

鸢尾素在糖脂代谢及肥胖中的作用

张艺萍¹, 丁璟¹, 张祎¹, 姜禹彤¹, 邱吉巍¹, 魏迎亮²

(中国医科大学 1. 第二临床学院, 沈阳 110122; 2. 附属盛京医院骨科, 沈阳 110022)

摘要 肥胖作为一种代谢性疾病, 能够增加人体多种慢性代谢性疾病的患病风险, 已引起世界范围内的广泛关注。运动是控制和治疗肥胖的重要手段。鸢尾素是2012年被发现并报道的一种肌细胞因子, 受运动调控, 参与脂肪组织的褐变。鸢尾素通过影响脂代谢来改善肥胖, 可以诱导白色脂肪棕色化, 促进葡萄糖稳态, 还可以抵抗炎症、氧化应激等因素对脂肪细胞的损伤, 抑制胰岛素抵抗, 改善糖脂代谢及肥胖。本文综述了鸢尾素在糖脂代谢及肥胖中的作用, 以及运动对鸢尾素的调节机制, 并对未来研究提出展望。

关键词 运动; 鸢尾素; 糖脂代谢; 白色脂肪棕色化; 胰岛素抵抗

中图分类号 R589 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)07-0646-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240625.1058.002>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.012

Role of irisin in improving glucose levels, lipid metabolism, and obesity

ZHANG Yiping¹, DING Jing¹, ZHANG Yi¹, JIANG Yutong¹, QIU Jiwei¹, WEI Yingliang²

(1. The Second Clinical College of China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. Department of Orthopaedics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China)

Abstract As a metabolic disease, obesity increases the risk of many chronic metabolic diseases; in fact, it is an epidemic in the 21st century. Exercise is an important means of controlling and treating obesity. Irisin, a myocyte cytokine, was discovered and reported in 2012; it is regulated by exercise and involved in the browning of adipose tissue. A recent discovery is irisin's ability to improve obesity, which is embodied in its effect on glucose and lipid metabolism. Irisin can induce the browning of white fat; promote glucose homeostasis; resist the damage of fat cells caused by inflammation, oxidative stress, and other factors; inhibit insulin resistance; and improve glucose, lipid metabolism, and obesity. This review addresses the role of irisin in improving glucose levels, lipid metabolism, and obesity, as well its role in regulating exercise. Further, the prospect of future research is discussed.

Keywords exercise; irisin; glucose and lipid metabolism; browning of white fat; insulin resistance

肥胖已成为一种全球性流行病。世界卫生组织于2022年世界肥胖日公布, 全世界有10多亿肥胖人群, 包括6.5亿成年人、3.4亿青少年和3 900万儿童, 并且这个数字还在增加。在中国, 肥胖也成为重要的公共卫生问题之一。中国疾病预防控制中心2020年的数据^[1]显示, 我国6岁以下儿童肥胖率为3.6%, 6岁~17岁青少年肥胖率为7.9%。肥胖给人体带来多种危害, 是心血管疾病、糖尿病、部分癌症等慢性非传染性疾病的主要危险因素之一。糖脂代谢紊乱会造成血糖升高、脂质堆积, 易进展为肥胖。

鸢尾素是BOSTROM等^[2]于2012年首次描述的肌细胞因子, 其在调节糖脂代谢及治疗肥胖方面具有潜在作用, 已成为当今研究的一大热点。运动是治疗肥胖的有效手段, 既往研究^[2]表明, 运动通过AMPK/PGC-1 α /FNDC5信号通路促进FNDC5表达, 进而促进鸢尾素的分泌以改善肥胖。鸢尾素对脂肪组织及糖脂代谢的作用, 让其有望成为治疗肥胖及其相关代谢性综合征的新靶点, 为运动治疗肥胖提供新的方向。

1 鸢尾素的来源、分布及生物学功能

鸢尾素的前体物质FNDC5位于过氧化物酶体基质中, 是大脑通过脑源性神经营养因子调节运动的重要介质。FNDC5由信号肽、纤连蛋白Ⅲ结构域和C末端结构域组成, 包括209个氨基酸残基。在N末

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(31900847)

作者简介: 张艺萍(2001-), 女, 本科在读。

通信作者: 魏迎亮, E-mail: ylwei@cmu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-19

网络出版时间: 2024-06-26 11:47:16

端是由29个氨基酸组成的信号序列,随后依次是由94个氨基酸残基组成的纤连蛋白Ⅲ2结构域即鸢尾素结构域、由28个氨基酸残基组成的连接肽、由19个氨基酸残基组成的跨膜结构域和由39个氨基酸残基组成的胞质结构域^[3]。鸢尾素由FNDC5水解第30和第142个氨基酸位点后经糖基化、二聚化而合成^[2]。

FNDC5分布广泛,在人体心脏、大脑、肝脏和骨骼肌等主要的能量依赖性组织中高度表达^[4]。FNDC5过度表达可减弱小鼠脂肪组织胰岛素抵抗、AMPK抑制和炎性细胞因子的产生^[5],并对改善全身代谢平衡失调有重要作用^[6]。鸢尾素也广泛分布于人体组织和器官中,在人的肝脏、胰腺、胃、血清、脑脊液、唾液及尿液中均可检测到^[7-9]。其中,鸢尾素在骨骼肌中表达水平较高,有研究^[10]表明,从收缩的肌肉中释放的循环鸢尾素会抑制脂肪生成并刺激肌生成。

2 鸢尾素对糖脂代谢的改善作用

糖脂代谢是人的基础代谢。鸢尾素可通过促进糖酵解、增加糖原合成、抑制糖异生等方式调节葡萄糖稳态影响糖代谢,通过促进脂肪酸氧化等方式改善脂代谢。

2.1 鸢尾素对糖代谢的影响

2.1.1 鸢尾素通过糖酵解、糖原合成、糖异生途径影响糖代谢:既往研究^[11-13]提示鸢尾素可通过上调GLUT4等蛋白的表达影响糖代谢并调控糖酵解。体内AMP/ATP比例的升高能激活AMPK,鸢尾素通过下调ATP水平,触发AMPK磷酸化进而使己糖激酶2表达上调,促进糖酵解^[14]。除此之外,鸢尾素还可以促进解偶联蛋白3的表达,提高线粒体的生物功能,增加糖氧化代谢^[15]。糖原合成酶(glycogen synthetase,GS)是糖原合成的速率限制性关键酶,鸢尾素可通过PI3K/Akt/GSK3通路刺激GS的激活来促进肝糖原合成^[12]。糖原合成激酶(glycogen synthase kinase-3,GSK3)可以通过刺激GS磷酸化,从而抑制糖原合成。葡萄糖胺(glucosamine,GlcN)常用于诱导人肝癌细胞或原代人肝细胞胰岛素抵抗模型。在GlcN刺激人肝癌细胞的实验中,GlcN可以通过下调GSK3磷酸化、上调GS磷酸化来减少细胞中糖原含量,而鸢尾素处理细胞24 h后可以抑制GlcN对细胞

的作用。同时,鸢尾素还可以有效逆转GlcN在小鼠原代肝细胞中诱导的糖原合成减弱作用,增加糖原合成^[16]。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和G6Pase是肝脏糖异生途径中重要的2种速率限速性关键酶,同时也是叉头框蛋白O1(forkhead box transcription factor O1,FOXO1)的重要靶基因^[17]。研究^[16]发现,鸢尾素可以通过下调PI3K/Akt/FOXO1信号通路使磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和G6Pase mRNA表达减少,从而抑制糖异生。

2.1.2 鸢尾素通过不同途径作用于不同的靶器官影响葡萄糖稳态:葡萄糖是人体重要的供能物质。血液中葡萄糖的含量一般为3.89~6.11 mmol/L,这种生理波动称为葡萄糖稳态。BOSTROM等^[2]研究发现,表达全长FNDC5的腺病毒可诱导喂食高脂饲料小鼠体内循环鸢尾素水平增加,略微降低了小鼠的体重,并显著降低了葡萄糖和胰岛素水平,说明鸢尾素对葡萄糖稳态具有一定影响作用。葡萄糖主要通过葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)吸收进入血液,以GLUT4为主,多存在于肌肉和脂肪组织中。在肌肉中,鸢尾素依赖p38 MAPK/PGC-1 α 通路促进骨骼肌内GLUT4易位增加,促进骨骼肌葡萄糖摄取^[18]。在脂肪细胞内,鸢尾素可以上调脂肪细胞中GLUT4蛋白表达水平^[19],从而使葡萄糖的摄取增加。

胰岛素抵抗通常在脂肪量过大的情况下发生,它使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降、胰岛 β 细胞代偿性地分泌过多胰岛素,易发展成代谢综合征,进一步加速肥胖进展。鸢尾素可减轻胰岛素抵抗的副作用。用鸢尾素处理分泌胰岛素的INS-1细胞,发现鸢尾素可通过ERK和p38 MAPK信号通路促进INS-1细胞增殖,还可通过下调促凋亡基因*caspases*、*Bad*、*Bax*,上调抗凋亡基因*Bcl-2*、*Bcl-xl*等表达^[20-21],达到抑制INS-1细胞的凋亡进而改善胰岛 β 细胞功能的作用。因此,鸢尾素可能通过调节胰腺 β 细胞的数量并改善这些细胞的功能,直接或间接参与胰岛素抵抗的改善。

2.2 鸢尾素对脂代谢的影响

研究^[22]表明,鸢尾素能够抑制脂肪生成、促进脂肪分解。在敲除FNDC5基因的小鼠中,鸢尾素水平减少,可以发现脂肪生成增加且低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平

升高、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低, 表明鸢尾素可以通过增加HDL-C含量调节血脂。而当*FNDC5*过表达时, 高脂饮食肥胖小鼠的脂肪细胞体积变小, 并且小鼠肝脏中的脂肪堆积减少。针对机制的研究^[19]发现, 鸢尾素通过上调脂肪甘油三酯脂肪酶和下调脂肪酸合成酶来抑制脂质积累。

鸢尾素还可以作用于某些影响脂肪细胞的因子, 间接改善脂代谢。Wnts是哺乳动物体内分泌的一种糖蛋白家族, 相关研究^[10]表明, 外源性鸢尾素可以激活Wnt配体, 通过调节Wnt信号通路抑制脂肪合成, 间接调节脂代谢。另外, 有研究^[23]发现在小鼠原代肝细胞和内分泌学肝细胞中, 鸢尾素通过抑制脂质生成的2个主要调节因子(肝X受体- α 和固醇调节元件结合蛋白 SREBP 1c) 来防止棕榈酸诱导的肝细胞脂质积累。此外, 研究^[24]发现鸢尾素可与人体甲状腺合成的三碘甲状腺原氨酸共同调节UCP1, 通过氧化脂肪细胞中的脂肪酸减少脂质积累。

3 鸢尾素对肥胖具有改善作用

3.1 鸢尾素促进脂肪褐变与产热进而改善肥胖

鸢尾素可以促进白色脂肪 (white adipose tissue, WAT) 转化为棕色脂肪 (brown adipose tissue, BAT)。WAT和BAT是人体内存在的2种脂肪组织, WAT用于能量储备, BAT用于能量消耗^[25]。因此, 促进WAT转变成BAT, 可加快人体新陈代谢的速率, 达到改善肥胖的目的。p62, 也称为整合体-1, 是预防和治疗肥胖的新靶点。最近研究^[26]发现, 鸢尾素可以通过p62/Nrf2/HO-1通路参与脂肪细胞的褐变。另外, 除了诱导脂肪褐变, 在脂肪组织中, 鸢尾素还可以结合整合素 α V受体, 通过整合素-FAK信号通路直接增加产热^[11, 27], 从而改善肥胖。

3.2 鸢尾素抑制氧化应激与炎症反应进而改善肥胖

氧化应激是体内氧化产生与抗氧化防御失衡的一种状态, 脂肪内氧化应激的产生是肥胖的重要致病机制。研究^[28]认为鸢尾素可以抑制体内的氧化应激。在肝细胞中, 鸢尾素已被证明可以减少氧化应激, 进而促进糖生成, 并减少脂肪生成和脂质积累。炎症会导致机体糖脂代谢的异常, 促使肥胖进展。鸢尾素能够有效抑制肥胖患者体内炎症反应。

研究^[29]表明鸢尾素治疗可以有效抑制促炎细胞因子, 核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor, TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达。此外, 最新研究^[30]发现, 鸢尾素可以促进FOXO1的磷酸化并抑制其向细胞核易位, 进而改善PI3K/AKT胰岛素信号通路并抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路和脂肪细胞炎症反应。目前, 鸢尾素已被假设为包括肥胖和2型糖尿病在内的代谢性疾病的注射治疗方法, 或许会成为锻炼的潜在替代品^[31]。

4 运动通过增加循环鸢尾素含量调节肥胖

既往研究^[2]表明, 运动可以影响循环鸢尾素含量。具体机制为运动激活AMPK通路, 调控PGC-1 α 表达, 进而调控其下游分子*FNDC5*表达, 进而影响鸢尾素的生成。不同运动形式对鸢尾素的影响不同。研究^[32]表明, 血清鸢尾素水平会在锻炼后6 h内达到峰值, 并在24 h内恢复到锻炼前水平。而对于长期慢性运动, 大部分研究^[33]认为长期运动训练后循环鸢尾素变化不明显, 在接受长期高强度训练的大鼠中没有观察到鸢尾素的显著变化。但也有研究^[34]认为长期运动训练后循环鸢尾素含量降低, 这种结果可能是长期运动后体重下降、脂肪组织减少等因素造成的。

在运动类型的选择上, 有氧运动能有效提高循环鸢尾素浓度^[35]。高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 是间歇训练的一种, 能够显著增加循环鸢尾素浓度^[36]。且有研究^[37]发现, 对于肥胖大鼠, 持续中等强度训练 (continuous moderate intensity training, CMIT) 与HIIT 2种训练方式都能提高脂肪鸢尾素水平, 但HIIT明显更为有效。运动时的温度也会影响循环鸢尾素的变化。高温下的运动会诱发循环鸢尾素升高^[38], 寒冷条件下运动后循环鸢尾素显著减少^[39], 提示环境热应激可能是鸢尾素产生的重要中介。

关于运动是否可以改变循环鸢尾素含量, 至今尚无定论。1项针对高体脂者冰泳运动的研究^[39]在脂肪组成变量和鸢尾素水平变化量之间检测到了曲线相关性, 即运动后循环鸢尾素含量可能升高或降低。可能由受试者年龄体重、样本数量、单次运动干预后采样时间、饮食等多种因素导致。是否选

用患有代谢综合征的患者作为样本也会影响研究结果。患有代谢综合征的人群可能会发生鸢尾素抵抗,因此运动后带来的效果反而可能是循环鸢尾素含量不变或降低^[40]。尽管存在部分争议,人们仍普遍认为,运动能够增加循环鸢尾素含量,进而通过促进脂肪褐变、减弱炎症及氧化应激、减轻胰岛素抵抗等途径改善肥胖。

5 总结与展望

综上所述,鸢尾素在运动后产生,通过对糖酵解、糖原合成、糖异生等过程中ATP和酶以及p38MAPK/PGC-1 α 等相关通路的调节影响糖代谢,通过调节脂肪甘油三酯脂肪酶等相关酶以及Wnt信号通路,抑制脂肪生成促进脂肪分解。同时,鸢尾素还可以通过促进脂肪褐变和产热、改善氧化应激与激素紊乱等作用改善肥胖。

运动刺激鸢尾素分泌增加,且采取不同的运动形式带来的循环鸢尾素变化存在差异。鸢尾素在普通人群、肥胖人群、患有其他代谢性疾病的肥胖人群中分泌量的变化以及运动是否是鸢尾素产生的始动因子之一等问题都需要进一步探讨。由于鸢尾素在体内半衰期短且不稳定,未来研究中需要进行修饰从而改善其持久性及稳定性,以期为肥胖治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] PAN XF, WANG LM, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (6) : 373-392. DOI: 10.1016/S2213-8587 (21) 00045-0.
- [2] 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. DOI: 10.1038/nature10777.
- [3] 殷苏威. 鸢尾素对宫颈癌Hela细胞的生物学作用及机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [4] KIM HK, JEONG YJ, SONG IS, et al. Glucocorticoid receptor positively regulates transcription of FNDC5 in the liver [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43296. DOI: 10.1038/srep43296.
- [5] XIONG XQ, GENG Z, ZHOU B, et al. FNDC5 attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance via AMPK-mediated macrophage polarization in obesity [J]. *Metabolism*, 2018, 83: 31-41. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.013.
- [6] ELLEFSEN S, VIKMOEN O, SLETTALØKKEN G, et al. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2014, 114 (9) : 1875-1888. DOI: 10.1007/s00421-014-2922-x.
- [7] ZHONG XT, SUN X, SHAN MH, et al. The production, detection, and origin of irisin and its effect on bone cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 178: 316-324. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.181.
- [8] BAKAL U, AYDIN S, SARAC M, et al. Serum, saliva, and urine irisin with and without acute appendicitis and abdominal pain [J]. *Biochem Insights*, 2016, 9: 11-17. DOI: 10.4137/BCI.S39671.
- [9] KULOGLU T, CELIK O, AYDIN S, et al. Irisin immunostaining characteristics of breast and ovarian cancer cells [J]. *Cell Mol Biol*, 2016, 62 (8) : 40-44.
- [10] MA EB, SAHAR NE, JEONG M, et al. Irisin exerts inhibitory effect on adipogenesis through regulation of Wnt signaling [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1085. DOI: 10.3389/fphys.2019.01085.
- [11] KIM H, WRANN CD, JEDRYCHOWSKI M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors [J]. *Cell*, 2018, 175 (7) : 1756-1768.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.025.
- [12] LIU TY, SHI CX, GAO R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes [J]. *Clin Sci*, 2015, 129 (10) : 839-850. DOI: 10.1042/CS20150009.
- [13] SITENESKI A, CUNHA MP, LIEBERKNECHT V, et al. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84 (Pt A) : 294-303. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004.
- [14] HUH JY, MOUGIOS V, KABASAKALIS A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11) : E2154-E2161. DOI: 10.1210/jc.2014-1437.
- [15] VAUGHAN RA, GANNON NP, BARBERENA MA, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (8) : 711-718. DOI: 10.1111/dom.12268.
- [16] 刘桐言. FNDC5/Irisin改善肝脏糖脂代谢紊乱的作用及分子机制[D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [17] WANG Q, WANG N, DONG M, et al. GdCl₃ reduces hyperglycaemia through Akt/FoxO1-induced suppression of hepatic gluconeogenesis in type 2 diabetic mice [J]. *Clin Sci*, 2014, 127 (2) : 91-100. DOI: 10.1042/CS20130670.
- [18] LEE HJ, LEE JO, KIM N, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29 (6) : 873-881. DOI: 10.1210/me.2014-1353.
- [19] 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, 38 (12) : 1538-1544. DOI: 10.1038/ijo.2014.42.
- [20] LIU SW, DU F, LI X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4) : e0175498. DOI: 10.1371/journal.pone.0175498.
- [21] NATALICCHIO A, MARRANO N, BIONDI G, et al. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic β -cell survival and insulin secretion [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (11) : 2849-2856. DOI: 10.2337/db17-0002.
- [22] LUO YY, QIAO XY, MA YX, et al. Disordered metabolism in mice lacking irisin [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 17368. DOI: 10.1038/s41598-020-74588-7.
- [23] PARK MJ, KIM DI, CHOI JH, et al. New role of irisin in hepatocytes: the protective effect of hepatic steatosis in vitro [J]. *Cell Sig-*

- nal, 2015, 27 (9) : 1831-1839. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.04.010.
- [24] DE OLIVEIRA M, MATHIAS LS, RODRIGUES BM, et al. The roles of triiodothyronine and irisin in improving the lipid profile and directing the browning of human adipose subcutaneous cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 506 : 110744. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110744.
- [25] ARHIRE LI, MIHALACHE L, COVASA M. Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10 : 524. DOI: 10.3389/fendo.2019.00524.
- [26] TSAI YC, WANG CW, WEN BY, et al. Involvement of the p62/Nrf2/HO-1 pathway in the browning effect of irisin in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 514 : 110915. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110915.
- [27] VILLANUEVA CJ. Finding a needle in a haystack: identification of a beige fat progenitor [J]. *Cell*, 2020, 182 (3) : 537-539. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.014.
- [28] BI JB, ZHANG J, REN YF, et al. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2019, 20 : 296-306. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.019.
- [29] ASKARI H, RAJANI SF, POOREBRAHIM M, et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129 : 44-55. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.
- [30] ZHENG S, CHEN NX, KANG XJ, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Endocrine*, 2022, 75 (3) : 740-751. DOI: 10.1007/s12020-021-02875-y.
- [31] YUKSEL OZGOR B, DEMIRAL I, ZEYBEK U, et al. Effects of irisin compared with exercise on specific metabolic and obesity parameters in female mice with obesity [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18 (3) : 141-145. DOI: 10.1089/met.2019.0083.
- [32] PANG MH, YANG JW, RAO JM, et al. Time-dependent changes in increased levels of plasma irisin and muscle PGC-1 α and FNDC5 after exercise in mice [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244 (2) : 93-103. DOI: 10.1620/tjem.244.93.
- [33] HAN C, LU P, YAN SZ. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial super complex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 158 : 111648. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111648.
- [34] KAZEMINASAB F, SADEGHI E, AFSHARI-SAFARI A. Comparative impact of various exercises on circulating irisin in healthy subjects: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022 : 8235809. DOI: 10.1155/2022/8235809.
- [35] BILEK F, CETISLI-KORKMAZ N, ERCAN Z, et al. Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 61 : 103742. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103742.
- [36] MURAWSKA-CIALOWICZ E, WOLANSKI P, ZUWALA-JAGIELLO J, et al. Effect of HIIT with tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (10) : 3589. DOI: 10.3390/ijerph17103589.
- [37] KARTINAH NT, SIANIPAR IR, NAFI AH, et al. The effects of exercise regimens on irisin levels in obese rats model: comparing high-intensity intermittent with continuous moderate-intensity training [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018 : 4708287. DOI: 10.1155/2018/4708287.
- [38] MCCORMICK JJ, KING KE, NOTLEY SR, et al. Exercise in the heat induces similar elevations in serum irisin in young and older men despite lower resting irisin concentrations in older adults [J]. *J Therm Biol*, 2022, 104 : 103189. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2022.103189.
- [39] MU S, DING D, JI C, et al. Relationships between circulating irisin response to ice swimming and body composition in people with regular exercise experience [J]. *Front Physiol*, 2020, 11 : 596896. DOI: 10.3389/fphys.2020.596896.
- [40] MAKIEL K, SUDER A, TARGOSZ A, et al. Effect of exercise interventions on irisin and interleukin-6 concentrations and indicators of carbohydrate metabolism in males with metabolic syndrome [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (1) : 369. DOI: 10.3390/jcm12010369.

(编辑 于 溪)