

综述**鸢尾素的心血管保护作用及其在运动领域的研究进展**王 珅¹, 廖静雯², 尹洪刚², 季慧慧³, 俞 杭³, 邹宇豪³, 胡 敏^{2,*}广州体育学院¹运动与健康学院; ²广东省高校运动与健康促进科研型重点实验室, 广州 510500; ³宁波大学医学院, 宁波 315000

摘要: 鸢尾素(irisin)是一种运动诱导骨骼肌分泌的肌肉因子, 是由III型纤连蛋白组件包含蛋白5 (fibronectin type III-domain containing protein 5, FNDC5)剪切、修饰后分泌到血液中的多肽性片段。鸢尾素可以使白色脂肪棕色化, 增加机体能耗, 减轻体重。鸢尾素在糖尿病、冠心病等多种疾病的代谢过程中发挥着重要的作用, 不同类型的运动对血液循环中鸢尾素水平的影响不同, 而适度运动可以减轻心血管疾病症状。本文对鸢尾素的心血管保护作用及其在运动领域的研究进展作一综述, 以期为中心血管疾病的预防和治疗提供新的靶点。

关键词: 鸢尾素; 心血管疾病; 运动; 血管内皮障碍

中图分类号: R332; R363.2; R329.2

The cardiovascular protection of irisin and its research progress in sports fieldWANG Shen¹, LIAO Jing-Wen², YIN Hong-Gang², JI Hui-Hui³, YU Hang³, ZOU Yu-Hao³, HU Min^{2,*}¹Department of Sports and Health; ²Scientific Research Center, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; ³Medical School of Ningbo University, Ningbo 315000, China

Abstract: Irisin is a circulating myokine induced by exercise, which is a cleaved version of fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5). It can promote the browning of white fat tissue, increase energy consumption, and decrease weight. Irisin plays an important role in the regulation of various diseases, such as diabetes and coronary heart disease. Different types of exercise have different effects on irisin level in blood circulation, and moderate exercise can reduce cardiovascular symptoms. In this paper, the cardiovascular protective effect of irisin and its research progress in the field of exercise are reviewed, hoping to provide a new target for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: irisin; cardiovascular disease; exercise; endothelial dysfunction

近年来, 随着人们生活方式的改变以及心血管疾病患病人数的增加, 如何有效预防心血管疾病的发生, 降低心血管疾病对家庭和社会带来的负担已成为目前研究的重点。研究显示, 合理运动可以预防和改善心血管疾病, 而新近发现的肌源性细胞因子——鸢尾素(irisin)对机体肥胖及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等代谢疾病有较好的治疗效

果, 并且鸢尾素的表达具有过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC1 α)依赖性和运动诱导性^[1,2]。鉴于机体肥胖与心血管疾病的发病率之间呈正相关^[3], 上述研究为防治心血管疾病提供了新的思路——通过运动诱导鸢尾素表达, 从而改善肥胖症状。

Received 2018-06-29 Accepted 2018-12-23

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31771315).

*Corresponding author. Tel: +86-20-38027669; E-mail: whoomin@aliyun.com

本文对鸢尾素这一新型的肌肉因子的发现、表达、分布、遗传、变异以及与心血管疾病的关系等方面进行总结，并综述鸢尾素在运动领域的研究进展，探讨鸢尾素表达水平与不同运动形式之间的关系及其心血管保护作用。

1 鸢尾素的特性及影响因素

2012年，Boström等^[1]报道锻炼后的肌肉能够分泌PGC1 α 。PGC1 α 可以调控能量代谢并促进线粒体的生成、骨骼肌型转变、抗氧化、血管生成等一系列过程^[4]。另外，PGC1 α 能够促进骨骼肌细胞表达III型纤连蛋白组件包含蛋白5 (fibronectin type III domain containing protein 5, FNDC5)，FNDC5经剪切和修饰后形成鸢尾素，并分泌进入血液循环，其主要功能是使白色脂肪棕色化并氧化产热^[1]。

研究显示，肥胖患者血清鸢尾素水平与体重指数、血糖水平等正相关，而与年龄、胰岛素、胆固醇等指标负相关^[5]。进一步研究显示鸢尾素-FNDC5参与调控机体产热、脂肪转化及肥胖发生等过程的可能机制如下：鸢尾素通过激活胞外信号相关激酶 (extracellular signal-related kinase, ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase,

p38 MAPK) 信号转导通路，使白色脂肪组织棕色化，同时增加能量消耗、改善糖耐量异常以及胰岛素敏感性^[6]。棕色脂肪组织可以通过解耦联蛋白1 (uncoupling protein 1, UCP1) 将机体氧化所产生的能量以热能的形式散发^[7]。PGC1 α -FNDC5-irisin 轴的发现为能量代谢机制的稳态研究奠定了理论依据^[2]。鸢尾素的释放机制见图1^[8]。

1.1 鸢尾素的蛋白结构与表达

FNDC5蛋白分子由具有29个氨基酸残基的信号肽、112个氨基酸残基的III型纤连蛋白组件和65个氨基酸残基的C-端跨膜结构域构成，其分子量约为32 kDa。FNDC5蛋白分子经蛋白酶水解加工后形成鸢尾素，鸢尾素由112个氨基酸残基组成，是N-糖基化蛋白质^[9]。鸢尾素分子在不同物种之间高度保守^[5]，小鼠和人鸢尾素蛋白同源率为100%，高于胰岛素(85%)、胰高血糖素(90%)及瘦素(83%)^[1]。FNDC5和鸢尾素最早在人、小鼠及兔的血清和骨骼肌中被发现^[10]，在心脏、骨骼肌、大脑等全身的绝大多数组织和器官中都有表达^[11]，另外在甲状腺、卵巢、肝脏、肺、睾丸、食管、脂肪等组织中也呈现高表达状态^[12]。在人类脑脊液、母乳及唾液中也能够检测到鸢尾素的表达^[12-14]。

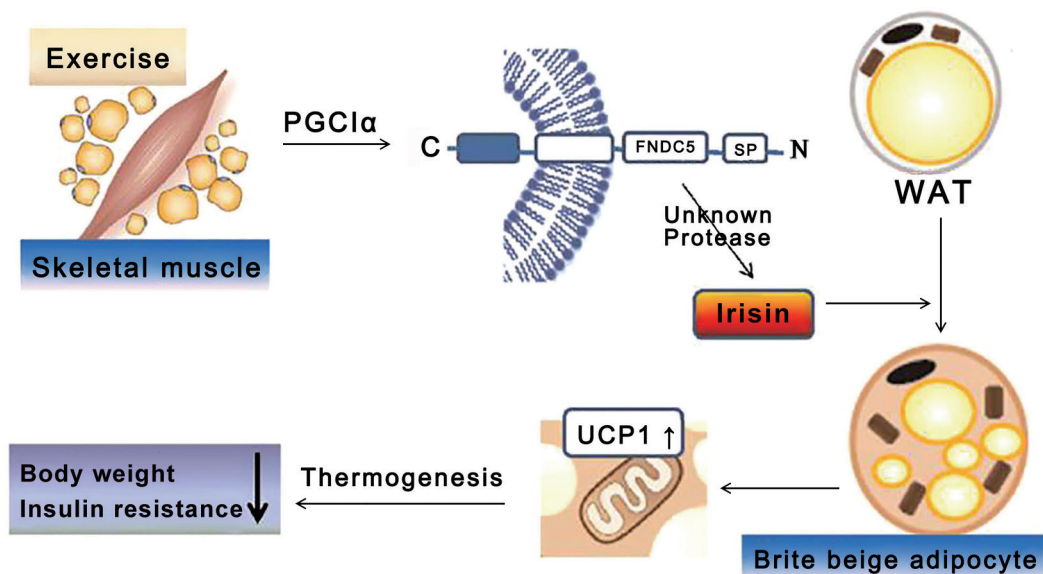


图 1. 运动诱导鸢尾素的释放机制及其原理

Fig. 1. Schematic representation of proposed mechanism of release of irisin and its action. Exercise-induced release of PPAR γ coactivator-1 α (PGC1 α) from skeletal muscle increases the expression of fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5). Cleavage of FNDC5 by an unknown protease releases the irisin. White adipose cells are converted to brite/beige adipose tissue by irisin. Irisin upregulates the expression of uncoupling protein 1 (UCP1) in membrane of mitochondria which leads to increased thermogenesis by oxidation of fatty acids. WAT, white adipose tissue. Reproduced from Panati *et al.*, 2016 with permission^[8].

1.2 影响鸢尾素表达的因素

现已证明, 人血清鸢尾素水平与身体质量指数 (body mass index, BMI)、上臂围、血糖、脂肪因子和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 水平正相关, 而与年龄、胰岛素、胆固醇和脂联素以及肥胖人群的肝内甘油三酯水平负相关^[15]。研究证实, 运动^[1]可以诱导鸢尾素的分泌并使其前体蛋白 FNDC5 的表达增加, 此外, 饥饿^[16]、寒冷^[17]、高温^[12]、n-3 脂肪酸^[18]等理化因素也可促进鸢尾素表达。

2 鸢尾素对心血管的保护作用

值得注意的是, 血液循环内的鸢尾素水平不同于骨骼肌的表达水平, 如前所述, 鸢尾素除在骨骼肌表达外, 在心脏和全身绝大多数组织和器官中也有表达, 而鸢尾素在机体所扮演的角色是目前关注的热点。研究显示血清鸢尾素水平与肥胖、糖尿病等代谢疾病发生存在相关性, 给小鼠尾静脉注射鸢尾素之后, 小鼠出现明显的体重减轻和 IR 改善现象, 且无其它副作用^[19]。如前所述, 人和啮齿动物鸢尾素之间的蛋白同源率达 100%, 这表明鸢尾素可能同样具有改善人类肥胖和 IR 的作用, 而肥胖和糖尿病是心血管疾病的危险因素, 因此, 鸢尾素有望成为心血管疾病预防和治疗的潜在靶标。

2.1 鸢尾素与心肌保护

心脏有巨大的能量需求。在病理状态下, 心血管疾病的显著特征是心肌代谢失调, 并最终发展为慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF)。成人心脏的能量主要来源于脂肪酸, 而在胎儿, 则主要来源于葡萄糖。心脏的病理重塑与脂肪酸及葡萄糖的代谢有关, 鸢尾素具有改善糖耐量异常以及提高胰岛素敏感性的作用, 提示鸢尾素可改善心肌代谢障碍。研究显示, 鸢尾素在大鼠心肌高表达^[11], 但是其对心血管系统产生影响的确切分子机制仍未可知^[20]。早期研究显示扩张性心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 患者的血液循环中鸢尾素水平降低, 究其原因可能是患者心衰程度加重, 运动耐力下降、运动量减少, 从而使骨骼肌表达鸢尾素减少^[21]。Kuloglu 等研究显示, 肾上腺素诱导心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 模型大鼠血液循环中鸢尾素水平降低, 提示鸢尾素水平的降低可能与心衰时交感系统的激活有关, 血清鸢尾素水平的逐渐降低可能是 MI 有诊断学意义的特征^[20]。Wang 等检测不同

心功能分级的 CHF 患者, 发现其血清鸢尾素水平较健康对照组显著降低, 且随心功能分级加重而逐渐降低, 故认为鸢尾素可以作为诊断 CHF 的血清标志物之一^[22]。由此推断, CHF 患者心脏功能下降, 心肌收缩乏力, 可能使心肌组织释放鸢尾素减少, 从而降低血清鸢尾素水平。但是 Aydin 等研究显示大鼠心肌损害 14 d 后, 心肌鸢尾素表达和血清鸢尾素水平均显著升高^[23]。不过, 心肌损害后鸢尾素是否会出现一过性降低的现象, 还有待进一步研究。

2.2 鸢尾素与血管保护

血管内皮功能障碍是指在一些病理因素 (如高血脂、氧自由基、吸烟、高血流切应力等因素) 的刺激下, 血管内皮细胞发生功能性异常的疾病。血管内皮功能障碍的重要表现为血管张力调节障碍和黏附分子的表达异常。研究证明血管内皮障碍与原发高血压^[24]、2 型糖尿病^[25]、动脉粥样硬化^[26]等心血管疾病的发生有关。细胞实验显示, 鸢尾素可以通过对 PKC- β /NADPH 氧化酶和 NF- κ B/ 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 通路的抑制, 进而降低人脐静脉内皮细胞的氧化应激和凋亡^[27]。

动物实验研究证明, 利用鸢尾素干扰载脂蛋白 E 敲除的糖尿病小鼠 12 周后, 小鼠内皮依赖性舒张功能和抗炎效应得到了明显增强, 这一研究结果证明了鸢尾素可以大幅改善血管内皮功能障碍, 降低血中炎症因子水平^[19]。进一步的研究显示, 2 型糖尿病患者血清鸢尾素水平与内皮依赖的血管舒张功能正相关^[28]。低水平的鸢尾素是血管内皮障碍的独立致病因素。Han 等以高脂肥胖型小鼠为实验对象, 且在脐静脉内皮细胞中进行验证性实验, 结果显示鸢尾素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)- 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 信号通路起到保护动脉内皮细胞的功效^[29]。Lu 等人研究证实外源性补充鸢尾素可以通过磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/ 蛋白激酶 B (Akt)/eNOS 途径改变内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 的数量和功能^[30]。本研究组的最新研究提示鸢尾素可以激活大鼠肠系膜动脉内皮细胞膜上的瞬时受体电位香草素受体亚家族 4 (transient receptor potential vanilloid receptor 4, TRPV4) 通道并促使钙离子内流, 从而引起内皮依赖的血管舒张^[31]。总之, 上述研究结果均证明鸢尾

素水平与血管内皮障碍密切相关, 鸢尾素可以通过改变血管内皮的炎症反应、调节 NO 的生成和改变 EPC 数量等方面来影响血管内皮的功能, 但是其调节机制还有待进一步的研究。

动脉粥样硬化是一种慢性进展性血管炎性疾病, 主要临床表现包括缺血性心脏病、缺血性中风和外周动脉疾病^[32], 是发达国家人口的主要死亡原因, 其全球性发病率呈急剧上升趋势。1990 至 2000 年间全球心血管疾病的死亡人数增加了 30% 以上^[33]。Efe 等人发现, 鸢尾素是独立预测稳定型冠心病患者冠脉病变严重程度的检测性指标, 将 SYNTAX 积分高 (积分 > 23) 的稳定型冠心病患者、SYNTAX 积分低 (积分 < 23) 的患者与健康对照组相比较, 发现 SYNTAX 积分高的患者血清鸢尾素水平显著降低^[34]。严重的冠状动脉粥样硬化可能导致冠心病的发生。Wang 等人通过测定北京解放军 309 医院收治的 106 例冠心病患者各种临床和生化指标, 并根据相关性分析和多因素 Logistic 回归分析得出血清鸢尾素水平是冠状动脉狭窄程度的独立危险因素^[35]。以上研究证明鸢尾素能够改善动脉粥样硬化性疾病, 血清鸢尾素的异常水平则可以用于预估动脉粥样硬化性疾病的发生。

3 运动调节鸢尾素对心血管的保护作用

骨骼肌是人的重要器官, 约占人体重的 40% 左右, 它能够合成和分泌具有活性成分的肌肉因子, 这些因子可以通过调控糖脂蛋白代谢, 以自分泌、旁分泌和内分泌的方式作用于其它器官 (如脂肪组织、肝脏和大脑)^[36, 37]。因鸢尾素-FNDC5 基因表达调控机制具有明显的运动诱导性, 同时鸢尾素可以促进脂肪的消耗, 保护心血管, 所以诱导鸢尾素的产生也是心血管疾病防治的方向。研究发现受试者血清鸢尾素水平受到运动类型的影响, 例如 Kim 等对 28 位超重及肥胖受试者分别进行为期 8 周的有氧和抗阻训练后, 发现抗阻训练组血液循环中鸢尾素水平增加明显, 而有氧训练组没有改变, 且血液循环中鸢尾素水平的变化与肌肉质量正相关^[38]。以下将从一次性急性运动和长期锻炼这两个方面分析运动对鸢尾素分泌水平的影响, 并总结运动调节鸢尾素对多种疾病患者心血管保护作用的具体机制。

3.1 急性运动对鸢尾素分泌的影响

为研究运动对鸢尾素分泌量的影响, 部分学者采用了急性运动干预模式。Norheim 等让受试者进

行为期 12 周的力量和持续运动训练后, 又进行了一次性 45 min 的蹬车运动, 发现急性运动后对照组 PGC1 α mRNA 水平增加了 6.1 倍, 糖尿病前期组增加了 4.9 倍, 但急性运动对两组骨骼肌 FNDC5 mRNA 表达没有影响^[39]。Aydin 等人让 7 位健康成年男子一次性 45 min 户外中速跑步后测定其唾液和血清的鸢尾素含量, 结果显示鸢尾素含量略有升高, 但是没有达到统计学显著差异^[12]。Kraemer 等让 12 名 20~35 岁的年轻受试者在跑台上以 60% VO₂max 的运动强度进行了 90 min 的训练, 结果显示在开始的 1 h 内受试者血液鸢尾素浓度大幅升高, 但运动结束后却未检测到升高现象^[40]。Pekala 等设计了 4 种不同的运动方案 (1 h 低强度的骑车运动、一组高强度的力量训练、持续 21 周每周两次的有氧运动以及有氧和力量运动的结合训练), 观察血清 FNDC5 和鸢尾素含量的变化, 结果显示长期锻炼或者一次性运动都不会引起受试者血清鸢尾素水平的变化^[41]。

3.2 长期锻炼对鸢尾素分泌的影响

Kim 等人发现抗阻训练可以有效提高 2 型糖尿病大鼠骨骼肌鸢尾素表达水平^[42]。国内外学者对于有效生成鸢尾素的有氧运动方式开展了深入的研究, 运动干预方式包括 8 周的耐力训练以及 6 周的全身震动训练^[43], 12 周或 21 周的力量结合抗阻的运动干预性训练^[39, 41], 但是结果显示受试血清鸢尾素浓度值并未发生显著性变化。Kurdiova 等人利用脉冲运动模仿治疗分化肌管, 发现培养液中鸢尾素含量降低了 20%, 细胞中 FNDC5 mRNA 水平降低了 18%^[44]。Timmons 等人发现有运动习惯的年龄较大者骨骼肌 FNDC5 蛋白表达水平增高, 而在有运动习惯的年轻群体中也呈增加趋势, 但是无统计学意义^[45]。Boström 等人敲除小鼠肌肉组织 PGC-1 α 基因后, 血清鸢尾素含量减少 72%, 经自由跑步运动 3 周后小鼠血清鸢尾素含量增加了 65%^[1]。Wrann 等研究发现, 30 天自主转轮运动模式可增加 6 周龄 C57/B16 雄性小鼠股四头肌和海马 FNDC5 和 PGC-1 α mRNA 的表达^[46]。此外, Roca-Rivada 等让雄性 SD 大鼠 (160 g) 分别进行 1 周和 3 周的自主转轮运动, 结果显示训练 1 周后, 大鼠腓肠肌和比目鱼肌 FNDC5 蛋白表达水平比对照组明显降低, 训练 3 周之后却比对照组明显增高, 而血浆鸢尾素水平则在训练 1 周和 3 周后均较对照组有显著的提高^[16]。

综上所述, 一次急性运动可以使得受试血清鸢尾素水平迅速提升, 而长期的运动锻炼则对血清鸢尾素水平无显著影响。我们推测这些长期运动训练都存在运动强度不足的现象, 无法有效刺激鸢尾素的产生, 而一个短暂刺激则可能是使得鸢尾素水平迅速升高的有效刺激。另外种属差异性以及受试的健康状况不同可能也是运动干预后机体内鸢尾素水平存在差异的原因。总之, 由于各研究采用的实验对象、运动方式和运动量不同, 可能会使结果产生较大差异, 因此严格控制变量条件对于深入研究运动与鸢尾素关系机制至关重要。

3.3 运动调节鸢尾素对多种疾病患者心血管保护作用的机制

研究表明, 运动可以提高血液循环中鸢尾素的水平, 从而提高葡萄糖耐量, 降低 IR, 减轻 2 型糖尿病症状, 改善内皮功能, 从而降低糖尿病心血管并发症发病率^[27, 30], 但关于运动调节鸢尾素影响心脏的机制研究还比较少。运动康复可以改善心脏功能, 是心衰的主要治疗手段, Kuloglu 等的研究显示, 心肌能够高表达 FNDC5, 而且在运动后心肌分泌的鸢尾素比骨骼肌分泌的还要多^[20], 这也许就是运动改善心脏功能的机理之一。Lecher 等研究发现, 心衰患者骨骼肌细胞 FNDC5 表达下降, 这可能导致了患者运动耐力的下降^[21]。Boström 等发现鸢尾素可模拟运动效应, 改善 IR, 而心衰患者常伴有糖脂代谢异常, 因此鸢尾素可以成为心衰患者的治疗药物^[1]。此外, Hisamatsu 等发现, 运动诱导鸢尾素产生, 而血清鸢尾素水平和动脉粥样硬化程度负相关, 鸢尾素的作用可能是通过但不限于心脏的代谢调节来实现的^[47]。运动训练可以通过上调 AMPK 和它的下游目标 PGC1 α 来促进心脏葡萄糖和脂肪酸的转运以及线粒体的生物合成^[48], 而运动是否也促进了鸢尾素与 PGC1 α 对心脏的保护作用还有待进一步的研究。鉴于鸢尾素的运动诱导性和血管作用, 本研究组对肥胖受试者进行了 8 周的运动及饮食控制后, 发现肥胖受试者外周血鸢尾素水平和血管 EPC 数量、迁移及粘附能力都明显升高, 血液循环中鸢尾素水平与 EPC 的增加数量显著正相关^[49], 证明运动可以促进鸢尾素生成, 从而起到保护心血管的作用。

4 结语与展望

综上所述, 鸢尾素是一种运动诱导型的肌肉因

子, 运动可以促进其在骨骼肌和心肌细胞的大量表达, 从而对心血管系统产生积极的影响。鸢尾素在有效减轻体重和抵制肥胖方面的作用得到普遍认可^[1, 8]。鸢尾素不但可以改善糖脂代谢、清除心血管疾病的危险因素, 而且其血清浓度可以作为诊断 MI 和 CHF 的标志因子, 是冠状动脉狭窄程度的独立危险因素, 并且与动脉粥样硬化和血管内皮功能相关。未来的研究需要进一步阐明鸢尾素心血管保护作用的具体机制, 并明确能够有效诱导鸢尾素表达的运动方式, 以期对鸢尾素用于预防和治理心血管疾病提供理论依据和实践指导。

参考文献

- 1 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Hojlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463–468.
- 2 Kelly DP. *Medicine*. Irisin, light my fire. *Science* 2012; 336(6077): 42–43.
- 3 WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894(1): i–xii, 1–253.
- 4 Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(2): E145–E161.
- 5 Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. 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. *Metabolism* 2012; 61(12): 1725–1738.
- 6 Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63(2): 514–525.
- 7 Erden Y, Tekin S, Sandal S, Onalan EE, Tektemur A, Kirbag S. Effects of central irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain. *Neurosci Lett* 2016; 618: 6–13.
- 8 Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5 - An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(4): 689–697.
- 9 Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte* 2013; 2(4): 289–293.

- 10 Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides* 2014; 54: 89–100.
- 11 Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, Gungor O, Gurel A, Ogeturk M, Dabak O. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68–73.
- 12 Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13–18.
- 13 Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66–70.
- 14 Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, Sabico S, Al-Daghri NM, Saravanan P, Barber TM, Kumar S, Vatish M, McTernan PG. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306(5): E512–E518.
- 15 Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, Botella C, de la Torre R, Estivill X, Fagundo AB, Fernández-Real JM, Fernández-García JC, Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez R, Tinahones FJ, Fernández-Aranda F, Casanueva FF. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol* 2014; 2014(6): 857270.
- 16 Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, Seoane LM, Casanueva FF, Pardo M. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 8(4): e60563.
- 17 Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab* 2014; 19(2): 302–309.
- 18 Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Conn CA, Trujillo KA. Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 142.
- 19 Lu JY (卢俊颜), Xiang GD, Mei W, Liu M, Xiang L, Dong J. Irisin improving atherosclerosis condition in *apoE^{-/-}* diabetes mellitus mice. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2015; 30(5): 492–497 (in Chinese with English abstract).
- 20 Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin İ, Kalayci M, Sarman E, Kaya N, Yilmaz OF, Turk A. Irisin: A potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55(5): 85–91.
- 21 Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, Joseph J, Schulze PC, Forman DE. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5(6): 812.
- 22 Wang XL (王小龙), Liu TX, Zhi XX, Xu WH, Li WZ. Change and clinical value of research on Irisin level in patients with chronic heart failure. *Chin J Clin (Electronic Ed) (中华临床医师杂志电子版)* 2015; 9(16): 2996–3000 (in Chinese with English abstract).
- 23 Aydin S, Eren MN, Kuloglu T, Aydin S, Yilmaz M, Gul E, Kalayci M, Yel Y, Cakmak T, Bico S. Alteration of serum and cardiac tissue adropin, copeptin, irisin and TRPM2 expressions in DOX treated male rats. *Biotech Histochem* 2015; 90(3): 197–205.
- 24 Hirsch AT. Vascular disease, hypertension, and prevention: “from endothelium to clinical events”. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2): 377–379.
- 25 De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2010; 130(5): 963–974.
- 26 Brook RD. Obesity, weight loss, and vascular function. *Endocrine* 2006; 29(1): 21–25.
- 27 Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F, Yan L, Zhang L, Lian K, Yan W, Ma X, Liu Y, Tao L. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 87: 138–147.
- 28 Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(3): 339–343.
- 29 Han F, Zhang S, Hou N, Wang D, Sun X. Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(9): H1501–H1508.
- 30 Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-null diabetic mice. *Atherosclerosis* 2015; 243(2): 438–448.
- 31 Ye L, Xu M, Hu M, Zhang H, Tan X, Li Q, Shen B, Huang J. TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495(1): 41–45.
- 32 Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to

- reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016; 118(4): 535–546.
- 33 Pulliero A, Godschalk R, Andreassi MG, Curfs D, Van Schooten FJ, Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218(3): 293–312.
- 34 Efe TH, Acar B, Ertem AG, Yayla KG, Algul E, Yayla C, Unal S, Bilgin M, Cimen T, Kirbas O, Yeter E. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Korean Circ J* 2017; 47(1): 44–49.
- 35 Wang Y (王焱), Liu Y, Xie WL, Zhao AQ. Research on the correlation of serum irisin with the severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease. *Milit Med J Southeast China (东南国防医药)* 2016; 18(4): 382–384 (in Chinese with English abstract).
- 36 Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33(3): 114–119.
- 37 Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, Kim SJ, Choi JI, Oh Y, Kim JH, Suyeon H, Park SH, Kim HS. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Mol Endocrinol* 2015; 29(6): 873–881.
- 38 Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. 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. *Physiol Res* 2016; 65(2): 271–279.
- 39 Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281(3): 739–749.
- 40 Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res* 2014; 46(2): 150–154.
- 41 Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, Makela KA, Kainulainen H, Hakkinen K, Nyman K, Alen M, Herzig KH, Cheng S. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591(21): 5393–5400.
- 42 Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exerc Nutrition Biochem* 2017; 21(3): 50–54.
- 43 Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, Daviaud D, Mir L, Marques MA, Thalamas C, Valet P, Langin D, Moro C, Viguerie N. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(5): 707–713.
- 44 Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, Ukropec J, Ukropcova B. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides* 2014; 56: 1–7.
- 45 Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488(7413): E9–E10; discussion E10–E11.
- 46 Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013; 18(5): 649–659.
- 47 Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Fujiyoshi A, Kadota A, Kadowaki S, Zaid M, Miyagawa N, Satoh A, Kunimura A, Horie M, Ueshima H; SESSA Research Group. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: A prospective, population-based study. *Int J Cardiol* 2018; 267: 177–182.
- 48 Qiao X, Ying N, Ma Y, Yan C, Ran C, Yin W, Ying H, Xu W, Xu L. Corrigendum: Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep* 2016; 6(1): 21053.
- 49 Huang J, Wang S, Xu F, Wang D, Yin H, Lai Q, Liao J, Hou X, Hu M. Exercise training with dietary restriction enhances circulating irisin level associated with increasing endothelial progenitor cell number in obese adults: an intervention study. *PeerJ* 2017; 5: e3669.