

鸢尾素在运动改善糖尿病肾病肾功能中作用的研究进展

阮章岩¹ 张正红² 刘一平¹ 王凡^{1*}

(¹福建师范大学体育科学学院, 运动与健康福建省高校重点实验室, 福州 350117;

²福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘要 糖尿病肾病是引起终末期肾病的首要病因, 可显著增加患者的心血管发病率和死亡率。目前, 运动是糖尿病肾病的重要治疗手段之一, 但其保护作用机制尚未被完全阐明。近年来, 鸢尾素作为连接运动与肾脏的关键肌细胞因子, 已被发现参与多种病理生理过程, 从而发挥保护作用。该文系统综述鸢尾素的生物学特征、运动对其分泌的影响及在糖尿病肾病中的临床研究现状和相关作用机制, 为该疾病的运动干预及靶向治疗提供理论依据。

关键词 糖尿病肾病; 鸢尾素; 运动; 肾脏

Research Progress on the Role of Irisin in Exercise-Improved Renal Function in Diabetic Nephropathy

RUAN Zhangyan¹, ZHANG Zhenghong², LIU Yiping¹, WANG Fan^{1*}

(¹Provincial University Key Laboratory of Sport and Health Science, School of Physical Education and Sport Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China; ²Provincial Key Laboratory for Developmental Biology and Neurosciences, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease and markedly increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality. At present, exercise is one of the important therapeutic strategies for diabetic nephropathy, but its protective mechanisms have not been fully elucidated. In recent years, Irisin as a key myokine, which links exercise and renal function, has been found to participate in multiple pathophysiological processes and exert protective effects. This review systematically summarizes the biological characteristics of Irisin, the effects of exercise on its secretion, and the current clinical evidence and underlying mechanisms of its role in diabetic nephropathy, providing a theoretical basis for exercise-based interventions and targeted therapies for this disease.

Keywords diabetic nephropathy; Irisin; exercise; kidney

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为全球范围内糖尿病最严重的微血管并发症之一, 其特征为尿蛋白排泄量、血压及心血管疾病风险逐渐升高, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降, 最终将发展为终末期肾病^[1-2]。据统计, 约30%~40%糖尿病患者最终进展为DN, 这不仅对患者个体健康

构成致命威胁, 更给家庭及社会医疗体系带来沉重负担^[1]。DN病因主要为持续高血糖导致的代谢紊乱、血流动力学改变、炎症反应、氧化应激、纤维化及肾素-血管紧张素系统过激活^[3]。目前, DN的主要治疗方案包括药物治疗、血糖控制、限制蛋白质饮食、血压管理、脂质调节及抗血小板治疗^[4]。尽管这些

收稿日期: 2025-10-14

接受日期: 2025-11-14

福建省科技创新重点项目(批准号: 2021G02003)资助的课题

*通信作者。Tel: 0591-22868203, E-mail: fanwang@fjnu.edu.cn

Received: October 14, 2025

Accepted: November 14, 2025

This work was supported by the Fujian Provincial Key Project of Technological Innovation (Grant No.2021G02003)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868203, E-mail: fanwang@fjnu.edu.cn

方法在临床上表现出一定治疗效果,但部分药物不仅不能完全逆转或阻止DN的进展,而且还存在不同程度的副作用。因此,寻找更为安全的治疗手段,对于DN的管理与病情改善具有重要意义。目前,运动作为一种有效的非药物干预手段,已被证实其不仅能改善DN患者心血管功能、调节血压与血液循环,进而帮助减轻肾脏负担;还能够改善机体氧化还原状态和抑制炎症反应,并减轻肾脏细胞的氧化应激损伤^[4-5]。

尽管已明确运动对DN患者的肾脏健康有益,但其调控的具体分子机制仍未明确。近年来,大量研究证实运动可以调控新型肌细胞因子鸢尾素(Irisin)的合成和分泌,通过多途径改善DN肾功能^[6-8]。BOSTROM等^[9]在2012年首次发现运动可通过激活骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α),促进III型纤维连接蛋白组件包含蛋白5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)加工生成的Irisin,随后Irisin以自分泌、旁分泌和内分泌作用于靶器官。Irisin具有抗氧化应激、抗炎、抗动脉粥样硬化和抗细胞死亡的潜力,其在肾脏疾病、代谢疾病和心血管疾病等多种疾病中发挥重要作用^[10-12]。循环Irisin主要来源于骨骼肌,其能靶向作用于肾脏组织且在运动期间被上调,已成为连接运动与肾脏保护的关键桥梁^[6-7,12]。有研究表明,与久坐不动人群以及不经常运动人群相比,从事运动的人群体内循环Irisin水平显著增加^[13]。同时,与无肾病糖尿病患者相比,DN患者体内血清Irisin水平降低与更严重的尿蛋白和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降密切相关^[14]。同时,在动物模型研究中发现,运动可改善经典型的DN肾脏形态学异常和降低尿蛋白水平,并且升高骨骼肌中FNDC5和Irisin蛋白的表达水平^[15]。然而,这些效应在使用Irisin受体整合素 α V β 5抑制剂Cyclo(RGDyK)处理后被阻断^[15]。综上所述,Irisin可能是运动防治DN的潜在分子。因此,本文解析运动诱导Irisin在改善DN中的临床现状及其作用机制,将为探索DN治疗靶点提供新的视角。

1 鸢尾素的生物学特征

1.1 生物合成

Irisin是一种含有112个氨基酸的肽激素,其前

体蛋白是FNDC5^[10,16](图1)。FNDC5共有209个氨基酸残基,具有5个结构域,分别是:29个氨基酸残基的N-端信号肽、94个氨基酸残基的纤维连接蛋白III(fibronectin III, FN III)型结构域(即Irisin结构域)、28个氨基酸残基的连接肽、19个氨基酸残基的跨膜结构域和39个氨基酸残基的胞质结构域^[16]。FNDC5经N-端信号序列引导至内质网,其两个关键位点为天冬酰胺-36(asparagine-36, Asn-36)和Asn-81,通过N-糖基化修饰调整其蛋白构象^[17]。修饰后的FNDC5定位于细胞膜,经解整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)家族(主要是ADAM10)切割其胞外部分,释放出成熟Irisin并分泌至血液循环中^[16-17]。同样,Irisin含有两个N-糖基化位点,分别位于Asn-7和Asn-52^[17]。

1.2 空间结构

Irisin结构的核心是由两个FNIII结构域形成连续的 β -折叠及两者间的10个主链氢键共同构成^[16]。生物化学与晶体数据指出,Irisin结构与FNIII结构域同源,包含一个N-端结构域(30-123位残基)和一个主要为无序结构的C-端尾区(124-140位残基)。尽管所有FNIII结构域的同源性有限,序列一致性仅为15%~20%,但其空间结构均为 β -三明治结构,即一侧有4条 β -折叠链,另一侧有3条 β -折叠链^[10,17]。但是Irisin却形成了连续的亚基间 β -折叠二聚体,这对受体激活与信号转导具有重要意义。Irisin在人体内与鼠类氨基酸序列完全一致^[18],这提示其功能在物种间高度保守,为动物实验结果向临床转化提供基础。

1.3 分泌

FNDC5和Irisin的表达受转录共激活因子PGC-1 α 的调控。在运动过程中,PGC-1 α 表达上调,其将与多种转录因子相互作用,随之增加细胞膜上FNDC5的表达水平,进而促进Irisin分泌^[16-19]。首先,骨骼肌是表达FNDC5 mRNA最多的组织,也是Irisin分泌的主要来源(图1)。据统计,小鼠骨骼肌分泌的Irisin约占其循环总量的72%^[19-20]。其次是脂肪组织(尤其是白色脂肪),能够合成和分泌一定量的Irisin,但其分泌量受运动调控的幅度远低于骨骼肌^[20-21]。免疫组化结果发现,胰腺、肝脏、肾脏等器官也分泌极少量的Irisin,但这些量不足以影响其循环水平,因此Irisin的靶向作用主要还是依赖于其循环量^[17]。另外,有研究报道,成年人体内循环Irisin基线高于老年人群(>60岁)却低于儿童,这表明Irisin与年龄呈负相关^[17],这可能与衰老导致的

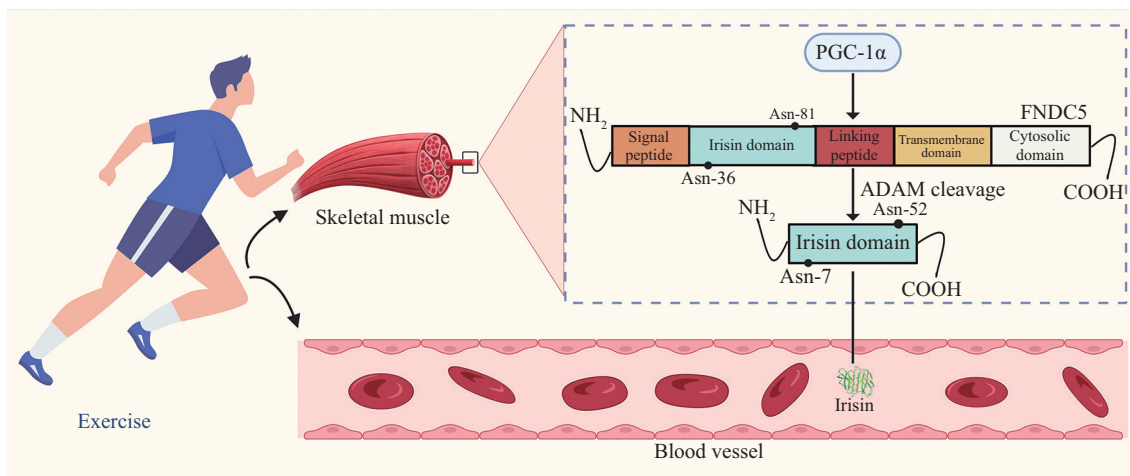


图1 FNDC5结构和运动诱导Irisin的合成(根据参考文献[16]修改)

Fig.1 FNDC5 structure and synthesis of exercise induced-Irisin (modified from reference [16])

骨骼肌质量流失有关^[18]。

2 运动对Irisin分泌的影响

2.1 运动模式

目前,关于运动模式的研究主要集中于耐力运动和抗阻运动。首先,耐力运动对Irisin分泌的影响受持续时间、运动强度和年龄的调节。COSIO等^[22]研究发现急性高强度耐力运动使健康人群的循环Irisin水平升高约15%~30%,且与运动持续时间(>45 min)和强度[>60%最大摄氧量(maximum oxygen uptake, VO_{2max})]呈正相关,但这些效应在中等强度耐力运动中无显著性差异。然而,JANDOVÁ等^[23]为了探究运动对血清Irisin水平中的长期影响,纳入32项关于健康受试者的研究进行Meta分析发现,长期耐力运动(冲刺训练、连续训练以及室内跑步)对健康成年人群体内Irisin水平无显著影响,甚至Irisin水平可能降低。但长期耐力运动使老年群体体内的Irisin水平升高^[23-24],这可能是由于其循环Irisin基线水平低于年轻人。另外,就抗阻运动而言,PEKKALA等^[25]发现经急性抗阻运动(持续45 min)诱导的健康男性体内Irisin应答比急性耐力运动(持续36 min)更显著。同时,有研究发现抗阻运动[运动强度为一次重复最大值(one repetition maximum, 1RM)]对健康男性产生的Irisin应答显著大于单独耐力运动(65% VO_{2max})和抗阻联合耐力运动^[26]。

2.2 运动生理效应类型

已有研究报道,多种急性运动方案对Irisin分泌的诱导是呈短暂性模式^[21,27]。KRAEMER等^[28]研究

发现,年轻健康男性和女性进行时长90 min有氧运动,其体内Irisin浓度均在运动时54 min出现暂时性显著升高,而在运动至90 min及恢复20 min后,其水平回落至基线。然而,长期运动未能增强健康人群中Irisin应答。NORHEIM等^[29]研究发现受试者进行45 min功率自行车骑行后,其血浆Irisin浓度急性升高约1.2倍,而12周运动却未升高血浆Irisin水平。同时,在急性冲刺训练结束后30 min,血清Irisin浓度升高,但经过8周运动后,这种即时升高效应消失^[30]。另外,一项针对全身振动运动的研究表明,急性全身振动运动可显著提高健康女性体内循环Irisin水平,而长期运动虽未提升Irisin基线水平,却能增强运动时诱导的Irisin分泌^[31]。然而,长期运动能够提高代谢性疾病人群体内Irisin水平。KIM等^[32]发现8周全身抗阻运动使肥胖人群的血清Irisin升高约20%,且与肌肉质量增加呈正相关,而与脂肪量减少呈负相关^[33]。

2.3 运动强度

大量数据表明,高强度运动对Irisin分泌作用强于中低强度,尤其在健康体重青少年中^[33-36]。TSUCHIYA等^[33]让10名运动史相似的健康男性分别完成40%和80% VO_{2max} 强度的跑步机训练,发现高强度组在运动后6 h和19 h机体内Irisin水平分别升高18%和23%,而低强度组无变化。这结果与COSIO等^[22]研究一致。同时,ARCHUNDIA等^[35]的研究发现,青春期女性在高强度间歇运动后肌肉Irisin水平显著升高,但在中等强度持续运动后未观察到变化。最新一项随机交叉试验研究发现,无论健康

或肥胖青少年均在高强度间歇运动(85%~90%心率储备)后, 机体Irisin水平显著升高, 而中等强度持续运动组却无变化^[35]。另外, 一项Meta分析发现, 16周的70% 1RM训练使糖尿病患者体内Irisin升高31%; 而12周的80% 1RM训练使肥胖人群体内Irisin升高28%, 而低强度训练对Irisin水平却无显著影响^[36]。这表明长期高强度抗阻训练($\geq 70\%$ 1RM, ≥ 12 周)可使代谢性疾病人群机体中的Irisin水平升高。

3 运动和Irisin与DN的临床研究现状

3.1 运动与DN的相关性

目前评估运动方案对DN患者影响的临床试验极少。在临床相关的Meta研究中, 运动对DN患者肾功能的影响存在争议。CAI等^[37]纳入14项非随机对照试验和4项随机对照试验的Meta分析指出, 运动可使DN患者的GFR升高, 微量白蛋白尿发生率降低, 而血清肌酐水平无变化。同时, ZHANG等^[38]纳入12项562例参与者进行Meta分析发现, 短期运动(< 3 个月)可使eGFR显著增加 $5.22 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 而3~6个月运动或6~12个月运动则未观察到eGFR显著增加, 且血清肌酐水平无变化。然而, 最新的一项Meta分析表明, 运动对血清肌酐、GFR、尿白蛋白/肌酐值、尿蛋白/肌酐值无影响^[39]。这些研究结果的差异可能与运动持续时间和强度不同以及样本量较小有关。此外, 已有研究报道体力活动与DN患者死亡率存在关联。CHEN等^[40]发现, 进行有规律步行的G3至G5期DN患者[eGFR $\leq 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]的死亡风险和肾脏替代治疗风险分别比非步行组降低33%和21%。同时, HOSHINO等^[41]研究发现, 与无运动组相比, 运动组中糖尿病患者的DN进展发病率降低13%, 糖尿病患者和非糖尿病患者的死亡率分别降低14%和43%。

3.2 血清Irisin与DN的相关性

血清Irisin水平与DN的发生发展存在显著相关性, 主要表现为其随着DN病情进展而逐渐降低, 且与肾功能指标尿白蛋白排泄率和eGFR密切相关。DENG等^[14]纳入13项病例对照研究的Meta分析显示, 与正常白蛋白尿的DN患者相比, 合并微量白蛋白尿和大量白蛋白尿的患者血清Irisin水平均显著降低; 且大量白蛋白尿患者的Irisin浓度明显低于微量白蛋白尿患者。另外, eGFR $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者血清Irisin水平显著低于eGFR $\geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$

的患者。同时, ABOUTORABI等^[42]纳入140例2型糖尿病患者也发现血清Irisin水平随蛋白尿加重而逐渐降低, 且与eGFR呈显著正相关。这提示Irisin水平降低可能作为2型糖尿病患者DN的生物标志物。然而, MAGESWARI等^[43]纳入40~65岁的43例糖尿病肾病患者(GFR $< 60 \text{ mL}/\text{min}$), 发现DN患者血清Irisin水平高于无肾病组, 且与eGFR呈负相关, 并推测Irisin升高可能是机体应对肾脏损伤而启动的一种代偿反应。这些研究结果的差异可能是由于: ①DN的样本量不同; ②不同酶联免疫试剂盒检测的Irisin浓度差异可达30%~50%, 部分研究未区分全长与裂解片段, 导致结果可比性下降^[22]。

4 运动诱导Irisin在DN中的保护作用机制

DN核心病理特征包括肾脏炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、足细胞损伤及肾纤维化, 而运动诱导Irisin可通过靶向上述环节, 发挥多维度肾脏保护作用(图2)。

4.1 肾炎症反应

近年研究证据显示, 肾脏炎症在DN的发生启动及进展过程中至关重要^[1]。核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是DN炎症过程中的关键分子之一, 其可调控炎症因子、趋化因子及细胞黏附蛋白的表达, 进而参与肾脏损伤^[1]。其中, TNF- α 是目前研究最为深入的炎症因子, 其水平在DN肾脏组织中显著性升高^[44]。FORMIGARI等^[15]研究发现, 8周有氧运动可使2型糖尿病大鼠骨骼肌FNDC5/Irisin表达上调, 血清Irisin水平升高, 而肾脏NF- κ B乙酰化水平和TNF- α 蛋白水平降低, 并伴有巨噬细胞浸润。为验证Irisin的抗炎作用, 研究人员向糖尿病大鼠注射重组Irisin, 发现其可模拟运动的抗炎效应, 而在注射CycloRGDyK后, 该效应完全消失。同时, 越来越多的研究指出磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK)激活是一种治疗DN的潜在策略, 其通过调节肾脏能量稳态、抑制炎症反应、抗纤维化、抗氧化应激及减少细胞凋亡等机制, 减轻多种因素(如高糖、缺血、药物毒性)诱导的肾脏损伤^[15,45-49]。体外实验发现, 重组Irisin可结合肾小管上皮细胞表面的整合素 α V β 5受体, 激活AMPK通路, 进而抑制NF- κ B p65亚基的乙酰化与核转位, 减少TNF- α 的释放^[46-47]。这表明, 运动诱导Irisin通过激活AMPK抑制NF- κ B/TNF- α 信号通路,

减轻DN肾脏炎症反应。另外,丝裂原活化蛋白激酶p38(mitogen-activated protein kinase p38, p38 MAPK)是AMPK下游促炎症蛋白,其信号通路被发现在DN大鼠中过量激活^[48]。罗阳燕等^[49]发现Irisin可能通过降低DN大鼠p38 MAPK/NF- κ B水平,降低TNF- α 蛋白水平,从而减轻肾小球炎症。

4.2 线粒体功能

线粒体功能障碍与DN的发展密切相关。持续性高血糖导致线粒体质量控制受损,具体表现包括线粒体生物合成减少、线粒体分裂与融合失衡、线粒体自噬减弱。这些变化会诱发线粒体功能障碍,进而导致细胞死亡、组织损伤,甚至器官衰竭^[50]。由此可见,维持线粒体稳态并增强线粒体功能,是治疗DN的可行策略。MAJUMDER等^[51]研究发现16周有氧运动不仅能够恢复1型DN小鼠线粒体DNA调节的标志物核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, Nrf1)、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)表达水平,且能升高血清Irisin和肾脏线粒体生物合成标志物PGC-1 α 、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)、PPAR γ 的表达水平。而这些研究结果在重组Irisin处理小鼠肾小球内皮细胞中得到了验证^[51]。TFAM通过与线粒体DNA结合,促进其转录和复制,从而维持线粒体的正常功能。在线粒体生物合成中,TFAM的表达受到PGC-1 α 的调控,两者共同作用以

调节线粒体功能。同时,PGC-1 α 的活性是依赖沉默调节蛋白1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, Sirt1)的去乙酰化修饰;而AMPK可通过磷酸化激活Sirt1,形成AMPK/Sirt1/PGC-1 α 的线粒体调控轴^[52]。在经Irisin处理高糖诱导人足细胞中,发现Irisin可激活AMPK/Sirt1/PGC-1 α 通路,从而逆转线粒体数量减少与ATP生成下降^[53]。这表明运动诱导Irisin能够促进DN线粒体的生物合成。同时,有研究指出Irisin能够通过增加高糖诱导的肾小管上皮细胞线粒体数量和提高AMPK的磷酸化水平、动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)和线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)表达水平,从而改善线粒体动力学紊乱来发挥肾脏保护作用^[54]。但是目前未发现关于运动诱导Irisin对DN模型动物或体外培养的肾细胞中线粒体自噬标志物表达影响的研究。而在肾小管微灌注实验中,发现Irisin减轻肾小管细胞的线粒体损伤和减少活性氧的产生,并通过上调线粒体自噬相关蛋白的表达来增强线粒体自噬,从而维持线粒体功能^[55]。

4.3 足细胞自噬

足细胞是肾小球滤过屏障的关键组成部分,其损伤是DN蛋白尿及肾小球硬化过程的关键因素。在正常人体机能情况下,足细胞自噬长期处于高水平,而DN患者中足细胞自噬状态明显不足,这是由于持续高糖状态抑制了自噬相关蛋白的表达,阻止了细胞器积累产生的受损蛋白和细胞毒素及时清除,导致了不可逆足细胞损伤和功能障碍^[56]。在肌肉特异

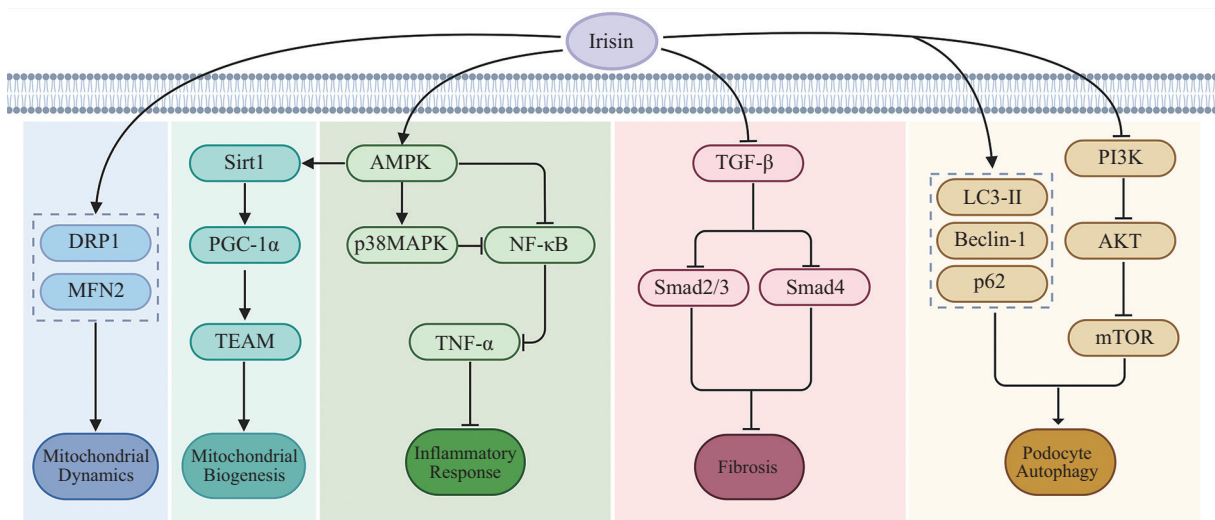


图2 Irisin信号通路在DN肾功能的保护作用

Fig.2 Protection of Irisin signaling pathways in diabetic nephropathy

性 *mPGC-1 α* 转基因小鼠 (模拟肌肉运动效应的有效模型) 中, 血浆 Irisin 水平升高与足细胞自噬功能增强相关, 并且改善肾脏损伤^[53]。这提示 Irisin 水平与足细胞自噬之间存在本质关联。同时, 在重组 Irisin 处理 *db/db* 小鼠中, 发现 Irisin 能改善肾小球损伤、减轻蛋白尿, 且足细胞自噬功能也显著恢复^[53]。该研究进一步发现高糖条件会导致足细胞标志物蛋白 podocin 及自噬标志物微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated-protein light-chain-3 II, LC3-II)、自噬效应蛋白 Beclin 1 和选择性自噬受体 p62 的表达水平下降, 但用 Irisin 预处理足细胞后, 高糖诱导的上述蛋白表达水平显著提高^[53]。另外, 高强度间歇运动和中等强度持续性运动显著降低 2 型糖尿病大鼠肾组织磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶点复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) mRNA 和蛋白的表达水平, 而 Beclin-1、LC3-II 表达量及 LC3-II/LC3-I 显著升高, 这表明运动可减少足细胞损伤并促进自噬恢复^[57]。进一步体外实验证实, Irisin 可通过减弱高糖诱导足细胞中 PI3K/AKT/mTOR 通路的异常激活, 最终促进足细胞自噬, 缓解 DN 病情^[53]。

4.4 肾小管间质纤维化

肾小管间质纤维化是 DN 进展至终末期肾病的最终病理改变, 其特征在于细胞外基质的积聚 (主要成分是胶原蛋白和纤维连接蛋白)。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的纤维化是肾脏损伤和功能障碍的标志。TGF- β 1 通过结合肾小管细胞表面的 TGF- β 1 型受体, 激活下游经典的 Sma 和 Mad 相关蛋白 (Sma- and Mad-related proteins, Smads) 磷酸化级联反应, 随后磷酸化的 Smads 进入细胞核调控纤维化基因, 促进胶原 I 和纤维连接蛋白等纤维化蛋白表达, 从而导致细胞外基质过度沉积^[58]。有研究发现, Irisin 能够显著降低高糖诱导人肾小管上皮细胞中的纤维化标志物 α -平滑肌肌动蛋白、胶原 I 和纤维连接蛋白的蛋白和 mRNA 表达水平, 而增加 E-钙黏蛋白的蛋白和 mRNA 表达水平, 并指出其直接结合肾小管细胞转化生长因子 β 受体 I 型 (transforming growth factor- β receptor type I, TGF- β RI), 抑制其与 TGF- β 1 的相互作用, 进而阻断 Smad 通路激活, 减少纤维化蛋白合成^[59-60]。PENG 等^[61]通过构建骨骼肌特异性过表达 *PGC-1 α* 小鼠模型, 发现

这些小鼠在应激状态下, 血清中 Irisin 水平是升高的, 而肾脏 TGF- β RI 表达水平和 Smad2/3 磷酸化水平明显降低, 同时肾间质胶原沉积显著减少, 肾功能得到改善。另外, 最新的研究发现, Irisin 通过阻断 Smad4/ β -连环蛋白信号通路, 可抑制高糖诱导的人肾小管上皮细胞上皮-间质转化, 并降低纤维化相关蛋白的表达水平^[60]。

5 结论与展望

Isirin 是沟通肌肉-肾脏相互作用的肌细胞因子。运动诱导 Irisin 由骨骼肌 *PGC-1 α* 调控 *FNDC5* 加工合成, 通过靶向 DN 肾脏组织减轻炎症反应、改善线粒体功能、修复足细胞自噬及抑制纤维化, 从而发挥保护作用。尽管当前研究已证实运动诱导 Irisin 通过多条途径改善 DN 肾功能, 但该研究领域仍有不少需深入探索的方向。首先, 大部分关于运动诱导 Irisin 对 DN 保护作用的分子机制的研究仅限于体外高糖诱导肾脏细胞中, 未来可利用肾细胞特异性敲除 Irisin 受体或 *FNDC5* 基因敲除小鼠进行进一步验证。其次, Irisin 介导多通路的交互调控网络尚不明确, 可以利用多组学测序等技术, 深入探究 Irisin 在肾组织中的精准作用靶点和信号转导。另外, 目前几乎没有关于运动诱导的 Irisin 与 DN 患者的相关研究, 未来可进一步探究 Irisin 与临床药物的协同效应, 从而减轻药物对 DN 患者产生的副作用。

参考文献 (References)

- [1] DWIVEDI S, SIKARWAR A, GUPTA P, et al. Diabetic nephropathy: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Horm Metab Res*, 2024, 57(1): 7-17.
- [2] CARAMORI M L, ROSSING P. Diabetic kidney disease: identification, prevention, and treatment [J]. *PMD*, 2022, doi:10.1007/978-3-030-98927-9_7.
- [3] LI R Y, GUO L. Exercise in diabetic nephropathy: protective effects and molecular mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3605.
- [4] FAN R, KONG J D, ZHANG J H, et al. Exercise as a therapeutic approach to alleviate diabetic kidney disease: mechanisms, clinical evidence and potential exercise prescriptions [J]. *Front Med*, 2024, doi: 10.3389/fmed.2024.1471642.
- [5] AMARAL L S B, SOUZA C S, LIMA H N, et al. Influence of exercise training on diabetic kidney disease: a brief physiological approach [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(13): 1142-54.
- [6] HUANG X, REN X, ZHAO L, et al. Irisin is a potential novel biomarker and therapeutic target against kidney diseases [J]. *Cell Biochem Funct*, 2025, 43(5): e70075.
- [7] YANG M, LUO S L, YANG J F, et al. Myokines: novel therapeutic

- tic targets for diabetic nephropathy [J]. *Front Endocrinol*, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1014581.
- [8] SHINTAKU E, VANTINI D, TING J G B, et al. Assessment of exercise-stimulated irisin in kidney disease: a systematic review [J]. *Endocr Metab Immune*, 2025, doi: 10.2174/0118715303381483250629164853.
 - [9] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-8.
 - [10] MAAK S, NORHEIM F, DREVON C A, et al. Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(4): 436-56.
 - [11] SANDOVAL E Y H, GÓMEZ Z J D. Irisin and neuroinflammation: challenges and opportunities [J]. *Expe Mol Pathol*, 2024, doi: 10.1016/j.yexmp.2024.104941.
 - [12] GUO W, PENG J, SU J, et al. The role and underlying mechanisms of irisin in exercise-mediated cardiovascular protection [J]. *Peer J*, 2024, doi: 10.7717/peerj.18413.
 - [13] MOHAMMED S N, NASIM M H, MAHMOOD S H, et al. The role of irisin in exercise-induced muscle and metabolic health: a narrative review [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2025, doi: 10.1007/s00210-025-04083-1.
 - [14] DENG Y, SHEN Y, WU Y, et al. Correlation of serum irisin levels with diabetic nephropathy: an exhaustive systematic appraisal and meta-analytical investigation [J]. *Front Endocrinol*, 2025, doi: 10.3389/fendo.2025.1599423.
 - [15] FORMIGARI G P, DÁTILO M N, VAREDA B, et al. Renal protection induced by physical exercise may be mediated by the irisin/AMPK axis in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9062.
 - [16] WASEEM R, SHAMSI A, MOHAMMAD T, et al. FNDC5/Irisin: physiology and pathophysiology [J]. *Mol*, 2022, 27(3): 1118.
 - [17] LIU S, CUI F, NING K, et al. Role of irisin in physiology and pathology [J]. *Front Endocrinol*, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.962968.
 - [18] LUO Y, QIAO X, MA Y, et al. Disordered metabolism in mice lacking irisin [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17368.
 - [19] ZHAO R, CHEN Y, WANG D, et al. Role of irisin in bone diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1212892.
 - [20] KORTA P, POCHÉĆ E, MAZUR-BIAŁY A. Irisin as a multi-functional protein: implications for health and certain diseases [J]. *Medicina*, 2019, 55(8): 485.
 - [21] HUH J Y, MANTZOROS C S. Irisin physiology, oxidative stress, and thyroid dysfunction: what next [J]? *Metabolism*, 2015, 64(7): 765-7.
 - [22] COSIO P L, PELAEZ M, CADEFEAU J A, et al. Systematic review and meta-analysis of circulating irisin levels following endurance training: results of continuous and interval training [J]. *Biol Res Nurs*, 2023, 25(3): 367-81.
 - [23] JANDOVA T, BUENDÍA-ROMERO A, POLANSKA H, et al. Long-term effect of exercise on irisin blood levels: systematic review and meta-analysis [J]. *Healthcare*, 2021, 9(11): 1438.
 - [24] MIYAMOTO-MIKAMI E, SATO K, KURIHARA T, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120354.
 - [25] PEKKALA S, WIKLUND P K, HULMI J J, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health [J]? *J Physiol*, 2013, 591(21): 5393-400.
 - [26] TSUCHIYA Y, ANDO D, TAKAMATSU K, et al. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise [J]. *Metab*, 2015, 64(9): 1042-50.
 - [27] BETTARIGA F, TAAFFE D R, GALVAO D A, et al. Exercise training mode effects on myokine expression in healthy adults: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Sport Health Sci*, 2024, 13(6): 764-79.
 - [28] KRAEMER R R, SHOCKETT P, WEBB N D, et al. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women [J]. *Horm Metabolic Research*, 2014, 46(2): 150-4.
 - [29] NORHEIM F, LANGLEITE T M, HJORTH M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans [J]. *FEBS J*, 2014, 281(3): 739-49.
 - [30] HUH J Y, PANAGIOTOU G, MOUGIOS V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise [J]. *Metab*, 2012, 61(12): 1725-38.
 - [31] HUH J Y, MOUGIOS V, SKRAPARLIS A, et al. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans [J]. *Metab*, 2014, 63(7): 918-21.
 - [32] KIM H J, LEE H J, SO B, et al. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(2): 271.
 - [33] TSUCHIYA Y, ANDO D, GOTO K, et al. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 233(2): 135-40.
 - [34] ARCHUNDIA-HERRERA C, MACIAS-CERVANTES M, RUIZ-MUÑOZ B, et al. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9(1): 101.
 - [35] COLPITTS B H, RIOUX B V, EADIE A L, et al. Irisin response to acute moderate intensity exercise and high intensity interval training in youth of different obesity statuses: a randomized crossover trial [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(4): e15198.
 - [36] COSIO P L, CRESPO-POSADAS M, VELARDE-SOTRES Á, et al. Effect of chronic resistance training on circulating irisin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(5): 2476.
 - [37] CAI Z, YANG Y, ZHANG J. Effects of physical activity on the progression of diabetic nephropathy: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): BSR20203624.
 - [38] ZHANG L, WANG Y, XIONG L, et al. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 398.
 - [39] NATARAJ M, MAIYA A G, NAGARAJU S P, et al. Effect of exercise on renal function in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2023, 18(3):

- 526-37.
- [40] CHEN I R, WANG S M, LIANG C C, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5 [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(7): 1183-9.
- [41] HOSHINO J, OHIGASHI T, TSUNODA R, et al. Physical activity and renal outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease stage G3b to G5 [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26378.
- [42] ABOUTORABI R, HARIRI G, KHORASANI Z M, et al. Relationship between serum irisin levels and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Caspian J Intern Med*, 2025, 16(3): 493.
- [43] MAGESWARI R, SRIDHAR M G, NANDEESHA H, et al. Irisin and visfatin predicts severity of diabetic nephropathy [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34(3): 342-6.
- [44] NAVARRO-GONZALEZ J F, MORA-FERNANDEZ C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3): 433-42.
- [45] AZUSHIMA K, KOVALIK J P, YAMAJI T, et al. Abnormal lactate metabolism is linked to albuminuria and kidney injury in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(6): 1135-49.
- [46] PENG L, LI S, HUANG Q, et al. Irisin-mediated muscle-renal crosstalk as a protective mechanism against contrast-induced acute kidney injury via cGAS-STING signalling inhibition [J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(3): e70235.
- [47] ZHAO L, ZHANG T, ZHAO Z, et al. Irisin improves acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion through targeting energy metabolism reprogramming [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.147073.
- [48] HAN J, PANG X, ZHANG Y, et al. Hirudin protects against kidney damage in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats by inhibiting inflammation via P38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 3223-34.
- [49] 罗阳燕, 高芳, 魏梦婷, 等. 鸢尾素对糖尿病肾病大鼠p38 MAPK/NF- κ B通路及肾损伤的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*(LUO Y Y, GAO F, WEI M T, et al. Effects of irisin on the p38 MAPK/NF- κ B pathway and renal injury in diabetic nephropathy rats [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Nephrology*), 2022, 23(9): 764-7,848.
- [50] ZHAO D, ZHONG R, WANG X, et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine [J]. *Front Endocrinol*, 2024, doi:10.3389/fendo.2024.1429420.
- [51] MAJUMDER S, PUSHPAKUMAR S, SEN U. Exercise induced irisin alleviates type 1 diabetic nephropathy by promoting mitochondria biogenesis and function [J]. *FASEB J*, 2019, doi: 10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.567.10.
- [52] SUN S, YANG S, CHENG Y, et al. Jinlida granules alleviate podocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC 1 α pathway in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(2): 1-13.
- [53] LAI W, LUO D, LI Y, et al. Irisin ameliorates diabetic kidney disease by restoring autophagy in podocytes [J]. *FASEB J*, 2023, 37(10): e23175.
- [54] 赵艺璇, 彭薇, 田蓓晨, 等. 鸢尾素通过激活AMPK抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞线粒体损伤[J]. *华中科技大学学报(医学版)*(ZHAO Y X, PENG W, TIAN B C, et al. Effects of irisin on high glucose-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells via AMPK activation [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology, Medical Sciences*), 2023, 52(3): 340-4.
- [55] CUI Y, YU L, CONG W, et al. Irisin preserves mitochondrial integrity and function in tubular epithelial cells after ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Acta Physiol*, 2024, 240(9): e14211.
- [56] ZHONG S, WANG N, ZHANG C. Podocyte death in diabetic kidney disease: potential molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9035.
- [57] 周鸿雁, 张译丹, 季威, 等. 不同强度运动抑制糖尿病大鼠肾脏PI3K/AKT/mTOR信号通路改善自噬的比较[J]. *中国组织工程研究*(ZHOU H Y, ZHANG Y D, JI W, et al. Comparison of effects of different intensity exercise on inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and improving autophagy in the kidney of diabetic rats [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2025, 29(11): 2310-18.
- [58] KIM J H, LEE S, JANG H, et al. Transcriptional intermediary factor 1 γ -induced irisin in skeletal muscle attenuates renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *J Cachexia Sarcopeni*, 2025, 16(2): e13810.
- [59] 吴尧旋, 赵柯湘, 肖谦. 鸢尾素在抗组织纤维化中的作用研究进展[J]. *医学综述*(WU Y X, ZHAO K X, XIAO Q. Research progress on the role of irisin in anti-tissue fibrosis [J]. *Medical Recapitulate*), 2022, 28(16): 3162-7.
- [60] YANG Z, WEI J, WANG Y, et al. Irisin ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis by regulating the Smad4/ β -catenin pathway in diabetic mice [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1577-93.
- [61] PENG H, WANG Q, LOU T, et al. Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1493.