

本文引用: 赵丽华, 高宇. 鸢尾素在糖脂代谢相关疾病中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 731-736. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0731-06

· 文献综述 ·

鸢尾素在糖脂代谢相关疾病中的作用研究进展

赵丽华, 高宇

(承德医学院附属医院内分泌科, 河北省承德市 067000)

[摘要] 鸢尾素主要是运动后由肌细胞产生及分泌的肌细胞因子,在脂肪组织、肝脏、胰腺、睾丸、胃等组织中也表达,其前体物质是Ⅲ型纤维连接蛋白结构域5(FNDC5),经裂解后分泌到外周循环中。鸢尾素通过 MAPK、AMPK、PI3K/Akt 及 STAT3/Snail 等信号通路,促进白色脂肪组织棕色样变,增加线粒体代谢及能量消耗,改善胰岛素抵抗,调节炎症因子、神经系统分化及成骨细胞增殖等,有望成为多种糖脂代谢相关疾病的新治疗靶点。

[关键词] 鸢尾素; 2型糖尿病; 肥胖; 心血管疾病; 非酒精性脂肪性肝病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the role of irisin in glycolipid metabolism related diseases

ZHAO Lihua, GAO Yu

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

[ABSTRACT] Irisin is mainly a muscle cytokine produced and secreted by muscle cells after exercise, and is also expressed in the adipose tissue, liver, pancreas, testes, stomach, and other tissues. Irisin is derived from the fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) through its extracellular fragment proteolytic cleavage and secreted in the peripheral circulation. Irisin converts white adipose tissue into brown adipose tissue, increases mitochondrial metabolism and energy expenditure, ameliorates insulin resistance, differentiates neural and proliferates osteoblasts through signaling pathways such as MAPK, AMPK, PI3K/Akt and STAT3/Snail. And it is expected to become a new target for the treatment of glycolipid metabolism related diseases.

[KEY WORDS] irisin; type 2 diabetes mellitus; obesity; cardiovascular disease; non-alcoholic fatty liver disease

随着生活方式的改变,久坐不动或缺乏体育锻炼会增加患不同糖脂代谢相关疾病的风险,如2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等,且逐渐出现年轻化趋势,严重威胁着人类的健康。健康运动有助于提高生活质量,降低许多疾病的患病风险。鸢尾素(Irisin)是运动后主要由肌细胞产生和分泌的肌细胞因子,其前体物质是Ⅲ型纤维连接蛋白结构域5(fibronectin type III domain containing 5, FNDC5),FNDC5经裂解后分泌到外周循环中^[1]。

研究表明,鸢尾素不仅能促进白色脂肪组织棕色样变,增加线粒体代谢,促进能量消耗^[2],还能调节骨骼肌的生物活性^[3],而且可以改善T2DM、肥胖和其他糖脂代谢相关疾病的发展。因此,本文围绕鸢尾素生物合成分泌、传导通路等方面,对鸢尾素在糖脂代谢相关疾病中的作用机制进行综述。

1 鸢尾素概述

1.1 鸢尾素合成分泌

鸢尾素主要由骨骼肌分泌,一些实验研究表明

[收稿日期] 2022-09-30

[修回日期] 2023-03-10

[基金项目] 2023年省级在读研究生创新能力培养资助项目(CXZZSS202342)

[作者简介] 赵丽华,硕士研究生,研究方向为糖尿病与脂代谢,E-mail:zhaolihua0308@163.com。通信作者高宇,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为糖尿病与脂代谢,E-mail:yugao815@163.com。

在脂肪、胰腺、肝脏、睾丸及胃中也有表达^[4]。鸢尾素主要由运动及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 诱导合成分泌^[5]。加强锻炼可以促进骨骼肌中 PGC-1 α 的表达,改善各种代谢活动,包括腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活化、PGC-1 α 磷酸化、胰岛素敏感性及其信号转导、FNDC5 产生以及裂解后分泌鸢尾素等^[6]。近期, Colaianni 等^[7]发现,与健康对照者相比,年龄相关骨病患者的血清中鸢尾素水平降低。此外,许多研究表明循环血中鸢尾素水平受多种因素影响,如饮食、代谢相关疾病及其他各类疾病等^[8-9]。

1.2 鸢尾素信号传导通路

FNDC5/Irisin 通过多种细胞内信号传导通路发挥其生物学功能,在白色脂肪组织棕色样变、神经系统分化及成骨细胞增殖方面最主要的是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路^[10]。此外,还有一些如 AMPK 通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、信号转导及转录激活因

子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/Snail 通路等调控 FNDC5/Irisin 的其他生物学功能^[10] (图 1)。在体内 FNDC5/Irisin 主要由 p38 和 ERK1/2 转录因子介导发挥其功能。研究表明,鸢尾素通过 p38 MAPK 和 ERK1/2 信号通路,不仅导致解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达水平上调,诱导白色脂肪组织转变为棕色脂肪组织,增加能量消耗,还能诱导神经系统分化、成骨细胞增殖、骨骼肌中葡萄糖摄取及改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[10]。研究表明,鸢尾素可以激活 AMPK,继而下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路,抑制胰腺肿瘤细胞生长及细胞上皮-间质间转移^[11]。此外,有研究表明鸢尾素可以通过激活 Wnt 信号通路,抑制转录因子表达,从而抑制脂肪生成^[12]。最新研究中,Zheng 等^[13]发现鸢尾素可以通过激活 PI3K/Akt/叉头转录因子 (forkhead box O1, FOXO1) 信号通路,从而抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor, TLR-4)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,改善脂毒性诱导的 β 细胞 IR 及炎症反应。

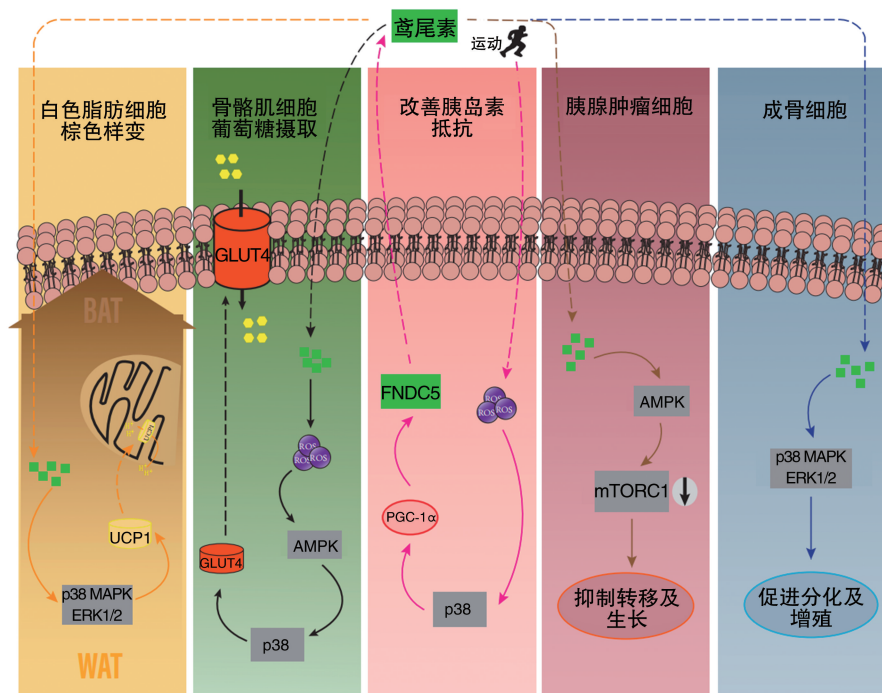


图 1. 细胞内鸢尾素作用信号通路

Figure 1. Signal pathway of intracellular irisin action

2 鸢尾素在糖脂代谢相关疾病中的病理生理作用

2.1 鸢尾素与肥胖

肥胖是能量摄入及能量消耗正向失衡导致的结果,是 T2MD、心脑血管疾病等慢性病的主要致病因素^[14]。根据其结构及功能不同,脂肪组织分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织,白色脂肪组织通过甘油三酯形式存储能量,并在机体需要时释放游离脂肪酸;棕色脂肪组织在非寒战产热时通过燃烧脂肪维持体温,而这种生热能力主要来自线粒体内膜上 UCP1^[14]。Li 等^[15]通过实验研究表明,给予肥胖小鼠饮食及运动双重干预,可以通过 PGC-1 α /Irisin/UCP1 传导通路,调节骨骼肌和脂肪组织中鸢尾素分泌,影响白色脂肪组织棕色样变,从而减轻体质量。鸢尾素水平的高低同样影响着白色脂肪组织棕色样变。Luo 等^[16]通过 FNDC5 敲除小鼠研究表明,鸢尾素缺乏可能会导致白色脂肪组织棕色样变反应不良及糖脂代谢紊乱。而 Chen 等^[17]近期研究表明,给予小鼠低剂量鸢尾素可以促进白色脂肪组织棕色样变,同时激活棕色脂肪组织,增加产热,减轻体质量,从而改善饮食导致的小鼠肥胖及相关代谢紊乱。综上所述,鸢尾素可以使白色脂肪组织棕色样变,可能是肥胖和其他相关疾病的潜在治疗靶点。

2.2 鸢尾素与 T2DM

T2DM 是以 IR 及胰岛 β 细胞分泌不足为主要特征的多因素复杂疾病。IR 是 T2DM 主要的发病机制之一。鸢尾素可以促进胰岛素分泌,改善 IR。Liu 等^[18]研究表明,鸢尾素可以通过 p38 MAPK 和 ERK 信号通路促进大鼠胰岛素瘤细胞增殖,改善高糖诱导的细胞自噬,从而促进胰腺 β 细胞分泌功能,改善 IR 和 T2DM。Natalicchio 等^[19]研究表明,在胰腺 β 细胞中,鸢尾素通过蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 依赖方式刺激胰岛素的生物合成,并加速葡萄糖刺激的胰岛素分泌。另外,鸢尾素可以调节胰岛素信号通路,从而增加葡萄糖消耗,改善 T2DM。Yano 等^[20]研究发现,给予小鼠 C2C12 成肌细胞胰岛素处理后,鸢尾素过表达增强了葡萄糖摄取、糖原积累以及 AMPK α /胰岛素受体 β 亚基/ERK1/2 的磷酸化。而且, Xiong 等^[21]研究表明 FNDC5 突变小鼠减弱了鸢尾素对葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的改善作用。最新的研究显示,在卵泡细胞中鸢尾素可以通过调节类固醇产生,调节葡萄糖代谢,从而改善卵泡发育,其作用机制还需进一

步研究^[22]。综上所述,鸢尾素可以改善 IR,可能是一种治疗 T2DM 的潜在治疗靶点。

2.3 鸢尾素与 CVD

CVD 包括冠心病、高血压、心力衰竭及中风等,其发病率居高不下,是患者死亡的主要原因,占全球死亡总数的近 30%。血管内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的重要致病基础,其中内皮细胞氧化应激的增加和凋亡是主要的发病机制。鸢尾素可以通过抑制血管内皮细胞凋亡及内质网氧化应激导致的炎症反应,从而改善动脉粥样硬化。Zhang 等^[23]研究表明,将静脉血管内皮细胞给予氧化型低密度脂蛋白和鸢尾素处理后,可有效改善氧化低密度脂蛋白引起的血管内皮细胞凋亡。也有研究表明,鸢尾素可以抑制如 T 淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞的聚集,从而减少动脉粥样硬化病变的形成,改善冠状动脉粥样硬化的发展^[24]。鸢尾素可以减少 VCAM-1、ICAM-1、MCP-1、IL-6 等炎症因子及 NF- κ B 的表达,这可能与鸢尾素抑制 ROS/p38 MAPK/NF- κ B 传导通路有关。此外,鸢尾素还可以诱导巨噬细胞从 M1 型(促炎型)向 M2 型(抗炎型)转化,从而达到抗炎作用^[24]。胆固醇过量蓄积也可以导致动脉粥样硬化,鸢尾素可能通过降低胆固醇水平从而改善动脉粥样硬化。Li 等^[25]通过鸢尾素转基因小鼠与 ApoE^{-/-}小鼠杂交产生 Irisin-ApoE^{-/-}小鼠,发现鸢尾素可以改善小鼠高脂血症及动脉粥样硬化,鸢尾素水平高低同样也可以影响高血压的发生发展,但是其影响机制非常复杂。一项 98 例高血压患者和 24 例血压正常者的临床对照研究表明,鸢尾素水平升高与高血压有关^[26]。心肌细胞可以分泌鸢尾素并促进血循环中鸢尾素水平,因此急性心肌梗死有可能通过受损的心肌细胞直接增加血液中鸢尾素水平。然而, Hassaan 等^[27]研究发现,在异丙肾上腺素诱导的心肌梗死小鼠模型中,鸢尾素水平与肌钙蛋白、肌酸磷酸激酶这两个心肌梗死标志物水平呈负相关。综上所述,鸢尾素与 CVD 的关系还需要进一步研究。

2.4 鸢尾素与 NAFLD

NAFLD 是最常见的肝病,主要以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。肝脏的氧化应激反应和肝细胞存活情况与 NAFLD 的发病机制密切相关,而鸢尾素在其中也发挥着作用。研究表明,在高脂喂养的小鼠中,鸢尾素可以通过 Kindlin-2 依赖机制,改善肝脏氧化应激反应,从而改善缺血再灌注造成的肝脏损伤^[28]。Li 等^[29]研究表明,在棕榈酸诱导的 HepG2 细胞中,鸢尾素

可以通过激活 PI3K/Akt 信号途径,抑制细胞凋亡,改善 IR 及细胞的存活率。蛋白激酶样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 是内质网应激相关通路的关键调节因子, Liao 等^[30] 通过小鼠肝脏和肝星状细胞的研究表明, 鸢尾素可以通过调节 PERK 的磷酸化, 改善异质核蛋白 A1 的稳定性, 从而改善肝脏内质网应激及肝星状细胞纤维化。在 NAFLD 中, 脂质的异常积累引起炎症, 导致肝脏纤维化^[31]。髓系分化因子 2 (medullary differentiation factor 2, MD2) 是与 TLR4 相互结合的配体, MD2-TLR4 复合物可以激活脂多糖, 并在肝细胞内促进衔接蛋白髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 聚集, 导致 MAPK/NF- κ B 信号激活, 促进促炎因子释放。最新研究显示, Zhu 等^[32] 通过运动诱导小鼠骨骼肌分泌鸢尾素, 与 MD2 相拮抗, 减少炎症反应, 从而改善 NAFLD。而 Li 等^[33] 研究发现鸢尾素通过抑制 NF- κ B 信号, 抑制肝细胞凋亡, 改善脂多糖诱导的肝损伤及炎症反应。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) 主要由肝脏分泌, 其经典作用是与其肝细胞表面的低密度脂蛋白受体结合, 介导溶酶体中低密度脂蛋白受体降解, 导致肝脏对低密度脂蛋白胆固醇的清除率降低及血清低密度脂蛋白胆固醇升高, 脂质异常积累。固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding protein, SREBP) 是细胞内位于内质网的胆固醇敏感器, Xu 等^[34] 发现鸢尾素可以激活 AMPK/SREBP2 信号通路, 抑制 PCSK9 表达, 改善低密度脂蛋白造成的内质网炎症反应。也有研究发现, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸+促进疗法可以刺激肝脏 FNDC5/Irisin 产生, 从而改善 NAFLD^[35]。这些发现提示了鸢尾素有可能对 NAFLD 的发展有保护作用。

3 药物调节鸢尾素的生理作用

近年来, 鸢尾素与临床药物相关的研究不断深入, 许多降糖药物可通过影响鸢尾素水平的高低改善 IR, 达到降糖及减轻体质量的效果。Li 等^[36] 研究发现, 二甲双胍可以通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路提高鸢尾素水平, 增加高糖环境下大鼠胰岛细胞瘤细胞增殖及胰岛素分泌, 从而改善 IR。Shen 等^[37] 通过棕榈酸诱导的 C2C12 肌管细胞及高脂喂养的小鼠研究发现, 杨梅酸可以通过促进骨骼肌分泌鸢尾素, 改善 IR, 减轻肥胖。利拉鲁肽是人工合成的胰高血糖素样肽 1 类似物, 临床上用于治

疗 T2DM 和肥胖。Li 等^[38] 研究发现, 利拉鲁肽可以诱导高脂喂养小鼠脂肪细胞鸢尾素前体物质 FNDC5 的表达, 从而达到减轻体质量, 改善 IR。肌少症是肥胖及 T2DM 常见的并发症。Guo 等^[39] 研究发现, 人成纤维生长因子 19 可以通过 AMPK/SIRT-1/PGC-1 α 传导通路促进高脂喂养小鼠骨骼肌细胞鸢尾素表达, 减轻体质量, 改善 IR 及肌肉萎缩, 从而改善肥胖相关肌少症。此外, 鸢尾素对一些药物的药理作用具有补充作用。西格列汀是一种口服降糖药物, Liu 等^[40] 研究发现, 给予 T2DM 小鼠模型西格列汀干预后, 骨骼肌中鸢尾素水平升高, 不仅改善小鼠 IR, 促进葡萄糖代谢, 还促进了脂肪细胞棕色样变。

4 结语及展望

综上所述, 鸢尾素与许多糖脂代谢相关疾病密切相关, 且在各个器官中改善糖脂代谢相关疾病的作用机制有了一定的了解 (图 2)。人们早已知道运动可以提高生命的质量, 并且降低许多疾病的患病风险。2012 年 Boström 等^[2] 发现的鸢尾素, 首次从分子角度阐述了运动的有益作用。鸢尾素最主要的功能是白色脂肪组织棕色样变, 减少脂肪堆积, 控制体质量, 从而改善肥胖相关的 IR, 对 T2DM 的治疗有了新的方向。鸢尾素还发挥其他生物学作用, 包括抗炎和抗肿瘤转移、神经保护作用 and 减轻氧化应激反应, 对治疗肿瘤、心脑血管疾病及代谢相关疾病有了新的研究方向。虽然已经阐明鸢尾素通过各种信号通路对多种疾病的影响, 但在不同组织中的作用机制及方式还需要进一步研究。从病理生理学的角度来看, 鸢尾素可能有望成为多种糖脂代谢相关疾病的新型治疗靶点。

[参考文献]

- [1] SHEN S N, LIAO Q W, CHEN X P, et al. The role of irisin in metabolic flexibility: beyond adipose tissue browning [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(8): 2261-2267.
- [2] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, 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.
- [3] MAAK S, NORHEIM F, DREVON C A, et al. Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(4): 436-456.
- [4] KORTA P, POCHÉĆE, MAZUR-BIAŁY A. Irisin as a mul-

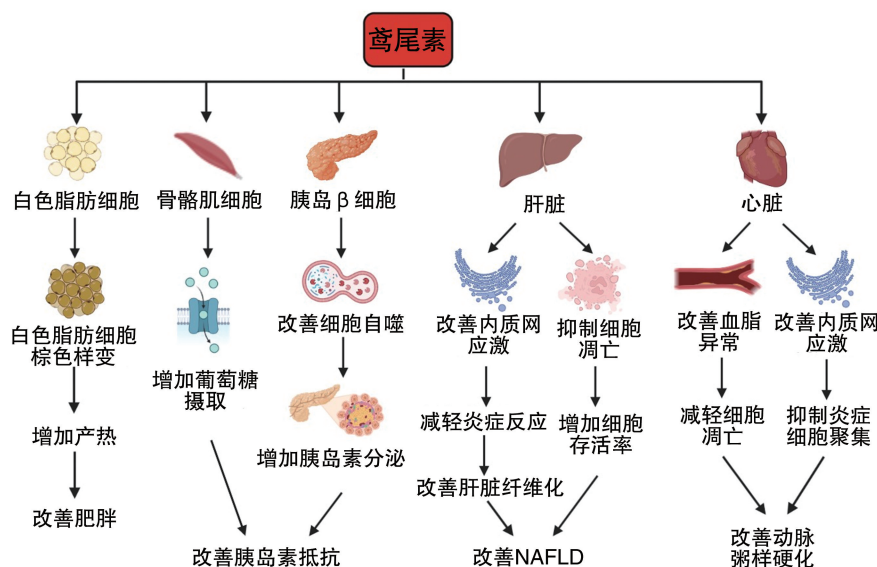


图 2. 鸢尾素对代谢相关疾病的影响机制

Figure 2. Mechanism of the effect of iritin on metabolic related diseases

tifunctional protein: implications for health and certain diseases[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(8): 485.

- [5] WASEEM R, SHAMSI A, MOHAMMAD T, et al. Multi-spectroscopic and molecular docking insight into elucidating the interaction of irisin with rivastigmine tartrate: a combinational therapy approach to fight Alzheimer's disease[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(11): 7910-7921.
- [6] MA C L, DING H C, DENG Y T, et al. Irisin: a new code uncover the relationship of skeletal muscle and cardiovascular health during exercise[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 620608.
- [7] COLAIANNI G, ERREDE M, SANESI L, et al. Irisin correlates positively with BMD in a cohort of older adult patients and downregulates the senescent marker p21 in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(2): 305-314.
- [8] COLAIANNI G, STORLINO G, SANESI L, et al. Myokines and osteokines in the pathogenesis of muscle and bone diseases[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(4): 401-407.
- [9] YOUNG M F, VALARIS S, WRANN C D. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(2): 172-178.
- [10] RABIEE F, LACHINANI L, GHAEDI S, et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 51.
- [11] LIU J Y, SONG N N, HUANG Y B, et al. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15247.
- [12] MA E B, SAHAR N E, JEONG M, et al. Irisin exerts inhibitory effect on adipogenesis through regulation of Wnt

signaling[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1085.

- [13] ZHENG S, CHEN N X, KANG X J, 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.
- [14] ARHIRE L I, MIHALACHE L, COVASA M. Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 524.
- [15] LI J, YI X, LI T, et al. Effects of exercise and dietary intervention on muscle, adipose tissue, and blood IRISIN levels in obese male mice and their relationship with the beigeization of white adipose tissue[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(3): e210625.
- [16] LUO Y, QIAO X, MA Y, et al. Disordered metabolism in mice lacking irisin[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17368.
- [17] CHEN Y, ZHAO Y F, JIANG Y, et al. Effects of irisin on lipid in mice and glycolipid metabolism in obese mice induced by diet [J]. *Chin Med Abstracts (Int Med)*, 2021, 38(3): 150-151.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] YANO N, ZHANG L, WEI D, et al. Irisin counteracts high glucose and fatty acid-induced cytotoxicity by preserving the AMPK-insulin receptor signaling axis in C2C12 myoblasts[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020,

- 318(5): E791-E805.
- [21] XIONG Y, WU Z H, ZHANG B, et al. FNDC5 loss-of-function attenuates exercise-induced browning of white adipose tissue in mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 5876-5886.
- [22] DAUDON M, RAMÉ C, PRICE C, et al. Irisin modulates glucose metabolism and inhibits steroidogenesis in bovine granulosa cells[J]. *Reproduction*, 2023, 165(5): 533-542.
- [23] ZHANG M, XU Y, JIANG L. Irisin attenuates oxidized low-density lipoprotein impaired angiogenesis through AKT/mTOR/S6K1/Nrf2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18951-18962.
- [24] FU J, LI F, TANG Y, et al. The emerging role of irisin in cardiovascular diseases[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e022453.
- [25] LI H, SHEN J, WU T, et al. Irisin is controlled by farnesoid X receptor and regulates cholesterol homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 548.
- [26] CHEN K, ZHOU M, WANG X, et al. The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10): 1544-1551.
- [27] HASSAAN P S, NASSAR S Z, ISSA Y, et al. Irisin vs. treadmill exercise in post myocardial infarction cardiac rehabilitation in rats[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(2): 44-54.
- [28] ZHANG J, REN Y, BI J, et al. Involvement of kindlin-2 in irisin's protection against ischaemia reperfusion-induced liver injury in high-fat diet-fed mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13081-13092.
- [29] LI X D, DUAN H K, LIU Q Q, et al. Construction of a *pichia pastoris* strain efficiently secreting irisin and assessment of its bioactivity in HepG2 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 60-70.
- [30] LIAO X, ZHAN W, LI R, et al. Irisin ameliorates endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis through inhibiting PERK-mediated destabilization of HNRNPA1 in hepatic stellate cells[J]. *Biol Chem*, 2021, 402(6): 703-715.
- [31] KATSAROU A, Moustakas I I, Pyrina I, et al. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(17): 1993-2011.
- [32] ZHU W W, SAHAR N E, JAVAID H M A, et al. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2 [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3306.
- [33] LI Q, TAN Y, CHEN S N, et al. Irisin alleviates LPS-induced liver injury and inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(3): 294-303.
- [34] XU R Q, LIU Q, MA X X, et al. Irisin inhibits PCSK9 expression through activating AMPK-SREBP2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630: 77-83.
- [35] LI D J, SUN S J, FU J T, et al. NAD⁺-boosting therapy alleviates nonalcoholic fatty liver disease via stimulating a novel exerkin *Fndc5/irisin*[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4381-4402.
- [36] LI Q X, JIA S H, XU L, et al. Metformin-induced autophagy and irisin improves INS-1 cell function and survival in high-glucose environment via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signal pathway[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(5): 1695-1703.
- [37] SHEN S N, LIAO Q W, ZHANG T, et al. Myricanol modulates skeletal muscle-adipose tissue crosstalk to alleviate high-fat diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(20): 3983-4001.
- [38] LI H, DONELAN W, WANG F, et al. GLP-1 induces the expression of FNDC5 derivatives that execute lipolytic actions[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 777026.
- [39] GUO A, LI K, TIAN H C, et al. FGF19 protects skeletal muscle against obesity-induced muscle atrophy, metabolic derangement and abnormal irisin levels via the AMPK/SIRT-1/PGC- α pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3585-3600.
- [40] LIU Y, XU F, JIANG P. Effect of sitagliptin on expression of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α and irisin in a rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060519885569.

(此文编辑 文玉珊)