

肌因子对脂质代谢影响的研究进展

金宁静 闫玉翡 张瑞霞 (通讯作者)

青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：脂质代谢异常可诱发肥胖、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化(AS)等脂代谢紊乱疾病。近年来，随着对肌因子研究的深入，其在脂质代谢调控中的作用愈发受到重视。这些由骨骼肌产生和释放的细胞因子和多肽，通过多种途径调节脂肪酸的合成、利用和运输，以保持能量平衡，并影响脂质代谢。本文就近年来肌因子在脂质调控中的作用及相关研究进展作一综述。

【关键词】：骨骼肌；肌肉因子；脂质代谢；研究进展

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.073

引言

近几十年来，饮食与生活方式的改变导致代谢性疾病发病率上升，其中脂质代谢紊乱（如脂肪堆积、氧化受损）是核心特征^[1]。已有明确的研究表明，骨骼肌表达的一些肌因子尤其是通过WAT的褐变来调节脂质代谢^[2]。越来越多的研究表明^[3]，骨骼肌在运动中产生肌因子，这使得肌肉与其他器官（如大脑、脂肪组织、肝脏等）之间发生串扰，促进脂肪合成并抑制脂肪酸氧化等来改善脂质代谢，综上所述，肌因子通过多种方式调控影响着脂质代谢，因此。本综述旨在全面揭示肌肉因子在脂质代谢中的重要作用及其机制，为深入理解代谢性疾病的发病机制提供更深一步的理解。

1 肌因子

早期，“肌因子”首次被定义为一种细胞因子，是由骨骼肌分泌的蛋白质和肽^[4]，IL-6是第一个被发现的肌因子，随着研究的深入，已经确定了600多种肌肉因子。这些肌因子影响骨骼肌组织本身以及邻近和远处组织和器官的多种代谢和生理途径^[5]。已有明确的证据表明，肌因子对异常脂质代谢的发展有很大贡献。

特别是，肌因子调节脂肪组织的质量和褐变，以及肝脏中的糖异生和脂肪生成^[6]，然而，一些肌因子在新陈代谢作用中起积极作用，而另一些肌因子则具有与代谢功能障碍诱导相关的负代谢作用，BDNF具有负调控作用。动物研究^[7]显示，BDNF缺陷小鼠出现食欲亢进、肥胖、高瘦素血症和高胰岛素血症。而在人类中，肥胖和T2D患者的血浆BDNF水平也较低^[8]。骨骼肌通过分泌肌因子（如鸢尾素、IL-13、IL-15）与其他器官通讯。

研究表明，这些因子通过自分泌、旁分泌和内分泌深度参与葡萄糖和脂质代谢。运动等活动能影响骨骼肌的分泌功能^[9]，例如，通过增加能量消耗（如AT脂肪动员）及SKM分泌的脂肪分解因子（IL-6、鸢尾素）来刺激产热，并可能通过降低LGI改善全身代谢^[10]。这表明运动是连接肌因子与能量代谢的关键媒介。

2 肌因子与脂质代谢

2.1 Irisin

鸢尾素（Irisin）由Fndc5基因编码蛋白裂解产物^[11]。研究表明^[12]，在运动或寒冷刺激下，鸢尾素通过激活p38MAPK、ERK和AMPK信号通路，上调UCP-1、PGC-1 α 和PRDM16的表达，诱导WAT褐变。但AMPK α 1在参与白色脂肪细胞褐变的过程中关于irisin如何诱导WAT褐变的并不清楚，近期研究^[13]进一步揭示，鸢尾素通过激活AMPK α 1通路促进WAT褐变，且敲低AMPK α 1会削弱其作用。此外，鸢尾素在脂质稳态和炎症调节中发挥重要作用。它可减轻肥胖相关的慢性低度炎症，改善内皮细胞功能障碍和血管炎症^[14]，并通过cAMP-PKA通路增强脂肪细胞的基础脂解活性^[15]。在人类中，肥胖个体的鸢尾素水平和FNDC5基因表达通常降低^[16]，但大多数研究发现血清鸢尾素水平与肥胖呈正相关，体重减轻后水平下降，提示鸢尾素可能作为保护性肌因子对抗肥胖^[17]。肠道菌群也被发现可通过调节鸢尾素等肌肉因子影响脂肪代谢^[18]，例如益生菌可通过激活AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路促进WAT褐变，从而改善高脂饮食喂养小鼠的肥胖^[19]。综上所述，鸢尾素作为一种潜在的免疫代谢调节剂，在治疗肥胖及其相关并发症中具有广阔前景，但其具体机制和体内作用仍需更多研究验证。

2.2 IL-6

IL-6是循环中第一个可检测到的细胞因子^[20]，越来越多的证据巩固了IL-6在脂质代谢调节中的核心作用。gp130信号通路对脂质代谢至关重要，其抑制会改变代谢，且人类肥胖者此通路受体表达可能降低^[21]。在小鼠实验中，肥胖小鼠脑脊液中可溶性IL-6R水平更高，阻断中枢神经系统的IL-6反式信号传导会消除IL-6抑制进食的能力^[22]。因此，下丘脑室旁核中gp130表达的增加增强了IL-6的代谢作用。另外，IL-6还能通过IL-6R/gp130信号磷酸化AMPK，促进骨骼肌脂肪酸氧化^[23]。总体而言，确凿的证据表明IL-6在脂肪组织和脂质代谢的调节中起着重要的生理作用。

2.3 BDNF

BDNF 是一种神经营养因子, 通过与受体 TrkB 结合, 调节神经元的存活、分化和功能。BDNF-to-TrkB 信号转导是 MC4R 信号转导的重要下游靶标, 参与能量平衡和食物摄入的调节^[24]。在 ob/ob 小鼠 (瘦素缺乏模型) 中, 外源性瘦素治疗可恢复脂肪组织的交感神经支配, 但此效应被 TrkB 受体拮抗剂显著减弱, 表明瘦素通过 BDNF 信号通路调节交感神经支配以维持能量平衡^[25]。先前已有研究表明^[26]BDNF 缺乏会可能导致食欲调控失衡、能量消耗减少以及脂肪积累增加, 从而促进肥胖的发生。然而, 在最新研究中, 通过培养肌肉特异性 BDNF 敲除 (MBKO) 小鼠模型后使用 HFD 喂养 MBKO 小鼠发现, 与对照组相比, 两者的体重和组成没有显著差异, 相比之下, 雌性 MBKO 小鼠在食用 HFD10 周后比对照组小鼠体重增加更多, 这表明肌肉中 BDNF 的消融放大了饮食诱导的肥胖和骨骼肌中的异位脂质积累的影响^[27]。这与原来的大多数研究结论相悖。BDNF 对肝脏代谢过程调节的影响的研究甚少, 最近一项基础研究^[28]表明 BDNF 敲除大鼠丢失后肝脏内 BDNF/TrkB 含量显著降低。这种降低伴随着脂质水平的降低, 从而导致脂肪肝变性和肥胖, 相关机制未来仍需要大量实验进一步推证。

2.4 FGF-21

FGF21 主要在肝脏、脂肪组织和骨骼肌中表达, 在改善肥胖相关代谢疾病中扮演多重角色。在肝脏中, FGF21 上调 β -氧化并下调脂肪生成维持能量平衡^[29]。在禁食状态下, 肝脏中的 PPAR α 通过调控参与脂质分解代谢的基因表达来发挥作用, 这一过程依赖于脂肪细胞中的 ATGL^[30]。Anne Fougerat^[31]等人证实, 肝脏 PPAR α 调控 Fgf21 的表达, 进而影响棕色脂肪组织 (BAT) 的活性, 促进能量消耗和产热。在骨骼肌中, 经电刺激后通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活细胞外 ATP 分泌和表达 FGF-21^[32]。运动诱导的 FGF21 能增加白色脂肪组织 (WAT) 的脂肪分解和产热, 减少 VLDL 介导的脂肪堆积, 从而降低内

脏脂肪^[33]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中^[34], 长期应用 FGF21 显著降低了肌内甘油三酯水平, 但这种效应在脂联素敲除的小鼠中消失, 提示 FGF21 在骨骼肌中的作用可能需要脂联素的参与。在脂肪组织中, FGF21 依赖于胰岛素信号传导方式促进 WAT 褐变和产热, 并作用于中枢神经系统增加去甲肾上腺素释放和 UCP1 表达, 以促进能量消耗^[35]。最后, FGF-21 在胰腺、肾脏、心脏等其他器官中也有表达并且对其相应器官的脂质代谢起着重要作用, 只是目前研究尚少。

2.5 肌肉生长抑素 (Myostatin)

MSTN 是 TGF β 超家族中调控骨骼肌质量的关键因子。近年来, 大量研究揭示了 MSTN 在代谢调控中的重要作用。在特异性敲除 MSTN 的小鼠模型 (MSTN Δ UCP1) 中发现, 敲除 MSTN 可通过 KLF4/FGF21 轴及激活脂肪细胞中的 SMAD2/3 和 p38 信号通路来促进产热和脂肪分解^[36]。目前, MSTN 对脂质积累的影响存在争议。高脂饮食或肥胖时 MSTN 上调可能促进脂质积累, 但脂肪组织特异性高表达 MSTN 反而降低脂肪量^[37]。证据显示 MSTN 参与多种生物过程, 是调节脂肪沉积的重要候选基因^[38]。例如, 降低 Mstn 表达可通过 SMAD3 结合 Cpt1b 启动子促进脂肪酸 β 氧化^[39], 且 MSTN 敲除猪中 F13A1 基因的上调可能与脂肪组织重塑和免疫相关^[40]。因此, 未来需进一步研究以阐明这些基因通路在特定生物系统和疾病中的确切作用。

3 总结与展望

综上所述, 肌因子通过多种途径和机制在调节脂质代谢方面展现出巨大潜力, 运动作为调节肌因子表达的关键因素, 能够有效改善脂质代谢和整体能量平衡。尽管肌因子研究领域发展迅速, 但其发现与验证过程仍面临诸多挑战。随着研究的深入, 尤其是在基因调控等更深层次领域的探索, 肌因子有望为代谢性疾病的临床干预策略提供更多创新性和精准性的可能性, 但同时也需克服验证机制、开发靶向疗法等挑战。

参考文献:

- [1] Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 30;10:703.
- [2] Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Unamuno X, Portincasa P, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Becerril S. Impact of adipokines and myokines on fat browning. *J Physiol Biochem*. 2020 May;76(2):227-240.
- [3] Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):594-609.
- [4] Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9.
- [5] Larson EA, Dalamaga M, Magkos F. The role of exercise in obesity-related cancers: Current evidence and biological mechanisms. *Semin Cancer Biol*. 2023 Jun;91:16-26.
- [6] Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res*. 2018 Jan;41(1):14-29.
- [7] Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 2000 Mar 15;19(6):1290-300.

- [8] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb; 50(2):431-8.
- [9] Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 30; 10:703.
- [10] Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2016 Nov; 54(2):284-305.
- [11] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11; 481(7382):463-8.
- [12] Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 26; 13:962968.
- [13] Luo X, Li J, Zhang H, Wang Y, Shi H, Ge Y, Yu X, Wang H, Dong Y. Irisin promotes the browning of white adipocytes tissue by AMPK α 1 signaling pathway. *Res Vet Sci*. 2022 Dec 20; 152:270-276.
- [14] Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, Song H, Zhang Y, Wu F, Jiang M, Wang F, Zhang W, Li L, Shao L, Wang X, Li S, Yang L, Wu Q, Zhang M, Tang D. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *PLoS One*. 2016 Jun 29; 11(6):e0158038.
- [15] Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, Li YH, Zhou YB, Han Y, Zhang F, Gao XY, Kang YM, Zhu GQ. FND5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Sep; 1852(9):1867-75.
- [16] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr; 98(4):E769-78.
- [17] Jia J, Yu F, Wei WP, Yang P, Zhang R, Sheng Y, Shi YQ. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2019 Jun 26; 7(12):1444-1455.
- [18] Reynés B, Palou M, Rodríguez AM, Palou A. Regulation of Adaptive Thermogenesis and Browning by Prebiotics and Postbiotics. *Front Physiol*. 2019 Jan 10; 9:1908.
- [19] Zhong Y, Yan J, Lei Y, Zhang R, Abudurexiti A, Qi S, Hou W, Ma X. Lactucin and lactucopicrin ameliorate obesity in high-fat diet fed mice by promoting white adipose tissue browning through the activation of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway. *J Nutr Biochem*. 2025 May; 139:109851.
- [20] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008 Oct; 88(4):1379-406.
- [21] Al-Rashed F, AlSaeed H, Almansour N, Al-Mulla F, Hannun YA, Ahmad R. IL-6R (trans-signaling) is a key regulator of reverse cholesterol transport in lipid-laden macrophages. *Clin Immunol*. 2024 Oct; 267:110351.
- [22] Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CM, Rose-John S, Wunderlich FT, Brüning JC. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep*. 2017 Apr 11; 19(2):267-280.
- [23] Lee WJ, Kim M, Park HS, Kim HS, Jeon MJ, Oh KS, Koh EH, Won JC, Kim MS, Oh GT, Yoon M, Lee KU, Park JY. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Feb 3; 340(1):291-5.
- [24] Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res*. 2011 Aug; 42(6):482-94.
- [25] Wang P, Loh KH, Wu M, Morgan DA, Schneeberger M, Yu X, Chi J, Kosse C, Kim D, Rahmouni K, Cohen P, Friedman J. A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue. *Nature*. 2020 Jul; 583(7818):839-844.

- [26] Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol*. 2009 Dec;94(12):1153-60.
- [27] Ahuja P, Ng CF, Pang BPS, Chan WS, Tse MCL, Bi X, Kwan HR, Brobst D, Herlea-Pana O, Yang X, Du G, Saengnipanthkul S, Noh HL, Jiao B, Kim JK, Lee CW, Ye K, Chan CB. Muscle-generated BDNF (brain derived neurotrophic factor) maintains mitochondrial quality control in female mice. *Autophagy*. 2022 Jun;18(6):1367-1384.
- [28] Grzelak N, Kaczmarek D, Mrówczyński W. Comparison of the effects of BDNF/TRKB signalling on metabolic biomarkers in the liver of sedentary and trained rats with normal and knockout BDNF genotypes. *Front Physiol*. 2023 Dec 13;14:1268648.
- [29] Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Véniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009 Jan;58(1):250-9.
- [30] Régnier M, Polizzi A, Lippi Y, Fouché E, Michel G, Lukowicz C, Smati S, Marrot A, Lasserre F, Naylies C, Batut A, Viars F, Bertrand-Michel J, Postic C, Loiseau N, Wahli W, Guillou H, Montagner A. Insights into the role of hepatocyte PPAR α activity in response to fasting. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Aug 15;471:75-88.
- [31] Fougerat A, Schoiswohl G, Polizzi A, Régnier M, Wagner C, Smati S, Fougeray T, Lippi Y, Lasserre F, Raho I, Melin V, Tramunt B, Métivier R, Sommer C, Benhamed F, Alkhoury C, Greulich F, Jouffe C, Emile A, Schupp M, Gourdy P, Dubot P, Levade T, Meynard D, Ellero-Simatos S, Gamet-Payraastre L, Panasyuk G, Uhlénhaut H, Amri EZ, Cruciani-Guglielmacci C, Postic C, Wahli W, Loiseau N, Montagner A, Langin D, Lass A, Guillou H. ATGL-dependent white adipose tissue lipolysis controls hepatocyte PPAR α activity. *Cell Rep*. 2022 Jun 7;39(10):110910.
- [32] Arias-Calderón M, Casas M, Balanta-Melo J, Morales-Jiménez C, Hernández N, Llanos P, Jaimovich E, Buvinic S. Fibroblast growth factor 21 is expressed and secreted from skeletal muscle following electrical stimulation via extracellular ATP activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 23;14:1059020.
- [33] Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020 Jun 26;12(6):1899.
- [34] Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein SR, Xu A, Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*. 2013 May 7;17(5):779-89.
- [35] Owen BM, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K, Klierer SA, Mangelsdorf DJ. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab*. 2014 Oct 7;20(4):670-7.
- [36] Wang H, Guo S, Gao H, Ding J, Li H, Kong X, Zhang S, He M, Feng Y, Wu W, Xu K, Chen Y, Zhang H, Liu T, Kong X. Myostatin regulates energy homeostasis through autocrine- and paracrine-mediated microenvironment communication. *J Clin Invest*. 2024 Jun 18;134(16):e178303.
- [37] Feldman BJ, Streeper RS, Farese RV Jr, Yamamoto KR. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 17;103(42):15675-80.
- [38] Xin XB, Yang SP, Li X, Liu XF, Zhang LL, Ding XB, Zhang S, Li GP, Guo H. Proteomics insights into the effects of MSTN on muscle glucose and lipid metabolism in genetically edited cattle. *Gen Comp Endocrinol*. 2020 May 15;291:113237.
- [39] Cheng J, Lee J, Liu Y, Wang Y, Duan M, Zeng Z. Effects of myostatin gene knockout on white fat browning and related gene expression in type 2 diabetic mice. *Adv Clin Exp Med*. 2024 Jun;33(6):609-617.
- [40] Khan N, Li Z, Ali A, Quan B, Kang J, Ullah M, Yin XJ, Shafiq M. Comprehensive transcriptomic analysis of myostatin-knockout pigs: insights into muscle growth and lipid metabolism. *Transgenic Res*. 2025 Feb 20;34(1):12.