

专家论坛

介导骨骼肌-肝脏轴串扰的肌源性和肝源性因子在非酒精性脂肪性肝病和肌少症作用机制的新进展*

顾子微 赵宇星 赵柯湘** 肖谦

重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016



肖谦, 医学博士, 主任医师、二级教授, 博士生导师, 重庆市学术技术带头人。擅长糖尿病、高血压、痛风、骨质疏松症、甲状腺疾病、老年痴呆、肌少症及衰弱等老年慢性病的综合管理。曾赴法国图卢兹老年医学中心研修。担任重庆市医学会老年医学专业委员会第五、六届主任委员, 中国医师协会老年医学医师分会委员, 西部老年医学联盟副主任委员, 重庆市老年医学联盟理事长, 重庆市老年病科临床医疗质量控制中心常任副主任等。承担包括国家自然科学基金项目、教育部博士基金在内的纵向课题 10 余项, 撰写《老年医学》《肌少症基础与临床》等 7 部专著, 编写 5 本教材, 发表学术论文 200 余篇, 其中 SCI 论文 70 余篇。

肖谦, 医学博士, 主任医师、二级教授, 博士生导师, 重庆市学术技术带头人。擅长糖尿病、高血压、痛风、骨质疏松症、甲状腺疾病、老年痴呆、肌少症及衰弱等老年慢性病的综合管理。曾赴法国图卢兹老年医学中心研修。担任重庆市医学会老年医学专业委员会第五、六届主任委员, 中国医师协会老年医学医师分会委员, 西部老年医学联盟副主任委员, 重庆市老年医学联盟理事长, 重庆市老年病科临床医疗质量控制中心常任副主任等。承担包括国家自然科学基金项目、教育部博士基金在内的纵向课题 10 余项, 撰写《老年医学》《肌少症基础与临床》等 7 部专著, 编写 5 本教材, 发表学术论文 200 余篇, 其中 SCI 论文 70 余篇。

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和肌少症是中老年人群高发的代谢性疾病, 两者发病机制存在部分重叠。肝脏和骨骼肌能够合成和释放多种肝源性因子和肌源性因子, 这些因子通过激活调控代谢的信号通路来维持能量稳态, 介导骨骼肌-肝脏轴进行“对话”。本文就 NAFLD 与肌少症发病中部分肌源性因子和肝源性因子的作用机制进行综述, 以揭示骨骼肌-肝脏轴之间的调控网络。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 肌少症; 骨骼肌-肝脏轴; 肌源性因子; 肝源性因子

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.001

Emerging Insights into the Pathogenic Mechanisms of Myokines and Hepatokines in Muscle-liver Crosstalk: Implications for Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Sarcopenia

Gu Ziwei, Zhao Yuxing, Zhao Kexiang**, Xiao Qian

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016

** Corresponding author; Zhao Kexiang, email: 1287405922@qq.com

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and sarcopenia are prevalent metabolic disorders in middle-aged and elderly populations, with overlapping pathogenic mechanisms. The liver and skeletal muscle secrete hepatokines and myokines, which play crucial roles in maintaining energy homeostasis by activating metabolic signaling pathways and mediating crosstalk in the muscle-liver axis. This review explores the specific mechanisms by which myokines and hepatokines contribute to the pathogenesis of NAFLD and sarcopenia, aiming to elucidate the regulatory network between the liver and skeletal muscle.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Sarcopenia; Muscle-liver axis; Myokines; Hepatokines

非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种遗传-环境-代谢应激相关疾病, “多重打击”学说认为胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR)、氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群、脂毒性、遗传易感性以及环境等多种因

素之间的共同作用导致 NAFLD^[1]。当肝脏发生脂肪变性及炎症时, 其糖、脂代谢模式改变以及异常分泌肝源性因子, 进而影响胰岛素敏感性及骨骼肌质量, 诱发肌少症 (Sarcopenia)^[2]。肌少症是一种与增龄相关的骨骼肌质量、力量和躯体功能

* 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82101652); 重庆市自然科学基金面上项目 (cstc2021jcyj-msxmX0207)

** 通讯作者: 赵柯湘, 电子邮箱 1287405922@qq.com

的进行性丧失后致跌倒、残疾甚至死亡风险增高的老年综合征^[3]。与肌肉质量损失相关的肌源性因子失衡同样会诱导糖、脂代谢紊乱, 促进 NAFLD 进展。本文综述部分肌源性因子及肝源性因子通过骨骼肌-肝脏轴在 NAFLD 和肌少症中的作用机制, 以期为疾病诊治提供新靶点。

1 肌源性因子对 NAFLD 的作用

肌源性因子由运动刺激肌纤维产生、表达和释放, 部分以自分泌及旁分泌方式调控骨骼肌自身生长发育, 部分以内分泌方式调节肝脏、脂肪、骨骼、大脑等多种组织器官的能量代谢^[4]。对肌肉生长具有正向调控作用的有白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、鸱尾素、肌联素、 β -氨基异丁酸 (β -aminoisobutyric acid, BAIBA)、成纤维细胞生长因子 21 (Fibroblast growth factor 21, FGF21)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等。另外, 骨骼肌会产生一种对肌肉生长起负调控作用, 且能促进 NAFLD 发生发展的因子——肌肉生长抑制素 (Myostatin, MSTN), 见图 1。

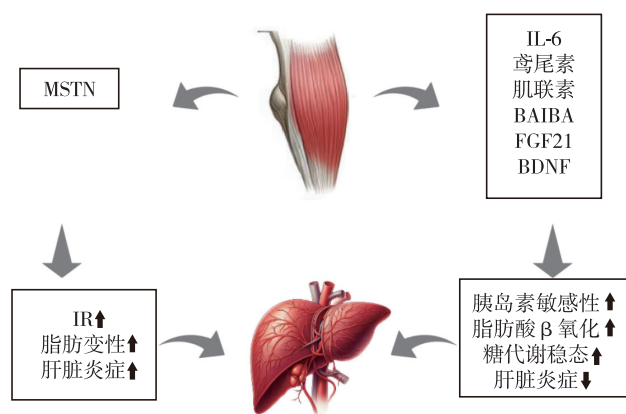


图 1 肌源性因子作用于肝脏示意图

Fig. 1 The function of myokines on the liver

1.1 IL-6 对 NAFLD 的作用

IL-6 是第一个经肌肉活检发现的肌源性因子, 在骨骼肌-肝脏轴串扰中呈双峰和多效性作用。肌源性 IL-6 能诱导磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 的基因表达, 在饥饿时促进肝糖原分解, 维持机体内源性葡萄糖稳态。IL-6 还能通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (Peroxisome proliferator activated receptors alpha, PPAR α) 并增强其靶基因肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (Carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1) 的表达, 作为脂肪 β 氧化的关键酶, CPT1 则增强肝细胞线粒体脂肪酸的 β 氧化, 促进肝脏脂肪酸分解^[5]。另外, IL-6 也能增加胰岛 β 细胞活力, 减轻肝脏 IR。因此, 肌肉来源的 IL-6 可能改善肝细胞脂肪变

性, 成为治疗 NAFLD 的靶标^[6]。但也有研究认为, 循环中长期高水平的 IL-6 作为一种重要的炎症因子, 通过损害肝脏胰岛素信号传导途径和葡萄糖稳态, 介导 NAFLD 发生发展^[5]。

1.2 鸱尾素对 NAFLD 的作用

鸱尾素由 III 型纤连蛋白结构域包含蛋白 5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 经蛋白水解酶裂解后生成, 运动能通过刺激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 gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α) 诱导 FNDC5 基因的表达, 促进骨骼肌分泌和释放鸱尾素^[7]。鸱尾素作为保护性肌源性因子可改善肝脏糖、脂代谢。一方面, 鸱尾素通过刺激解偶联蛋白-1 (Uncoupling protein, UCP1) 的表达诱导白色脂肪组织褐变, 防止肥胖, 并提高线粒体代谢能力, 显著增加能量消耗^[7]。另一方面, 鸱尾素不仅能通过抑制肝细胞磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)-叉头框转录因子 O1 (Forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 信号通路下调 PEPCK 和葡萄糖-6-磷酸酶的表达, 抑制肝脏糖异生, 还能通过激活 PI3K-Akt-糖原合成酶激酶-3 (Glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 信号通路, 促进糖原合成^[7]。另外, 鸱尾素能抑制甾醇调节元件结合蛋白 2 (Sterol regulatory element binding protein, SREBP2) 的表达来降低肝脏胆固醇含量^[8]。一项纳入 1 087 例 NAFLD 受试者的研究表明, NAFLD 组的血清鸱尾素水平高于健康组, 并且轻度 NAFLD 患者体内鸱尾素水平较中重度 NAFLD 患者更高^[9]。因此, 在预测 NAFLD 病程及其发展时, 监测鸱尾素水平的变化趋势意义较大。

1.3 肌联素对 NAFLD 的作用

肌联素是补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP) 家族成员, 又名 CTRP15。通过 C1q/肿瘤坏死因子样结构域参与多种信号转导途径, 将骨骼肌与肝脏、脂肪、心肌的脂质代谢串扰起来^[10]。肌联素能通过内分泌形式作用于脂肪细胞和肝细胞, 上调促脂质摄取的相关蛋白基因的表达, 促进细胞对游离脂肪酸的摄取, 降低血脂水平^[10]。肌联素还可激活 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 抑制肝脏自噬激活标志物微管相关蛋白轻链 3 (Light chain 3, LC3) 脂化以及诱导自噬的核孔蛋白 p62 降解, 诱导饥饿引起的肝细胞自噬, 以维持肝脏稳态, 并且通过减少脂质积累及肝脏炎症损伤来抵抗 NAFLD 的发展^[11]。因此, 可推测肌联素对肥胖、IR 及 NAFLD 的发生具有保护作用, 具体机制有待进一步明确。

1.4 BAIBA 对 NAFLD 的作用

BAIBA 是胸腺嘧啶分解代谢的产物之一, 在

过表达 PGC-1 α 的肌细胞培养基中可检测到, 运动可诱导 PGC-1 α 表达来提高循环 BAIBA 水平, 通过内分泌形式调节机体糖、脂代谢, 对 NAFLD 具有保护性作用^[12]。BAIBA 通过调控 PPAR α 及其靶基因 CPT1 等脂代谢相关基因的表达, 介导白色脂肪组织褐变, 提高线粒体脂肪酸 β 氧化, 减少肝脏新生脂肪生成^[12]。BAIBA 还能激活肝脏腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 通路, 减轻内质网应激诱导的细胞凋亡和糖、脂代谢紊乱, 阻止 NAFLD 等肥胖依赖性疾病的发生^[13]。由此可见, 机体高水平 BAIBA 对预防 NAFLD 等肥胖依赖性代谢紊乱疾病的发生具有一定作用。

1.5 FGF21 对 NAFLD 的作用

FGF21 主要在肝脏产生和表达, 骨骼肌在运动和压力条件下也可经 PI3K-Akt 依赖性途径合成。肌源性 FGF21 在骨骼肌-肝脏轴的调控中发挥调节糖、脂稳态和胰岛素敏感性的多效性^[14]。FGF21 可以通过抑制高脂饮食诱导的肝脏氧化应激反应, 减少肝内脂质聚集, 恢复胰岛素信号通路^[14]。还可以通过激活肝脏 PGC-1 α 转录活性上调多种糖、脂代谢相关基因的表达, 加速能量消耗并减轻脂肪变性, 达到改善 NAFLD 的目的^[15]。另外, FGF21 还可能抑制肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-6、IL-1 β 等炎症因子作用, 下调核因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 蛋白信号通路传导, 显著减轻炎症水平, 改善肝脏损伤, 逆转 NAFLD 发展进程^[15]。

1.6 BDNF 对 NAFLD 的作用

BDNF 主要调控神经系统的生长发育, 也能通过下丘脑回路调控能量代谢平衡。除中枢神经系统外, BDNF 及其受体也见于骨骼肌、心脏、肝脏和脂肪等外周组织^[16]。骨骼肌收缩分泌的 BDNF 可激活肝脏 AMPK 信号通路, 使乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl-CoA carboxylase, ACC) 保持非活性形式, 抑制脂肪酸合成, 同时也可促进脂肪酸氧化, 进而减少肝内脂肪堆积来改善 NAFLD。此外, BDNF 可抑制肝细胞内与糖代谢相关的环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和 GSK-3 β 的表达, 抑制肝脏葡萄糖输出并增强肝糖原合成^[16]。研究显示, NAFLD 患者血清 BDNF 水平显著高于健康受试者, 并且有随 NAFLD 严重程度升高的趋势, 这可能是调节糖、脂代谢的代偿性反应^[17]。

1.7 MSTN 对 NAFLD 的作用

MSTN 是转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 超家族的成员, 肌肉组织在慢性炎症状态和身体缺乏活动时表达, 其在骨骼肌-肝脏轴的串扰中发挥负向调节作用。MSTN 不仅能够抑制骨骼肌蛋白质合成, 还能直接调节糖、脂代谢和胰岛素敏感性, 与脂肪肝的形成密切相

关^[18]。循环 MSTN 水平升高可与肝星状细胞 (Hepatic stellate cell, HSC) 上激活素 II B 型受体结合, 通过转录因子 Smad2/3 及 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路传导, 激活 HSC 上的成纤维表型发生增殖活化, 促进肝脏炎症和纤维化进展^[19]。MSTN 还能降低脂联素水平来抑制胰岛素信号传导和脂肪氧化分解, 加重肝脏脂肪沉积^[20]。有研究显示, 肝纤维化和肝硬化患者的血清 MSTN 水平显著升高^[21]。因此, MSTN 与 NAFLD 患者发生 IR 和肝纤维化密切相关。

2 肝源性因子对肌少症的影响

肝脏作为人体最大的代谢器官, 同样具有内分泌功能。抑制 NAFLD 发生的有 FGF21、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) 等; 促进 NAFLD 形成的有卵泡抑素 (Follistatin, FST)、硒蛋白 P (Selenoprotein P, SeP)、胎球蛋白 A 等^[22]。并在体外和动物实验中确定了部分因子对骨骼肌的作用, 其中, 对骨骼肌生长具有正向调节作用的是 FST 和 IGF-1。但是在肝脏损伤或炎症状态时部分肝源性因子调控失常将会诱导骨骼肌 IR, 促进肌少症的发展, 见图 2。

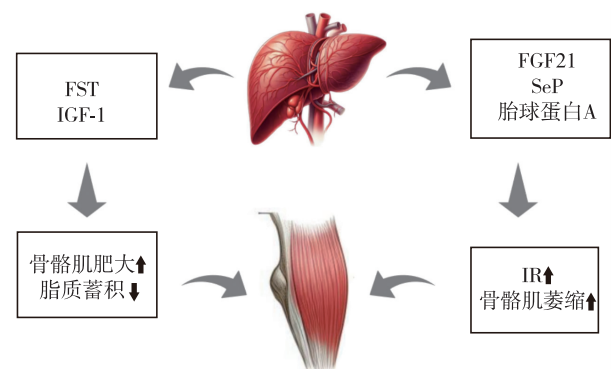


图 2 肝源性因子作用于骨骼肌示意图

Fig. 2 The function of hepatokines on the skeletal muscle

2.1 FGF21 对肌少症的影响

生理状况下, 肝细胞分泌的 FGF21 能调节原代肌管和 C2C12 肌管细胞的葡萄糖摄取, 参与肌细胞代谢^[23]。在肥胖或合并 NAFLD 情况下, 脂肪酸持续激活 PPAR α 受体, 导致 FGF21 过表达, 进一步上调促进线粒体分解的信号抗凋亡蛋白 BCL2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3), 介导自噬体形成^[24]。肌卫星细胞过度自噬会引起细胞应激, 加速骨骼肌质量损失, 促进肌少症的发展。研究显示, 肌少症患者外周血中循环 FGF21 水平明显升高, 且与疾病的严重程度呈正相关^[25]。

2.2 SeP 对肌少症的影响

SeP 能降低运动能力, 使代谢性疾病患者体内循环 SeP 水平升高, 并且与机体 IR 程度呈正相

关^[26]。SeP 能作用于肌肉组织中低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1), 损害运动诱导的骨骼肌分子适应性, 引起运动阻力。缺乏 SeP 的小鼠锻炼后骨骼肌反应活性氧的产生增强, 通过正向调节运动功能产生更强的耐力, 并激活骨骼肌 AMPK 磷酸化通路和上调 PGC-1 α 在肌细胞的表达, 改善骨骼肌 IR。因此, 当抑制人体中 SeP-LRP1 相互作用后, 可以增强运动效果来减少肌少症的发生^[27]。

2.3 胎球蛋白 A 对肌少症的影响

胎球蛋白 A 作为肝脏和肌肉组织中胰岛素受体酪氨酸激酶的内源性抑制剂, 其过表达可引起目标组织发生 IR 和糖、脂代谢紊乱^[28]。NAFLD 患者体内循环胎球蛋白 A 水平较健康人群更高^[29]。高水平胎球蛋白 A 可能会介导 PPAR γ 通路失活来降低脂联素水平, 从而拮抗脂联素在脂肪-肌肉串扰中对骨骼肌的胰岛素增敏性和抗炎作用, 还可能进一步抑制骨骼肌 AMPK 信号通路传导, 显著降低肌细胞线粒体功能, 导致能量稳态失衡及 IR 发生^[30]。此外, 肌少症患者体内胎球蛋白 A 水平较高^[31]。

2.4 FST 对肌少症的影响

FST 是 TGF- β 超家族的抑制剂, 受禁食、运动及胰高血糖素/胰岛素调节, 对骨骼肌稳态发挥正向调节作用^[32]。FST 能直接与 MSTN 结合并抑制其活性, 也能与 MSTN 信号通路下游的信号转导分子 Smad 蛋白竞争性结合后阻碍信号通路传导, 促进肌细胞分化和肌纤维再生。FST 还可以通过调控骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic proteins, BMPs) 间接调控骨骼肌发育: 一方面, FST 会提升 BMPs 表达配对盒转录因子 3 (Paired box transcription factor 3, Pax-3) 通路来促进骨骼肌前体细胞增殖; 另一方面, FST 能阻止 BMPs 诱导的肌细胞凋亡, 从而促使骨骼肌增长^[33]。因此, 循环 FST 水平降低不仅会引起肌肉质量减少, 还会导致肌纤维转变为氧化型肌纤维和肌肉脂质蓄积, 引起肌少症的发生^[34]。

2.5 IGF-1 对肌少症的影响

IGF-1 是生长激素 (Growth hormone, GH) 刺激肝细胞产生的多肽, 具有类似于胰岛素样的功能, 骨骼肌作为人体最大的胰岛素靶器官, IGF-1 在调节骨骼肌合成和分解代谢中发挥重要作用^[35]。首先, IGF-1 能直接激活肌肉卫星细胞增殖分化。其次, IGF-1 能通过激活 PI3K-Akt-mTOR 和 PI3K-Akt-GSK3 β 信号通路, 促进骨骼肌细胞肥大和阻止肌肉萎缩。并且活化的 PI3K-Akt 可以抑制 FoxO1 去磷酸化, 进而抑制泛素-蛋白酶体系统介导的骨骼肌蛋白质降解。另外, IGF-1 水平升高主要通过 mTOR 和 FoxO1 两条信号通路抑制肌卫星细胞自噬^[36]。因此, IGF-1 能调节肌肉的生长, 与肌肉质量、握力和步速相关, 且与老年肌少症的发生率呈负相关^[37]。

3 小结与展望

骨骼肌和肝脏作为内分泌器官, 可以通过分泌细

胞因子介导两器官之间“对话”。在肌少症状态下, 肌源性因子分泌不足或过多可能影响多条信号分子的表达, 引起肝脏脂肪变性、炎症或纤维化, 促进 NAFLD 发展; 在 NAFLD 状态下, 肝脏异常分泌肝源性因子调控骨骼肌生长分化, 引起肌肉质量减少和功能下降, 导致肌少症发生。因此, NAFLD 与肌少症的发病机制密切相关。肌源性因子和肝源性因子作为维持骨骼肌-肝脏轴稳态的重要信使, 可成为 NAFLD 和肌少症潜在的治疗靶点并评估预后, 也许还有助于代谢综合征和心血管疾病的治疗。目前大多数研究仅限于同质性动物模型和少量人类参与者, 该领域需要更全面的体内实验进一步了解肝脏和骨骼肌如何相互作用, 从而指导未来的临床试验并为减轻全球代谢性疾病的负担开辟新的途径。

参考文献

- [1] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (8): 1038–1048.
- [2] Joo S K, Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (Suppl): S68–S78.
- [3] Cruz-Jentoft A J, Sayer A A. Sarcopenia [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10191): 2636–2646.
- [4] Kim G, Kang S H, Kim M Y, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e0186990.
- [5] Dumond Bourie A, Potier J B, Pinget M, et al. Myokines: crosstalk and consequences on liver physiopathology [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (7): 1729.
- [6] Nara H, Watanabe R. Anti-inflammatory effect of muscle-derived interleukin-6 and its involvement in lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18): 9889.
- [7] 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): 463–468.
- [8] Liu T Y, Shi C X, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129 (10): 839–850.
- [9] Hu J, Ke Y, Wu F, et al. Circulating irisin levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 8818191.
- [10] Seldin M M, Peterson J M, Byerly M S, et al. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (15): 11968–11980.
- [11] Seldin M M, Lei X, Tan S Y, et al. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liv-

- er [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (50): 36073–36082.
- [12] Roberts L D, Boström P, O'sullivan J F, et al. β -aminobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors [J]. *Cell Metab*, 2014, 19 (1): 96–108.
- [13] Huh J Y. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41 (1): 14–29.
- [14] Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Fibroblast growth factor 21 in metabolic syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1220426.
- [15] Tucker B, Li H, Long X, et al. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2019, 101: 153994.
- [16] Genzer Y, Chapnik N, Froy O. Effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on hepatocyte metabolism [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 88: 69–74.
- [17] Hashida R, Nakano D, Yamamura S, et al. Association between activity and brain-derived neurotrophic factor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a data-mining analysis [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11 (8): 799.
- [18] Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Myostatin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1181913.
- [19] Delogu W, Caligiuri A, Provenzano A, et al. Myostatin regulates the fibrogenic phenotype of hepatic stellate cells via c-jun N-terminal kinase activation [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51 (10): 1400–1408.
- [20] Merli M, Dasarathy S. Sarcopenia in non-alcoholic fatty liver disease: targeting the real culprit? [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (2): 309–311.
- [21] García P S, Cabbabe A, Kambadur R, et al. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111 (3): 707–709.
- [22] Stefan N, Schick F, Birkenfeld A L, et al. The role of hepatokines in NAFLD [J]. *Cell Metab*, 2023, 35 (2): 236–252.
- [23] Liu X, Wang Y, Zhao S, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes C2C12 cells myogenic differentiation by enhancing cell cycle exit [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1648715.
- [24] Oost L J, Kustermann M, Armani A, et al. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10 (3): 630–642.
- [25] Jung H W, Park J H, Kim D A, et al. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults [J]. *Bone*, 2021, 145: 115877.
- [26] Meex R, Watt M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (9): 509–520.
- [27] Misu H, Takayama H, Saito Y, et al. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (4): 508–516.
- [28] Park S E, Park C Y, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: past, present and future [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52 (4): 180–190.
- [29] Liu S, Xiao J, Zhao Z, et al. Systematic review and meta-analysis of circulating fetuin-A levels in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9 (1): 3–14.
- [30] Das S, Chattopadhyay D, Chatterjee S K, et al. Increase in PPAR γ inhibitory phosphorylation by fetuin-A through the activation of Ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (4): 166050.
- [31] Chang W T, Tsai W C, Wu C H, et al. Fetuin-A as a predictor of sarcopenic left ventricular dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12078.
- [32] Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. Follistatin and follistatin-like 3 in metabolic disorders [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2023, 169: 106785.
- [33] Li H Y, He X Y. Research advances on the physiological functions of follistatin [J]. *Biotechnol Bull*, 2018, 34 (6): 22–29.
- [34] Liu Y, Lehar A, Rydzik R, et al. Local versus systemic control of bone and skeletal muscle mass by components of the transforming growth factor- β signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (33). doi: 10.1073/pnas.2111401118.
- [35] Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia [J]. *Aging Cell*, 2019, 18 (3): e12954.
- [36] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. *Cells*, 2020, 9 (9): 1970.
- [37] Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21 (1): 214.