

代谢调控的新靶点——Irisin

刘璐 李鸿

【摘要】 Irisin 是一种新发现的由骨骼肌分泌的因子。最新研究证实, Irisin 是联系骨骼肌和其他组织的桥梁, 对能量的稳态及代谢平衡起重要作用。Irisin 可以促进白色脂肪组织棕色化, 增加能量消耗, 改善胰岛素抵抗。实验证明多种与能量代谢有关的因素, 如运动、体重指数等, 都可以影响受试者血清 Irisin 的水平。推测 Irisin 将可能成为代谢性疾病, 尤其是与运动相关的代谢性疾病治疗的新方向。

【关键词】 Irisin; 体重指数; 运动; 2 型糖尿病

A new target in metabolic control--Irisin Liu Lu, Li Hong. Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji Medical University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Li Hong, Email: lihong_endo@tongji.edu.cn

【Abstract】 Irisin is a newly discovered cytokine secreted by skeletal muscle. Latest studies have confirmed that Irisin is a bridge regarding the interactions between skeletal muscle and other tissues, and plays an important role in energy homeostasis and metabolic balance. Irisin can contribute to the brown-fat-like conversion of white adipose tissues, increase energy consumption, and ameliorate insulin resistance. Many experiments have verified that many factors related to energy metabolism, such as exercise and body mass index, can affect serum Irisin. It suggests that Irisin might become a new target for treatment of metabolic disease, especially the diseases related to exercise.

【Key words】 Irisin; Body mass index; High-fat diet; Exercise; Type 2 diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 109-111)

1 Irisin 概述

随着生活水平的提高和生活方式的改变, 代谢性疾病的发病率越来越高, 严重影响人们的生活质量。运动是预防和治疗代谢性疾病的一种有效方式。骨骼肌作为主要的运动器官, 对于代谢性疾病的预防和治疗起重要作用。过去多年的研究已经证实, 骨骼肌是一种内分泌器官, 可以分泌肌肉生长抑制素(Myostatin)、白细胞介素-6、白细胞介素-15 等多种因子, 通过这些因子与其他组织、器官进行信号转导, 进而调节其他组织、器官的代谢。

Irisin 是Ⅲ型纤连蛋白结构域 5(FNDC5)基因编码的一种膜蛋白。2012 年由 Pedersen 和 Febbraio^[1]在骨骼肌中发现。FNDC5 的氨基末端有一个信号序列, 中间为Ⅲ型纤连蛋白结构域, 紧接其后的为疏水氨基酸区和羧基末端^[2]。Irisin 是 FNDC5 中纤连蛋白结构域的主要部分, 是由 111 个氨基酸残基组

成的 N-糖基化蛋白质激素, 相对分子质量约为 32 ku, 去糖基化后的相对分子质量约为 20 ku, 但其剪切机制尚不清楚^[3]。Boström 等^[4]研究发现过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 可以刺激肌肉中 FNDC5 基因的高表达, FNDC5 基因编码一类膜蛋白, 这类膜蛋白被水解分泌到血液中即成为 Irisin。

2 Irisin 的生物学功能

Irisin 不但存在于骨骼肌中, 还存在于心肌和小脑的浦肯野细胞中^[5]。哺乳动物的 Irisin 序列高度保守。小鼠和人类 Irisin 的同源性高达 100%, Irisin 通过某种高度保守的细胞表面受体发挥作用, 但是这种受体目前尚未被确认^[4]。虽然 Irisin 的序列高度保守, 但是 Irisin 和 FNDC5 的分泌之间却存在着差异。Irisin 可以在所有受试者的血浆或血清中检测到, 而 FNDC5 仅在部分受试者中检测出^[6]。表明虽然编码的序列高度保守, 但是不同个体、不同环境等对 Irisin 和 FNDC5 的分泌均会产生影响。

Irisin 可调节线粒体解耦联蛋白-1 (UCP-1)。UCP-1 的重要作用是可以将线粒体氧化所产生的能量以热的形式散发。与白色脂肪组织相比, 棕色

脂肪组织中线粒体含量较高,尤其是 UCP-1 的表达增加^[7]。这一区别成为研究白色脂肪组织棕色化的重要标志。Boström 等^[4]研究发现,20 nmol/L 的 FNDC5 即可使培养基中 Irisin 和 UCP-1 的浓度显著升高;导入表达 FNDC5 的腺病毒的高脂饮食小鼠,Irisin 和 UCP-1 水平也显著升高,这些研究结果表明外源性和内源性的 Irisin 都具有很强的促进白色脂肪棕色化的作用。这一作用通过增加能量消耗来改善机体的代谢^[8]。但 Irisin 促进白色脂肪组织棕色化尚未在人类中得到验证。如果这一现象在人体得到证实,将为代谢相关性疾病的治疗带来新的启示。

此外,骨骼肌分泌的另一种肌因子 Myostatin 与 Irisin 的相互作用也已经被发现。Myostatin 基因敲除小鼠骨骼肌组织增多,脂肪组织减少。敲除 Myostatin 基因可激活骨骼肌中 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)-PGC-1 α -FNDC5 通路,增加 PGC-1 α 、FNDC5 的合成,进而引起 Irisin 的分泌和白色脂肪组织的棕色化^[9]。

不同组织中 Irisin 的作用不同。Dun 等^[5]通过神经介导的产热效应对 Irisin 进行了研究,推测 Irisin 可能是增强了脂肪组织对正常交感神经的反应,也可能是增强了交感神经对棕色脂肪组织信号的输入。Hashemi 等^[10]在体外小鼠胚胎干细胞分化过程中或神经元形成后将 FNDC5 基因敲除,结果中枢神经元的形成和分化减少。Moon 等^[11]证实药理浓度的 Irisin(50 ~ 100 nmol/L)可以通过激活信号转导与转录激活因子 3 通路而非 AMPK 或细胞外信号调节激酶通路促进鼠 H19-7HN 细胞的增殖;而任何浓度的 Irisin 都不影响鼠 H19-7HN 细胞的神经分化,推测在海马细胞或其他神经细胞中存在着其他信号通路。这些研究结果表明,Irisin 不但和代谢性疾病的发生有关,还与神经系统的分化及神经系统相关的代谢性疾病有密切联系。

3 影响 Irisin 水平的因素

3.1 运动对 Irisin 的影响 运动可以调节 PGC-1 α 的分泌,而 Irisin 是依赖 PGC-1 α 的肌细胞因子,所以运动可以影响 Irisin 的分泌。研究者分别对受试者进行 10 周的连续自行车有氧运动训练和 8 周的间断冲刺运动训练后,检测受试者血清 Irisin 和 FNDC5 的水平。结果显示,耐力运动和剧烈运动都可以使血清 Irisin 和 FNDC5 水平升高^[46]。但是,对比发现,运动对于血清中 Irisin 和 FNDC5 水平升高的作用并不显著^[12]。

3.2 体重指数对 Irisin 的影响 体重指数是公认的一种评定肥胖程度的分级方法。Liu 等^[13]对 96 例 2

型糖尿病患者和 60 名非糖尿病受试者进行研究。结果发现,非糖尿病受试者血清 Irisin 水平与体重指数有关,并且在调整多个因素后,这种关联性仍存在,但是在 2 型糖尿病患者中未发现这种关联性。对不同体重指数受试者进行研究,结果显示,与体重指数正常的受试者相比,消瘦(神经厌食患者)的受试者血清 Irisin 水平降低,而肥胖受试者血清 Irisin 水平则升高,由此可知,血清 Irisin 水平与体重指数呈正相关^[14]。Stengel 等^[14]认为 Irisin 与体重指数呈正相关的原因部分可能与其在骨骼肌组织的含量有关。然而,Moreno-Navarrete 等^[15]却观察到男性体重指数与血清 Irisin 水平呈负相关,但与 FNDC5 以及 PGC-1 α 的水平呈正相关。其具体机制不详,有待于进一步研究。

3.3 2 型糖尿病对 Irisin 的影响 Choi 等^[16]通过对 104 名正常糖耐量受试者和 104 例 2 型糖尿病患者血 Irisin 水平进行分析,结果显示:与正常糖耐量组相比,2 型糖尿病组血 Irisin 水平降低。有学者认为骨骼肌分泌的 PGC-1 α 减少或者活性降低导致 2 型糖尿病患者血清 Irisin 水平降低^[13]。Roberts 等^[17]以 2 型糖尿病大鼠和非糖尿病大鼠为研究对象,在相同条件下饲养相同时间后测量其血清 Irisin 和 FNDC5 水平,结果显示,虽然 2 型糖尿病组大鼠循环 Irisin 水平比非糖尿病组大鼠低,但是 FNDC5 水平却比非糖尿病组大鼠高,推测可能是 2 型糖尿病组大鼠 Irisin 的释放受损所致。

3.4 能量对 Irisin 的影响 Swick 等^[18]对 17 名绝经妇女的研究发现:一般情况下 Irisin 水平和 24 h 能量消耗无关;但是对于那些能量消耗远多于用 fat free mass(FFM)公式计算出来的受试者,其能量消耗与 Irisin 明显相关,研究人员推测可能是棕色脂肪组织的生热作用所致。同样,能量摄入也没有明显影响受试者血清 Irisin 水平,限制能量摄入引起的胰岛素敏感性改善也不一定伴随着血清 Irisin 水平的变化^[19]。所以,与饮食有关的胰岛素敏感性的改善尚有其他机制,不能仅用 Irisin 水平进行衡量。

3.5 其他系统疾病对 Irisin 的影响 随着生活水平的提高和饮食习惯的改变,非酒精性脂肪性肝病的发生率越来越高。Zhang 等^[20]对 296 名肥胖成年人进行的研究显示,患有非酒精性脂肪性肝病者血清 Irisin 水平与肝脏甘油三酯的含量呈负相关。对 38 例慢性肾脏疾病受试者的研究显示,其血清 Irisin 水平与高密度脂蛋白-胆固醇水平呈正相关^[21]。所以,Irisin 可能不仅影响代谢性疾病的发生,对人体其他

系统疾病的发生也产生影响。

4 Irisin 对糖、脂代谢的影响

4.1 Irisin 对糖代谢的影响 近年来,2 型糖尿病的发病率越来越高。糖耐量减低是糖代谢紊乱的早期阶段,大多数 2 型糖尿病患者的发病开始于糖耐量减低。因此,在糖耐量减低阶段即对糖代谢进行调节,对于延缓糖尿病的发生有重要意义。目前研究已经证实 Irisin 可以改善机体的糖耐量,且与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈负相关^[22]。研究显示,儿童和成人的糖耐量减低均与循环 Irisin 水平有关^[7,22]。因此可以在糖耐量减低阶段对机体循环中 Irisin 的水平进行调节,以延缓糖尿病的发生或进展。目前研究已经证实锻炼即可以增加机体循环中 Irisin 水平,但还需进一步研究。

4.2 Irisin 对脂代谢的影响 研究发现,给正常饮食小鼠注射含有 FNDC5 的腺病毒,虽然 UCP-1 水平增加,但是小鼠体重并没有明显变化,而给高脂饮食诱导肥胖的小鼠注射含 FNDC5 的腺病毒,不但 UCP-1 水平增加,而且小鼠体重也明显减轻^[4]。因此推测 Irisin 在高脂饮食引起机体肥胖的状态下可以促进脂肪的消耗,减轻肥胖程度。但是这一研究结果尚未在人体得到证实,一旦证实,将对高脂饮食引起肥胖的治疗带来新的方向。

随着对 Irisin 研究的不断深入,已发现 Irisin 可以通过促进白色脂肪组织棕色化,增加机体能量消耗,产生与运动类似的作用效果,极有可能成为代谢性疾病尤其是运动相关的代谢性疾病的一个治疗靶点。Irisin 的发现可能为代谢性疾病的诊断、治疗带来新的思路。

参 考 文 献

- [1] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8): 457-465.
- [2] Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, et al. Fcrl1 and Fcrl2, two novel fibronectin type III repeat containing genes[J]. *Gene*, 2002, 297(1-2): 79-83.
- [3] Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PEP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development[J]. *Dev Dyn*, 2002, 224(2): 154-167.
- [4] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, 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.
- [5] Dun SL, Lyu RM, Chen YH, et al. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent[J]. *Neuroscience*, 2013, 240: 155-162.
- [6] Huh JY, 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]. *Metabolism*, 2012, 61(12): 1725-1738.
- [7] Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity[J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(3): 293-295.
- [8] Villarroya F. Irisin, turning up the heat[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(3): 277-278.
- [9] Shan T, Liang X, Bi P, et al. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle[J]. *FASEB J*, 2013, 27(5): 1981-1989.
- [10] Hashemi MS, Ghaedi K, Salami A, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells[J]. *Neuroscience*, 2013, 231: 296-304.
- [11] Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines[J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1131-1136.
- [12] Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, et al. Is irisin a human exercise gene? [J]. *Nature*, 2012, 488(7413): E9-10; discussion E10-11.
- [13] Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(4): 365-369.
- [14] Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index[J]. *Peptides*, 2013, 39: 125-130.
- [15] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): E769-E778.
- [16] Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 96-101.
- [17] Roberts MD, Bayless DS, Company JM, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats[J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1052-1056.
- [18] Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass [J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1070-1073.
- [19] Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012, 9(1): 90.
- [20] Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 557-562.
- [21] Wen MS, Wang CY, Lin SL, et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64025.
- [22] Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2013-10-15)