

# 肌源性因子鸢尾素在成骨作用中的研究进展

翟乃发<sup>1</sup>, 张英迈<sup>2</sup>, 冯立<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院创伤外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月8日

## 摘要

骨质疏松症是我国老年人的常见疾病, 尤其是绝经后的老年女性群体。近年来研究发现肌源性因子鸢尾素在调控骨组织代谢中具有重要作用, 肌肉不仅是运动系统的组成部分, 而且肌肉的内分泌作用与骨骼息息相关, 肌肉可合成和分泌多种肌源性因子, 对骨骼的生长、发育、修复产生重要影响。肌源性因子鸢尾素可调节骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞和骨细胞的功能, 促进骨骼合成代谢、抑制骨骼分解代谢, 对骨再生具有双重调控作用。本文对肌源性因子鸢尾素在成骨方面的作用机制进行综述, 为监测和治疗骨质疏松症提供新的作用靶点。

## 关键词

肌源性因子, 鸢尾素, 骨质疏松症, 骨生成

# Research Progress on the Role of the Myokine Irisin in Osteogenesis

Naifa Zhai<sup>1</sup>, Yingmai Zhang<sup>2</sup>, Li Feng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine (Affiliated Hospitals), Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Trauma Surgery, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: March 3, 2026; accepted: March 26, 2026; published: April 8, 2026

## Abstract

Osteoporosis is a common systemic metabolic bone disease among the elderly population in China, particularly in postmenopausal women. Recent evidence indicates that the myokine irisin plays a pivotal role in regulating bone tissue metabolism. Skeletal muscle is not only a structural component

\*通讯作者。

文章引用: 翟乃发, 张英迈, 冯立. 肌源性因子鸢尾素在成骨作用中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1608-1614. DOI: 10.12677/acm.2026.1641397

of the locomotor system but also an endocrine organ closely associated with bone. It synthesizes and secretes various myokines that exert significant influences on bone growth, development, and repair. Irisin regulates the functions of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), osteoblasts, osteoclasts, chondrocytes, and osteocytes, thereby promoting bone anabolic metabolism and inhibiting bone catabolic metabolism. Thus, it exerts dual regulatory effects on bone regeneration. This review summarizes the mechanisms underlying the osteogenic effects of irisin and provides novel targets for monitoring and treating osteoporosis.

## Keywords

Myokine, Irisin, Osteoporosis, Osteogenesis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨质疏松是常见的全身代谢性骨骼疾病，绝经后的老年女性尤为多见。流行病学证据显示，骨质疏松症在中国绝经后妇女中患病率很高，如何有效的预防和管理，以提高生活质量，降低骨折风险，减少社会经济负担仍然是临床医师面临的重大挑战[1] [2]。大量研究表明，骨骼肌的状态与骨组织密度息息相关[3] [4]。相关基础研究显示，骨骼肌和骨骼通过串扰机制相互影响，以及体内其他组织器官，这些机制在骨组织发育和修复过程中发挥着重要作用[5] [6]。骨骼肌能够以自分泌、旁分泌及内分泌的方式影响骨骼及其他器官，其分泌的“肌源性因子”在调控骨稳态、骨折愈合与重塑中发挥重要作用[7] [8]。肌源性因子可能通过调控骨组织细胞来影响骨代谢，本文就肌源性因子鸢尾素对骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞及骨细胞的效应及作用机制进行综述，为临床治疗骨质疏松症提供新思路。

## 2. 肌源性因子

肌源性因子(Myogenic Factor)是指由肌细胞合成和分泌的一类细胞因子和蛋白质，肌源性因子不仅调控肌肉组织的生长发育，而且对骨骼的生长、发育和修复都具有重要作用[9]。然而，不是所有肌源性因子都具有肌肉组织特异性，也不是所有肌源性因子都与骨组织存在关联[10] [11]。既往研究表明，肌肉能分泌多种肌源性因子，主要包括肌肉生长抑制素、鸢尾素、卵泡抑素、IGF-1、FGF-2、睫状神经营养因子、白血病抑制因子、IL-6、IL-7、IL-15、TNF- $\alpha$ 、骨甘氨酸、单核细胞趋化蛋白 1、 $\beta$ -氨基异丁酸、富含半胱氨酸的酸性蛋白等肌源性因子参与骨组织代谢及骨重塑[8] [12]。这些因子通过旁分泌或血液循环的方式到达各种器官，并发挥特定的功能。

## 3. 肌源性因子

鸢尾素(Irisin)是骨骼肌合成分泌的一种约含 110 个氨基酸的多肽片段，在 2012 年被 Pontus Boström 等[13]发现并命名，研究表明运动可以增加过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ )，上调膜蛋白 FNDC5 的表达，促进其裂解产物鸢尾素的释放，最终促进白色脂肪组织褐变，调节能量代谢，增强生热，改善脂肪沉积和葡萄糖稳态[14]。鸢尾素以前被描述为骨骼肌对运动的反应而分泌的循环肌因子。后来大量研究表明，骨骼被确定为鸢尾素的主要靶标，参与成骨细胞增殖和分化，在调控血管生成及骨代谢中具有重要作用。

### 3.1. 鸢尾素缺乏相关疾病

鸢尾素是身体活动期间骨骼肌分泌的肌因子, 研究表明鸢尾素缺乏会导致骨骼和肌肉的疾病[15]。Hye-Sun Park 等[16]发现鸢尾素与绝经后妇女的肌肉减少症和肝脏脂肪浸润密切相关。在患有肌肉减少症的参与者中, 循环鸢尾素显著较低, 并且在调整逻辑回归模型中的混杂因素后, 鸢尾素水平与肌肉减少症患病率之间的关系仍然显著。同时, 循环中鸢尾素的水平与骨矿物质状态和骨质疏松性骨折有关, Graziana Colaianni 等[17]对 34 名健康儿童的血清中的鸢尾素和骨代谢标志物进行了定量, 并通过定量超声评估了骨矿物质状态, 发现在健康儿童群体中, 鸢尾素血清水平与骨矿物质状态呈正相关。基础研究发现, 鸢尾素治疗可增加年轻健康小鼠的皮质骨矿物质密度(BMD) [18], 并恢复废用性骨质疏松症和肌肉萎缩小鼠模型中的骨量和肌肉质量损失[19]。在人类中, 鸢尾素与年轻运动员的全身 BMD 和骨强度呈正相关。而且, 足球运动员中发现鸢尾素水平与全身 BMD 以及不同骨部位的 BMD 呈正相关[20]。

### 3.2. 鸢尾素对 BMSCs 的影响

BMSCs 具有快速增殖和多向分化潜能, 在骨折修复早期大量 BMSCs 增殖分化, 为骨损伤提供源源不断的成骨细胞, 促成骨分化维持骨代谢平衡[21]。Graziana Colaianni 等[22]研究发现运动增加肌细胞分泌鸢尾素, 鸢尾素促进碱性磷酸酶(ALP)和胶原 I 的表达, 从而诱导 BMSCs 向成骨细胞分化。Chen 等[23]也发现鸢尾素可能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活 BMSCs 自噬, 进而促进细胞成骨分化, 自噬抑制剂巴菲洛霉素 A1 显著减少了 BMSCs 产生钙化结节。Francesca Posa 等[24]发现鸢尾素处理后的牙芽干细胞(从牙齿组织中分离出来的间充质干细胞)骨钙素(OCN)表达增强, 并显示出更大的矿物质沉积。鸢尾素可以改善间充质干细胞再生过程中的骨组织代谢。Yuan Xue 等[25]研究发现缺失鸢尾素可以加速骨质疏松的进展, 并证明在体外成骨诱导过程中, 鸢尾素通过与膜受体整合素  $\alpha$ V 结合来调控 ERK/STAT3 信号通路, 进而影响骨代谢 BMP/SMAD 通路, 从而促进 MSCs 的成骨分化。综上所述, 鸢尾素通过增强 ERK 磷酸化、成骨相关基因(ATF4, Runx2, Osterix,  $\beta$ -catenin, ALP)以及 BMSCs 中的 I 型胶原等表达, 促进 BMSCs 向成骨细胞分化。

### 3.3. 鸢尾素对成骨细胞的影响

成骨细胞在调控骨形成过程中发挥关键细胞, 鸢尾素能够通过调控成骨细胞影响骨组织活动。最早发现鸢尾素通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨细胞前体细胞向成骨细胞分化[26]。Qiao 等[27]发现鸢尾素直接靶向作用于成骨细胞, 激活 P38/ERK MAP 激酶信号级联来促进成骨细胞的增殖和分化, 并增加成骨细胞转录调节因子的表达, 如 Runt-2, Osterix/sp7 和成骨细胞分化标志物, 包括 ALP、I 型胶原  $\alpha$ -1、OCN 和骨桥蛋白, 鸢尾素还增加培养成骨细胞中的 ALP 活性和钙沉积。同时, Graziana Colaianni 等[28]最新研究发现鸢尾素不仅与 BMD 呈正相关, 并下调成骨细胞中的衰老标志物 p21, 鸢尾素可能有效延缓成骨细胞衰老过程, 表明这种肌因子具有潜在的抗衰老作用。大量的基础研究都表明鸢尾素与骨密度成正相关, 并且可以直接作用于成骨细胞发挥调控骨代谢的作用。上述研究表明, 锻炼促进骨骼肌释放鸢尾素, 不仅增强成骨细胞分化的能力, 而且鸢尾素可以直接向成骨细胞发出信号, 并通过  $\beta$ -连环蛋白信号传导增加成骨细胞生成和矿化。成骨细胞分化是通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和细胞外信号调节激酶(ERK)介导的, 鸢尾素直接作用于成骨细胞, 促进成骨细胞的增殖和体外分化。

值得注意的是, 现有证据提示鸢尾素诱导的 Wnt/ $\beta$ -catenin、P38/ERK 及 BMP/SMAD 信号并非彼此孤立, 而更可能构成一个具有时序性和层级性的成骨调控网络[25] [29] [30]。结合现有研究可推测, 鸢尾素首先通过整合素  $\alpha$ V 家族受体介导膜近端信号转导, 进而快速激活 FAK 及 P38/ERK 等 MAPK 级联反应, 促进 Runx2、Osterix 和 ALP 等成骨相关基因表达; 同时, ERK/STAT3 信号可能进一步放大 BMP/SMAD

转录程序, 而 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路则更多参与维持 BMSCs 成骨分化方向、自噬激活及后续矿化过程。也就是说, P38/ERK 可能更多参与早期信号转导和成骨启动, BMP/SMAD 偏向于持续增强成骨表型, Wnt/ $\beta$ -catenin 则在干细胞成骨分化及骨基质形成中发挥枢纽作用。不同生理病理背景下, 上述通路的主导性可能并不相同: 在 BMSCs 募集和分化活跃的骨折修复早期, Wnt/ $\beta$ -catenin 与自噬的联系可能更为关键; 在成熟成骨细胞增殖、分化及基质沉积阶段, P38/ERK 信号可能占优势; 而在雌激素缺乏、衰老、骨质疏松或炎症微环境中, 受体表达、鸢尾素作用方式及局部细胞环境的变化又可能使 BMP/SMAD 或骨细胞相关信号成为更关键的限制因素。

### 3.4. 鸢尾素对破骨细胞的影响

破骨细胞的骨吸收功能是骨重塑过程的重要组成部分, 破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成保持动态平衡, 共同维持骨组织健康。过度的骨吸收会导致骨质流失。鸢尾素在调节骨稳态过程中对成骨和破骨细胞形成具有双向调节作用[31]。最初认为, 鸢尾素可以减少破骨细胞的数量, 提高皮质骨的质量和强度。Graziana Colaianni 等[18]研究发现, 重组鸢尾素蛋白处理组可以显著降低破骨细胞数量, 抑制破骨细胞骨吸收也可能有助于骨强度的增加。后来 Yaxian Ma 等[32]发现鸢尾素促进破骨细胞前体细胞增殖但抑制其分化, 对于骨吸收起抑制作用。然而, 最近 Eben G Estell 等[33]研究表明鸢尾素在调节骨重塑中可以直接作用于破骨细胞以促进其分化和吸收。出现这种相反的结论, 可能与使用的鸢尾素的浓度相关, 如果鸢尾素像甲状旁腺激素一样, 作为一种反调节激素同时针对破骨细胞和骨细胞, 在运动的早期阶段维持血清钙, 其具体的调节机制需要进一步研究验证。

### 3.5. 鸢尾素对骨细胞的影响

另一项研究表明, 鸢尾素是卵巢切除术诱导的骨质疏松症和内源性鸢尾素诱导的骨吸收所必需的, 部分原因是其在骨细胞中的应用。Hyeonwoo Kim 等[34]发现鸢尾素通过整合素  $\alpha$ V 家族直接靶向骨细胞, 主要是上调骨细胞样细胞(MLOY4)中硬化素的表达, 并以剂量依赖方式增加小鼠血清硬化素水平。并且将鸢尾素受体确定为整合素复合物的一个子集。 $\alpha$ V/ $\beta$ 5 整合素复合物受体对鸢尾素的亲和力最高。他们发现, 与其受体结合会导致酪氨酸 397 位点的黏着斑激酶(FAK)磷酸化, 而酪氨酸 308 位点又会磷酸化 AKT, 并在鸢尾素处理 5 分钟后磷酸化环 AMP 反应元件结合蛋白(CREB)。

### 3.6. 鸢尾素通过改善血管生成来促进骨折愈合

血管生成对骨折愈合至关重要。以往研究表明鸢尾素与骨骼形成密切相关, 最近研究发现鸢尾素促进骨折部位血管再生。Tianyou Kan 等[35]发现鸢尾素处理组小鼠愈伤组织的血管表面和血管体积分数有所增加, 愈伤组织中 BMP2、CD31 和 VEGF 表达增强。体外实验鸢尾素还促进了 HUVEC 迁移和管的形成, 鸢尾素增加 HUVECs 中 ANGPT1、ANGPT2、VEGFb、CD31、FGF2 和 PDGFRB 等血管生成基因的表达。并且, 进一步验证了鸢尾素促进小鼠骨间充质干细胞 ALP 表达和矿化, 增加成骨基因的表达, 包括 OSX、Runx2、OPG、ALP、OCN 和 BMP2。

## 4. 总结与展望

综合现有研究, 鸢尾素并非仅作为单一“促成骨因子”发挥作用, 而是作为肌-骨对话中的关键信号节点, 通过整合素  $\alpha$ V 受体及其下游 MAPK、Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP/SMAD 等网络, 协同调控 BMSCs 成骨承诺、成骨细胞成熟、骨细胞存活以及血管生成-成骨耦联过程, 并在特定条件下参与骨吸收重塑。其生物学效应具有明显的细胞类型特异性、剂量依赖性与时相依赖性[36], 这也是现有研究出现部分结果不一致的重要原因。

从临床应用前景来看, 鸢尾素兼具生物标志物和治疗靶点双重潜力。鸢尾素在体内的循环水平与BMD、骨折风险及骨代谢状态存在相关性, 但目前还不能简单将其视为稳定、通用的临床指标。不同检测平台、样本类型、昼夜节律、运动状态、年龄、性别及合并代谢性疾病均可能影响检测结果。未来应建立统一的检测标准, 明确外周循环水平与局部骨组织活性的对应关系, 并通过相关研究验证其在骨质疏松风险分层、疗效监测和骨折愈合评估中的真实价值。

目前, 怎样根据鸢尾素与受体的结合部位, 设计出更稳定、半衰期更长、对骨组织作用更强的鸢尾素类似物或小分子激动剂, 是推动基础研究进入临床应用的重要问题。可以结合结构生物学、肽工程、纳米递送和骨靶向修饰等方法, 开发能够更多集中在骨组织局部环境、同时减少全身非特异性作用的新型候选药物。同时, 还应重点比较持续给药和脉冲式给药在成骨、破骨以及全身钙稳态方面的不同影响, 以找到更安全、更有效的治疗时间和剂量范围。

鸢尾素与其他内分泌和旁分泌因子之间的相互作用, 可能会决定它最终对骨的影响。雌激素、瘦素、甲状旁腺激素、胰岛素样生长因子-1以及骨源性因子等, 都可能通过共同的受体下游信号、调节受体表达或改变骨髓微环境, 与鸢尾素产生协同作用或拮抗作用。今后, 可以在绝经后骨质疏松、糖脂代谢异常相关骨病等具体疾病模型中, 系统分析鸢尾素与多种激素网络之间的相互作用机制。同时, 还可以结合单细胞测序、空间转录组以及类器官或骨缺损模型, 建立一个解释力更强的“肌-骨-脂肪-血管”整体调控图谱。对于骨再生领域, 鸢尾素有希望成为骨代谢干预的新靶点, 但要真正实现临床应用, 仍需要进一步加强机制整合、分层研究和标准化评价体系的建立与完善。

## 参考文献

- [1] Wang, L., Yu, W., Yin, X., *et al.* (2021) Prevalence of Osteoporosis and Fracture in China: The China Osteoporosis Prevalence Study. *JAMA Networks Open*, **4**, e2121106.
- [2] US Preventive Services Task Force, Nicholson, W.K., Silverstein, M., *et al.* (2025) Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Journal of the American Medical Association*, **333**, 498-508.
- [3] Hurtgen, B.J., Ward, C.L., Garg, K., *et al.* (2016) Severe Muscle Trauma Triggers Heightened and Prolonged Local Musculoskeletal Inflammation and Impairs Adjacent Tibia Fracture Healing. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, **16**, 122-134.
- [4] Jin, Z., Da, W., Zhao, Y., Wang, T., Xu, H., Shu, B., *et al.* (2022) Role of Skeletal Muscle Satellite Cells in the Repair of Osteoporotic Fractures Mediated by  $\beta$ -Catenin. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 1403-1417. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12938>
- [5] Lara-Castillo, N. and Johnson, M.L. (2020) Bone-Muscle Mutual Interactions. *Current Osteoporosis Reports*, **18**, 408-421. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00602-6>
- [6] Karsenty, G. and Mera, P. (2018) Molecular Bases of the Crosstalk between Bone and Muscle. *Bone*, **115**, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.04.006>
- [7] Brotto, M. and Johnson, M.L. (2014) Endocrine Crosstalk between Muscle and Bone. *Current Osteoporosis Reports*, **12**, 135-141. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0209-0>
- [8] Kirk, B., Feehan, J., Lombardi, G. and Duque, G. (2020) Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: The Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Current Osteoporosis Reports*, **18**, 388-400. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00599-y>
- [9] Severinsen, M.C.K. and Pedersen, B.K. (2020) Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, **41**, 594-609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- [10] Shirakawa, T., Toyono, T., Inoue, A., Matsubara, T., Kawamoto, T. and Kokabu, S. (2022) Factors Regulating or Regulated by Myogenic Regulatory Factors in Skeletal Muscle Stem Cells. *Cells*, **11**, Article 1493. <https://doi.org/10.3390/cells11091493>
- [11] Li, G., Qi, M. and Liang, S. (2025) The Role of Bone-Derived Factors in Bone and Muscle Communication. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1702104. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1702104>
- [12] Waldemer-Streyer, R.J., Kim, D. and Chen, J. (2022) Muscle Cell-Derived Cytokines in Skeletal Muscle Regeneration.

- The FEBS Journal*, **289**, 6463-6483. <https://doi.org/10.1111/febs.16372>
- [13] Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., *et al.* (2012) A PGC1- $\alpha$ -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-Like Development of White Fat and Thermogenesis. *Nature*, **481**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- [14] Zhu, Y., Liu, W. and Qi, Z. (2024) Adipose Tissue Browning and Thermogenesis under Physiologically Energetic Challenges: A Remodelled Thermogenic System. *The Journal of Physiology*, **602**, 23-48. <https://doi.org/10.1113/jp285269>
- [15] Wang, Y.T., Zheng, S.Y., Jiang, S.D., *et al.* (2024) Irisin in Degenerative Musculoskeletal Diseases: Functions in System and Potential in Therapy. *Pharmacological Research*, **210**, Article 107480. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107480>
- [16] Park, H.S., Kim, H.C., Zhang, D., Yeom, H. and Lim, S.K. (2019) The Novel Myokine Irisin: Clinical Implications and Potential Role as a Biomarker for Sarcopenia in Postmenopausal Women. *Endocrine*, **64**, 341-348. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1814-y>
- [17] Colaianni, G., Faienza, M.F., Sanesi, L., Brunetti, G., Pignataro, P., Lippo, L., *et al.* (2019) Irisin Serum Levels Are Positively Correlated with Bone Mineral Status in a Population of Healthy Children. *Pediatric Research*, **85**, 484-488. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0278-y>
- [18] Colaianni, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., *et al.* (2015) The Myokine Irisin Increases Cortical Bone Mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 12157-12162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
- [19] Colaianni, G., Mongelli, T., Cuscito, C., Pignataro, P., Lippo, L., Spiro, G., *et al.* (2017) Irisin Prevents and Restores Bone Loss and Muscle Atrophy in Hind-Limb Suspended Mice. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2811. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02557-8>
- [20] Colaianni, G., Notarnicola, A., Sanesi, L., *et al.* (2017) Irisin Levels Correlate with Bone Mineral Density in Soccer Players. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **31**, 21-28.
- [21] Zhang, Y., Fan, M. and Zhang, Y. (2024) Revolutionizing Bone Defect Healing: The Power of Mesenchymal Stem Cells as Seeds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **12**, Article 1421674. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1421674>
- [22] Colaianni, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Oranger, A., Mori, G., Brunetti, G., *et al.* (2014) Irisin Enhances Osteoblast Differentiation *In Vitro*. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/902186>
- [23] Chen, X., Sun, K., Zhao, S., Geng, T., Fan, X., Sun, S., *et al.* (2020) Irisin Promotes Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Activating Autophagy via the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signal Pathway. *Cytokine*, **136**, Article 155292. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155292>
- [24] Posa, F., Colaianni, G., Di Cosola, M., Dicarolo, M., Gaccione, F., Colucci, S., *et al.* (2021) The Myokine Irisin Promotes Osteogenic Differentiation of Dental Bud-Derived MSCs. *Biology*, **10**, Article 295. <https://doi.org/10.3390/biology10040295>
- [25] Xue, Y., Hu, S., Chen, C., He, J., Sun, J., Jin, Y., *et al.* (2022) Myokine Irisin Promotes Osteogenesis by Activating BMP/SMAD Signaling via  $\alpha$ V Integrin and Regulates Bone Mass in Mice. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 572-584. <https://doi.org/10.7150/ijbs.63505>
- [26] Zhang, M., Xiong, W., Qiao, R., Li, M., Zhang, C., Yang, C., *et al.* (2025) Irisin in the Modulation of Bone and Cartilage Homeostasis: A Review on Osteoarthritis Relief Potential. *Frontiers in Physiology*, **16**, Article 1570157. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1570157>
- [27] Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., Yin, W., *et al.* (2016) Irisin Promotes Osteoblast Proliferation and Differentiation via Activating the MAP Kinase Signaling Pathways. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 18732. <https://doi.org/10.1038/srep18732>
- [28] Colaianni, G., Errede, M., Sanesi, L., Notarnicola, A., Celi, M., Zerlotin, R., *et al.* (2021) Irisin Correlates Positively with BMD in a Cohort of Older Adult Patients and Downregulates the Senescent Marker P21 in Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 305-314. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4192>
- [29] Xing, S., Ma, Y., Song, B., Bai, M., Wang, K., Song, W., *et al.* (2025) Irisin Reshapes Bone Metabolic Homeostasis to Delay Age-Related Osteoporosis by Regulating the Multipotent Differentiation of BMSCs via Wnt Pathway. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article 1524978. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1524978>
- [30] Hu, X., Wang, Z., Wang, W., Cui, P., Kong, C., Chen, X., *et al.* (2024) Irisin as an Agent for Protecting against Osteoporosis: A Review of the Current Mechanisms and Pathways. *Journal of Advanced Research*, **62**, 175-186. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.09.001>
- [31] Zhang, Y., He, X., Wang, K., Xue, Y., Hu, S., Jin, Y., *et al.* (2025) Irisin Alleviates Obesity-Induced Bone Loss by Inhibiting Interleukin 6 Expression via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Axis in Adipocytes. *Journal of Advanced Research*, **69**, 343-359. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.04.013>

- [32] Ma, Y., Qiao, X., Zeng, R., Cheng, R., Zhang, J., Luo, Y., *et al.* (2018) Irisin Promotes Proliferation but Inhibits Differentiation in Osteoclast Precursor Cells. *The FASEB Journal*, **32**, 5813-5823. <https://doi.org/10.1096/fj.201700983rr>
- [33] Estell, E.G., Le, P.T., Vegting, Y., Kim, H., Wrann, C., Boussein, M.L., *et al.* (2024) Correction: Irisin Directly Stimulates Osteoclastogenesis and Bone Resorption *in Vitro* and *in Vivo*. *eLife*, **13**, e104311. <https://doi.org/10.7554/elife.104341>
- [34] Kim, H., Wrann, C.D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., *et al.* (2019) Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via  $\alpha$ V Integrin Receptors. *Cell*, **178**, 507-508. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.028>
- [35] Kan, T., He, Z., Du, J., Xu, M., Cui, J., Han, X., *et al.* (2022) Irisin Promotes Fracture Healing by Improving Osteogenesis and Angiogenesis. *Journal of Orthopaedic Translation*, **37**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.07.006>
- [36] Yang, J., Yu, K., Liu, D., Yang, J., Tan, L. and Zhang, D. (2021) Irisin Enhances Osteogenic Differentiation of Mouse MC3T3-E1 Cells via Upregulating Osteogenic Genes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 580. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10012>