

肌肉因子与慢性肾脏病的研究进展

朱 莹, 张欣洲*

深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)肾内科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年10月28日; 录用日期: 2025年11月21日; 发布日期: 2025年11月28日

摘 要

慢性肾脏病(CKD)已成为全球范围内的重大公共卫生问题, 其患病率持续上升。CKD患者往往伴有多种并发症, 这极大地影响了他们的生活质量, 并增加了死亡风险。近期的科学研究强调了肌肉因子在调节各种生理过程中的关键作用。值得注意的是, 一些关键肌细胞因子与肾功能恶化存在潜在关联, 这提示需要对其病理生理作用进行更深入的研究。本篇文章以慢性肾脏病为本体对象, 旨在探究三种关键的肌肉因子——MSTN、irisin和adropin与慢性肾脏病发病机制之间的相互作用, 以及它们与慢性肾脏病进展之间的关联, 并探讨了由肌肉因子介导的肌肉-肾脏相互作用的研究进展。

关键词

慢性肾脏病, 肌肉因子, 骨骼肌, 代谢

Research Progress on Myokines and Chronic Kidney Disease

Ying Zhu, Xinzhou Zhang*

Department of Nephrology, Shenzhen People's Hospital (2nd Clinical Medical College of Jinan University),
Shenzhen Guangdong

Received: October 28, 2025; accepted: November 21, 2025; published: November 28, 2025

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) has become a major public health issue worldwide, with its prevalence continuing to rise. CKD patients often suffer from multiple complications, which significantly affect their quality of life and increase the risk of death. Recent scientific research has emphasized the crucial role of myokines in regulating various physiological processes. It is notable that some key myokines are potentially associated with deterioration of renal function, suggesting the need

*通讯作者。

文章引用: 朱莹, 张欣洲. 肌肉因子与慢性肾脏病的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 175-183.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.46492

for more in-depth studies on their pathophysiological effects. This article focuses on chronic kidney disease as the main subject, aiming to explore the interactions between three key myokines—MSTN, irisin, and adropin—and the pathogenesis of chronic kidney disease, as well as their associations with the progression of chronic kidney disease, and discusses the research progress of muscle-kidney interactions mediated by myokines.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Myokines, Skeletal Muscle, Metabolism

Copyright © 2025 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

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease)涵盖了多种影响肾脏结构和生理功能的病理状况[1],其特征表现为血液/尿液成分的异常、影像学诊断的异常,或者持续三个月或更长时间的肾小球滤过率(GFR)持续无原因下降。临床评估通过 GFR 测量、蛋白尿评估和病因病理学鉴定来对疾病严重程度进行分层。疾病进展通过评估 GFR 值和肾功能损害的严重程度来进行分类,通常分为五个不同的阶段:初始阶段显示肾脏病变,但 GFR 保持正常或有所增强(阶段一),随后是轻度 GFR 减少(阶段二),接着是中度功能衰退(阶段三)。在第四阶段,肾小球滤过率显著下降的现象变得明显。第五阶段则意味着肾衰竭,此时肾小球滤过率低于 15 毫升/分钟/每平方米 1.73 m^2 。第五阶段也被称为终末期肾病,它是慢性肾功能衰退的最终阶段,其特征是肾功能逐渐恶化,直至滤过能力降至低于 $15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

伴随着慢性肾脏病(CKD)患者的肾功能逐渐恶化,不同程度的生理功能障碍也随之出现[2],表现为代谢性酸中毒和钙磷平衡失调等并发症。这种酸碱平衡的紊乱破坏了机体的稳态平衡,而矿物质代谢异常可能会引发肾性骨病。这些病理变化不仅加速了慢性肾脏病的进展,还促成了肌肉萎缩、骨骼肌代谢改变、持续的炎症状态、心血管疾病、脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗等病症的发展,从而显著增加了不良临床结局的风险。全球流行病学调查表明,2017 年慢性肾脏病在全球范围内导致了 120 万人死亡,死亡率从 1999 年到 2017 年上升了 41.5%。目前的估计显示,全球约有 9.1% 的人口患有慢性肾脏病,这可以从横断面研究中得到证实,该研究表明其患病率在不断扩大。慢性肾脏病如今已成为中国的一大公共卫生挑战。根据近期调查,中国约有 8.2% 的成年人患有慢性肾脏病(CKD) [3]。目前的数据表明,全国慢性肾脏病的患病率为 10.8%,这意味着全国约有 1.12 亿至 1.25 亿人受到该病的影响[4]。在国际上,由于其沉重的疾病负担、较高的死亡率以及巨大的医疗支出,慢性肾脏病已成为一个重要的全球健康问题[2]。肾衰竭和早期慢性肾脏病发病率的不断上升,加上昂贵的治疗费用和不利的治疗效果,构成了一个全球性的紧迫健康挑战[1]。值得注意的是,慢性肾脏病目前是全球死亡率增长速度第三快的危险因素,预计到 2040 年,它将位居第五大死因[5]。

肌肉因子是肌肉组织产生的一类具有生物活性的物质。2003 年, Pedersen BK 提出了“肌肉因子”这一术语,用于描述在运动生理学研究从骨骼肌释放出来的蛋白质和肽类物质,这些物质在运动过程中将对身体机能产生全身性影响[6]。在进行体育活动时,或在对外界刺激作出反应时,肌肉收缩会导致细胞基因表达模式发生改变,从而触发这些生物活性化合物的产生和释放。其运作机制相当复杂:某些因子通过旁分泌信号在局部发挥作用,以调节肌肉发育、组织修复和代谢过程;与此同时,其他因子通过

内分泌途径进入体循环,影响远处的器官和组织,从而调节全身生理活动,如能量平衡、炎症调节和激素平衡。最近的科学研究已经对多种肌细胞因子进行了详细描述,并证明了它们在全身范围内的广泛影响[7]。这些由肌肉产生的信号分子进入血液循环,促进了骨骼肌与包括神经、脂肪、骨骼、肝脏、胃肠道、胰腺、血管和皮肤组织在内的各种系统的相互交流。除了自分泌功能之外,它们还协调代谢平衡、炎症反应、血管生成和肌肉生成。值得注意的是,特定的肌细胞因子能够调节脂肪组织的组成和肝脏的脂质代谢过程[8]。此外,新的证据表明,某些肌细胞因子有助于神经代谢调节,从而支持认知功能和大脑健康[9]。

肌肉来源的小分子化合物在治疗慢性肾病代谢并发症方面的潜力不可忽视。肌肉与骨骼系统在组织成熟和生理维持过程中存在复杂的功能相互依存关系,肌肉通过肌细胞因子分泌途径影响骨代谢。在慢性肾病患者群体中,肌肉的逐渐退化或萎缩常常引发骨质疏松的变化。越来越多的证据表明,在慢性肾病的初期阶段,肌肉萎缩现象较为常见,且与这些患者中观察到的蛋白质分解率升高相关。蛋白质分解增强会破坏肌纤维的稳态,同时促进收缩组织的消耗。随着慢性肾病的进一步发展,包括代谢性酸中毒、尿毒症毒素积累和胰岛素抵抗在内的多种病理机制会进一步加剧,同时慢性炎症、异常的 RNA 调节和运动能力下降等因素也会共同加速肌细胞的退化。

过去十年的新兴研究揭示了肌细胞因子与慢性肾病进展之间的关键联系。在慢性肾病发展过程中出现的诸如酸碱失衡和离子失衡等病理状况会破坏控制肌肉衍生信号分子的调节机制。这种代谢失调可能会抑制合成过程,同时加速蛋白质分解过程,从而改变这些肌细胞因子的浓度和生物活性。此外,这些肌肉分泌的因子与慢性肾病相关的并发症存在复杂的关联,在这种情况下,它们的表达失调可能会加剧全身疾病的进展。新型肌肉因子的发现及其独特的生物学功能,有望为管理与生活方式相关的疾病提供创新的治疗策略。本综述系统地研究了三种最近发现的肌肉因子,并系统地阐述了它们对慢性肾脏病相关病理变化和代谢过程的功能贡献,旨在加深对慢性肾脏病发病机制中肌肉衍生信号分子的理解。研究重点在于描绘肌细胞因子在慢性肾脏病进展中的阶段特异性作用,特别是它们对肾功能参数的影响以及与慢性肾脏病相关并发症的关联。同时,该研究还探讨了慢性肾脏病进展对肌细胞因子调节的反馈效应,同时试图阐明这种相互关系的分子途径。鉴于肌细胞因子在不同器官间代谢相互作用中的调节作用,与运动相关的肌肉来源生物标志物或许能够作为监测全身代谢增强的动态预后指标,从而有可能为慢性肾脏病的治疗干预建立新的理论框架。

2. Myostatin (MSTN)

2.1. 生物学作用

肌肉生长抑制蛋白(Myostatin)是一种属于 TGF- β 超家族的分泌蛋白,主要存在于骨骼肌组织中,起着关键的生长调节作用[10]。该分子通过多种机制抑制成肌细胞的发育,从而在肌肉萎缩过程中发挥关键的调节作用。研究表明,MSTN 与 TGF- β /Smad3 信号通路相互作用,下调包括 MyoD、Mfy5 和 MyoG 在内的肌源性调节因子,从而阻碍肌肉前体细胞的分化能力[11]。该蛋白质的调节作用还延伸到代谢途径中,它通过阻断 AKT 激活和增强 FoxO1 核转运来对抗 IGF-1 介导的信号传导。这些分子间的相互作用刺激了肌肉降解标志物(如 MAFbx 和特定的泛素连接酶)的转录上调,同时通过 MRF 家族成员的分解代谢加速蛋白质降解,最终导致骨骼肌质量的减少[12]。

2.2. 在 CKD 中的作用机制

在类风湿性关节炎的 TNF- α 转基因小鼠模型中,研究表明 Myostatin 对破骨细胞的分化具有抑制作用,而抑制肌抑制素信号通路则与骨矿物质密度的增加有关。这一观察结果凸显了肌肉生长抑制蛋白作

为调节破骨细胞活性的治疗靶点的潜力[13]。来自慢性肾脏病啮齿动物模型的实验证据表明, 骨骼肌萎缩与肌肉组织中肌抑制素的过度产生相一致。机制研究显示, MSTN 过表达通过 Akt/FoxO3a 信号转导激活了泛素-蛋白酶体系统(UPS)和自噬-溶酶体系统(ALS), 最终加速了肌细胞的蛋白水解分解。这些发现共同表明肌抑制素协调了双重蛋白水解途径, 以促进肌肉分解[14]。一项涉及 781 名日本受试者的流行病学调查[15]使用酶联免疫吸附测定法分析了在 EGFR 分层队列($n = 124$)中血清肌抑制素水平。该数据表明, 在早期慢性肾病患者中, 循环中的 MSTN 浓度有所升高, 这暗示了肌生成素的动态变化与肾功能下降之间可能存在关联。

肌肉减少症的发展与肾病患者中的肌生成素动态变化有关。一项横断面分析[16]对 69 名腹膜透析门诊患者的血清肌生成素水平进行了检测, 结果显示肌生成素浓度与肾功能参数之间存在显著关联。统计模型表明, 肌生成素水平升高与肾小球滤过率和肌酐清除率测量值均呈现显著的负相关关系。在对包括年龄、性别、BMI 和血脂状况在内的变量进行调整后, 多变量分析仍保持这种负相关模式, 这表明肌生成素水平升高可能作为肾功能恶化的生物标志物。2011 年的补充研究分析了接受透析的 5 期慢性肾病患者肌肉组织样本, 发现了类似模式, 循环中的肌生成素水平与肾小球滤过能力呈负相关[17]。使用慢性肾脏病小鼠的实验模型进一步显示, 肌生成素表达显著上调, 其 mRNA 转录本和蛋白质质量均比对照样本高出两到三倍。

2.3. 在 CKD 中的意义

在基因正常的实验鼠中, 皮下注射抗肌抑制素肽被证明能够减缓蛋白质分解并抑制肌肉萎缩[18]。进一步的研究还表明, 这种调节蛋白能够刺激骨骼肌祖细胞的纤维生成转化, 从而促进慢性肾病患者中观察到的病理组织重塑[19]。这些发现将肌抑制素的抑制作用定位为一种可能用于减轻慢性肾病患者肌肉纤维化的治疗手段。

3. Irisin

3.1. 生物学作用

2012 年, Spiegelman 实验室的研究人员证实, 在肌肉组织中激活 PGC1 α 会促使 FNDC5 mRNA 水平上升。他们的开创性研究揭示, FNDC5 会经历蛋白水解裂解, 从而释放出 irisin, 这是一种从骨骼肌分泌到血液中的肌细胞因子[20]。这种由运动诱导产生的激素与白色脂肪组织相互作用, 启动 UCP1 蛋白的合成, 并激活与白化脂肪细胞形成相关的全面产热途径。在与整合素受体结合后, irisin 启动涉及 FAK 磷酸化以及后续通路激活的细胞内信号级联反应[21]。此外, 研究还表明, irisin 通过 AMPK 介导的磷酸化机制增强细胞葡萄糖代谢, 从而促进 GLUT4 转运至细胞膜表面, 并提高肌肉组织的胰岛素敏感性[22]。

3.2. 在 CKD 中的作用机制

在急性肾损伤患者中, SA-AKI 通过铁含量升高和脂质过氧化作用引发铁死亡。Irisin 通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路发挥保护作用, 能够抑制铁死亡、减缓 SA-AKI 的进展并提高线粒体效率[23]。这些发现表明 irisin 有作为 SA-AKI 治疗剂的潜力。对于慢性肾病患者, 实验证据显示 irisin 能够通过增强血管平滑肌细胞的自噬来对抗 β -甘油磷酸诱导的氧化应激。这种机制同时抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡和病理钙沉积, 从而防止慢性肾病进展中的血管钙化[24]。一项涉及 532 名慢性肾病患者的临床研究[25]采用 ELISA 法测定血清 irisin 浓度, 结果显示 irisin 水平与疾病严重程度阶段呈负相关。多变量分析进一步证实了循环中鸢尾素浓度与多种临床参数之间存在显著关联, 这些参数包括肾功能指标、血糖控制指标、血脂指标以及炎症生物标志物。

3.3. 在 CKD 中的水平变化及意义

有研究结果显示, 循环中的 irisin 浓度与估算的肾小球滤过率(eGFR)以及胰岛素抵抗的稳态模型评估(HOMA-IR)之间存在独立的关联, 这使得这种脂肪肌源性蛋白成为预测肾功能恶化和代谢失调的潜在生物标志物[25]。2015 年的一项涉及 1115 名肥胖患者的队列研究显示, 伊瑞辛浓度与慢性肾脏病(CKD)的发生率呈负相关, 血清水平升高与 CKD 风险降低 38%以及蛋白尿概率降低 22%相关, 而低水平则相反[26]。韩国的研究人员对 102 名腹膜透析患者进行了横断面分析, 发现与健康对照组相比, 这些患者的 irisin 水平显著降低(4.3 ± 1.1 vs 7.6 ± 2.3 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$), 并且在该人群中, 低水平 irisin 与肌肉减少症严重程度($r = -0.42$)和颈动脉内膜中层厚度进展($r = -0.37$)之间存在显著的相关性[27]。北京大学第三医院肾内科的研究[28]则从蛋白消耗方面进行深入分析, 发现血液透析患者的血清 irisin 水平显著降低, 其中蛋白质能量消耗(PEW)患者体内的浓度尤其低, 与非 PEW 患者相比差异明显。这一发现暗示, 蛋白质能量消耗可能对骨骼肌产生的鸢尾素的生成和分泌产生抑制作用。

4. Adropin

4.1. 生物学作用

Adropin 于 2008 年由 Kumar 的研究团队首次发现, 它是一种由能量平衡相关基因(ENHO)编码的新型调节肽。其名称源于拉丁语词汇, 意为“促进脂肪燃烧”, 这种由 76 个氨基酸组成的多肽在小鼠和人类物种之间具有完全的序列一致性。

4.2. 在 CKD 中的作用机制

新的研究证据表明, adropin 的循环浓度与炎症细胞活动呈负相关。鉴于慢性肾脏病(CKD)被归类为一种慢性炎症性疾病, adropin 的代谢特性可能通过其调节机制为肾小管提供保护作用[29]。另一部分关于 CKD 的临床研究结果支持了这一观点, CKD 患者的血浆 adropin 水平低于健康对照组, 该生物标志物通过与尿毒症毒素(血尿素氮和肌酐水平)的负相关性, 同时与估算的肾小球滤过率呈正相关[30][31], 显示出重要的临床意义。有关 adropin 和 spexin 对全身炎症的调节作用的研究表明, 在慢性肾衰竭模型中, 与对照组相比, adropin 的使用显著降低了尿蛋白排泄量和每日尿量, 这提示其在延缓肾功能恶化方面具有治疗潜力[32]。布尔克等人进一步证实, adropin 干预下慢性肾衰竭患者的 24 小时尿量显著减少, 并减轻了肾小管坏死标志物的水平, 表明其具有肾脏保护作用[33]。

4.3. 在 CKD 中的水平变化及意义

2023 年的一项研究[34]招募了 150 名被诊断患有慢性肾病的患者以及 50 名健康对照者。研究人员通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)来定量检测循环中的 adropin 浓度, 并研究其与各种临床参数之间的关联。研究结果表明, 慢性肾病患者的 adropin 水平显著降低, 其中终末期肾病(ESRD)患者降低幅度最大。此外, 肌酐水平的升高与阿多林浓度呈显著负相关。随后针对进展至肾病的 2 型糖尿病患者的研究发现, 血清 adropin 水平与肾功能呈负相关[35]。综合来看, 这些研究强调了 adropin 在肾脏生理过程中的关键作用。adropin 浓度的下降可能作为肾功能衰退的预后指标, 并可能促进慢性肾病进展及其相关并发症的形成。但另外有独立研究[36]发现, 血液透析患者和健康个体之间的循环 adropin 浓度没有统计学上的显著差异, 提示未来需要进一步研究挖掘 adropin 在 CKD 发病机制中的具体途径。

脂质代谢方面, 2016 年的一项研究数据[36]表明, 血液透析患者组的血浆 adropin 浓度明显低于对照组。未经调整的统计结果表明, 诸如干体重、BMI(身体质量指数)以及腰围与身高比等指标与 adropin 浓度呈负相关。Dijana 团队[35]在建立多元线性回归模型时, 将血清 adropin 浓度设为因变量, 并发现其与

BMI 和体脂百分比存在显著的负相关关系, 尤其是在体脂百分比指标上显示出具有统计学意义的负相关性。对于接受常规血液透析治疗的尿毒症患者, 循环系统中的 adropin 水平与脂质代谢指标显著相关。有研究证据表明, adropin 具有提高高密度脂蛋白(HDL)水平的作用, 并能有效降低血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和总胆固醇的浓度[37]。Kaur 等人的研究[34]进一步证实, 血清 adropin 水平的降低与总胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白胆固醇水平等指标呈负相关关系。

Adropin 具有抗炎特性。其机制在于抑制多种促炎介质的合成, 如肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白和白细胞介素-6 等。血清中 adropin 浓度的升高与高敏 C 反应蛋白水平呈显著的负相关, 这表明持续的炎症状态可能会抑制 adropin 的生成。adropin 抗炎作用的分子机制可能涉及通过双重抗氧化和抗炎作用来调节 Nrf2 信号通路[38]。Mushala 等[39]进一步提出, adropin 水平的降低可能成为心血管疾病诊断的一个有价值的指标, 这一理论可能主导关于 adropin 的未来转化性研究。

5. 未来研究方向与关键科学问题

对肌肉因子与肾脏之间关联的研究表明, 肌肉因子代谢活动的变化可能成为慢性肾脏病(CKD)进展的指标。当代科学研究已发现肌肉因子与慢性肾脏病进展之间可能存在多种关联, 但仍存在关键的知识空白。肌肉成分的多面性为全面解读其在 CKD 病理生理过程中的协同或对立作用带来了挑战。肌肉分泌因子的研究取得了重大进展, 但肌肉因子的准确化测量仍然具有挑战性, 作为生物标志物肌肉因子受到混杂因素的干扰众多。但近期一项研究[40]采用了全基因组 mRNA 测序技术来检测人类骨骼肌活检样本中表达的所有基因, 可以在运动干预下识别潜在的新型肌肉分泌因子。另外, BioID 是一种用于检测活细胞中蛋白质相互作用的系统, 或许能够以更灵敏的方式检测肌肉因子之间微弱的或短暂的相互作用[41]。

CKD 患者的体力活动伴随肾功能下降而降低, 开始血液透析后频繁的卧床状态体力活动下降更为突出[42]。尽管针对慢性肾脏病管理的临床实践指南[43] [44]建议患有 CKD 的患者应进行体育锻炼, 目前多数研究样本量低, 运动模式、干预时间不一致, 缺乏技术规范指导临床开展运动训练, 且缺乏高质量 RCT 研究证实运动训练与 MHD 患者临床硬终点的关系。当前的方法学局限性体现在主要依赖实验模型而非临床人类数据上, 由于缺乏大规模的人群研究, 削弱了得出确凿证据所需的统计效力。此外, 尽管目前的研究主要集中在临床预测模型上, 缺乏大规模的临床试验限制了现有结论的普遍性和有效性。

未来对于肌细胞因子与 CKD 之间相互作用机制的研究, 开发了它们作为生物标志物的可能用途, 或许能够促进新型治疗药物或针对性运动治疗策略, 以用于延缓慢性肾脏病进展及其并发症的治疗。此外, 肌肉因子与肾脏的关系轴还可扩大至与其他系统的综合影响, 比如心血管系统、消化系统、内分泌系统等。一项对肾脏-骨骼肌-心脏轴的研究结论[45]表明, 肌细胞因子的水平可以用于为 CKD 患者个性化制定体育训练的方式和剂量, 以及某些非心力衰竭和心力衰竭药物在慢性肾脏病患者中的适应症, 该研究提倡应针对根据肌肉因子特征对不同慢性肾脏病患者亚群制定个性化运动训练和药物治疗。肌肉因子的研究进展有可能通过改善患者的整体健康参数来提升临床治疗效果, 从而推动全面的健康管理方式的实施, 提高 CKD 患者的生活质量。

参考文献

- [1] Levey, A.S. and Coresh, J. (2012) Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, **379**, 165-180. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60178-5)
- [2] Perl, J., Karaboyas, A., Morgenstern, H., Sen, A., Rayner, H.C., Vanholder, R.C., *et al.* (2017) Association between Changes in Quality of Life and Mortality in Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 521-527. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw233>
- [3] Wang, L.M., Xu, X. and Zhang, M. (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China Results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310.

- [4] Zhang, L.X., Wang, F. and Wang, L. (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60033-6)
- [5] Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., *et al.* (2018) Forecasting Life Expectancy, Years of Life Lost, and All-Cause and Cause-Specific Mortality for 250 Causes of Death: Reference and Alternative Scenarios for 2016-40 for 195 Countries and Territories. *The Lancet*, **392**, 2052-2090. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5)
- [6] Pedersen, B.K., Steensberg, A., Fischer, C., *et al.* (2003) Searching for the Exercise Factor: Is IL-6 a Candidate? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, **24**, 113-119.
- [7] 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>
- [8] Huh, J.Y. (2018) The Role of Exercise-Induced Myokines in Regulating Metabolism. *Archives of Pharmacal Research*, **41**, 14-29. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0994-y>
- [9] Lee, B., Shin, M., Park, Y., Won, S. and Cho, K.S. (2021) Physical Exercise-Induced Myokines in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5795. <https://doi.org/10.3390/ijms22115795>
- [10] McPherron, A.C., Lawler, A.M. and Lee, S. (1997) Regulation of Skeletal Muscle Mass in Mice by a New TGF- β Superfamily Member. *Nature*, **387**, 83-90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- [11] Langley, B., Thomas, M., Bishop, A., Sharma, M., Gilmour, S. and Kambadur, R. (2002) Myostatin Inhibits Myoblast Differentiation by Down-Regulating MyoD Expression. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 49831-49840. <https://doi.org/10.1074/jbc.m204291200>
- [12] McFarlane, C., Plummer, E., Thomas, M., Henneby, A., Ashby, M., Ling, N., *et al.* (2006) Myostatin Induces Cachexia by Activating the Ubiquitin Proteolytic System through an NF- κ B-Independent, FoxO1-Dependent Mechanism. *Journal of Cellular Physiology*, **209**, 501-514. <https://doi.org/10.1002/jcp.20757>
- [13] Dankbar, B., Fennen, M., Brunert, D., Hayer, S., Frank, S., Wehmeyer, C., *et al.* (2015) Myostatin Is a Direct Regulator of Osteoclast Differentiation and Its Inhibition Reduces Inflammatory Joint Destruction in Mice. *Nature Medicine*, **21**, 1085-1090. <https://doi.org/10.1038/nm.3917>
- [14] Wang, D.T., Yang, Y.J., Huang, R.H., *et al.* (2015) Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2015/684965>
- [15] Yano, S., Nagai, A., Isomura, M., Yamasaki, M., Kijima, T., Takeda, M., *et al.* (2015) Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function: Shimane Cohre Study. *PLOS ONE*, **10**, e0141035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141035>
- [16] Yamada, S., Tsuruya, K., Yoshida, H., Tokumoto, M., Ueki, K., Ooboshi, H., *et al.* (2016) Factors Associated with the Serum Myostatin Level in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Potential Effects of Skeletal Muscle Mass and Vitamin D Receptor Activator Use. *Calcified Tissue International*, **99**, 13-22. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0118-6>
- [17] Verzola, D., Procopio, V., Sofia, A., Villaggio, B., Tarroni, A., Bonanni, A., *et al.* (2011) Apoptosis and Myostatin mRNA Are Upregulated in the Skeletal Muscle of Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **79**, 773-782. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.494>
- [18] Zhang, L., Rajan, V., Lin, E., Hu, Z., Han, H.Q., Zhou, X., *et al.* (2011) Pharmacological Inhibition of Myostatin Suppresses Systemic Inflammation and Muscle Atrophy in Mice with Chronic Kidney Disease. *The FASEB Journal*, **25**, 1653-1663. <https://doi.org/10.1096/fj.10-176917>
- [19] Dong, J., Dong, Y., Chen, Z., Mitch, W.E. and Zhang, L. (2017) The Pathway to Muscle Fibrosis Depends on Myostatin Stimulating the Differentiation of Fibro/Adipogenic Progenitor Cells in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **91**, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.029>
- [20] Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., *et al.* (2012) A PGC1- α -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-Like Development of White Fat and Thermogenesis. *Nature*, **481**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- [21] Mu, A., Wales, T.E., Zhou, H.X., *et al.* (2023) Irisin Acts through Its Integrin Receptor in a Two-Step Process Involving Extracellular Hsp90 α . *Molecular Cell*, **83**, 1903-1920.e12. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.05.008>
- [22] Lee, H.J., Lee, J.O., Kim, N., Kim, J.K., Kim, H.I., Lee, Y.W., *et al.* (2015) Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Molecular Endocrinology*, **29**, 873-881. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1353>
- [23] Zhang, Q.Y., Yang, X., Peng, M., *et al.* (2022) Post-Treatment with Irisin Attenuates Acute Kidney Injury in Sepsis Mice through Anti-Ferroptosis via the SIRT1/Nrf2 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 857067. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.857067>

- [24] Wang, P.W., Pang, Q., Zhou, T., *et al.* (2022) Irisin Alleviates Vascular Calcification by Inhibiting VSMC Osteoblastic Transformation and Mitochondria Dysfunction via AMPK/Drp1 Signaling Pathway in Chronic Kidney Disease. *Atherosclerosis*, **346**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.007>
- [25] Ebert, T., Focke, D., Petroff, D., Wurst, U., Richter, J., Bachmann, A., *et al.* (2014) Serum Levels of the Myokine Irisin in Relation to Metabolic and Renal Function. *European Journal of Endocrinology*, **170**, 501-506. <https://doi.org/10.1530/eje-13-1053>
- [26] Yang, S., Xiao, F., Pan, L., Zhang, H., Ma, Z., Liu, S., *et al.* (2015) Association of Serum Irisin and Body Composition with Chronic Kidney Disease in Obese Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *BMC Nephrology*, **16**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0009-5>
- [27] Lee, M.J., Lee, S.A., Nam, B.Y., Park, S., Lee, S., Ryu, H.J., *et al.* (2015) Irisin, a Novel Myokine Is an Independent Predictor for Sarcopenia and Carotid Atherosclerosis in Dialysis Patients. *Atherosclerosis*, **242**, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002>
- [28] He, W.Y., Wu, F., Pang, X.X., *et al.* (2016) Irisin Is Associated with Urotensin II and Protein Energy Wasting in Hemodialysis Patients. *Kidney and Blood Pressure Research*, **41**, 78-85. <https://doi.org/10.1159/000443412>
- [29] Zhang, S., Chen, Q., Lin, X., Chen, M. and Liu, Q. (2020) A Review of Adropin as the Medium of Dialogue between Energy Regulation and Immune Regulation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/3947806>
- [30] Grzegorzewska, A.E., Niepolski, L., Mostowska, A., Warchoń, W. and Jagodziński, P.P. (2016) Involvement of Adropin and Adropin-Associated Genes in Metabolic Abnormalities of Hemodialysis Patients. *Life Sciences*, **160**, 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.009>
- [31] Hu, W. and Chen, L. (2016) Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Mediators of Inflammation*, **2016**, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/6038261>
- [32] Memi, G. and Yazgan, B. (2021) Adropin and Spexin Hormones Regulate the Systemic Inflammation in Adenine-Induced Chronic Kidney Failure in Rat. *Chinese Journal of Physiology*, **64**, 194-201. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_13_21
- [33] Yazgan, B., Avci, F., Memi, G. and Tastekin, E. (2021) Inflammatory Response and Matrix Metalloproteinases in Chronic Kidney Failure: Modulation by Adropin and Spexin. *Experimental Biology and Medicine*, **246**, 1917-1927. <https://doi.org/10.1177/15353702211012417>
- [34] Kaur, R., Krishan, P., Kumari, P., Singh, T., Singh, V., Singh, R., *et al.* (2023) Clinical Significance of Adropin and Afamin in Evaluating Renal Function and Cardiovascular Health in the Presence of CKD-MBD Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Diagnostics*, **13**, Article 3158. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193158>
- [35] Boric-Skaro, D., Mizdrak, M., Luketin, M., Martinovic, D., Tokic, D., Vilovic, M., *et al.* (2021) Serum Adropin Levels in Patients on Hemodialysis. *Life*, **11**, Article 337. <https://doi.org/10.3390/life11040337>
- [36] Kałużna, M., Hoppe, K., Schwermer, K., Ibrahim, A.Y., Pawlaczyk, K. and Ziemnicka, K. (2016) Adropin and Irisin Levels in Relation to Nutrition, Body Composition, and Insulin Resistance in Patients with End-Stage Renal Disease on Chronic Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Polish Archives of Internal Medicine*, **126**, 474-482. <https://doi.org/10.20452/pamw.3466>
- [37] Jasaszewi, M., Billert, M., Strowski, M.Z., Nowak, K.W. and Skrzypski, M. (2020) Adropin as a Fat-Burning Hormone with Multiple Functions—Review of a Decade of Research. *Molecules*, **25**, Article 549. <https://doi.org/10.3390/molecules25030549>
- [38] Luo, F., Li, Q.C., Zhang, F.J., *et al.* (2020) Protective Effect of Adropin against High Fat Diet-Induced Obese Diabetic Wistar Rats via Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Pathway. *Pharmacognosy Magazine*, **16**, 250-257.
- [39] Mushala, B.A.S. and Scott, I. (2021) Adropin: A Hepatokine Modulator of Vascular Function and Cardiac Fuel Metabolism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **320**, H238-H244. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00449.2020>
- [40] Pourteymour, S., Eckardt, K., Holen, T., Langleite, T., Lee, S., Jensen, J., *et al.* (2017) Global mRNA Sequencing of Human Skeletal Muscle: Search for Novel Exercise-Regulated Myokines. *Molecular Metabolism*, **6**, 352-365. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.007>
- [41] Roux, K.J., Kim, D.I., Burke, B. and May, D.G. (2018) BioID: A Screen for Protein-Protein Interactions. *Current Protocols in Protein Science*, **91**. <https://doi.org/10.1002/cpps.51>
- [42] Fassbinder, T.R.C., Winkelmann, E.R., Schneider, J., Wendland, J. and Oliveira, O.B.D. (2015) Functional Capacity and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease in Pre-Dialytic Treatment and on Hemodialysis—A Cross Sectional Study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, **37**, 47-54. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150008>
- [43] Cheung, A.K., Chang, T.I., Cushman, W.C., Furth, S.L., Hou, F.F., Ix, J.H., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **99**, S1-S87.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- [44] Baker, L.A., March, D.S., Wilkinson, T.J., Billany, R.E., Bishop, N.C., Castle, E.M., *et al.* (2022) Clinical Practice Guideline Exercise and Lifestyle in Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02618-1>
- [45] Quiroga, B. and Díez, J. (2025) The Kidney-Skeletal Muscle-Heart Axis in Chronic Kidney Disease: Implications for Myokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 255-263. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae193>