

# Irisin 与代谢性疾病的关系

艾华 谢岚

**【摘要】** Irisin 是新发现的一个多肽激素,可对脂肪的分解代谢和体温调节产生作用。作为一个代谢性调控激素,irisin 可能参与代谢性疾病的发生、发展。研究显示,肥胖引起 irisin 分泌增加,血浆 irisin 与体重、体重指数、腰围、体脂量呈正相关;2 型糖尿病患者血浆 irisin 水平明显降低,原因可能与 irisin 分泌代偿能力渐失、药物治疗、肾功能受损、胰岛素敏感性下降等因素有关;非酒精性脂肪性肝病者血浆 irisin 水平明显升高;代谢综合征患者血浆 irisin 水平与甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇呈正相关。

**【关键词】** Irisin;代谢性疾病;脂肪分解代谢

**Relationship between irisin and metabolic diseases** Ai Hua, Xie Lan. Lab of Nutrition, Institute of Sports Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China

**【Abstract】** Irisin is a newly-discovered peptide hormone that can affect fat catabolism and thermoregulation. As a metabolic hormone, irisin may be involved in the occurrence and development of metabolic diseases. Obesity caused an increase of irisin secretion and plasma irisin has a positive correlation with weight, body mass index, waist circumference, and body fat mass. Plasma irisin content is reduced in patients with type 2 diabetes, probably due to gradual loss of compensatory ability of irisin secretion, drug therapy, renal impairment, decreased insulin sensitivity and other factors. The higher level of plasma irisin is found in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Plasma irisin concentration is positively correlated with triglyceride and low density lipoprotein cholesterol levels in patients with metabolic syndrome.

**【Key words】** Irisin; Metabolic diseases; Fat catabolism

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:316-320)

2012 年 Boström 等<sup>[1]</sup>发现了一个与能量代谢和脂肪消耗关系密切的多肽激素,并将其命名为鸢尾素(irisin)。irisin 能被运动诱导增加,通过刺激解耦联蛋白 1(UCP1)的表达,致使白色脂肪耗能产热增加,并引发白色脂肪的棕色化过程。Boström 等<sup>[1]</sup>预测 irisin 可用于治疗肥胖及其相关代谢性疾病。本文将总结近年来这方面的研究成果。

## 1 Irisin 的一般生物学特性

**1.1 来源和分子结构** Irisin 的前体为纤连蛋白Ⅲ型结构域含有蛋白 5(FNDC5),经过剪切和修饰后形成 irisin。Irisin 肽段主要来自 FNDC5 的 N 末端纤连蛋白Ⅲ结构域[N-terminal fibronectinⅢ(FNⅢ) domain]<sup>[1]</sup>。Irisin 由 112 个氨基酸组成,相对分子质量为 12 000<sup>[2-3]</sup>。

**1.2 基因遗传和变异** 基因序列分析显示,人类

irisin 前体 FNDC5 基因与小鼠、斑马鱼和邦基瓦鸡的相似度分别为 100%、97% 和 80%,说明 irisin 在遗传上高度保守,也表明其功能的不可或缺性<sup>[1-2]</sup>。但随后发现,人类 FNDC5 基因起始密码子发生了突变,为 ATA,而其他物种(大鼠、小鼠、长臂猿、大猩猩、黑猩猩等)则为 ATG<sup>[4]</sup>。同一物种内 irisin 的遗传特征也很明显,研究显示人类母亲血液 irisin 表型可遗传给子代<sup>[5]</sup>。

**1.3 机体分布** FNDC5 mRNA 主要表达于骨骼肌中,其他含肌肉较多的组织器官如心脏、舌、直肠也表达较多。此外,脂肪、大脑、卵巢、睾丸、食管、甲状腺、肾脏、肝脏、肺脏等也有一定含量。血浆、脑脊液、唾液、乳汁等组织体液中可检测到 irisin<sup>[1,4,6-7]</sup>。

**1.4 受体** Boström 等<sup>[1]</sup>推测 irisin 受体是一种细胞膜受体,受体被激活后将信号在胞内传递到达线粒体 UCP1,引起耗能产热。Irisin 在体内可形成二聚体,而二聚体形式有利于 irisin 作为配体与其受体结合并激活受体。Irisin 二聚体的发现表明存在 irisin 受体的可能性很大<sup>[8]</sup>。

1.5 诱导因素 运动、饥饿、寒冷、高温、n-3 脂肪酸等生理、物理、生化因素可引起 FNDC5/irisin 表达及分泌增多<sup>[1,3,9-11]</sup>。某些病理因素如肥胖、胰岛素抵抗等可导致 FNDC5/irisin 分泌发生变化。

## 2 Irisin 的功能作用

2.1 促进脂肪组织耗能产热 促进脂肪组织耗能产热是 irisin 的主要功能之一。Irisin 通过上调白色和棕色脂肪组织中 UCP1 mRNA 和蛋白质的表达,增加氧耗和能耗,导致机体产热增加。Irisin 对 UCP1 的作用呈剂量-反应关系<sup>[1]</sup>。体外研究发现 FNDC5/irisin 可抑制脂肪细胞的分化,并可促进骨骼肌细胞分化和增长<sup>[12]</sup>。

2.2 诱发“白色脂肪棕色化” 诱发“白色脂肪棕色化”过程可能是 irisin 的另一个重要功能<sup>[1]</sup>。以前一直认为人类棕色脂肪在婴儿期以后逐渐消失,但近期有研究发现,成人锁骨以上到脖颈的暴露部位存在皮下棕色脂肪,可应对寒冷的刺激<sup>[12-14]</sup>。氧化产热效率高是棕色脂肪组织能量代谢的重要特点,棕色脂肪组织一旦被激活,可快速利用脂肪和葡萄糖产热,并且当自身储存的脂肪消耗殆尽后,还可动员周围的白色脂肪作为供能物质<sup>[13]</sup>。在白色脂肪组织中存在一些特殊的脂肪细胞,含有大量的 UCP1,具有棕色脂肪细胞的特色,这可能是“白色脂肪棕色化”的基础<sup>[7]</sup>。Irisin 可作用于白色脂肪细胞,诱导其转化为棕色脂肪细胞并耗能产热<sup>[1,15]</sup>。

2.3 作用机制 Boström 等<sup>[1]</sup>研究显示,运动后骨骼肌过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)γ 协同刺激因子-1α(PGC-1α)表达增强,引起 irisin 水平升高。PGC-1α 位于 irisin 的上游,正向调控 FNDC5/irisin 的表达和分泌。而诱导增加的 FNDC5/irisin,可能进一步通过增加其下游的 PPARα 的表达,作用于 UCP1,促进脂肪耗能产热,并引发“白色脂肪棕色化”<sup>[1]</sup>。

Irisin 还可能通过诱导 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化而激活 UCP1<sup>[15]</sup>。雌激素受体相关受体α可能作为重要的转录调节因子,与 PGC-1α 共同调节 irisin 前体 FNDC5 基因的表达<sup>[16]</sup>。

寒冷刺激也可诱发“白色脂肪棕色化”,在此过程中,还发现一些肽类激素参与其中,如心钠素、脑钠素、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)等产生促进作用,而筒箭毒碱可产生抑制作用<sup>[17-20]</sup>。

## 3 Irisin 与代谢性疾病的关系

以糖、脂代谢异常和胰岛素抵抗为主要特征的

代谢性疾病越来越困扰着人类。Irisin 在骨骼肌收缩(运动)作用下分泌增多,引起脂肪动员,耗能产热,这不仅提供了运动减肥的新机制,又给人们带来防治以肥胖为首的代谢性疾病的新希望。

3.1 肥胖 肥胖是许多代谢性疾病的发病基础。由于 irisin 与能量代谢和脂肪动员最为密切,所以肥胖和 irisin 的关系引起了广泛关注。

3.1.1 人体研究 有研究者对 94 例肥胖患者[50 男,44 女,年龄(49.4±9.4)岁,体重指数(35.6±4.5) kg/m<sup>2</sup>]和 48 名体重正常者[16 男,32 女,(35.7±8.8)岁,体重指数(22.9±2.2) kg/m<sup>2</sup>]先实施 8 周的低能量饮食以降低体重,接着在随后的 16 周内逐渐增加食物量再恢复到原始体重。血浆 irisin 水平随体重而变化,8 周时随体重降到低点,24 周时随体重恢复而回升至原点。血浆 irisin 水平与体重、体重指数、腰围、体脂量呈正相关。研究者认为外周血 irisin 水平可明显反映体脂水平<sup>[21]</sup>。有学者还观察到,肥胖者血浆 irisin 水平明显升高,越是肥胖,升高程度越大<sup>[22]</sup>。也有研究证实血 irisin 水平与体脂量呈正相关<sup>[23]</sup>。

研究显示代谢综合征患者血 irisin 水平明显升高,与体重指数呈显著正相关<sup>[24]</sup>。伴有代谢综合征的肥胖受试者经 8 周低能量饮食后,伴随体重的明显下降,循环血 irisin 浓度也明显下降。初始 irisin 水平越高者,葡萄糖和胰岛素水平下降越明显<sup>[25]</sup>。

9 例进行可调节胃束带腹腔镜手术和 5 例 Roux-en-Y 胃旁路手术的肥胖患者[(53.1±8.9)岁,体重指数(50.2±10.6) kg/m<sup>2</sup>]半年后,随着体重的下降,肌肉 FNDC5 mRNA 和循环血 irisin 水平明显下降<sup>[6]</sup>。另外,与正常体重孕妇相比,肥胖孕妇血清 irisin 含量明显升高<sup>[26]</sup>。孕妇脑脊液和新生儿脐带血清中均含有 irisin。

尽管上述多数人体研究显示血 irisin 与体脂、体重、体重指数呈正相关,但也有不同研究结果。

与正常体重者相比,超重或肥胖者血浆 irisin、股外侧肌和腹部皮下脂肪 FNDC5 mRNA 表达没有明显变化<sup>[27]</sup>。观察运动减重对 FNDC5/irisin 的影响。对 16 名不常运动的超重/肥胖者[10 男 6 女,(36.5±1.1)岁,体重指数(31.8±0.6) kg/m<sup>2</sup>]实施 12 周的力量和耐力相结合的运动锻炼(每周 3 次,每次 1 h)。与训练前相比,骨骼肌(股外侧肌) FNDC5 mRNA 和血浆 irisin 没有明显变化。训练前一次性急性运动(75% VO<sub>2</sub> max,持续 1 h)可引起股外侧肌 FNDC5 mRNA 升高( $P > 0.05$ ),但训练后则

几乎没有引起任何升高<sup>[27]</sup>。

296 例伴有非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的成年肥胖患者血清 irisin 水平下降, 血清 irisin 水平与肝脏甘油三酯含量、血清丙氨酸转氨酶和门冬氨酸转氨酶活性呈负相关<sup>[28]</sup>。有研究显示伴有代谢综合征的腹型肥胖者血清 irisin 水平明显下降, 与腰围、空腹血糖和胰岛素呈明显负相关<sup>[29]</sup>。7~18 岁肥胖青少年经过 1 年的运动锻炼和生活方式干预, 随着体重明显下降, 血 irisin 水平明显升高, 表明血 irisin 与体重呈负相关<sup>[30]</sup>。

3.1.2 动物实验 Boström 等<sup>[1]</sup>的研究中, 不仅对人体受试者进行了观察, 还进行了动物实验。用高脂饲料喂养 C57Bl/6 小鼠, 然后注射可在体内表达 FNDC5 的腺病毒载体, 观察到肝脏 FNDC5 mRNA 增加了 15 倍, 血浆 irisin 水平增加 3 倍, 皮下脂肪组织 UCP1 mRNA 增加 13 倍, 小鼠耗氧量明显增加, 体重有所下降, 胰岛素抵抗明显改善。表明体内过量表达 irisin 可降低体脂。

有学者报道, 具有肥胖和糖尿病倾向的 OLETF 大鼠与其消瘦型 (LETO) 大鼠相比, 肱三头肌 FNDC5 mRNA 的表达量增加 1 倍, 与肱三头肌 PGC1 $\alpha$  mRNA 表达量呈高度正相关, 并且与体脂量和血浆瘦素水平呈正相关, 但 OLETF 大鼠血浆 irisin 水平却略低于 LETO 大鼠 ( $P=0.085$ )<sup>[31]</sup>。该研究结果显示骨骼肌 FNDC5 mRNA 表达量与血浆 irisin 水平不一致, 提示血浆 irisin 水平不一定能代表组织 (如骨骼肌) 中其前体的表达状况。

研究认为, 循环血 irisin 主要来自骨骼肌和脂肪组织<sup>[3,32]</sup>。可能正是肥胖时增多的脂肪组织导致了 FNDC5/irisin 绝对量分泌增多, 从而引起血 irisin 增加。过多体脂的蓄积, 从生理、病理角度上需要机体优先动员消耗脂肪, 这可能是 FNDC5/irisin 代偿性分泌增多的原因之一。虽然有较多的研究结果予以支持, 但血 irisin 是否能作为肥胖及其程度的标志物还不确定, 还需要进一步研究。

目前有关肥胖与 irisin 关系的研究多数为人体研究, 而动物实验很少, 且研究结果矛盾很大, 可能与无法严格控制的人体试验占多数有关。另外, 由于人体试验取材的局限性, 尚不清楚肥胖机体各组织中 irisin 前体的表达状态及其与血 irisin 含量的关系, 还需要更多研究。

3.2 2 型糖尿病 有临床研究显示, 与正常健康者相比, 新诊 2 型糖尿病患者血清 irisin 水平显著降低。多元回归分析显示 2 h 血糖是影响血清 irisin

水平的一个独立因素。研究者认为 irisin 可能在血糖不耐受和 2 型糖尿病的发生中起重要作用<sup>[33]</sup>。还有研究, 与体重正常的健康者相比, 2 型糖尿病前期患者血浆 irisin 没有明显变化, 股外侧肌 FNDC5 mRNA 表达增加 45% ( $P<0.01$ ), 但 2 型糖尿病患者 irisin 下降 40% ( $P<0.05$ ), 股外侧肌 FNDC5 mRNA 增加不明显。二者腹部皮下脂肪中 FNDC5 mRNA 表达均明显下降 ( $P<0.005$ )<sup>[27]</sup>。

另有临床资料显示, 与 60 名健康对照者相比, 96 例 2 型糖尿病患者血浆 irisin 水平明显降低。在健康对照者中, irisin 水平与年龄、体重指数、血总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、舒张压有关, 但 2 型糖尿病患者血浆 irisin 水平与这些指标无关<sup>[34]</sup>。可能与 2 型糖尿病患者的治疗药物有关 (96 例患者中, 38% 使用胰岛素, 78% 服用他汀类药物, 72% 使用肾素-血管紧张素系统拮抗药)。

检测 365 例 2 型糖尿病患者循环血 irisin 水平, 观察到伴有慢性肾病的 2 型糖尿病患者血浆 irisin 水平明显下降。相关分析显示, 肾病越严重, irisin 水平下降越明显。年龄越大, 血压越高, irisin 水平越低。伴有继发性肾功能不全的 2 型糖尿病患者, 血浆 irisin 水平与体重指数、体脂量、体脂百分比和估计的肾小球滤过率呈正相关<sup>[35]</sup>。

研究显示, 人体骨骼肌中 irisin 前体 FNDC5 基因的表达量与胰岛素敏感性呈负相关。FNDC5 基因单核苷酸多态性 (rs16835198 和 rs726344) 与胰岛素敏感性有关<sup>[36]</sup>。

与正常体重孕妇相比, 妊娠糖尿病孕妇血清和脑脊液 irisin 含量明显升高<sup>[26]</sup>。但也有研究者发现妊娠糖尿病患者孕期未见血清 irisin 水平升高, 反而在产后升高<sup>[37]</sup>。而另一研究则报道妊娠糖尿病孕妇血清 irisin 水平下降<sup>[38]</sup>。妊娠糖尿病往往因孕妇肥胖引起, 产后多数可逐步消失, 因此, irisin 水平升高可能与肥胖有关, 而不是因妊娠糖尿病所致。

与肥胖时外周血 irisin 升高的结果相反, 2 型糖尿病时血 irisin 水平下降。原因可能是在胰岛素抵抗早期 (如肥胖期), 血 irisin 水平升高, 但到胰岛素抵抗中后期 (如 2 型糖尿病期), 血 irisin 水平反而下降。研究显示, 在有胰岛素抵抗但无糖尿病的受试者中, 血清 irisin 水平与体脂量、负荷后 2 h 胰岛素水平呈正相关, 与胰岛素刺激的葡萄糖清除率、胰岛素清除率、胰岛素敏感性等呈负相关<sup>[23]</sup>。2 型糖尿病时 irisin 水平下降的原因还不完全清楚, 可能与 irisin 分泌代偿能力渐失、药物治疗、肾功能受损、胰

胰岛素敏感性下降等因素有关<sup>[34-36]</sup>。

**3.3 NAFLD** 研究发现,与体重正常者相比,NAFLD 患者和无 NAFLD 的肥胖者血清 irisin 水平明显升高。NAFLD 患者及脂肪性肝炎患者血清 irisin 水平比脂肪变性者有升高趋势,而门脉炎性反应者血清 irisin 水平则明显高于无门脉炎性反应者。血清 irisin 水平可能与 NAFLD 炎性反应及其程度有关<sup>[39]</sup>。

**3.4 血脂紊乱** 研究显示,代谢综合征患者血清 irisin 水平明显升高,与升高的循环血甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇呈正相关<sup>[24]</sup>。肥胖者经 8 周低能量饮食降低体重后,随着血甘油三酯水平的下降,血 irisin 水平也明显下降<sup>[25]</sup>。限制能量摄入 8 周使体重下降后,代谢综合征患者血浆 irisin 水平的下降与总胆固醇、总胆固醇/高密度脂蛋白-胆固醇比值、低密度脂蛋白-胆固醇、载脂蛋白 B 的下降均呈显著相关<sup>[40]</sup>。

外周血 irisin 水平升高与动脉粥样硬化有关。校正年龄、性别和体重指数后,irisin 水平与体脂量、颈动脉内膜中层厚度呈正相关。颈动脉内膜越厚,血 irisin 水平越高<sup>[23]</sup>。

但也有研究报道,伴有代谢综合征的腹型肥胖者,其血清 irisin 水平与升高的甘油三酯和高密度脂蛋白-胆固醇没有明显关系<sup>[29]</sup>。

观察降脂药物对循环血 irisin 的影响,将 72 例高胆固醇血症男性患者(无心血管疾病)随机分为辛伐他汀(40 mg/d)组、依泽替米贝(10 mg/d)组和辛伐他汀+依泽替米贝组(40 mg+10 mg/d),每组 24 例,连续服药 14 d。结果发现,辛伐他汀可引起血清 irisin 明显升高<sup>[41]</sup>。体外细胞实验发现,降脂药物辛伐他汀还能引起原代培养的人骨骼肌细胞中 irisin 前体 FNDC5 表达和 irisin 分泌增多<sup>[41]</sup>。由于降脂药物可对循环血 irisin 水平产生影响,因此以血脂紊乱患者作为研究对象时,应区分是否使用降脂药物,以免造成对 irisin 测定结果的干扰。

**3.5 高血压** 研究显示,代谢综合征患者血 irisin 水平明显升高,与收缩压、舒张压以及空腹血糖、甘油三酯、体重指数呈显著正相关<sup>[24]</sup>。

但也有研究发现,2 型糖尿病患者外周血 irisin 与血压没有明显关系,而非糖尿病对照组血 irisin 却与舒张压、年龄、体重指数、胆固醇、总甘油三酯、空腹血糖等呈正相关<sup>[34]</sup>。

**3.6 骨质疏松** 研究发现,女性血清 irisin 水平与骨量无关,但是,具有绝经后骨质疏松性骨折既往史

的患者,其血清 irisin 水平明显低于无既往史者。另外,低骨量女性血清 irisin 水平与年龄、血清甲状旁腺激素和肌酐水平呈负相关<sup>[42]</sup>。

综上所述,irisin 是一个新近发现的与脂肪分解代谢相关的多肽激素或因子,参与脂肪的消耗和产热,生理上可能起调节体温的功能,还可被运动诱导,具有应激的特点。Irisin 与疾病关系的研究已取得一定成果,今后实验方案的设计和应充分考虑 irisin 作为代谢性激素的特点,如温度敏感性、应激性、适应性、代偿性、失代偿性等,尽可能避免环境温度、受试者饥饿程度和药物服用、采样时间、样品保存时间、irisin 抗体质量、测定时间等因素的影响。

# 参 考 文 献

- [1] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [2] Spiegelman BM. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease[J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 1774-1782.
- [3] Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60563.
- [4] Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73680.
- [5] Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, et al. Maternal inheritance of circulating irisin in humans[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(12): 837-844.
- [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] Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis-A critical update[J]. *Peptides*, 2014, 54C: 89-100.
- [8] Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47): 33738-33744.
- [9] Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 302-309.
- [10] Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, et al. 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[J]. *Peptides*, 2013, 50: 13-18.
- [11] Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, et al. Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 142.
- [12] Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. irisin stimulates muscle

- growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, [Epub ahead of print].
- [13] Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(2): E444-E452.
  - [14] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1500-1508.
  - [15] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling [J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 514-525.
  - [16] Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FND5 pathway [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 649-659.
  - [17] Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 1022-1036.
  - [18] Lee P, Werner CD, Kebebew E, Celi FS. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(2): 170-176.
  - [19] Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, et al. Inhibition of myostatin protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation and promoting a brown adipose phenotype in mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 183-193.
  - [20] Shan T, Liang X, Bi P, et al. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 $\alpha$ -Fndc5 pathway in muscle [J]. *FASEB J*, 2013, 27(5): 1981-1989.
  - [21] Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women [J]. *Am J Hum Biol*, 2014, 26(2): 198-207.
  - [22] 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.
  - [23] Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects [J]. *Acta Diabetol*, 2014, [Epub ahead of print].
  - [24] Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4999-5007.
  - [25] Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Crujeiras AB, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects [J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4: e110.
  - [26] Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(5): E512-E518.
  - [27] Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies [J]. *J Physiol*, 2014, 592(Pt 5): 1091-1107.
  - [28] 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.
  - [29] Yan B, Shi X, Zhang H, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94235.
  - [30] Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(7): 1701-1708.
  - [31] Roberts MD, Bayless DS, Company JM, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FND5 mRNA in obese OLETF rats [J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1052-1056.
  - [32] 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.
  - [33] 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.
  - [34] 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.
  - [35] Liu JJ, Liu S, Wong MD, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2): 208-213.
  - [36] Staiger H, Bhm A, Scheler M, et al. Common genetic variation in the human FND5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61903.
  - [37] Ebert T, Stepan H, Schrey S, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery [J]. *Cytokine*, 2014, 65(2): 153-158.
  - [38] Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 171-175.
  - [39] Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 207-217.
  - [40] de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, [Epub ahead of print].
  - [41] Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72858.
  - [42] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5): 1633-1642.

(收稿日期:2014-05-13)