

## · 综述 ·

## 铁代谢异常及铁死亡与多囊卵巢综合征关系的研究进展

蒋艺婕 杜科 华飞

常州市第一人民医院内分泌代谢科, 苏州大学附属第三医院, 常州 213003

通信作者: 华飞, Email: huafei1970@suda.edu.cn

【摘要】 铁代谢参与机体许多重要生理活动, 铁死亡是一种新型程序性细胞死亡方式, 人们对铁代谢、铁死亡在多囊卵巢综合征(PCOS)中的作用了解局限。在患有 PCOS 的患者中发现铁超载现象, 且铁代谢也对 PCOS 患者的激素、代谢、生殖产生直接或间接影响。铁死亡亦可造成 PCOS 患者代谢紊乱。目前, PCOS 的发病机制不明, 通过对铁代谢、铁死亡的了解阐明其与 PCOS 之间的关系, 以期探索出对 PCOS 的治疗新靶点。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 铁代谢; 铁死亡

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目 (F201803); 常州市卫生人才培养工程资助项目 (2016ZCLJ020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220122-01046

**Relationship between abnormal iron metabolism, ferroptosis and polycystic ovary syndrome** Jiang Yijie, Du Ke, Hua Fei. Department of Endocrinology and Metabolism, the First People's Hospital of Changzhou, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Hua Fei, Email: huafei1970@suda.edu.cn

【Abstract】 Iron metabolism is involved in many important physiological activities of the body, and ferroptosis is a new type of programmed cell death. Little is known about the role of iron metabolism and ferroptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS). Iron overload has been found in patients with PCOS, and iron metabolism has direct or indirect effects on hormones, metabolism, and reproduction in patients with PCOS. Ferroptosis can also cause metabolic disorders in patients with PCOS. At present, the pathogenesis of PCOS is unknown. By understanding iron metabolism, ferroptosis and their relationship with PCOS are useful in exploring new targets for the treatment of PCOS.

【Keywords】 Polycystic ovary syndrome; Iron metabolism; Ferroptosis

Fund program: Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu Province (F201803); Health Talents Training Project Funded by Changzhou (2016ZCLJ020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220122-01046

铁可以作为一种重要的信号分子, 调节多种生理过程, 许多代谢途径 (尤其涉及铁、脂质和氨基酸) 和降解途径 (大自噬/自噬和泛素蛋白酶体系) 通过直接或间接调节铁积累或脂质过氧化来协调复杂的铁链反应<sup>[1]</sup>。铁死亡是自 2012 年以来发现的一种新的细胞程序性死亡形式<sup>[2]</sup>, 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是绝经前妇女最常见的内分泌代谢紊乱之一, 其发病原因及机制很大程度上仍不清楚。铁代谢与铁死亡在 PCOS 中的研究较零散, 本文就铁代谢、铁死亡与 PCOS 的关系作一综述, 旨在为进一步了解其发病机制和为 PCOS 的治疗提出新的靶点提供参考。

## 1 铁代谢

铁是一种微量矿物寡元素, 参与机体电子转移、氧气传输、化学催化等过程, 对人类生理过程必不可少<sup>[3]</sup>。细胞内铁的动态平衡取决于铁的吸收、输出、利用和储存之间的平衡。肠吸收或红细胞降解形成的  $\text{Fe}^{2+}$  可被铜蓝蛋白氧化成  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  与细胞膜上的转铁蛋白 (Tf) 结合形成  $\text{Tf-Fe}^{3+}$ , 再通过膜蛋白 Tf 受体 1 形成复合物, 内吞该复合物, 被铁还原酶还原为  $\text{Fe}^{2+}$ 。 $\text{Fe}^{2+}$  由二价金属转运蛋白 1 或锌铁调节蛋白家族 8/14 介导, 并储存在不稳定铁池和铁蛋白中<sup>[4]</sup>。

## 2 铁死亡的概念与发生机制

2018 年, 细胞死亡命名委员会将铁死亡定义为

“一种由细胞内微环境的氧化扰动引发的调节性细胞死亡,该微环境受谷胱甘肽过氧化物酶 4 的结构控制,可被铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂抑制”<sup>[5]</sup>。铁死亡的特征性变化,如氧化还原活性铁的积累、抗氧化能力的丧失和含磷脂的多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 的过氧化,可以用来评估铁死亡的程度<sup>[6]</sup>。铁死亡发生机制如下:

2.1 铁超载 过量的  $\text{Fe}^{2+}$  通过芬顿反应提供电子,并产生活性氧 (ROS),从而触发铁死亡<sup>[7]</sup>。除了通过芬顿反应介导 ROS 的产生外,铁还被运输到几种参与脂质过氧化的含铁酶中<sup>[1]</sup>,触发铁死亡。

2.2 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (cystine/glutamate antiporter, system  $\text{xc}^-$ ) system  $\text{xc}^-$  由 12 次跨膜蛋白转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11 和单次跨膜调节蛋白溶质载体家族 3 成员 2 组成,谷氨酸和胱氨酸通过 system  $\text{xc}^-$  以 1:1 的比例交换,胱氨酸通过 system  $\text{xc}^-$  进入细胞后,迅速还原为半胱氨酸,主要用于谷胱甘肽的合成<sup>[8]</sup>。谷胱甘肽的耗尽会导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 失活,增加细胞内脂质过氧化,导致铁死亡。抑制全身性 system  $\text{xc}^-$  会耗尽细胞内的半胱氨酸,导致谷胱甘肽浓度降低,引发氧化应激,并增加细胞对铁死亡的敏感性。

2.3 脂质过氧化 脂质过氧化是铁死亡的一个标志,它是由一系列复杂的脂质代谢过程引起的。脂质过氧化是氧化剂(如自由基或非自由基物质)攻击脂质(特别是 PUFAs)的碳-碳双键的过程<sup>[1]</sup>。PUFAs 对脂质过氧化反应敏感,是铁死亡的重要元素之一,游离 PUFAs 是合成脂质信号转导介质的底物,但它们必须酯化成膜磷脂并氧化才能传递铁死亡信号。最近, Yan 等<sup>[9]</sup> 认为铁死亡是 NADPH-细胞色素 P450 还原酶 (POR)/NADH-细胞色素 b5 还原酶 (CYB5R1) 氧化还原酶进行的偶然电子转移的结果,他们发现氧化还原酶,包括 POR 和 CYB5R1,将电子从 NAD(P)H 转移到氧中产生过氧化氢,过氧化氢随后与铁反应产生活性羟自由基,使膜磷脂的 PUFAs 链过氧化,破坏膜的完整性,从而发生铁死亡。

### 3 铁代谢与 PCOS 之间的关系

PCOS 中导致潜在铁超载的因素包括慢性月经功能障碍的铁保留效应、胰岛素抵抗和铁调素的减少导致铁吸收增加。一项囊括了 2 173 例 PCOS 患者和 1 897 名健康女性的荟萃分析表明,PCOS 患者血清铁蛋白水平明显高于健康对照组<sup>[10]</sup>。Luque-Ramírez 等<sup>[11]</sup> 发现 PCOS 患者血清铁调素浓度下降,铁调素是由肝脏合成并分泌的富含半胱氨酸的抗菌多肽,在机体内铁平衡的调节中起到负性调节

作用,可能通过促进肠道对铁的吸收而导致铁超载。有研究发现铁调素浓度与胰岛素分泌指数呈正相关,胰岛素抵抗和高胰岛素血症通过增加缺氧诱导因子-1 活性和降低铁调素表达来刺激肠道铁吸收,通过这一机制,高胰岛素血症导致 PCOS 患者血清铁蛋白水平升高<sup>[12]</sup>。

3.1 铁代谢对 PCOS 激素水平的影响 在 PCOS 患者中发现血清铁调素水平降低,铁蛋白/铁调素比值增加,这些异常随着月经功能障碍的严重程度而增加,与此同时血清雄激素水平增加<sup>[11]</sup>,且发现 PCOS 患者血清铁调素水平和血清游离睾酮浓度之间呈负相关,并且铁蛋白/铁调素比值在服用抗雄激素口服避孕药达英 35 后恢复正常<sup>[12]</sup>。

3.2 铁代谢对 PCOS 患者代谢的影响 有研究发现 PCOS 患者中血清铁蛋白浓度升高与胰岛素抵抗、内脏脂肪组织、躯干脂肪量有关,并可能是代谢功能障碍的标志<sup>[13]</sup>。铁蛋白作为一种炎症因子与白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  相关,可能导致胰岛素抵抗。胰岛  $\beta$  细胞也容易受到细胞内异常铁蓄积的影响,在循环铁增加的情况下积累铁,铁增加了 ROS 的产生,促进胰岛功能障碍,降低胰岛质量,损害胰岛素分泌<sup>[14]</sup>。

3.3 铁代谢对 PCOS 患者生殖的影响 PCOS 与产科风险增加有关,包括子痫前期、妊娠糖尿病、早产和较高的婴儿死亡率<sup>[15]</sup>。孕期胎盘和胎儿的正常生长和发育需要铁稳态。流行病学研究表明,过量的铁摄入和(或)高铁状态可能对妊娠有害,并与许多生殖障碍的发生有关<sup>[16]</sup>。一项纳入孕龄 <8 周的 50 例 PCOS 患者和 50 例健康妊娠女性的研究发现,孕龄在 8、12、20、32 周时,PCOS 组受试者血清铁蛋白水平均显著高于对照组,且发现血清铁蛋白水平与 PCOS 妊娠患者新生儿不良结局有密切关系<sup>[17]</sup>。

在 PCOS 患者中可观察到铁蛋白升高、铁调素下降等铁超载现象,铁代谢对 PCOS 患者的激素水平、代谢、生殖均产生影响。

### 4 铁死亡与 PCOS 之间的关系

迄今为止,铁死亡在 PCOS 中的作用的具体研究还没有报道,只有少数研究报道了铁死亡在卵巢细胞或与 PCOS 相关的病理条件中的作用。从 120 例 PCOS 妇女和 100 名健康妇女的卵提取过程中获得卵巢颗粒细胞,发现与对照组相比,PCOS 组卵巢颗粒细胞 ROS 增加,谷胱甘肽过氧化物酶表达和活性降低<sup>[18]</sup>。有研究发现 Tf 受体提高了人卵巢颗粒细胞的铁含量,介导了 ROS 的释放,激活了细胞自噬,诱导了脂质过氧化,促进了人卵巢颗粒细胞的

铁死亡<sup>[19]</sup>。Liu 等<sup>[20]</sup>通过连续 22 d 每日注射人绒毛膜促性腺激素和胰岛素建立 PCOS 大鼠模型,并建立颗粒细胞缺血再灌注体外模型,在 PCOS 体外模型和大鼠模型中均发现铁死亡水平升高。

Zhang 等<sup>[21]</sup>发现高雄激素血症和胰岛素抵抗会导致妊娠子宫铁死亡的激活,对胎儿的生存造成影响。也有研究认为铁死亡可能与 PCOS 免疫密切相关,铁死亡相关蛋白可能在决定 PCOS 患者的生殖结局中起作用<sup>[22]</sup>。对不孕症 PCOS 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞的蛋白质组学分析显示,铁死亡途径涉及关键蛋白<sup>[23]</sup>。在反复流产的 PCOS 患者中也发现线粒体发生基因、氧化磷酸化和抗氧化蛋白的异常表达<sup>[24]</sup>。线粒体作为细胞代谢的中心,对细胞内 ROS 的产生起着重要作用,在某些情况下可能导致铁死亡,另一方面,线粒体呼吸也促进了半胱氨酸剥夺引起的铁死亡<sup>[25]</sup>。从瘦型 PCOS 小鼠模型获得的卵母细胞分析也显示线粒体膜功能受损,ROS 升高,电镜显示卵母细胞线粒体超微结构受损,卵母细胞质量下降<sup>[15]</sup>,此种超微结构的损伤是否与铁死亡相关需进一步探索。

需要更多临床证据及进一步机制研究去探索 PCOS(肥胖型、瘦型)患者及 PCOS 伴妊娠患者与铁死亡的联系。

## 5 治疗

Schube 等<sup>[26]</sup>发现去铁胺(铁螯合剂)可降低氧化低密度脂蛋白引起的氧化应激,对人卵巢颗粒细胞具有保护作用,防止不同的人卵巢颗粒细胞发生氧化低密度脂蛋白依赖性变性。补充维生素 E(作为铁死亡抑制剂之一)对 PCOS 患者的体重、血管内皮生长因子水平、心理健康指标有改善作用<sup>[27]</sup>。铁死亡抑制剂对 PCOS 患者产生的影响仍需更多临床、基础研究进行补充。此外,有研究发现 PCOS 患者的颗粒细胞、卵泡液和脂肪组织中 miR-93-5p 表达上调,并且发现 miR-93-5p 通过抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路抑制卵巢颗粒细胞增殖并促进凋亡和铁死亡,miR-935p 可能是改善 PCOS 中颗粒细胞功能的新的分子靶点<sup>[28]</sup>。

## 6 小结与展望

一些直接或间接证据表明铁代谢与 PCOS 相互影响,铁死亡与 PCOS 之间的关系也逐渐被挖掘,但铁死亡在 PCOS 人群、动物模型、细胞层面的直接研究仍存在空白,通过何种具体途径调控 PCOS 的发生发展仍有待进一步探索。深入研究铁代谢以及铁死亡的机制,也将为有效治疗 PCOS 提供新的思路 and 方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9): 2054-2081. DOI: 10. 1080/15548627. 2020. 1810918.
- [2] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060-1072. DOI: 10. 1016/j. cell. 2012. 03. 042.
- [3] Koleini N, Shapiro JS, Geier J, et al. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (11): e148671. DOI: 10. 1172/JCI148671.
- [4] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (2): 88. DOI: 10. 1038/s41419-020-2298-2.
- [5] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (3): 486-541. DOI: 10. 1038/s41418-017-0012-4.
- [6] Bayır H, Anthonymuthu TS, Tyurina YY, et al. Achieving life through death: redox biology of lipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27 (4): 387-408. DOI: 10. 1016/j. chembiol. 2020. 03. 014.
- [7] Han C, Liu Y, Dai R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 239. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 00239.
- [8] Chen X, Yu C, Kang R, et al. Iron metabolism in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226. DOI: 10. 3389/fcell. 2020. 590226.
- [9] Yan B, Ai Y, Sun Q, et al. Membrane Damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81 (2): 355-369. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2020. 11. 024.
- [10] Yin J, Hong X, Ma J, et al. Serum trace elements in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 572384. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 572384.
- [11] Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Alpañés M, et al. Role of decreased circulating hepcidin concentrations in the iron excess of women with the polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (3): 846-852. DOI: 10. 1210/jc. 2010-2211.
- [12] Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, et al. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30 (9): 2309-2313. DOI: 10. 2337/dc07-0642.
- [13] Adamska A, Łebkowska A, Krentowska A, et al. The association between serum ferritin concentration and visceral adiposity estimated by whole-body DXA scan in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10: 873. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00873.
- [14] Sung HK, Song E, Jahng JWS, et al. Iron induces insulin resistance in cardiomyocytes via regulation of oxidative stress [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 4668. DOI: 10. 1038/s41598-019-41111-6.
- [15] Chappell NR, Zhou B, Schutt AK, et al. Prenatal androgen induced lean PCOS impairs mitochondria and mRNA profiles in oocytes [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9 (3): 261-270. DOI: 10. 1530/EC-19-0553.
- [16] Ng SW, Norwitz SG, Norwitz ER. The impact of iron overload and



- ferroptosis on reproductive disorders in humans; implications for preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3283. DOI: 10.3390/ijms20133283.
- [17] 张利平, 黄娟娟, 王娟, 等. 铁代谢对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13(1): 65-70. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.01.012.
- [18] Masjedi F, Keshlgar S, Zal F, et al. Effects of vitamin D on steroidogenesis, reactive oxygen species production, and enzymatic antioxidant defense in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 197: 105521. DOI: 10.1016/j.jsmb.2019.105521.
- [19] Zhang L, Wang F, Li D, et al. Transferrin receptor-mediated reactive oxygen species promotes ferroptosis of KGN cells via regulating NADPH oxidase 1/PTEN induced kinase 1/acyl-CoA synthetase long chain family member 4 signaling[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4983-4994. DOI: 10.1080/21655979.2021.1956403.
- [20] Liu H, Xie J, Fan L, et al. Cryptotanshinone protects against P-COS-induced damage of ovarian tissue via regulating oxidative stress, mitochondrial membrane potential, inflammation, and apoptosis via regulating ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8011850. DOI: 10.1155/2022/8011850.
- [21] Zhang Y, Hu M, Jia W, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance modulate gravid uterine and placental ferroptosis in P-COS-like rats[J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(3): 247-263. DOI: 10.1530/JOE-20-0155.
- [22] Zhang J, Ding N, Xin W, et al. Quantitative proteomics reveals that a prognostic signature of the endometrium of the polycystic ovary syndrome women based on ferroptosis proteins[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 871945. DOI: 10.3389/fendo.2022.871945.
- [23] Nasri F, Zare M, Doroudchi M, et al. Proteome analysis of CD4(+) T cells reveals differentially expressed proteins in infertile polycystic ovary syndrome patients[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(11): 1998-2004. DOI: 10.2174/1871530320666201119152323.
- [24] Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 67. DOI: 10.1186/s12958-019-0509-4.
- [25] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363. e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [26] Schube U, Nowicki M, Jogschies P, et al. Resveratrol and desferoxamine protect human OxLDL-treated granulosa cell subtypes from degeneration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): 229-239. DOI: 10.1210/je.2013-2692.
- [27] Shirazi SH, Pourghassem Gargari B, Izadi A, et al. Effect of vitamin E on serum Levels of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized, placebo-controlled trial[J]. *Int J Fertil Steril*, 2021, 15(1): 44-50. DOI: 10.22074/ijfs.2020.45677.
- [28] Tan W, Dai F, Yang D, et al. MiR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and ferroptosis by the NF- $\kappa$ B signaling pathway in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967151. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967151.

(收稿日期: 2022-01-22)

(上接第 123 页)

- [11] Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, et al. Serum myostatin is upregulated in obesity and correlates with insulin resistance in humans[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(8): 550-556. DOI: 10.1055/a-0641-5546.
- [12] Tournadre A, Vial G, Capel F, et al. Sarcopenia[J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(3): 309-314. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001.
- [13] 柳杨青, 汪艳芳. 敲除 MSTN 基因可上调骨骼肌胰岛素信号通路并减轻 2 型 DM 小鼠胰岛素抵抗[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(11): 1957-1964. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.005.
- [14] Bonala S, Lokireddy S, McFarlane C, et al. Myostatin induces insulin resistance via casitas B-lineage lymphoma b (Cblb)-mediated degradation of insulin receptor substrate 1 (IRS1) in response to high calorie diet intake[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(27): 14392. DOI: 10.1074/jbc.A113.529925.
- [15] Li B, Cui W, Yang J. Enhanced skeletal muscle growth in myostatin-deficient transgenic pigs had improved glucose uptake in streptozotocin-induced diabetes[J]. *Transgenic Res*, 2020, 29(2): 253-261. DOI: 10.1007/s11248-020-00194-y.
- [16] Yan H, Meng J, Zhang S, et al. Pretreatment of rAAV-mediated expression of myostatin propeptide lowers type 2 diabetes incidence in C57BL/6 mice on a high-fat diet[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(5): 661-671. DOI: 10.1089/hum.2018.140.
- [17] Zambon Azevedo V, Silaghi CA, Maurel T, et al. Impact of sarcopenia on the severity of the liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Nutr*, 2022, 8: 774030. DOI: 10.3389/fnut.2021.774030.
- [18] Zarfeshani A, Ngo S, Sheppard AM. Leucine alters hepatic glucose/lipid homeostasis via the myostatin-AMP-activated protein kinase pathway-potential implications for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Epigenetics*, 2014, 6(1): 27. DOI: 10.1186/1868-7083-6-27.
- [19] Verzola D, Milanese S, Viazi F, et al. Enhanced myostatin expression and signalling promote tubulointerstitial inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6343. DOI: 10.1038/s41598-020-62875-2.
- [20] Butcher JT, Mintz JD, Larion S, et al. Increased muscle mass protects against hypertension and renal injury in obesity[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e009358. DOI: 10.1161/JAHA.118.009358.
- [21] Chung JO, Park SY, Chung DJ, et al. Serum myostatin levels are positively associated with diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(7): 107592. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107592.
- [22] Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion; targeting obesity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 220-236. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.09.007.
- [23] 刘兰芳, 徐晓阳, 齐园圃. 衰老对骨骼肌脂代谢的相关调控因子的影响[J]. *体育科技文献通报*, 2021, 29(12): 209-210. DOI: 10.19379/j.cnki.issn.1005-0256.2021.12.062.
- [24] Buehring B, Binkley N. Myostatin--the holy grail for muscle, bone, and fat? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2013, 11(4): 407-414. DOI: 10.1007/s11914-013-0160-5.
- [25] Eilers W, Chambers D, Cleasby M, et al. Local myostatin inhibition improves skeletal muscle glucose uptake in insulin-resistant high-fat diet-fed mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(1): E163-E174. DOI: 10.1152/ajpendo.00185.2019.
- [26] 伏智亮, 沈如玉, 王绮琦, 等. 肌肉生长抑制素调控肌肉和脂肪组织代谢的研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2019, 51(7): 121-126.

(收稿日期: 2021-12-26)