doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.011

血清 Irisin 水平与心衰的相关性研究 *

巨 敏[1,2] 吴丽丽[1,2] 王 蕊[1] 王汝涛[1] 薛 强[1△]

（1 第四军医大学西京医院心血管内科 陕西 西安 710032；2 陕西省地质矿产勘查开发局职工医院心内科 陕西 西安 710014）

摘要 目的：观察心衰患者血清 IRISIN 水平变化规律，研究 Irisin 对心衰诊疗的临床价值。**方法：**连续收集西京医院心内科住院的心衰患者 132 例，根据 NYHA 心功能分级将患者分为三组，其中心功能Ⅱ级 48 例，Ⅲ级 44 例，Ⅳ级 40 例，同时选取心功能正常（左室射血分数 LVEF>50%）的 30 例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清中 Irisin 水平，根据 Irisin 水平分为低 Irisin 组和高 Irisin 组，比较两组间心衰的发生率，分析 Irisin 水平与心衰的关系。**结果：**① 心衰组 Irisin 水平显著低于心功能正常组（6790± 3628 ng/mL vs 12691± 2272 ng/mL，P<0.01），且从Ⅱ级到Ⅳ级，逐渐降低；② 心衰组 LVEF 值显著低于心功能正常组（45.7± 8 vs 59.7± 4.3，P<0.01），且从Ⅱ级到Ⅳ级，逐渐降低；③ 心衰组 N 末端 B 型利钠肽原（ProBNP）水平显著高于心功能正常组（2938± 2795 pg/mL vs 184± 151 pg/mL，P<0.01），且从Ⅱ级到Ⅳ级，逐渐升高；④ 低 Irisin 组心衰发生率明显高于高 Irisin 组（92.6%vs47.5%，P<0.01）；⑤ 单因素相关分析显示：血清 Irisin 水平与左室射血分数呈正相关（r=0.694，P<0.05），与 proBNP 呈负相关（r=-0.45，P<0.05）；**结论：**心衰患者血清 Irisin 水平降低，而且随着心功能的恶化显著降低，心衰患者血清 Irisin 水平与心衰程度有一定的相关性。

关键词：Irisin；心衰；左室射血分数；B 型利钠肽原

中图分类号：R541.61 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2018）23-4447-05

Serum Irisin Level and its Correlation with Heart Function in Patients with Heart Failure*

JU Min[1,2], WU Li-li[1,2], WANG Rui[1], WANG Ru-tao[1], XUE Qiang[1△]

(1 Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Cardiology, Shaanxi Geological Mining Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710014, China)

ABSTRACT Objective: To observe the IRISIN level of heart failure patients, to research practical value of serum Irisin level in heart failure patients. **Methods:** A total of 132 patients with heart failure were collected from the department of Cardiology of Xijing Hospital. According to NYHA classification heart failure group were divided into 3 groups, 48 cases were cardiac function class Ⅱ, 44 patients cardiac function grade Ⅲ, 40 patients cardiac function level Ⅳ, and left ventricular ejection fraction (LVEF)>50% healthy control group of 30 cases were selected. Serum Irisin levels were measured by ELISA. According to serum Irisin levels, the patients were divided into low Irisin group and high Irisin group, to determine the relationships of Irisin and the heart function. **Results:** ① Irisin in heart failure group was significantly lower than that in healthy control group (P<0.01), and from class Ⅱ to Ⅳ, gradually reduced; ② LVEF in heart failure group than the healthy control group decreased significantly (P<0.01), and from class Ⅱ to Ⅳ, gradually decreased; ③ ProBNP in heart failure group was significantly lower than that in healthy control group (P<0.01), and increased gradually from class Ⅱ to Ⅳ in patients. ④ The incidence of heart failure in low Irisin group significantly increased compared with that of high group(92.6%vs47.6%, P<0.01). ⑤ Single factor correlation analysis showed that Irisin was positively correlated with LVEF(r=0.694, P<0.05) and negative correlated with proBNP (r=-0.45, P<0.05). **Conclusion:** The concentration of serum Irisin in CHF patients decreased, and significantly decreased from class Ⅱ to Ⅳ, there was a correlation between degree of heart failure and serum Irisin levels.

Key words: Irisin; Heart failure; Left ventricular ejection fraction; proBNP

Chinese Library Classification (CLC): R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4447-05

前言

随着时代的发展，饮食结构的变化，肥胖、糖尿病患者及高脂血症等患者日益增多，慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的发病率也随之持续增长，已成为老年人寿命及生活质量的主要影响因素之一。CHF 患者活动耐受性差，生活质量严

* 基金项目：陕西省社会发展基金项目（2015sf096）

作者简介：巨敏(1983-)，男，硕士，主治医师，主要研究方向：冠心病诊断与治疗，电话：15353515995，E-mail: jumin2006@126.com

△ 通讯作者：薛强(1979-)，男，博士，副主任医师，主要研究方向：冠心病基础与临床实验研究，E-mail: 270625777@qq.com

（收稿日期：2018-06-15 接受日期：2018-07-13）

重下降,因此探索心衰新的治疗理念具有重要的临床意义。

适度的运动对心功能的改善有一定的好处,Irisin 就是一种和运动有关的蛋白质激素,其前体为含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白(fibronectin type III domain containing 5, FNDC5),运动可以促进肌肉 FNDC5 的表达,进而增加下游 Irisin 的生成[1],它可以模拟和放大运动的效果。同时 Irisin 又是具有加快代谢、增加能量消耗、调节葡萄糖代谢异常等与糖、脂代谢相关的激素[2,3]。而肥胖、糖代谢异常及高脂血症等均是心血管疾病的危险因素[4],且已有动物实验证实耐力运动后小鼠 FNDC5 基因表达显著增加和心肌 Irisin 表达显著增加[5],因此推测血清 Irisin 水平和心血管病变有密切关系,运动改善心功能的潜在分子机制可能与 Irisin 有很大关系;CHF 患者因为运动量下降,进一步推测骨骼肌 FNDC5 表达下降,导致血清 Irisin 水平会随之降低,目前国内外研究报道甚少,还不清楚 Irisin 水平在心衰患者中是否降低或者是否增加血清 Irisin 水平会缓解心衰患者的临床症状。本研究通过临床研究主要观察血清 Irisin 水平与心衰严重程度的关系,探索扩展心衰新的治疗理念。

1 对象与方法

1.1 对象

连续入选 2014 年 2 月至 2015 年 12 月入住西京医院心内科 132 名心衰患者。入选标准:根据美国纽约心脏病学会 NYHA 分级定义进行心功能分级,其中心功能Ⅱ级 48 例,心功能Ⅲ级 44 例,心功能Ⅳ级 40 例;正常对照组 30 例,选择同期本院健康查体的成年人。排除标准:合并糖尿病、严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤及免疫系统疾病者。入选患者均为中国汉族人群,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的采集 患者入院后:① 常规采集病史,完成人体测量学指标的测量。② 行实验室检查及心脏超声检查。③ 采取 3 mL 静脉血,保存于乙二胺四乙酸(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid ,EDTA)抗凝管,室温静置 60 min 后,4℃条件下 3000 r/min 离心 10 min,留取血清标本置入 -80℃冰箱保存。④ 血清 Irisin 浓度的测定使用 Elisa 法,试剂盒由美国 Cloud & Clone 公司提供。全部操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 分组标准 ① 根据心功能分为四组:心功能正常组,心功能Ⅱ级,心功能Ⅲ级及心功能Ⅳ级组;② 根据 Irisin 水平分为:低 Irisin 组(低四分之三位数,Irisin≤ 10702 μg/mL)和高 Irisin 组(高四分之一位数,Irisin＞10702 μg/mL)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件包进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验;计数资料两两比较采用 x^2 检验,血浆 Irisin 水平与其他因素的相关性用 Pearson 相关分析;P≤ 0.05 有统计学差异。

2 结果

2.1 观察组与对照组之间的比较

年龄、性别构成比、体重指数(Body Mass Index ,BMI)、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白,低密度脂蛋白、肌酸激酶同工酶、胱抑素、尿素氮、肌酐、空腹血糖差异均无统计学意义(P＞0.05);B 型前脑钠肽(Pro-type B Natriuretic Peptide, proBNP)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)及 Irisin 水平有统计学意义(P＜0.01)见表 1。

表 1 观察组与对照组临床一般资料比较

Table 1 Comparison of the general information between the two groups

	Heart failure	Normal
Age(years)	58.8± 10.1	62.7± 9.9
Male gender	132(61)	30(14)
BMI(Kg/m^2)	24.4± 3.4	24.7± 2.1
Total cholesterol(mmol/L)	4.0± 1.2	3.8± 0.7
Triglyceride(mmol/L)	1.3± 0.7	1.4± 0.5
High density lipoprotein(mmol/L)	1.1± 0.4	1.1± 0.3
Low density lipoprotein(mmol/L)	2.4± 1.1	2.1± 0.68
Creatine kinase-MB(ng/mL)	13.4± 29.2	9.9± 5.1
Cystatin(mg/L)	0.9± 0.4	1.0± 0.2
Urea nitrogen(mmol/L)	5.3± 2.2	5.6± 1.3
Creatinine(μmol/L)	90.0± 40.4	88.5± 12.9
Fasting blood-glucose(mmol/L)	7.3± 3.3	6.3± 3.0
Brain Natriuretic Peptide(pg/mL)	2938± 2795*	184± 151
Left ventricular ejection(%)	45.7± 8*	59.7± 4.3
Irisin(ng/mL)	6790± 3628*	12691± 2272

Note: Compared with the healthy control group, *P<0.01.

2.2 观察组内的比较

在不同 NYHA 心功能分级之间(Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级),年龄、性别构成比、BMI、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肌酸激酶同工酶、胱抑素、尿素氮、肌酐、空腹血糖差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 2 不同 NYHA 分级亚组临床一般资料比较

Table 2 Baseline clinical characteristics of different subgroups

	Cardiac function level 2 group	Cardiac function level 3 group	Cardiac function level 4 group
Age(years)	59± 10	57± 10	61± 9
Male gender	48(23)	44(20)	40(18)
BMI(Kg/m^2)	24.1± 4.0	24.8± 3.0	24.4± 3.2
Total cholesterol(mmol/L)	4.0± 1.5	4.0± 1.0	3.9± 1.2
Triglyceride(mmol/L)	1.3± 0.7	1.4± 0.7	1.3± 0.9
High density lipoprotein(mmol/L)	1.1± 0.3	1.1± 0.5	1.1± 0.3
Low density lipoprotein(mmol/L)	2.5± 1.3	2.4± 1.0	2.3± 1.0
Cystatin(mg/L)	0.9± 0.2	0.9± 0.2	1.1± 0.6
Urea nitrogen(mmol/L)	5.2± 1.7	5.3± 1.9	5.6± 3.0
Creatinine(μmol/L)	84.6± 17.1	83.4± 16.9	103.4± 67.3
Fasting blood-glucose(mmol/L)	6.8± 7.2	7.8± 4.3	7.6± 3.1

2.3 观察组与对照组间观察指标的比较

对照组分别与 NYHA Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级的患者间两两比较,心衰组 LVEF(%)及血清 Irisin 水平较对照组显著降低,血清 proBNP 较对照组显著升高,差异有统计学意义(P<0.05);NYHA Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级的患者间两两比较,随着 NYHA 心功能分级的严重程度加重,LVEF(%)及血清 Irisin 水平呈下降趋势,血清 proBNP 呈升高趋势,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 对照组与不同 NYHA 分级间的 LVEF(%)、ProBNP 及 Irisin 比较

Table 3 Observation indexes compared between control group and different subgroups

	Brain Natriuretic Peptide (pg/mL)	LVEF(%)	IRISI(ng/mL)
Cardiac function level 2 group	1510.9± 1189	50.6± 3.7	11892± 3281
Cardiac function level3 group	2820± 1517	47.2± 5.9	6954± 2103
Cardiac function level 4 group	4696.7± 4190	38.1± 6.9	2789± 2421
Normal	184± 151	59.7± 4.3	12691± 2272

2.4 低 Irisin 值组与高 Irisin 值组心衰发生率的比较

低水平 Irisin 组心衰发生率显著高于高水平 Irisin 组,两者有显著统计学差异(P<0.01),见表 4。

表 4 低 Irisin 组与高 Irisin 组心衰发生率的比较

Table 4 Comparison of heart failure rate between two groups

	Heart failure	Sum	Heart failure Rate
Low value group	113	122	92.6%
High value group	19	40	47.5%[a]

Note: Compared with the low value group, [a]P<0.01.

2.5 相关性分析

运用 person 相关性分析显示,血清 Irisin 水平与 LVEF(%)值呈正相关(r=0.694,P<0.05)(见图 1),与血清 ProBNP 呈负相关(r=-0.45,P<0.05),(见图 2)。

3 讨论

传统认为,CHF 的运动耐力差、胸闷、气短等症状及疾病的发展均简单的归因于心功能障碍和心肌重塑,目前,已有研究显示心衰患者运动耐量的下降与骨骼肌结构、代谢及功能改变有关[6,7],骨骼肌和周围其他组织对心衰的症状及病理生理有调节作用[8,9],且骨骼肌在心衰的发病机制方面的作用已成为研究的热点。

Lecker 等对 24 名心衰患者进行适量有氧耐力运动后,发现股外侧肌 FNDC5 及氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因

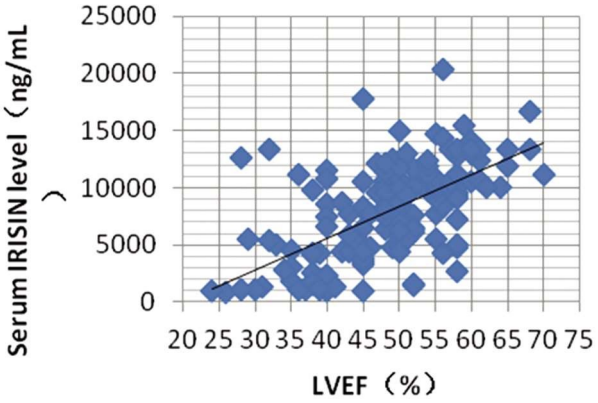

图 1 Irisin 与 LVEF(%)的相关性分析(r=0.694,P<0.05)

Fig.1 Correlation analysis between Irisin and LVEF (%)(r=0.694, P<0.05)

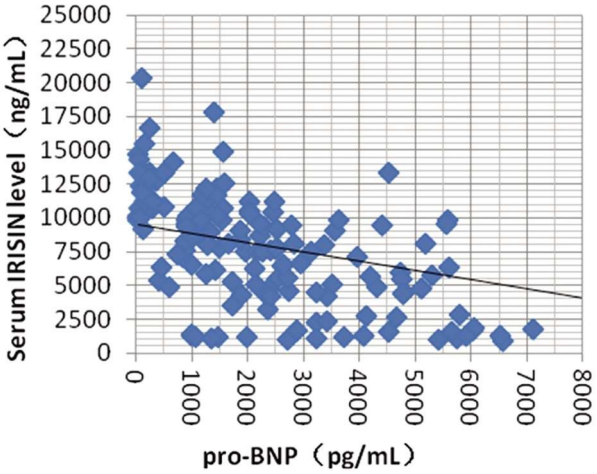

图 2 Irisin 与 ProBNP 的相关性分析(r=-0.45,P<0.05)

Fig.2 Correlation analysis between Irisin and ProBNP(r=-0.45, P<0.05)

子 1α（peroxisome proliferator-activated receptor-αcoactivator-1αPGC1-α)基因表达上调,说明低 FNDC5 的表达有可能参与了心衰患者运动能力的下降[10]。Irisin 是由 FNDC5 演化来的蛋白水解的激素,已有动物实验证实,在小鼠模型中,通过运动诱导,由 PGC1-α 介导表达,直接刺激脂肪细胞表型转化,并间接改变全身的新陈代谢[1],Roca-Rivada 等在小鼠模型中发现血清中 70%以上的 Irisin 是肌细胞分泌的[11],且在基因排序上,人和小鼠没有不同,种属间有高度的保守遗传性[1]。Manger 等通过心梗后心衰大鼠模型试验发现，股四头肌的 FNDC5 表达显著下降,血清 Irisin 生成显著降低[12]。Boström 检测耐力运动后 60 岁以上且肥胖人群，发现骨骼肌 FNDC5 表达上调，下游 Irisin 水平也上调[1],根据以上研究推测运动改善心功能的分子机制和这个被确定的激素 Irisin 有很大的关系，同时有可能成为治疗收缩功能受限的心衰患者的靶目标。

本实验通过心衰患者与正常人群相比，心衰组 Irisin 水平显著低于对照组,且心衰程度越重其水平越低,和推测结果一致,也与既往研究:在心衰患者中 FNDC5 表达下降的实验结果相一致[10]。推测心衰患者血清 Irisin 水平下降原因有以下两点:一是因为心衰患者运动量受限,运动量小,运动诱导、PGC1-α 介导的 Irisin 表达下调。临床研究发现,运动量不足的老年男性经过 12 周的加强锻炼后,运动诱导的 FNDC5 表达明显增加[13],说明运动可以提高血清 Irisin 水平。二是众所周知，心衰发生后,骨骼肌萎缩、体积变小、肌合成减少,降解加速,还有骨骼肌及心肌细胞的自噬及凋亡加速,后期导致很多患者发生了恶病质,而 Irisn 的分泌主要靠肌肉组织,肌肉组织的质量、体积减小均会影响血清 Irisin 水平。可能的分子机制是:心衰患者心肌及骨骼肌线粒体生成不足、功能降低,特别是脂肪氧化的能力减弱,导致脂质大量堆积,产生了肌肉脂毒性[14]。而在小鼠模型上发现,转录因子 PGC1-α 可通过线粒体的生成,促进 FNDC5 的表达[1],线粒体损伤后,Irisin 生成通路阻断,因此分泌减少,具体的机制还不清楚。另外，给骨骼肌损伤小鼠注射 IRISIN 后,肌卫星细胞的激活和蛋白质合成增加,诱发了骨骼肌的显著肥大和增加未受伤骨骼肌的收缩力[15,16],说明 IRISIN 水平可以反作用于骨骼肌。在小鼠的急性心肌梗死模型中,Irisin 的血浆浓度明显低于非梗死组[17],提示血浆 Irisin 水平降低可能与心衰时交感系统作用有一定关系。

肥胖小鼠人为给予 Irisin 后发现能量消耗增加、体重有所减轻,而非肥胖小鼠无明显作用[1];Irisin 在运动减肥中的作用,说明 Irisin 可以产生与运动相同的效果,为肥胖、心衰、糖尿病等代谢相关疾病提供了新的治疗思路。在心衰患者中,适量的运动可以明显减少心血管患者的住院率及一级终极事件发生率[18],Keteyian 通过荟萃分析发现:心功能不全患者,通过运动康复,可以提高运动耐受力,改善血管内皮功能,可提高心脏射血量,减轻心室重构,提示运动可以延缓心血管疾病的发生发展[19]。可能的机制是:运动使心肌 PCG1-α 上调,PCG1-α 再加强心肌脂肪酸(fatty acid, FA)的代谢,减少 FA 和乳酸的积累[20];运动增加了血清 IRISIN 水平,IRISIN 通过调节腺苷酸活化蛋白激酶信号通路,也提高了 FA 氧化与葡萄糖利用[21],从而减少了影响心功能的不良因素。肥胖、脂质代谢异常等均是心脏疾病发生、发展的重要危险因素。Irisin 是运动减肥的潜在内在机制,可以预测稳定性心绞痛患者的冠脉严重程度[22],预防心肌缺血及再灌注损伤[23],高水平 IRISIN 可以降低脂代谢紊乱的风险[24],又能影响葡萄糖代谢[25,26],有希望成为心衰治疗的新靶点。

血清 proBNP 是已被临床应用的、成熟的心功能检测指标,同时可以反应心功能的恢复情况。本实验表明,心衰患者血清 Irisin 水平 proBNP 呈负相关，血清 Irisin 水平越低,proBNP 水平越高,心衰严重程度越重。LVEF 也是目前临床应用的另一反应心脏收缩功能的指标，本研究显示心衰患者 Irisin 水平与 LVEF 值呈正相关，血清 Irisin 水平越高,LVEF 水平越高,心衰严重程度越轻。根据 Irisin 四分位法比较,低 Irisin 值组心衰患者比例明显高于高值组,差异有统计学意义。综上所述,本研究结果表明,血清 Irisin 水平与心衰严重程度有关,对心衰程度可能具有预测性。

本研究的不足之处,首先,观察患者数量偏少,可能对一些数据的评估出现一些偏倚;其次,不可避免的存在一些实验误差。作为一个热点因子,Irisin 生理作用及与疾病的关系还需要进一步的大量探究。但根据目前的研究,我们可以推测在心衰患者中，更好的理解骨骼肌功能的生物学因素是有重要意义的,Irisin 有希望成为治疗心功能的靶目标。

参 考 文 献(References)

[1] 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

[2] Perakakis N, Triantafyllou G A, Fernández-Real J M, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2017, 13(6): 324

[3] Kelly D P. Irisin, light my fire[J]. Science, 2012, 336(6077): 42-43

[4] VanWagner L B, Rinella M E. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Current hepatology reports, 2016, 15(2): 75-85

[5] Hosseinzadeh M, Rashid Lamir A, Hejazi S M. Are Heart Muscle Irisin Levels and FNDC5 Gene Expression Regulated by Endurance and Resistance Exercises?[J]. Annals of Applied Sport Science, 2018, 6(1): 21-28

[6] Middlekauff H R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure [J]. Circulation: Heart Failure, 2010, 3(4): 537-546

[7] Zizola C, Schulze P C. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure[J]. Heart failure reviews, 2013, 18(5): 623-630

[8] Piepoli M F, Kaczmarek A, Francis D P, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure[J]. Circulation, 2006, 114(2): 126-134

[9] Ponikowski P P, Chua T P, Francis D P, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure [J]. Circulation, 2001, 104 (19): 2324-2330

[10] Lecker S H, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the Irisin Precursor FNDC5 in Skeletal Muscle Correlates With Aerobic Exercise Performance in Patients With Heart FailureClinical Perspective[J]. Circulation: Heart Failure, 2012, 5(6): 812-818

[11] Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et a1. FNDCS / irisin is not only a myokine but also an adipokine [J]. PLoS One, 2013, 8(4): 7365-7375

[12] Mangner N, Weikert B, Bowen T S, et al. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: differential effects on quadriceps and diaphragm [J]. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2015, 6(4): 381-390

[13] Zhao J, Su Z, Qu C, et al. Effects of 12 weeks resistance training on serum irisin in older male adults [J]. Frontiers in physiology, 2017, 8: 171

[14] Mezzani A, Cacciatore F, Catanzaro R, et al. EaRly-start ExerciSe training afTer acute hemodynAmic decompensation in patients withchRonic hearT failure (RE-START). A multicenter, randomized, controlled trial on short-term feasibility and impact on functional capacity, symptoms and neurohumoral activation [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2014, 82(1): 20-22

[15] Reza M M, Subramaniyam N, Sim C M, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy [J]. Nature communications, 2017, 8(1): 1104

[16] Reza M M, Sim C M, Subramaniyam N, et al. Irisin treatment improves healing of dystrophic skeletal muscle [J]. Oncotarget, 2017, 8 (58): 98553

[17] Kuloglu T, Aydin S, Eren M N, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction[J]. Peptides, 2014, 55: 85-91

[18] O'Connor C M, Whellan D J, Lee K L, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. Jama, 2009, 301(14): 1439-1450

[19] Santos L P, Moraes R S, Vieira P J C, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial [J]. Journal of hypertension, 2016, 34(7): 1317-1324

[20] Lira V A, Benton C R, Yan Z, et al. PGC-1α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2010, 299(2): E145-E161

[21] Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway[J]. International journal of obesity, 2016, 40(3): 443

[22] Efe T H, Açar B, Ertem A G, et al. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina[J]. Korean circulation journal, 2017, 47(1): 44-49

[23] Wang H, Zhao Y T, Zhang S, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury [J]. Journal of cellular physiology, 2017, 232(12): 3775-3785

[24] Oelmann S, Nauck M, Völzke H, et al. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population[J]. PloS one, 2016, 11(4): e0154319

[25] Chen N, Li Q, Liu J, et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review [J]. Diabetes/metabolism research and reviews, 2016, 32(1): 51-59

[26] Polyzos S A, Anastasilakis A D, Efstathiadou Z A, et al. Irisin in metabolic diseases[J]. Endocrine, 2018, 59(2): 260-274