews the correlation between irisin and sarcopenia, in order to provide references for studying the pathogenesis, diagnosis and treatment of sarcopenia.

Key Words: sarcopenia; irisin; metabolic syndrome

肌肉减少症(sarcopenia, 简称肌少症)是一种骨骼肌质量和力量逐渐丧失的慢性骨骼肌疾病, 容易发生跌倒、骨折, 严重者导致生活质量显著下降, 甚至缩短寿命。肌少症患病率随年龄增长而增加, 男性更常见。近来数据显示, 按照不同

分类及诊断标准, 肌少症在60岁以上人群中的患病率在10%~27%之间, 严重肌肉减少的患病率在2%~9%之间^[1]。对肌少症的诊断涉及计算相对骨骼肌指数、测量握力和低步速运动等指标, 诊断过程较为复杂, 寻找一个更为简单的辅助诊断并能

收稿日期: 2022-12-23

基金项目: 潍坊市科技发展项目(WFWSJK-2020-025)

第一作者: E-mail: 2011869007@qq.com

*通信作者: E-mail: haixia_wf@163.com

反映肌少症严重程度的指标,对临床意义很大。肌源性因子鸢尾素可以控制骨量和维持肌肉健康,减缓肌肉萎缩,对骨骼肌代谢具有十分重要的调控作用,与肌少症关系密切,有望成为肌少症的血清生物学标志物。但鸢尾素参与肌少症发生的机制目前尚不清楚,本文就鸢尾素与肌少症的关系研究进展进行综述。

1 鸢尾素与肌少症的关系

鸢尾素是2012年发现的一种肌源性因子^[2],是肌细胞中的膜蛋白纤维连接蛋白Ⅲ型结构域包含蛋白5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的作用下,C末端裂解产生的可分泌水溶性多肽片段,主要由骨骼肌分泌。鸢尾素的含量受运动影响,运动期间骨骼肌收缩可激活PGC-1 α ,间接上调FNDC5的表达,从而相应刺激鸢尾素的生成和分泌。除了骨骼肌分泌外,还检测到其在心脏、肝脏和其他组织和器官表达丰富。目前有研究已表明,阻力、有氧运动或联合运动可以提高循环中鸢尾素的水平^[3]。进一步研究发现,高强度间歇训练较中等强度持续训练增加鸢尾素水平的效果更明显^[4]。

既往对鸢尾素的研究主要集中在脂肪中,它可以促进白色脂肪组织转化,增加能量的消耗,改善糖、脂代谢,减轻胰岛素抵抗。然而,越来越多的研究表明,鸢尾素与慢性骨骼肌疾病——肌少症关系密切^[5],在对平均年龄为60岁的结肠癌患者研究中发现,肌少症组血清鸢尾素水平较非肌少症组明显下降,且鸢尾素水平与骨骼肌质量呈正相关,并且认为血清鸢尾素水平可作为肌少症的独立预测因子^[6]。Park等^[7]对153名绝经后妇女人群进行的分析显示,肌少症患者血清鸢尾素水平较非肌少症患者明显下降,且Logistic回归模型显示,在校正年龄、BMI、胰岛素抵抗指数、肾小球滤过率等混杂因素后,血清鸢尾素水平与肌少症患病率仍呈独立正相关。Zhao等^[8]对肝硬化患者进行的研究分析也得到了相似结果,鸢尾素与肌少症呈独立正相关。Alsaawi等^[9]的研究发现,阿拉伯老年女性人群中血清鸢尾素水平与

肌少症呈正相关,且与年龄无关。此外,有动物研究以重组鸢尾素干预后肢悬吊的小鼠为研究对象探讨重组鸢尾素干预对废用性肌肉萎缩的影响,结果显示,注射赋形剂的实验组小鼠与未进行后肢悬吊对照组小鼠相比股外侧肌重量/体重减少了约63%,而重组鸢尾素治疗的实验组小鼠股外侧肌重量/体重未见明显下降^[10]。但也有研究提出不同观点,一项针对老年人群的研究结果显示,血清鸢尾素水平与肌肉减少相关参数(骨骼肌指数、握力、步态速度、椅子站立试验、简易体能评分、握力/四肢骨骼肌)之间的关联均不明显^[11],文章分析指出造成这种差异性的原因可能与缺乏肌肉减少症的精确定义和评估方法、研究对象选择出现偏倚及人群的运动状态差异有关^[12]。总之,越来越多的人群和动物研究提示,鸢尾素和肌少症关系密切,提示鸢尾素水平有作为早期筛查肌少症工具的潜力。

2 鸢尾素与肌少症的相关危险因素

2.1 鸢尾素与2型糖尿病

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨骼肌质量下降速度较正常人快,且骨骼肌力量更低^[13],荟萃分析结果显示,T2DM患者肌少症患病率为正常人的3倍^[14]。胰岛素抵抗、年龄、糖化血红蛋白、糖尿病肾病、糖尿病病程等均是糖尿病患者发生肌少症的危险因素。胰岛素抵抗的情况下,骨骼肌的胰岛素作用受损,影响葡萄糖代谢和适当肌肉质量的维持。Zhang等^[15]研究2型糖尿病与鸢尾素水平的关系发现,鸢尾素与空腹胰岛素呈正相关,而与空腹血糖、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)呈负相关。Mostafa等^[16]的研究也得出了同样结论,血清鸢尾素与空腹血糖、空腹血浆胰岛素、HOMA-IR、糖化血红蛋白呈显著负相关。在胰岛素抵抗的情况下,骨骼肌的胰岛素作用受损,影响葡萄糖代谢和适当肌肉质量的维持。Liu等^[17]的实验证实,经重组鸢尾素干预后的INS-1细胞活力较对照组显著增加,且呈现时间依赖性和浓度依赖性。细胞实验显示,用鸢尾素转染载入C2C12细胞构建实验组模型,在高糖条件下,实验组较对照组的细胞增殖率高,鉴于胰

胰岛素对高糖诱导细胞增殖的积极作用, 进一步实验表明, 胰岛素处理后对照组细胞增殖明显, 而实验组细胞增殖变化不明显, 提示鸢尾素可能参与了高糖条件下基础胰岛素对成肌细胞增殖的调节^[18]。此外, 胰岛素作用于胰岛素受体可促进下游细胞外信号相关激酶1/2(extracellular signal-related kinase 1/2, ERK1/2)磷酸化反应, 以ERK1/2磷酸化作为胰岛素活性观察指标, 用蛋白电泳及免疫印迹法检测实验组及对照组在有/无胰岛素孵育条件下的ERK1/2磷酸化程度, 结果显示, 胰岛素孵育条件下较无胰岛素孵育条件下对照组ERK1/2磷酸化增加明显, 但实验组无明显增加。同时, 采用棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导实验组及对照组细胞胰岛素抵抗环境, 结果显示与对照组相比, 实验组ERK1/2磷酸化程度明显更高。这表明, 鸢尾素还可增加胰岛细胞活性, 且不受胰岛素抵抗的影响^[19]。有研究显示, T2DM患者肌少症组较非肌少症组的血清鸢尾素水平明显降低^[20], 糖尿病患者肌少症患病率高^[21]。有研究发现, T2DM患者中肌少症组血清鸢尾素水平明显低于非肌少症组, 且依据肌肉力量和质量减退情况进一步分组, 结果显示, 血清鸢尾素水平随肌少症严重程度进一步下降, Logistic回归分析结果显示, 血清鸢尾素水平为T2DM合并肌少症的保护性因素^[22]。这提示鸢尾素对肌少症的影响或许与糖代谢有关。

2.2 鸢尾素与骨质疏松

骨质疏松症与肌少症关系密切。两者互为疾病发展的独立危险因素^[23,24], 它们不仅有交叉性病理生理机制, 而且存在相互作用, 两者的关系主要通过肌肉和骨骼间的相互影响来体现。肌量下降将导致并加速骨质疏松症的发生发展, 而骨骼强度降低也将促使肌肉形态的萎缩和功能退化^[25]。

鸢尾素与骨质疏松关系密切。Liu等^[26]研究显示, 绝经后妇女的血清鸢尾素水平与BMD呈正相关, 与正常对照组相比, 髌部骨折组的平均血清鸢尾素水平显著降低。Zhou等^[27]进行的大型荟萃分析结果显示, 骨质疏松患者中鸢尾素水平下降, 相关性研究发现, 血清鸢尾素水平与股骨颈及腰椎BMD呈正相关; 亚组分析结果显示, 绝经

后的妇女和有骨折史的参与者鸢尾素水平更低, 表明血清鸢尾素与骨代谢呈正相关, 表明血清鸢尾素水平具有作为骨质疏松的血清生物标记物的潜力。Morgan等^[28]在大鼠体内研究中, 对切除卵巢的大鼠(ovariectomized rats, OVX)给予鸢尾素治疗后, 可以防止因雌激素缺乏导致的骨丢失, 保护OVX大鼠的正常骨结构, 骨钙素、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶等骨合成血清生物标志物明显升高, 认为鸢尾素可促进成骨相关因子的表达。这表明鸢尾素治疗可以作为骨质疏松症新的治疗靶点。有研究探讨了鸢尾素参与骨代谢的可能机制, 动物实验显示, 小鼠自主运动后骨组织鸢尾素蛋白表达水平较运动前明显增加, 给予野生型小鼠腹腔注射鸢尾素后, 小鼠骨组织结构及成骨活动较对照组明显增加^[29], 体外细胞研究结果显示, 鸢尾素可通过激活Wnt/ β -catenin、ERK成骨信号通路、抑制NF- κ B/RANKL骨吸收信号通路^[30]。但也有研究提出不同观点, 认为鸢尾素治疗对骨代谢无积极作用, 甚至会造成骨分解代谢增加^[31], 而这种差异可能与鸢尾素应用剂量及频率相关。鸢尾素影响肌少症的发生或许与骨代谢相关。

2.3 鸢尾素与代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是指内脏脂肪过度堆积、血压升高、空腹血糖升高和血脂水平异常的一种代谢性疾病。MS与肌少症之间关系密切。Xu等^[32]研究发现, MS与肌少症呈正相关, 不论单因素分析还是多变量因素分析, 均得出MS是肌少症患病的独立预测因子。目前研究发现, 其中的机制或许与MS中存在炎症因子释放增加、氧化应激、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍、糖代谢异常导致肌肉合成代谢异常有关^[33]。

多项研究显示, 鸢尾素与代谢综合征联系密切。Huerta-Delgado等^[34]对儿童的研究发现, 与正常对照组相比, MS组儿童的血清鸢尾素水平明显下降, 且鸢尾素水平与BMI、腰围和甘油三酯水平在内的MS标志物呈负相关。Yan等^[35]对国内MS人群进行的统计分析中, MS较正常人血清鸢尾素水平明显下降, 调整年龄及性别因素后, 血清鸢尾素水平的增加与FPG和MS患病风险降低相关。Testai等^[36]用柑橘汁治疗高脂饮食建立的小鼠MS模

型,小鼠体重、内脏脂肪组织及炎症因子TNF和IL-6明显下降,且增加了血清鸢尾素水平,研究进一步分析得出柑橘汁对代谢综合征的积极作用,可能通过鸢尾素改善炎症反应、诱导脂肪褐变、增加脂肪燃烧发挥作用。此外,动物实验证实,在高脂饮食建立MS的小鼠模型治疗中,腹腔注射鸢尾素组较对照组血糖、血脂水平及胰岛素抵抗指数明显下降^[37]。以PA处理的C2C12肌管和高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养的小鼠为研究对象,发现鸢尾素水平升高可明显减少脂肪细胞脂质含量及减轻肥胖、改善胰岛素抵抗^[38]。体外细胞实验证实,鸢尾素通过PI3K-Akt通路调控线粒体呼吸和脂解,还可诱导线粒体棕色脂肪解偶联蛋白1的表达和NF- κ B、CREB和ERK通路的调控,进而调节脂肪细胞的能量消耗和脂肪分解^[39]。以上研究提示,鸢尾素可能是治疗肥胖和相关代谢疾病的新靶点。鸢尾素对肌少症的积极影响,或许与鸢尾素改善代谢综合征状态相关。

3 鸢尾素在肌少症中的作用机制

3.1 线粒体

线粒体是生物体的能量基站。有研究发现,线粒体能量稳态和动力学稳定是所有种族中与肌少症相关的突出因素^[40]。随着年龄的增长,线粒体呈现功能减退和含量下降,产生ATP能力减弱、氧化磷酸化效率的降低、活性氧ROS生成增多^[41],导致骨骼肌细胞收缩蛋白在内的多种细胞成分逐渐氧化,影响了肌肉蛋白质合成稳态和骨骼肌功能,参与肌少症的发生。

有研究分析发现,雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)和核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)及其辅激活因子PGC-1 α 在肌肉中表达或活性降低,导致线粒体合成代谢活性受损,降低蛋白质合成、增加肌肉脂肪变性,严重影响细胞水平的肌肉质量^[40]。这是肌少症的发生机制之一。体外研究发现,用重组鸢尾素处理C2C12肌管,观察到特定线粒体转录因子如PGC-1 α 、线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)和NRF1的表达增加,提高了线粒体含量和耗氧量,改善了骨骼肌线粒体代谢活性,促进了骨骼肌蛋白质合成^[42]。

这提示,鸢尾素可能通过改善线粒体代谢活性进而改善肌少症。

3.2 肌蛋白的合成与水解

蛋白质合成增加和蛋白质萎缩减少是保持骨骼肌肥大的重要因素。肌肉干细胞(又称为卫星细胞)能够在肌肉创伤、运动或应激时被激活并衍生为成肌细胞,后逐渐融合形成肌纤维,促进骨骼肌增生肥大^[43]。动物研究显示,鸢尾素能增加Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、ERK1/2磷酸化,刺激蛋白质合成,使鸢尾素干预小鼠的肌肉质量增加明显、肌纤维丰富^[42]。体外细胞实验显示,与对照组相比,鸢尾素处理组C2C12肌管细胞负性肌调节因子Sox8和heyL表达减少,正向肌调节因子结合珠蛋白(haptoglobin)、IL-6表达增加,且鸢尾素干预组较对照组成肌细胞数量及融合指数明显增加,肌管数量增加,且肌肉蛋白合成水平增加^[43],说明鸢尾素可促进骨骼肌细胞增殖。同时,对虎蛇毒素诱导的小鼠骨骼肌细胞进行免疫分析,发现鸢尾素处理组较对照组卫星细胞活化明显,此外,鸢尾素还可能降低静止卫星细胞比值、增加成肌细胞比例^[43]。以上研究结果提示,鸢尾素可能参与了骨骼肌再生诱导肌肉肥大。

FOXO3是由FOXO3基因编码的人类蛋白质,FoxO3磷酸化激活促进两种关键的泛素连接酶人肌萎缩蛋白-1(Atrogin-1)和肌肉特异性环指蛋白-1(muscle ring-finger protein-1, MuRF-1)表达增加,导致蛋白质水解系统过度活跃,促进骨骼肌细胞萎缩。体外细胞实验观察不同干预措施对肌管直径、正向肌调节因子胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平变化的影响,结果显示地塞米松干预组肌管直径减少、IGF-1明显下降,而单纯重组鸢尾素干预组的肌管直径、IGF-1蛋白和下游效应物Akt和ERK1/2磷酸化与鸢尾素呈剂量依赖性增加,鸢尾素联合地塞米松处理组的肌管直径及IGF-1表达较对照组未见明显变化^[44],提示鸢尾素可对抗地塞米松对肌肉的负性调节作用。相关机制研究显示,鸢尾素干预可减轻地塞米松导致的Atrogin-1和MuRF-1的表达增加,抑制FoxO3的磷酸化,同时可使调节蛋白降解的糜蛋白酶样酶活性下降,从而使骨骼肌细胞萎缩减少。

此外, 有研究以小鼠去神经诱导的肌萎缩模型为研究对象, 结果显示, 鸢尾素干预处理组较对照组小鼠体重显著增加, 且骨骼肌肌纤维更肥大^[43]。越来越多的研究提示, 鸢尾素可通过抑制FoxO3活性影响肌萎缩, 促进IGF-1介导的Akt和ERK1/2磷酸化, 增加肌蛋白质合成, 对骨骼肌保护起积极作用。

3.3 肌生长抑制素

近来研究多表明, 肌生长抑制素与肌少症关系密切^[45,46]。肌生长抑制素是转化生长因子 β 超家族蛋白(transforming growth factor- β , TGF- β)的一员, 主要在骨骼肌中表达, 随年龄逐渐增加, 是肌肉质量的负调节因子。研究证实, 携带编码肌生长抑制素(*Mstn*)基因的靶向缺失的小鼠肌肉质量显著增加, 而给予注射肌肉生长抑制素样物质的小鼠肌肉质量较对照组明显下降^[47]。肌生长抑制素可通过激活转录激活因子Smad2、Smad3, 抑制IGF-1/Akt/mTOR途径, 下调骨骼肌蛋白质合成^[48], 导致肌肉萎缩。有动物实验表明, *Mstn*基因缺乏小鼠的白色脂肪棕色化程度、肌肉质量及肌肉中的鸢尾素表达均明显增加^[49]。机制研究提示, *Mstn*基因敲除小鼠可能通过激活AMPK-PGC1 α -Fndc5通路增加鸢尾素水平, 鸢尾素处理的人肌细胞*Mstn*表达明显减少^[50], 给予鸢尾素处理C2C12肌管可激活Akt和ERK, 通过IGF-1/Akt/mTOR通路上调信号传导, 促进肌肉细胞增生肥大, 明显拮抗*Mstn*的肌负性调节作用^[51]。

4 展望

目前, 鸢尾素已不仅被认为与糖尿病、骨质疏松及代谢综合征密切相关, 与肌少症的联系也十分密切, 可以通过调节线粒体功能、改善胰岛素抵抗、促进骨骼肌蛋白合成、抑制肌肉萎缩及拮抗肌生长抑制素等途径参与肌少症的发生发展。当前研究认为, 鸢尾素不仅可以作为肌少症的生物血清学预测因子, 还为肌少症的治疗提供了新的治疗靶点。考虑到不断增长的预期寿命和老年人口, 肌少症的流行率可能会随之上升, 因此对两者进行更进一步研究是有必要的。

参考文献

- [1] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 86-99
- [2] Xue Y, Hu S, Chen C, et al. Myokine irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via α V integrin and regulates bone mass in mice. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 572-584
- [3] Bilek F, Cetisli-Korkmaz N, Ercan Z, et al. Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Relat Disord*, 2022, 61: 103742
- [4] Colpitts BH, Rioux BV, Eadie AL, et al. Irisin response to acute moderate intensity exercise and high intensity interval training in youth of different obesity statuses: a randomized crossover trial. *Physiol Rep*, 2022, 10(4): e15198
- [5] McCormick JJ, King KE, Notley SR, et al. Exercise in the heat induces similar elevations in serum irisin in young and older men despite lower resting irisin concentrations in older adults. *J Thermal Biol*, 2022, 104: 103189
- [6] Ofiazoglu U, Caglar S, Yilmaz HE, et al. The relationship between sarcopenia detected in newly diagnosed colorectal cancer patients and FGF21, irisin and CRP levels. *Eur Geriatr Med*, 2022, 13(4): 795-803
- [7] Park HS, Kim HC, Zhang D, et al. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*, 2019, 64(2): 341-348
- [8] Zhao M, Zhou X, Yuan C, et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16093
- [9] Alsaawi TA, Aldisi D, Abulmeaty MMA, et al. Screening for sarcopenia among elderly arab females: influence of body composition, lifestyle, irisin, and vitamin D. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1855
- [10] Colaizzi G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2811
- [11] Baek JY, Jang IY, Jung HW, et al. Serum irisin level is independent of sarcopenia and related muscle parameters in older adults. *Exp Gerontol*, 2022, 162: 111744
- [12] Sakai Y, Wakao N, Matsui H, et al. Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2020, 28(2): 230949902091842
- [13] Kim KS, Park KS, Kim MJ, et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatrics Gerontol Int*, 2014, 14: 115-121

- [14] Feng L, Gao Q, Hu K, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1470-1483
- [15] Zhang R, Fu T, Zhao X, et al. Association of circulating irisin levels with adiposity and glucose metabolic profiles in a middle-aged Chinese population: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4105-4112
- [16] Mostafa TM, El-Gharbawy NM, Werida RH. Circulating IRAPe, irisin, and IL-34 in relation to insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2021, 43(7): e230-e240
- [17] Liu C, Zhou J, Xu Y, et al. Irisin ameliorates oxidative stress-induced injury in pancreatic beta-cells by inhibiting txnip and inducing Stat3-Trx2 pathway activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4674215
- [18] Yano N, Zhang L, Wei D, et al. Irisin counteracts high glucose and fatty acid-induced cytotoxicity by preserving the AMPK-insulin receptor signaling axis in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(5): E791-E805
- [19] Kjøbsted R, Hingst JR, Fentz J, et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *FASEB J*, 2018, 32(4): 1741-1777
- [20] 刘震超, 王妍之, 刘光, 等. 血清鸢尾素对2型糖尿病肌少症的评估价值. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14(6): 607-614
- [21] Ai Y, Xu R, Liu L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 93
- [22] 任碧琦, 苗登顺, 雷敏聪. 血浆鸢尾素水平对2型糖尿病患者合并肌少症的影响. *中国医药*, 2021, 16(7): 1043-1047
- [23] 王欣, 穆志静, 孙丽娜, 等. 老年2型糖尿病患者骨质疏松与肌少症的相关性. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(1): 11-14
- [24] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int*, 2017, 28(1): 189-199
- [25] Kirk B, Miller S, Zanker J, et al. A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas*, 2020, 140: 27-33
- [26] Liu K, Jing P, Liu Z, et al. Serum levels of irisin in postmenopausal women with osteoporotic hip fractures. *Cytokine*, 2021, 148: 155708
- [27] Zhou K, Qiao X, Cai Y, et al. Lower circulating irisin in middle-aged and older adults with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 2019, 26(11): 1302-1310
- [28] Morgan EN, Alsharidah AS, Mousa AM, et al. Irisin has a protective role against osteoporosis in ovariectomized rats. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5570229
- [29] Zhang J, Valverde P, Zhu X, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*, 2017, 5(1): 16056
- [30] 梁寒婷, 夏维波. 鸢尾素与骨质疏松症. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14(6): 688-694
- [31] Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. *Cell*, 2019, 178(2): 507-508
- [32] Xu LB, Zhang HH, Shi MM, et al. Metabolic syndrome-related sarcopenia is associated with worse prognosis in patients with gastric cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(12): 2262-2269
- [33] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 786
- [34] Huerta-Delgado AS, Roffe-Vazquez DN, Gonzalez-Gil AM, et al. Serum irisin levels, endothelial dysfunction, and Inflammation in pediatric patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1-16
- [35] Yan B, Shi X, Zhang H, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e94235
- [36] Testai L, De Leo M, Flori L, et al. Contribution of irisin pathway in protective effects of mandarin juice (Citrus reticulata Blanco) on metabolic syndrome in rats fed with high fat diet. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4324-4333
- [37] Medhat D, El-Bana MA, El-Daly SM, et al. Influence of irisin on diet-induced metabolic syndrome in experimental rat model. *J Complement Integr Med*, 2021, 18(2): 347-354
- [38] Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem*, 2020, 94: 155-218
- [39] Vliora M, Grillo E, Corsini M, et al. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochim Biophys Acta*, 2022, 1866(4): 130085
- [40] Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5808
- [41] Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D'Agostino J, et al. Skeletal muscle *ex vivo* mitochondrial respiration parallels decline *in vivo* oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: the baltimore longitudinal study of aging. *Aging Cell*, 2018, 17(2): e12725

- [42] Vaughan RA, Gannon NP, Mermier CM, et al. Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(4): 679-689
- [43] Reza MM, Subramaniam N, Sim CM, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1104
- [44] Chang JS, Kong ID. Irisin prevents dexamethasone-induced atrophy in C2C12 myotubes. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2020, 472(4): 495-502
- [45] Ryan AS, Li G. Skeletal muscle myostatin gene expression and sarcopenia in overweight and obese middle-aged and older adults. *JCSM Clin Rep*, 2021, 6(4): 137-142
- [46] Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(12): 948-957
- [47] Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science*, 2002, 296(5572): 1486-1488
- [48] Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 427-511
- [49] Shan T, Liang X, Bi P, et al. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J*, 2013, 27(5): 1981-1989
- [50] Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*, 2014, 38(12): 1538-1544
- [51] Zeng Z, Liang J, Wu L, et al. Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control. *Front Physiol*, 2020, 11: 583478