

运动相关的irisin在糖尿病及其并发症中的作用

姜禹彤¹, 丁璟¹, 张祎¹, 张艺萍¹, 邱吉巍¹, 魏迎亮²

(中国医科大学 1. 第二临床学院, 沈阳 110004; 2. 附属盛京医院骨科, 沈阳 110022)

摘要 糖尿病是一种成因复杂、累及全身多个器官和系统的代谢性疾病, 近年来全世界范围内糖尿病的发病率逐年上升。在中国, 仅口服降糖药物或接受胰岛素治疗的糖尿病患者血糖控制效果欠佳。运动是糖尿病初期控制血糖水平的重要手段。鸢尾素(irisin)是一种运动相关的肌肉因子, 近年来许多研究发现, 2型糖尿病的发生与患者体内irisin水平下降有关。相关机制研究发现, irisin通过预防胰岛素抵抗现象的发生、促进胰岛β细胞的生成以及影响机体糖脂代谢等对糖尿病起到重要的积极作用。此外, irisin水平降低还与多种糖尿病并发症如糖尿病肾病、糖尿病相关心血管疾病等的发生有关。本文总结和分析了irisin在糖尿病发生、发展中的作用及其可能的作用机制, 阐述了irisin对多种糖尿病并发症的影响。

关键词 鸢尾素; 糖尿病; 2型糖尿病; 妊娠糖尿病; 运动

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)01-0086-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240103.1616.002>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.01.014

Role of exercise-related irisin in diabetes mellitus and its complications

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

(1. The Second Clinical College of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Orthopedics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China)

Abstract Diabetes mellitus is a complex metabolic disease involving multiple organ systems in the body. In recent years, its global incidence rate has increased year by year. In China, the blood glucose control of patients with diabetes mellitus who receive oral hypoglycemic agents or insulin treatment remains poor. In the early disease stages, exercise is important to control blood glucose levels. Recently, many studies have found that the occurrence of type 2 diabetes mellitus was related to declining levels of irisin, an exercise-related muscle factor. Furthermore, studies have found that irisin improved insulin resistance, promoted the production of pancreatic islet β cells, and affected the body's glucose and lipid metabolism. In addition, its levels were also implicated in the occurrence of various complications, such as diabetic nephropathy and diabetes-related cardiovascular diseases. This article summarizes and analyzes the role of irisin in the occurrence and development of diabetes mellitus and further describes its impact and mechanism on various diabetic complications.

Keywords irisin; diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; exercise

根据国际糖尿病联盟的统计, 2011年全球共有3.66亿糖尿病患者, 预计2030年将增至5.52亿。中国已成为全球糖尿病患者数量最多的国家, 达9 860万^[1]。一项中国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的横断面研究^[2]结果显示, 仅口服降糖药物或仅胰岛素治疗时患者血糖控制欠佳, 仅30%的患者实现血糖安全达标。运动是T2DM患者早期控制血糖的重要手段。鸢尾素(irisin)是一种运动诱导的肌细胞因子, 最初在2012年被BOSTRÖM

等^[3]发现, 是骨骼肌组织含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)切除N端信号肽后, 被蛋白水解酶进一步修饰形成的一段长110个氨基酸的多肽片段, 在骨骼肌等肌肉组织中高表达。irisin具有减轻肥胖、诱导脂肪组织棕色化等作用。此外, irisin与糖脂代谢等生理过程密切相关, 它可以通过改善糖耐量、降低胰岛素抵抗等作用对T2DM产生影响。本文从病因、发病机制等方面, 总结和分析了irisin对糖尿病及多种糖尿病并发症的影响。

1 irisin通过改善胰岛素抵抗、影响糖脂代谢改善T2DM

1.1 T2DM患者体内irisin水平普遍下降

基金项目: 国家自然科学基金(31900847)

作者简介: 姜禹彤(2001-), 女, 本科在读。

通信作者: 魏迎亮, E-mail: ylwei@cmu.edu.cn

收稿日期: 2023-02-12

网络出版时间: 2024-01-04 20:24:56

研究^[4-6]发现,与正常人相比,T2DM患者(包括儿童患者)血清中irisin水平较低。PARK等^[7]发现,糖尿病患者体内irisin水平在糖尿病不同阶段有所变化。该研究根据美国糖尿病协会诊断指南将受试者分为正常人、糖尿病前期患者、糖尿病患者3组,发现糖尿病前期患者体内irisin呈升高趋势,而糖尿病患者体内irisin水平显著降低。另一项研究^[4]检测了初治糖尿病前期患者(糖化血红蛋白5.7%~6.5%或空腹血糖100~126 mg/dL)和T2DM患者(糖化血红蛋白 \geq 6.5%或空腹血糖 \geq 126 mg/dL)体内irisin、内脂素等代谢标志物水平,irisin在二者体内均降低。由于irisin水平与糖尿病及糖尿病病程发展的这种相关性,有研究^[8-9]认为irisin可以作为预测糖尿病患病风险的关键因素,但仍存在争议。为证实irisin在T2DM中可能的预测作用,SAHIN-EFE等^[8]进行了一项前瞻性研究,发现irisin水平与代谢综合征、心血管疾病和胰岛素抵抗存在相关性。但该研究的结果不支持irisin在这些相关性中的独立因果作用,即irisin不能独立预测糖尿病患病风险。之后我国一项针对糖尿病前期患者的研究^[9]发现,irisin水平的高低可能在新诊断为糖尿病前期成人患者的转归中起重要作用,可以预测这些个体发生糖尿病的风险。

1.2 irisin可以促进 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是T2DM的主要病理特征。胰岛素抵抗是指胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性分泌过多的胰岛素,产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。在T2DM状态下,胰岛素抵抗引起胰岛细胞分泌胰岛素增加,加之 β 细胞功能障碍,导致不完全加工的胰岛素原释放比例明显升高,而具有生物学活性的胰岛素释放比例相对降低。近年来研究^[10-12]发现,irisin具有促进 β 细胞增殖并改善其功能以及改善胰岛素抵抗的作用。在BOSTRÖM等最初发现irisin的研究^[3]中报道,注射含全长FNDC5的腺病毒载体使小鼠血浆irisin水平升高3~4倍后,可以改善葡萄糖耐量,同时改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗。此外,T2DM患者体内irisin水平降低与出现的胰岛素抵抗有关。MOSTAFA等^[10]的研究显示,irisin与空腹血糖、空腹血浆胰岛素、胰岛素抵抗稳态模型和糖化血红蛋白等胰岛素抵抗指标呈显著负相关。近年来关于irisin减轻胰岛素抵抗的具体机制的研究^[11-12]发现了多条irisin与胰岛

素抵抗间可能的作用通路。ZHENG等^[11]利用高脂饮食喂养的C57 BL/6J小鼠和棕榈酸处理的MIN6细胞模型(模拟脂毒性),发现irisin通过激活PI3K/Akt/FOXO1信号通路和抑制TLR4/NF- κ B信号通路,减轻脂肪毒性诱导的 β 细胞胰岛素抵抗和炎症反应。除降低胰岛素抵抗外,irisin还能通过促进胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素的合成。人体内胰岛素主要由胰岛 β 细胞合成分泌,而T2DM患者体内较高的血糖水平会诱导胰岛 β 细胞凋亡。为研究irisin对胰岛 β 细胞的作用,LIU等^[12]分别进行了体内和体外实验,发现在大鼠体内irisin可显著增加胰腺 β 细胞的增殖;在体外细胞实验中,irisin通过ERK和p38 MAPK信号通路促进大鼠胰腺 β 细胞增殖,通过降低caspase、Bad、Bax、Bcl-2和Bcl-xL的表达,保护胰岛 β 细胞免受高糖诱导的凋亡,改善胰岛 β 细胞功能;糖尿病大鼠体内实验表明,irisin可显著降低糖尿病大鼠的体质量和血糖水平,升高血清胰岛素水平,起到改善T2DM大鼠的葡萄糖耐量、逆转糖尿病的效果。基于以上研究结果,推测irisin可能因其对胰岛 β 细胞及其分泌功能的保护作用,在T2DM的预防和治疗中具有应用价值。

1.3 irisin可以通过影响机体糖代谢改善T2DM

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-product, AGE)是体内过量的糖和蛋白质结合的产物,也是糖尿病发生和恶化的重要因素。T2DM患者irisin水平较低与AGE含量较高独立相关,表明血清irisin可能降低AGE在体内的蓄积,但其影响AGE的具体途径还有待进一步研究。此外,AGE在体内蓄积也是引起糖尿病患者血管并发症的原因之一^[6]。

irisin改善机体对葡萄糖利用机制的研究发现,irisin通过调节 β -arrestin 2的表达,增加机体对葡萄糖的摄取和胰岛素敏感性,提高糖尿病患者的葡萄糖利用率。 β -arrestin 2的基本功能是通过促进受体脱敏和内化,负调节G蛋白偶联受体信号通路,是一种多功能的关键细胞调节因子。研究^[13]发现,irisin和 β -arrestin 2在糖尿病心肌细胞中过表达增加了质膜葡萄糖转运体4的数量,进而提高了细胞对葡萄糖的利用率。在糖尿病心肌细胞中,对 β -arrestin 2的抑制作用抑制了irisin诱导的葡萄糖转运蛋白4和葡萄糖摄取。而 β -arrestin 2过表达可以增强其作用,其机制可能是活化p38 MAPK通路,从而增加葡萄糖摄

取。由此推测, β -arrestin 2这种细胞调节因子在irisin调节葡萄糖转运的过程中意义重大。

1.4 irisin可以通过改善肥胖为T2DM带来有益影响
肥胖是T2DM的独立危险因素。运动相关的irisin可通过改善肥胖而为T2DM患者带来有益影响。irisin参与白色脂肪组织棕色化,通过增加产热率减轻体质量,进而改善肥胖。一项对肥胖合并T2DM患者的研究^[14]显示,与体内irisin水平低的肥胖患者相比,irisin水平较高的肥胖患者患T2DM的风险较低,由此推测irisin可能对预防肥胖并发糖尿病具有重要意义。

2 irisin水平降低与多种糖尿病并发症的发生密切相关

糖尿病作为一种长期慢性代谢性疾病,其带来的并发症繁多而严重,是影响糖尿病患者预后和生活质量的重要原因。糖尿病患者体内irisin水平降低与多种糖尿病并发症的发生、发展相关,高水平irisin对阻止多种糖尿病并发症的发生具有重要意义。

2.1 合并糖尿病肾病的糖尿病患者体内irisin水平较低

糖尿病肾病是由于长时间患糖尿病而导致的蛋白尿以及肾小球滤过率进行性降低,是糖尿病患者最重要的合并症之一。在我国,其发病率呈上升趋势,已成为终末期肾脏病的第2位原因,仅次于各种肾小球肾炎。糖尿病患者中高血糖水平会加重肾脏负担,同时还有诱发炎症的风险。及时的诊断和治疗可以延缓或阻止疾病的进展,因此糖尿病肾病的预防不容忽视。目前2项关于糖尿病肾病的研究^[15-16]表明,irisin水平低下与糖尿病并发肾病有关,T2DM患者血清irisin水平降低,而糖尿病肾病患者降低更明显。一项对irisin与糖尿病肾病相关性进行的meta分析^[17]显示,血清irisin水平降低可能与T2DM患者出现白蛋白尿以及肾小球滤过率降低有关。

2.2 irisin对糖尿病患者心血管系统有保护作用

心血管系统疾病是中国糖尿病患者死亡的首要原因,一项对中国大庆地区糖尿病患者进行的30年随访研究^[18]结果显示,半数糖尿病患者的死亡归因于心血管事件。糖尿病引发的心血管系统微血管和大血管病变包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病性心血管自主神经病变、糖尿病性心肌病、糖

尿病下肢动脉病变等。糖尿病心血管疾病的发作极大地增加了糖尿病患者的死亡风险。近年有研究发现,T2DM患者体内irisin水平与糖尿病并发的几种心血管疾病(糖尿病心肌病、冠状动脉粥样硬化等)密切相关。研究^[19]表明,irisin是T2DM新的潜在的独立心血管疾病风险生物标志物。

2.2.1 糖尿病心肌病:研究^[20]发现,低剂量irisin通过抑制高糖诱导的内皮细胞向间充质细胞转化,减缓糖尿病心肌病的发展。DENG等^[21]发现,低剂量irisin可通过抑制高糖诱导的心肌细胞的炎症反应和氧化应激,减轻心肌细胞凋亡。近年来研究^[22-23]发现,irisin还可以通过抑制PI3K/Akt通路的自噬以及p38-MAPK-PGC-1 α 途径降低糖尿病心肌细胞的胰岛素抵抗。

2.2.2 糖尿病冠状动脉疾病:KHORASANI等^[24]发现,有心血管并发症的糖尿病患者血清irisin水平低于无心血管并发症的糖尿病患者,irisin水平的降低与糖尿病冠状动脉疾病相关。一项对女性糖尿病患者进行的病例对照研究^[25]也发现,伴有动脉粥样硬化的糖尿病患者体内irisin水平显著低于不伴有动脉粥样硬化的患者。骨硬化蛋白是Wnt通路的重要调节因子,与动脉粥样硬化中血管平滑肌细胞的迁移、存活和增殖有关。该研究也证实了伴有动脉粥样硬化的T2DM女性患者体内骨硬化蛋白、irisin和空腹血糖水平具有相关性,提示irisin在糖尿病相关心血管疾病的病理生理学中存在潜在意义,并支持将其用作监测T2DM女性患者心血管疾病进展和预后的可靠生物标志物。

2.2.3 糖尿病大血管并发症:在糖尿病大血管并发症与irisin水平的相关性研究^[26]中发现,有大血管并发症的T2DM患者与无大血管并发症的T2DM患者相比,irisin水平较低,提示irisin对大血管具有保护作用。

以上研究提示,irisin对糖尿病患者循环系统起到保护作用,并且在糖尿病心血管疾病的诊断、预防和预后等方面具有潜在的标志物意义。

2.3 irisin可以缓解糖尿病相关的神经系统功能障碍

糖尿病性神经病是指糖尿病的代谢障碍和血管病变所致的周围和中枢神经系统损害。中枢神经系统损害如认知功能障碍、记忆退化等是糖尿病患者晚期生活质量下降的重要因素。糖尿病的高血糖水平会诱导神经系统炎症,而研究^[27-28]发现,irisin

通过抑制细胞因子释放,抑制糖尿病小鼠的神经炎症,改善其认知功能,预防记忆和认知退化。且irisin在中枢神经系统中抗炎作用的机制可能与irisin抑制糖尿病小鼠海马组织中p38、信号转导及转录活化因子3和核因子 κ B通路的激活有关。在对糖尿病相关的轻度认知障碍的研究^[29]中还发现,irisin可以改善糖尿病大鼠脑源性神经营养因子水平降低的情况,显著提高大鼠原代神经细胞的活性。以上研究表明,irisin可能通过抑制神经系统炎症、增加脑源性神经营养因子的表达等途径缓解糖尿病相关的神经系统功能障碍。

3 irisin对其他类型糖尿病的积极意义

3.1 irisin对1型糖尿病可能存在有益影响

1型糖尿病主要由于自身免疫使胰岛 β 细胞遭到破坏,胰岛素分泌减少,从而导致高血糖。鉴于之前有研究^[12]发现irisin在体外细胞实验中具有调节胰岛 β 细胞增殖的作用,推测irisin可能在1型糖尿病的治疗中起作用。irisin与1型糖尿病的相关研究较少。与T2DM患者体内irisin水平下降相反,1型糖尿病患者体内irisin水平升高。2017年ATES等^[30]研究了1型糖尿病患者中irisin水平与炎症和自身免疫的关系,发现与对照组相比,1型糖尿病患者的中位irisin水平高于对照组,进而提出炎症、自身免疫等因素可能与合成irisin有关的观点。此外,对1型糖尿病儿童进行的研究^[31]发现,高irisin水平有利于1型糖尿病儿童的血糖控制,这也反映了irisin对1型糖尿病可能存在有益影响。

3.2 irisin对妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者具有代谢保护作用及预测意义

GDM是妊娠常见的代谢并发症,且与胎儿畸形、巨大儿和早产等的发生率增加有关。与健康孕妇相比,GDM患者体内的循环irisin水平较低。在GDM患者体内,irisin是一种氧化应激标志物,也是一种代谢保护激素^[32]。与T2DM患者类似,GDM患者血浆irisin与胰岛素抵抗指数和空腹血糖呈负相关,而与胰岛素敏感性呈正相关^[33-34]。有研究^[35]检测了产前和产后GDM患者的循环血浆irisin水平及脐带血irisin水平,发现与对照组相比,GDM组产前irisin水平较低,而产后循环血浆和脐带血中irisin水平的差异无统计学意义,推测irisin可能在阻止GDM的发

生、发展中起重要作用。研究^[36]表明,孕早期血浆irisin水平降低是GDM发生的危险因素,可能有助于识别GDM风险女性,以制定早期预防策略。还有研究^[37]提出,irisin水平较低可作为GDM诊断的预测指标。

4 运动可以使irisin水平升高进而改善糖尿病

irisin水平升高对糖尿病及其并发症有诸多有益影响。糖尿病的治疗可将irisin作为靶点,积极提高糖尿病患者体内irisin的水平。irisin是一种运动相关因子,irisin的初始研究^[3]即表明,运动可使小鼠体内irisin的表达水平升高。临床试验^[38]发现,糖尿病患者运动后血浆irisin水平也有所升高。不同运动类型或强度对irisin水平的影响不同。与抗阻训练相比,耐力训练对irisin水平的调节更有效,改善糖尿病相关代谢紊乱也更有效。高强度间歇训练后静息irisin水平升高,并与随访时的空腹血糖显著相关,而连续中等强度训练并未显著改变血浆irisin水平。表明运动强度在刺激irisin水平升高的反应中起更重要的作用。

5 总结与展望

T2DM患者中irisin水平普遍下降,其具体机制还未完全阐明,有待进一步研究。irisin对糖尿病患者的代谢起调节保护作用,具有降低胰岛素抵抗、改善糖代谢、减少胰岛 β 细胞凋亡的作用。irisin水平下降还与糖尿病肾病、糖尿病相关的心血管疾病等并发症关系密切。血清irisin水平下降可能具有预测糖尿病及其并发症进展及预后的意义。此外,irisin与1型糖尿病、GDM之间潜在的关系尚未被完全发掘,还需继续研究。以糖尿病为代表的代谢综合征涉及的机制复杂、症状多样、治疗困难,鉴于irisin在糖尿病及其并发症中起到改善糖脂代谢等代谢保护作用,通过运动或药物提高体内irisin水平,可能未来在以糖尿病为代表的代谢综合征的治疗中起到重要的作用。

irisin自2012年被发现以来,因其改善糖代谢、减轻肥胖等对代谢的积极作用,成为糖尿病、代谢综合征等疾病相关领域的研究热点。本文概述了irisin与糖尿病的病因、作用机制以及irisin与糖尿病并发症之间的联系,探讨irisin在糖尿病预测和治疗

中的意义。irisin降低胰岛素抵抗、改善糖代谢作用的具体机制还有待进一步研究,正常人和糖尿病患者体内irisin水平的调节方式也尚未完全阐明,运动已被证实是提高irisin水平的一种方式,但适合糖尿病患者的运动强度和运动方式还需要进一步研究证实。从irisin出发治疗糖尿病尚无临床实践研究,其临床意义也有待探讨。

参考文献:

- [1] WHITING DR, GUARIGUATA L, WEIL C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94 (3) : 311-321. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
- [2] CHEN Y, LIU L, GU L, et al. Glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus receiving oral antihyperglycemic medication-only or insulin-only treatment: a cross-sectional survey [J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6 (2) : 197-211. DOI: 10.1007/s13300-015-0114-2.
- [3] 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.
- [4] AKOUR A, KASABRI V, BOULATOVA N, et al. Levels of metabolic markers in drug-naïve prediabetic and type 2 diabetic patients [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54 (2) : 163-170. DOI: 10.1007/s00592-016-0926-1.
- [5] HUERTA-DELGADO AS, ROFFE-VAZQUEZ DN, GONZALEZ-GIL AM, et al. Serum irisin levels, endothelial dysfunction, and inflammation in pediatric patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1949415. DOI: 10.1155/2020/1949415.
- [6] LI Z, WANG G, ZHU YJ, et al. The relationship between circulating irisin levels and tissues AGE accumulation in type 2 diabetes patients [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37 (3) : BSR20170213. DOI: 10.1042/BSR20170213.
- [7] PARK K, AHN CW, PARK JS, et al. Circulating myokine levels in different stages of glucose intolerance [J]. *Medicine*, 2020, 99 (8) : e19235. DOI: 10.1097/md.00000000000019235.
- [8] SAHIN-EFE A, UPADHYAY J, KO BJ, et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: a cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study [J]. *Metabolism*, 2018, 79: 24-32. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.011.
- [9] HE X, ZHANG Q, PENG N, et al. Irisin plays an important role in the outcomes of newly diagnosed prediabetes in adults in Guiyang, China [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12 (5) : 747-755. DOI: 10.1111/jdi.13416.
- [10] MOSTAFA TM, EL-GHARBAWY NM, WERIDA RH. Circulating IRAPe, irisin, and IL-34 in relation to insulin resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Ther*, 2021, 43 (7) : e230-e240. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.05.003.
- [11] ZHENG S, CHEN N, KANG X, 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.
- [12] LIU S, 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.
- [13] PANG Y, ZHU H, XU J, et al. β -arrestin-2 is involved in irisin induced glucose metabolism in type 2 diabetes via p38 MAPK signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360 (2) : 199-204. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.09.006.
- [14] BONFANTE ILP, CHACON-MIKAHIL MPT, BRUNELLI DT, et al. Obese with higher FNDC5/Irisin levels have a better metabolic profile, lower lipopolysaccharide levels and type 2 diabetes risk [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61 (6) : 524-533. DOI: 10.1590/2359-3997000000305.
- [15] SHELBAAYA S, ABU SHADY MM, NASR MS, et al. Study of irisin hormone level in type 2 diabetic patients and patients with diabetic nephropathy [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14 (5) : 481-486. DOI: 10.2174/1573399813666170829163442.
- [16] KHIDR EG, ALI SS, ELSHAFFEY MM, et al. Association of irisin and FNDC5 rs16835198 G > T gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. An Egyptian pilot study [J]. *Gene*, 2017, 626: 26-31. DOI: 10.1016/j.gene.2017.05.010.
- [17] WANG R, LIU H. Association between serum irisin and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53 (5) : 293-300. DOI: 10.1055/a-1475-4444.
- [18] GONG Q, ZHANG P, WANG J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (6) : 452-461. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
- [19] EL-LEBEDY DH, IBRAHIM AA, ASHMAWY IO. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12 (5) : 643-648. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.025.
- [20] LIU X, MUJAHID H, RONG B, et al. Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (2) : 808-822. DOI: 10.1111/jcmm.13360.
- [21] DENG J, ZHANG N, CHEN F, et al. Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44 (11) : 2315-2325. DOI: 10.1002/cbin.11441.
- [22] YE X, SHEN Y, NI C, et al. Irisin reverses insulin resistance in C2C12 cells via the p38-MAPK-PGC-1 α pathway [J]. *Peptides*, 2019, 119: 170120. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170120.
- [23] SONG R, ZHAO X, CAO R, et al. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells [J]. *Gene*, 2021, 769: 145209. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145209.
- [24] KHORASANI ZM, BAGHERI RK, YAGHOUBI MA, et al. The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2019, 13 (1) : 786-790. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.050.
- [25] SAADELDIN MK, ELSHAER SS, EMARA IA, et al. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: a case control study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (11) : e0206761. DOI: 10.1371/journal.pone.0206761.
- [26] ALI EY, HEGAZY GA, HASHEM EM. Evaluation of irisin, retinol-binding protein 4, and leptin serum levels as biomarkers of

者并无心肌缺血证据,经内科保守治疗后症状好转,随访期间无任何症状,且患者有下肢骨折病史,无法进行剧烈运动,日常情绪稳定,因此继续随访即可。

综上所述,AAOCA的发生率虽然很低,但基于我国庞大的人口数量,可能有相当一部分人存在这种异常却未被发现。而且这部分人即使发生SCD,由于传统思维的影响,少有进行解剖者,并不能引起重视。因此,对于经常剧烈运动的人群,应该把冠状动脉增强CT列入常规体检项目。

参考文献:

- [1] CHEEZUM MK, LIBERTHSON RR, SHAH NR, et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of Val-salva [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (12) : 1592-1608. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.031.
 - [2] YAMANAKA O, HOBBS RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990, 21 (1) : 28-40. DOI: 10.1002/ccd.1810210110.
 - [3] LIPTON MJ, BARRY WH, OBREZ I, et al. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance [J]. *Radiology*, 1979, 130 (1) : 39-47. DOI: 10.1148/130.1.39.
 - [4] KASTELLANOS S, AZNAOURIDIS K, VLACHOPOULOS C, et al. Overview of coronary artery variants, aberrations and anomalies [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10 (10) : 127-140. DOI: 10.4330/wjc.v10.i10.127.
 - [5] FINOCCHIARO G, BEHR ER, TANZARELLA G, et al. Anomalous coronary artery origin and sudden cardiac death [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5 (4) : 516-522. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.11.015.
 - [6] BIBEVSKI S, RUZMETOV M, TURNER II, et al. Anomalous aortic origin of right coronary artery: outcomes of surgical and nonsurgical treatment [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114 (6) : 2338-2345. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.008.
 - [7] AMONI M, DRIES E, INGELAERE S, et al. Ventricular arrhythmias in ischemic cardiomyopathy—new avenues for mechanism-guided treatment [J]. *Cells*, 2021, 10 (10) : 2629. DOI: 10.3390/cells10102629.
 - [8] D'ASCENZI F, VALENTINI F, PISTORESI S, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and nonathletes: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28 (Supplement_1) : zwab061.378. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab061.378.
 - [9] STOUT KK, DANIELS CJ, ABOULHOSN JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (12) : e81-e192. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1029.
- (编辑 王又冬)
-
- (上接第90页)
- macrovascular complications involvement in Saudi type 2 diabetes mellitus. A case-control study [J]. *Saudi Med J*, 2020, 41 (12) : 1369-1374. DOI: 10.15537/smj.2020.12.25461.
 - [27] SAEDI E, GHEINI MR, FAIZ F, et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments [J]. *World J Diabetes*, 2016, 7 (17) : 412-422. DOI: 10.4239/wjcd.v7.i17.412.
 - [28] WANG K, SONG F, XU K, et al. Irisin attenuates neuroinflammation and prevents the memory and cognitive deterioration in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1567179. DOI: 10.1155/2019/1567179.
 - [29] HUANG LN, YAN SJ, LUO L, et al. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (2) : 1074-1082. DOI: 10.3892/mmr.2018.9743.
 - [30] ATEŞ I, ARIKAN MF, ERDOĞAN K, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus [J]. *Endocr Regul*, 2017, 51 (1) : 1-7. DOI: 10.1515/enr-2017-0001.
 - [31] FAIENZA MF, BRUNETTI G, SANESI L, et al. High irisin levels are associated with better glycaemic control and bone health in children with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 141: 10-17. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.046.
 - [32] USLUOĞULLARI B, ALPER USLUOĞULLARI CA, BALKAN F, et al. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33 (5) : 405-407. DOI: 10.1080/09513590.2017.1284789.
 - [33] CAI L, WU W, LIN L, et al. Association between plasma irisin and glucose metabolism in pregnant women is modified by dietary n-3 polyunsaturated fatty acid intake [J]. *J Diabetes Invest*, 2020, 11 (5) : 1326-1335. DOI: 10.1111/jdi.13249.
 - [34] ERSAHIN SS, YURCI A. Cord blood and maternal serum pre-pitin and irisin concentrations are regulated independently in GDM [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (4) : 1954-1958. DOI: 10.26355/eurrev_202102_25095.
 - [35] CUI L, QIAO T, XU F, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2020, 126: 154924. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154924.
 - [36] WANG P, MA HH, HOU XZ, et al. Reduced plasma level of irisin in first trimester as a risk factor for the development of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 142: 130-138. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.038.
 - [37] AL-GHAZALI MJ, ALI HA, AL-RUFAIE MM. Serum irisin levels as a potential marker for diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91 (1) : 56-63. DOI: 10.23750/abm.v91i1.7675.
 - [38] SAFARIMOSAVI S, MOHEBBI H, ROHANI H. High-intensity interval vs. continuous endurance training: preventive effects on hormonal changes and physiological adaptations in prediabetes patients [J]. *J Strength Cond Res*, 2021, 35 (3) : 731-738. DOI: 10.1519/jsc.0000000000002709.
- (编辑 陈 姜)