

# Irisin——可否让代谢性疾病治疗进入新时代

陈恺情 卜瑞芳

**【摘要】** 由 Boström 等于 2012 年初发现的肌肉因子 irisin 主要由运动诱导生成,能够促进白色脂肪组织棕色化,改善糖脂代谢,增加能量消耗、降低体脂量,改善胰岛素敏感性。鉴于肥胖、2 型糖尿病患者 irisin 水平明显降低,增加 irisin 水平可能会预防代谢性疾病的发生。通过运动增加内源性 irisin 或外源性 irisin 替代来诱导皮下脂肪棕色化,可能起到防治肥胖、抗胰岛素抵抗等作用。但目前研究止步于动物的体内实验,在 irisin 成为代谢性疾病治疗的新靶点之前,仍需要大量深入细致的基础研究。

**【关键词】** Irisin; 代谢性疾病; 白色脂肪组织棕色化

**Could irisin lead the treatment of metabolic diseases into a new era?** Chen Kaiqing, Bu Ruifang.  
Department of Endocrinology, Nanjing Medical University Affiliated Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Bu Ruifang, Email: brfang2003@163.com

**【Abstract】** The myokine irisin identified by Boström at the beginning of 2012, induced by exercise mainly, can drive the browning of white adipose tissue, improve glucose and lipid metabolism, promote total body energy expenditure, reduce body fat and relieve insulin resistance. Considering the significantly reduced level of irisin in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus, an increase in expression of irisin may be able to prevent metabolic diseases. The browning of subcutaneous fat induced by elevated endogenous irisin from exercise or recombinant exogenous substitution would contribute to the treatment and/or prevention of obesity and the effect of anti-insulin-resistance. However, the latest relative researches haven't broken the limitation to animal experiments *in vivo* yet. Before irisin becomes a new therapeutic target for metabolic disorders, more large-sample detailed researches are required.

**【Key words】** Irisin; Metabolic disease; Browning of white adipose tissue

肥胖意味着骨骼肌/脂肪比例降低、白色脂肪组织增多,在代谢综合征中扮演重要角色。目前,针对肥胖的治疗方案主要有两种思路:其一是通过抑制食欲或消化吸收以减少能量摄取,其二是增加能量消耗。由于前者现有药物的严重不良反应,针对第二种方案的医学研究显得尤为重要。2012 年初,Boström 等<sup>[1]</sup>发现一种作为骨骼肌与外周组织“沟通”的信号传递者的新肌肉因子——irisin,该因子能够促进白色脂肪组织棕色化,改善胰岛素敏感性、糖脂代谢,被认为是治疗肥胖和 2 型糖尿病(T2DM)等代谢性疾病的潜在靶点。本文旨在综述现有支持证据的前提下,irisin 成为治疗肥胖和 T2DM 等代谢性疾病的新靶点的可行性与障碍。

## 1 Irisin 概况

Boström 等<sup>[1]</sup>分别经 Western 印迹、免疫电泳等

方法证实,小鼠和人体血浆中都存在 irisin,前者浓度约为 40 nmol/L。在运动的诱导下,转录共激活因子过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 可刺激骨骼肌表达、生成 III 型纤连蛋白结构域 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5),后者被蛋白水解酶裂解,形成一段约 112 个氨基酸残基组成、主要结构为 FND 的 N-糖基化蛋白质激素——“irisin”释放入血。Irisin 相对分子质量约为 32 000,去糖基化后的相对分子质量约为 20 000。在人类,irisin 以纤连蛋白的融合蛋白为存在形式,有 3 种不同序列: hFc、Fc-irisin 和 irisin-Fc。仅 irisin-Fc 能够介导白色脂肪棕色化、使解耦联蛋白 1 (UCP1) 显著升高。

由骨骼肌合成分泌、通过血液循环到达白色脂肪细胞的循环 irisin 能够激发脂肪组织 FNDC5 mRNA 自身合成分泌 irisin,后者会反馈促进骨骼肌产生 irisin 释放入血,形成“irisin 正反馈”,叠加促进白色脂肪棕色化的进程<sup>[2]</sup>。鉴于脂肪组织也具备合成、分泌 irisin 的功能,有些学者认为 irisin 不仅仅是一种

肌肉因子,还是一种脂肪因子。事实上,在大脑和心脏等重要组织中也有 FNDC5 与 irisin 表达。在成年人, FNDC5 高度表达于肌肉及富含肌肉的心包和直肠组织;中度表达于心脏;低度表达于脑、肾脏、肝脏、肺脏及脂肪组织<sup>[3]</sup>。由于骨骼肌中 FNDC5 基因表达量是脂肪组织的 200 倍, irisin 仍然主要由骨骼肌合成分泌,而脂肪组织更多时候扮演的是靶组织的角色<sup>[2]</sup>。

## 2 Irisin 与代谢性疾病相关的生物学功能

2.1 介导白色脂肪细胞棕色化 哺乳动物体内的脂肪组织主要分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织,两者的重要区别在于棕色脂肪细胞有较高含量的线粒体和 UCP1、锌指蛋白 16 (PR domain containing 16, PRDM16, 棕色脂肪基因标志物) 的高表达。研究证实,含有较高棕色脂肪组织的小鼠表现出更低血浆游离脂肪酸水平、更轻的体质量、更高的胰岛素敏感性,更能抵御糖尿病及其他代谢性疾病的发生<sup>[4]</sup>。

Moreno-Navarrete 等<sup>[2]</sup>对 243 名体重指数在 20~58 kg/m<sup>2</sup> 的白种人的横断面研究发现, irisin 能够增加白色脂肪细胞内的 PRDM16、UCP1 表达,使之转变为具有棕色脂肪细胞分解代谢特征的棕色脂肪样细胞 (brown-fat-like), 也称作米色脂肪细胞 (beige adipocytes); 并发现白色脂肪细胞棕色化后,通过抑制脂肪特异性蛋白 27 (FSP27) 表达,增加线粒体细胞氧化酶 III 基因、PGC-1 $\alpha$ 、葡萄糖转运蛋白 4、胰岛素受体底物 1、脂肪酸合成酶基因、氧化酶基因的表达以加快脂肪动员,促进脂肪燃烧及葡萄糖吸收、脂肪酸合成。

不同于贮存能量的白色脂肪组织,棕色脂肪组织能够更快地根据体质量增加量而提高机体能量消耗以对抗肥胖。Irisin 介导白色脂肪细胞棕色化后,加快脂肪动员、促进其燃烧,增加能量释放、满足人体运动带来的能量负荷的同时减少体脂量,从而发挥减重作用;更重要的是其促进了葡萄糖吸收、脂肪酸合成,改善了糖脂代谢,并能提高棕色脂肪样细胞占比,从而启动良性的代谢循环。

2.2 缓解胰岛素抵抗 除了使白色脂肪细胞棕色化,促进脂肪的燃烧和减少,在这个意义上减少胰岛素抵抗外, irisin 还可以通过其他多种途径来增加外周组织 (脂肪、骨骼肌、肝脏组织) 对胰岛素的敏感性,以缓解尤其是饮食诱导的胰岛素抵抗。

Boström 等<sup>[1]</sup>首先给野生型 BALB/c 小鼠静脉注射整合了 FNDC5 基因的腺病毒载体 (含 1 010 个病

毒颗粒), 10 d 后发现以对照组为基线,皮下脂肪组织中 UCP1 的表达增加了 13 倍;两组体重均无明显变化。之后他们选择了极易由高脂饮食诱导肥胖和胰岛素抵抗的 C57B16 小鼠作为实验对象,将整合了 FNDC5 基因的腺病毒载体注射入成功诱导后的肥胖小鼠体内, 10 d 后发现在血浆中 irisin 水平较对照组升高了 3 倍的前提下:皮下脂肪组织中 UCP1 表达的增加水平与野生型 BALB/c 小鼠实验组相同,伴随着能量消耗的大量增加;空腹胰岛素水平与对照组相比,降低约 50% 以上,糖耐量明显改善;体重小幅度下降。以上数据说明,即使中等程度提高循环 irisin 水平也足以有效地增加能量消耗、改善饮食诱导的胰岛素抵抗。

Irisin 作为 FNDC5 表达后的水解产物,可能通过抑制 FSP27 的表达来增加脂肪组织对胰岛素的敏感性。Moreno-Navarrete 等<sup>[2]</sup>发现,脂肪组织 FNDC5 基因表达与 FSP27 呈负相关,而 FSP27 能够抑制白色脂肪组织棕色化的进程。Li 等<sup>[5]</sup>发现较野生型小鼠, FSP27 基因敲除小鼠的白色脂肪组织储存的脂肪量减少、线粒体活性增加、棕色脂肪组织选择性基因表达增多,更能够抵抗饮食依赖性的肥胖。

Irisin 作为 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 激活 PGC-1 $\alpha$  后的表达产物,可能参与并稳定了由 BCL2 所调控的骨骼肌细胞内的自噬作用,从而维持骨骼肌的糖代谢平衡并增加其胰岛素敏感性<sup>[6]</sup>。He 等<sup>[7]</sup>培养出即使在运动或饥饿状态下也仅能表达出基本自噬水平的 BCL2 AAA 小鼠,发现其 AMPK 活性降低。而由于 AMPK 在葡萄糖转运蛋白 4 的细胞膜定位及骨骼肌摄取糖等方面发挥着重要作用, BCL2 AAA 小鼠更易发生糖代谢紊乱。

提高 irisin 水平可能改善肝脏脂肪变性、缓解肝脏的胰岛素抵抗。过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) $\alpha$  可诱导肝组织中成纤维细胞生长因子 21 的表达,后者通过上调 PGC-1 $\alpha$  蛋白水平,促进肝内脂肪酸的氧化、增加葡萄糖的摄取以及介导肝内甘油三酯 (IHTG) 的清除<sup>[8]</sup>。而 irisin 水平本身与 IHTG 呈负相关<sup>[9]</sup>。

此外, irisin 水平的升高还能在一定程度上保护胰岛  $\beta$  细胞功能。Moreno-Navarrete 等<sup>[2]</sup>发现,脂肪组织 FNDC5 基因表达与肿瘤坏死因子- $\alpha$  呈负相关。鉴于,肿瘤坏死因子- $\alpha$  可增加人体和动物实验模型胰岛  $\beta$  细胞凋亡, FNDC5 表达后水解而得的 irisin 对胰岛  $\beta$  细胞可能具有保护作用<sup>[10]</sup>。

### 3 Irisin 在代谢性疾病方面的运用前景和瓶颈

3.1 Irisin 有望成为预防、治疗代谢性疾病的新靶点 肥胖的关键即为白色脂肪组织比例增多;而导致T2DM发生、发展的主要因素即为胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能受损。Irisin能够介导白色脂肪细胞棕色化,提高棕色脂肪(样)细胞占比,强化致热效应、减少体质量,并通过多种途径增加外周组织对胰岛素的敏感性,对胰岛  $\beta$  细胞也具有一定程度的保护作用。从生理功能上分析,irisin具有成为预防或治疗代谢性疾病新靶点的可行性。

另有间接证据支持irisin为代谢性疾病的保护因素。PGC-1 $\alpha$ 在人体中参与适应性产热、线粒体生成、能量代谢等过程的调控。Wenz 等<sup>[11]</sup>先后选择了 6 对和 9 对野生型小鼠和PGC-1 $\alpha$ 转基因小鼠,分别观察小鼠 22 月龄时的糖脂代谢指标,发现在 PGC-1 $\alpha$ 高表达的转基因小鼠中,年龄相关肥胖和糖尿病发生率更低。相反,PGC-1 $\alpha$ 功能障碍可导致血脂、血糖代谢异常<sup>[12]</sup>。作为一类 PGC-1 $\alpha$  依赖的肌肉因子,irisin可能在这过程中扮演着重要的角色。另有研究发现,即使在饮食控制的限制下,定向敲除棕色脂肪组织中UCP1基因后的啮齿类动物体重增加量仍比野生型高 50% (其中主要成分为棕色脂肪组织),肥胖的发生率大大增加<sup>[13]</sup>。由此推断,能够促进UCP1表达增加的irisin很有可能预防此类代谢性疾病的发生。此外,Zhang 等<sup>[9]</sup>在针对 296 名中国成年肥胖者的研究中发现,irisin是脂肪肝的独立保护因素。患有非酒精性脂肪性肝病的肥胖者血清irisin水平随着 IHTG 含量的增加而相对降低;经 Logistic回归分析,血清irisin浓度( $\mu\text{g/L}$ )每增加1 个标准差,IHTG 的 OR 值就会降低 12.4% ( $OR = 0.876, 95\% CI: 0.777 \sim 0.987$ )。鉴于非酒精性脂肪性肝病是胰岛素抵抗、代谢综合征等的独立危险因素,可以认为能够减少脂肪肝患病风险的irisin也是代谢性疾病的保护因素。

不过,肥胖、胰岛素抵抗、T2DM等代谢性疾病状态与内源性FNDC5表达及循环中irisin水平之间的相互影响尚未完全明确。Huh 等<sup>[3]</sup>在测定 117 名非糖尿病女性受试者[平均年龄为( $49.32 \pm 8.63$ )岁、平均体重指数为( $30.23 \pm 5.28$ ) $\text{kg/m}^2$ ]的循环irisin水平后发现,血浆irisin水平与空腹血糖水平呈显著正相关,与体脂肪量存在相关趋势但未达到显著相关。而Stengel等<sup>[14]</sup>发现,在肥胖合并胰岛素抵抗的患者中,血浆irisin水平与空腹血糖无关,而与血浆胰岛素水平、体脂率呈正相关。另有一些研究发现,肥

胖、T2DM患者骨骼肌、脂肪组织中FNDC5表达以及血液中irisin水平较健康人均明显降低,如 Choi 等<sup>[15]</sup>对糖耐量正常与初发T2DM患者血液中的irisin及多种代谢指标进行Logistic回归分析后发现,irisin与T2DM呈负相关,增加irisin水平与降低T2DM的发病有关 ( $OR = 0.64, 95\% CI: 0.47 \sim 0.88, P = 0.006$ )。这提示,irisin参与了血糖的调节,增加irisin水平可能会预防肥胖、T2DM的发生;而与体脂率呈正相关的irisin水平的增加可能是作为一种保护性因素,代偿在肥胖人群中紊乱的脂代谢过程<sup>[16]</sup>。但仍不能确定在不同程度的肥胖、胰岛素抵抗阶段或不同时期的糖尿病病程中内源性irisin的变化。

尽管irisin水平与肥胖、T2DM等的确切关系尚未明确,基于其能够介导白色脂肪细胞棕色化、缓解胰岛素抵抗,以及作为代谢性疾病的保护因素的辅证,irisin在预防及治疗代谢性疾病方面具有广大的前景。

3.2 运动疗法和“运动抵抗”问题 规律、适当的运动是预防和管理肥胖、T2DM 等的关键所在。规律的体育锻炼有助于平衡血糖、血脂代谢,预防、延缓代谢性疾病的发生、发展,调节血压、改善心血管事件结局,提高生活质量。

Boström 等<sup>[1]</sup>发现,正常情况下,运动可诱导骨骼肌表达 PGC-1 $\alpha$ , 刺激 FNDC5 的生成、增加血浆irisin水平:小鼠经过 3 周运动,血浆irisin水平升高了 65%;进行 10 周耐力性训练后的健康成人,相比不运动者,其irisin水平增加了 2 倍;小鼠和人血浆irisin水平的增加都与肌肉组织中FNDC5的mRNA表达增加一致。而有研究表明,能量限制(calorie restriction)疗法有助于改善胰岛素抵抗、降低大鼠脂肪含量,但并不伴有irisin水平的显著提高,从而提示运动可能是irisin改善代谢的唯一途径<sup>[17]</sup>。

尽管irisin能够介导白色脂肪棕色化、显著改善糖脂代谢,仍然有部分人群无法在这个层面上从运动获益。Hernandez-Alvarez 等<sup>[18]</sup>发现T2DM患者存在“运动抵抗”现象:运动后并不能诱导骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ 表达、提高血浆irisin水平。造成该现象的原因可能是 Myostatin-AMPK- PGC-1 $\alpha$ - FNDC5-PPAR $\gamma$ -irisin-UCP1通路异常<sup>[6]</sup>。“运动抵抗”可能是导致肥胖、T2DM患者irisin平均水平偏低的主要原因。而irisin减少本身进一步延缓白色脂肪棕色化及胰岛素抵抗的解除,可能还会加重“运动抵抗”的程度,形成恶性循环。

不过,也有学者表示从正常人群入选受试者,模

拟Boström等<sup>[1]</sup>的研究后,未能检测到运动后的肌肉 FNDC5 的表达明显增加<sup>[19]</sup>。对此,Boström等用“检测方法和受试人群差异”来解释。但也有可能是因为FNDC5并不是运动疗法发挥效益的始发或唯一途径。在针对运动对FNDC5 mRNA及血清irisin水平的影响的众多试验中,受试对象、运动强度、运动时长及检测时间点的变异使研究者们得出的结论不甚相同,不具有指向性,也尚未有相关的系统性试验数据能够用以总结规律。提示运动诱导 irisin 水平增加的完整过程、意义以及影响机体代谢的作用途径并未完全明确。而为了确保运动疗法针对代谢性疾病的稳定疗效并使之成为常规性治疗在临床中得到合理、正规的应用,更多的大样本运动干预实验和大量的临床观察是必不可少的。

3.3 外源性 irisin 替代技术有待开发 如果患者是因为基因突变而导致“运动抵抗”并造成代谢性疾病患病风险和控制难度的增加,除了设计针对基因的靶向治疗之外,通过生物技术开发具有生物活性的irisin进行外源性替代也是医学研究值得努力的一个方向。

作为FNDC5表达后被剪切、分泌的部分,irisin的序列在所有已经测序的哺乳类动物种类中高度保守。相比小鼠和人胰岛素、胰高血糖素和瘦素的同源性分别仅为 85%、90% 和 83%, irisin则 100% 同源<sup>[1]</sup>。这意味着外源性生产、替代、发挥生理功能的可能性。不过,一项分析人 FNDC5 基因组表达序列的研究发现,从 ATG 到 ATA 存在基因突变。需要更多生物研究来明确或排除该突变可能造成的性状及功能影响<sup>[20]</sup>。Irisin完整的属性,如血浆中的存在形式、半衰期,生物学功能、病理生理及其表达调控,受体的分布、结构特点及作用机制、影响因素等都有待进一步研究以了解、证实。

目前关于外源性 irisin 替代的体内实验仍止步于通过静脉注射导入FNDC5基因的腺病毒,使小鼠体内表达irisin并发挥作用,尚未有研究证明直接外源性皮下注射的irisin能使体内的白色脂肪组织发生棕色化转变。而且给予正常饮食小鼠外源性irisin对其体重并无明显作用,提示外源性irisin可能只有在肥胖状态下才能发挥减轻体重的作用,或者只能缓解饮食诱导的胰岛素抵抗;也说明了irisin并不是完全通过降低体重来达到缓解胰岛素抵抗的目的。而在将皮下注射irisin运用于临床治疗或预防T2DM等代谢性疾病前,调试出安全范围内最优白色脂肪棕色化转变率的注射方案也是一项无法回避的任务。

## 4 展望

肌肉因子 irisin 的发现在一定程度上解释了运动的“减肥”机制。而因其能够增加能量消耗、降低体质量、改善胰岛素敏感性、稳定糖脂代谢,医学工作者更多地期待于它能够作为靶向治疗,甚至预防肥胖、糖尿病等代谢性疾病提供新的解决思路和治疗方案,例如发展为类似胰岛素的外源性irisin皮下注射来诱导皮下脂肪棕色化,从而起到防治肥胖、抗胰岛素抵抗的作用。

另外,从某一角度来讲,irisin作为模拟运动效果的药物被开发,受众不仅是肥胖患者,还有希望通过口服或注射irisin来替代骨骼肌运动以保持苗条身材的部分健康人群。这并不意味着单纯的外源性irisin可以完全代替运动本身。若外源性irisin有望研制成功,对于其适应证的界定也需要多方斟酌。

## 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. DOI: 10.1038/nature10777.
- [2] 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. DOI: 10.1210/jc.2012-2749.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
- [4] Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58 ( 1 ): 250-259. DOI: 10.2337/db08-0392.
- [5] Li D, Zhang Y, Xu L, et al. Regulation of gene expression by FSP27 in white and brown adipose tissue [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11:446. DOI: 10.1186/1471-2164-11-446.
- [6] 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. DOI: 10.1096/fj.12-225755. Epub 2013 Jan 29.
- [7] He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis [J]. *Nature*, 2012, 481 ( 7382 ): 511-515. DOI: 10.1038/nature10758.
- [8] Fisher FM, Kleiner S, Douris N, et al. FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis [J]. *Genes Dev*, 2012, 26 ( 3 ): 271-281. DOI: 10.1101/gad.177857.111.

(下转第 51 页)

- [14] Gejl M, Egebjerg L, Lerche S, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases intracerebral glucose content by activating hexokinase and changing glucose clearance during hyperglycemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32 (12): 2146-2152. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.118.
- [15] Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, et al. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (11): 2866-2875.
- [16] Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, et al. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19 (4): 1205-1219. DOI: 10.3233/JAD-2010-1314.
- [17] Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587 (1-3): 112-117. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.025.
- [18] Hölscher C. The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration [J]. *Vitam Horm*, 2010, 84: 331-354. DOI: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00013-8.
- [19] Puddu A, Mach F, Nencioni A, et al. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-product-mediated damages in diabetes [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 591056. DOI: 10.1155/2013/591056.
- [20] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182 (1): 132-141. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016.
- [21] Chen S, Liu AR, An FM, et al. Amelioration of neurodegenerative changes in cellular and rat models of diabetes-related Alzheimer's disease by exendin-4 [J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34 (5): 1211-1224.
- [22] Liu J, Yin F, Zheng X, et al. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51 (6-7): 361-369.
- [23] Ma T, Du X, Pick JE, et al. Glucagon-like peptide-1 cleavage product GLP-1(9-36) amide rescues synaptic plasticity and memory deficits in Alzheimer's disease model mice [J]. *J Neurosci*, 2012, 32 (40): 13701-13708. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2107-12.2012.
- [24] Hölscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signaling and protection: new hopes for novel treatments of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31 (9): 1495-1502. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.023.
- [25] Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 205 (1): 265-271. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.06.035.
- [26] During MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection [J]. *Nat Med*, 2003, 9 (9): 1173-1179.
- [27] Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucoside dependence [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (1): 15-27. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x.
- [28] Gilman CP, Perry T, Furukawa K, et al. Glucagon-like peptide 1 modulates calcium responses to glutamate and membrane depolarization in hippocampal neurons [J]. *J Neurochem*, 2003, 87 (5): 1137-1144.

(收稿日期: 2015-05-18)

(上接第 41 页)

- [9] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.030.
- [10] Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the progression of pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction [J]. *Int J Endocrinol*, 2010, 2010: 515136. DOI: 10.1155/2010/515136.
- [11] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1 $\alpha$  expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (48): 20405-20410. DOI: 10.1073/pnas.0911570106.
- [12] Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11): e49452. DOI: 10.1371/journal.pone.0049452.
- [13] Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, et al. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality [J]. *Cell Metab*, 2009, 9 (2): 203-209. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.12.014.
- [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. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.11.014.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.
- [16] 潘玲玲, 张惠杰, 陈政, 等. 血清 irisin 水平与腹型肥胖成人血脂率相关 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5 (8): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.08.005.
- [17] 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. DOI: 10.1186/1743-7075-9-90.
- [18] Hernández-Alvarez MI, Thabit H, Burns N, et al. Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ /Mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (3): 645-651. DOI: 10.2337/dc09-1305.
- [19] Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, et al. Is irisin a human exercise gene? [J]. *Nature*, 2012, 488 (7413): E9-E10; discussion E10-1. DOI: 10.1038/nature11364.
- [20] Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e73680. DOI: 10.1371/journal.pone.0073680.

(收稿日期: 2015-05-17)