

• 综 述 •

# 新的心血管疾病预测因子——鸢尾素<sup>\*</sup>

毛佳泉<sup>1</sup>, 杜 杰<sup>2</sup>综述, 鲁 彦<sup>3△</sup>, 寇 炜<sup>1▲</sup>审校

(1. 西北民族大学医学部, 甘肃兰州 730030; 2. 兰州大学第一临床医学院普外科, 甘肃兰州 730000;

3. 中国人民解放军 96604 部队医院检验科, 甘肃兰州 730030)

**摘 要:** 鸢尾素是近年来新发现的由运动诱导产生的一种肌肉因子。在过氧化物酶体增殖受体  $\gamma$  辅激活因子  $\alpha$  调控下, III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 (FNDC5) 基因转录激活, FNDC5 经剪切、修饰、分泌后进入血液形成的多肽片段为鸢尾素。鸢尾素主要生理功能包括促进白色脂肪组织棕色化、增加机体能量消耗、减轻体重等。鸢尾素在高血压、动脉粥样硬化等多种心血管疾病中通过抗炎、抗氧化, 减少动脉粥样硬化斑块, 改善靶组织损伤等机制, 延缓疾病发生和发展。此外, 鸢尾素可作为心力衰竭、冠心病等心血管疾病病变严重程度、病死率的独立预测因子。

**关键词:** 鸢尾素; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.028

**中图法分类号:** R446.11

**文章编号:** 1673-4130(2020)21-2680-04

**文献标识码:** A

## New predictor of cardiovascular disease: irisin

MAO Jiaquan<sup>1</sup>, DU Jie<sup>2</sup>, LU Yan<sup>3△</sup>, KOU Wei<sup>1▲</sup>

(1. Department of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China;

2. Department of General Surgery, the First Clinical College of Lanzhou

University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Department of Clinical Laboratory,

96604 Military Hospital of PLA, Lanzhou, Gansu 730030, China)

**Abstract:** Irisin is a muscle factor newly discovered in recent years. Under the regulation of peroxisome proliferating receptor  $\gamma$  coactivator  $\alpha$ , type III fibronectin assembly containing protein 5 (FNDC5) gene transcription was activated. After cutting, modifying and secreting, FNDC5 enters the blood and forms a polypeptide fragment called irisin. The main physiological functions of iridoin include promoting browning of white adipose tissue, increasing energy consumption and reducing body weight. Irisin can improve target tissue damage and delay the occurrence and development of cardiovascular diseases such as hypertension and atherosclerosis through anti-inflammatory, antioxidant, reducing atherosclerotic plaque. In addition, irisin could be used as an independent predictor of the severity and mortality for cardiovascular diseases such as heart failure and coronary heart disease.

**Key words:** irisin; cardiovascular disease; atherosclerosis

鸢尾素是由 BOSTRÖM 等<sup>[1]</sup>于 2012 年新发现的由运动诱导产生的具有促进能量消耗、改善胰岛素抵抗、治疗和预防急性脑损伤、参与骨代谢、改善睡眠质量等功能的一类新肌肉因子<sup>[2-5]</sup>。运动上调过氧化物酶体增殖受体  $\gamma$  辅激活因子  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) 表达, 激活 PGC1 $\alpha$  下游靶基因等 III 型纤连蛋白组件包含基因转录, 上调 III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 (FNDC5) 基因表达, 编码的跨膜蛋白胞外部分经蛋白酶水解剪切修

饰后形成一种新的多肽序列, 即鸢尾素。鸢尾素分泌入血, 结合白色脂肪细胞相关受体, 促进脂肪组织的解耦联蛋白 1 (UCP1) 信使 RNA 表达上调, 使白色脂肪细胞发生褐色细胞样改变, 褐色脂肪通过 UCP1 发挥产热功能, 加快新陈代谢。目前有研究认为, 鸢尾素是治疗肥胖的关键靶点之一<sup>[6]</sup>。鸢尾素与心血管疾病的发生、发展及治疗密切相关, 未来可能成为心力衰竭、冠心病等心血管疾病病变严重程度、病死率

<sup>\*</sup> 基金项目: 西北民族大学本科生科研项目 (XBMU-BYL19180)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lu73free@aliyun.com。 <sup>▲</sup> 共同通信作者, E-mail: 707905355@qq.com。

本文引用格式: 毛佳泉, 杜杰, 鲁彦, 等. 新的心血管疾病预测因子——鸢尾素[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2680-2683.

的独立预测因子。

## 1 鸢尾素的结构和分布

**1.1 鸢尾素的结构** 鸢尾素的前体是跨膜 FNDC5, 由蛋白水解酶作用于 FNDC5 第 30 位和第 140 位氨基酸位点分泌至胞外。鸢尾素由 111 个氨基酸残基构成, 包含 FNDC5 的纤连蛋白 III 结构域和短 C 端尾部, 相对分子质量为  $22 \times 10^3$ , 是一类分泌型 N-糖基化蛋白<sup>[7]</sup>。生化研究和 X 晶体衍射检测提示, 鸢尾素含有类似纤连蛋白 III 结构域的折叠结构。鸢尾素结构序列具有高度保守的人类同源性, 并在脊椎动物中完全保守。

**1.2 鸢尾素的分布** 骨骼肌、心脏、脑等多个组织器官都能合成分泌鸢尾素。肌肉含量和发育程度直接影响血液中鸢尾素水平, 提示血液中鸢尾素主要来源于骨骼肌。经 PCR 和基因芯片技术研究证实, FNDC5 基因在心脏、骨骼肌、平滑肌、肝脏、肾脏、脾脏、胃、骨、白色脂肪组织和脑等人体 40 多种组织器官中均有表达<sup>[8]</sup>, 其中 FNDC5 和鸢尾素在人体骨骼肌、心脏、平滑肌及脂肪组织中呈高表达, 脑、肾脏、肝脏、肺中少量表达, 在褐色脂肪组织中几乎无表达。鸢尾素在胰腺、甲状腺、睾丸、卵巢等腺体组织和脑脊液、唾液等体液中也可检测到<sup>[9-10]</sup>。

## 2 鸢尾素的生物学功能

鸢尾素具有促进机体能量消耗、诱导白色脂肪组织转变为褐色脂肪组织<sup>[11]</sup>、改善胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>、治疗和预防急性脑损伤<sup>[2]</sup>、改善睡眠质量<sup>[5]</sup>、参与骨代谢<sup>[12-13]</sup>、促进成骨细胞向骨髓基质细胞进行转化等生物学功能<sup>[14]</sup>。鸢尾素最主要的生物学功能是诱导白色脂肪组织转变为褐色脂肪组织, 促进新陈代谢, 减轻体质量, 但鸢尾素对成熟程度不同的白色脂肪细胞内 UCP1 表达的影响不同。鸢尾素能上调成熟白色脂肪细胞内 UCP1 的表达, 使白色脂肪组织向褐色脂肪组织转变。用鸢尾素处理白色脂肪组织中的前脂肪细胞发现, 鸢尾素能下调 UCP1 的表达, 表明鸢尾素褐变作用只针对成熟白色脂肪细胞而非前脂肪细胞<sup>[7]</sup>。鸢尾素通过抑制前脂肪细胞分化, 从而抑制新脂肪细胞形成, 一定程度上可解释鸢尾素对人类脂肪组织作用相互矛盾的原因<sup>[15]</sup>。

## 3 鸢尾素与心血管疾病的相关性

**3.1 鸢尾素是非肥胖者高血压的独立预测因子** 血清鸢尾素水平可能是非肥胖者高血压的独立预测因子, 但鸢尾素在高血压发生和发展过程中的作用机制需要进一步研究。CHEN 等<sup>[16]</sup>对 98 例原发性高血压患者和 24 例血压正常者的研究表明, 非肥胖高血压患者循环中鸢尾素水平明显高于非肥胖血压正常者, Logistic 分析显示, 循环鸢尾素水平与收缩压呈正

相关, 且鸢尾素可能是非肥胖者高血压的独立预测因子。高血压是一类与全身炎症和氧化应激相关的疾病, 而鸢尾素是一种内源性抗炎和抗氧化激素。非肥胖高血压患者血清鸢尾素水平升高可能是机体对高血压引起的炎症和氧化应激反应做出的反馈调节<sup>[16]</sup>。ZHANG 等<sup>[17]</sup>报道显示, 子痫前期患者循环鸢尾素水平与收缩压和舒张压均呈负相关。不同类型高血压的发病机制不一样, 可能是导致高血压患者血压水平与外周循环中鸢尾素水平相关性不一致的原因。

**3.2 鸢尾素能延缓动脉粥样硬化的发生和发展** 鸢尾素能够保护内皮细胞, 减轻或延缓动脉粥样硬化的发生和发展。鸢尾素的减轻体质量、降脂、抗炎和抗氧化等功能与抗动脉粥样硬化密切相关<sup>[18]</sup>。鸢尾素通过内皮型一氧化氮合酶(eNOS)—一氧化氮(NO)—活性氧(ROS)信号通路改善内皮功能障碍并减少内皮细胞凋亡<sup>[19]</sup>。体内外试验证实, 高糖环境能够降低 eNOS 的磷酸化, 减少 NO 和 ROS 的产生, 从而导致内皮损伤和动脉粥样硬化恶化<sup>[19]</sup>。鸢尾素还可通过蛋白激酶-磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶信号通路保护内皮细胞<sup>[19]</sup>。在 2 型糖尿病的血管并发症中, 鸢尾素不仅可以减轻血管内皮炎症, 还能够减小动脉粥样硬化斑块<sup>[20]</sup>。进一步研究表明, 鸢尾素可减轻载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的体质量, 调节血脂水平, 缩小动脉粥样硬化斑块面积, 减少动脉粥样硬化斑块内的炎症浸润, 引起白细胞分化抗原(CD)38 和 CD90 阳性区域下降, 下调肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和巨噬细胞趋化蛋白-1 mRNA 水平<sup>[19]</sup>, 抑制血清核转录因子- $\kappa$ B p65、CD36 和丙二醛的生成或表达, 提高保护因子超氧化物歧化酶的活性表达, 从而减轻或延缓动脉粥样硬化的发生和发展。

**3.3 鸢尾素是心力衰竭严重程度的预测因子** 心力衰竭会影响循环鸢尾素水平, 血清鸢尾素水平是某些类型心力衰竭严重程度的独立预测因子, 但鸢尾素在心力衰竭中发挥的作用和具体机制还需进一步研究<sup>[21]</sup>。通过结扎左冠状动脉前降支诱导的小鼠充血性心力衰竭(CHF)模型发现, 小鼠骨骼肌内 PGC1 $\alpha$ 、FNDC5 和循环中鸢尾素表达水平明显降低。CHF 小鼠循环鸢尾素水平下降与能量分解代谢状态加强有关<sup>[22]</sup>。鸢尾素能够将白色脂肪组织转化为褐色脂肪组织, 加快新陈代谢, 增加能量消耗, 加重 CHF 小鼠的心脏损害<sup>[22]</sup>。提示机体为减少心脏损害启动适应性保护机制, 鸢尾素在 CHF 小鼠循环中表达水平减少, 脂肪细胞褐变过程减缓, 心脏能量稳态得以维持, 心肌能量损失减少, 减轻了 CHF 小鼠心脏损害<sup>[22]</sup>。此外, CHF 小鼠循环鸢尾素表达水平减少可

能与心力衰竭所致运动耐量下降,导致骨骼肌合成分泌鸢尾素减少有关;CHF 小鼠循环中炎症细胞因子和/或血管紧张素 II 表达水平增加,提示二者可能参与介导 PGC1 $\alpha$  表达下调<sup>[22]</sup>,可能是 CHF 小鼠循环鸢尾素水平下降的原因。对 24 例心力衰竭患者进行能够耐受的有氧运动研究显示,受试患者股外侧肌的 PGC1 $\alpha$  和 FNDC5 基因表达上调,提示低 FNDC5 表达水平可能与心力衰竭患者运动能力有关<sup>[23]</sup>,与 MATSUO 等<sup>[22]</sup>动物试验研究结果一致。此外,射血分数保留的心力衰竭患者循环鸢尾素水平升高可能是鸢尾素抵抗的结果<sup>[24]</sup>。对 132 例慢性心力衰竭患者和 30 例健康者的研究发现,慢性心力衰竭组血清鸢尾素水平明显低于健康组,且慢性心力衰竭程度分级越高鸢尾素水平越低<sup>[21]</sup>。慢性心力衰竭患者血清鸢尾素水平降低可能是由于运动量减少,运动诱导 PGC1 $\alpha$  表达降低,介导鸢尾素表达水平降低;此外,慢性心力衰竭患者运动量减少,肌肉萎缩、肌细胞降解、自噬、凋亡加速,导致骨骼肌体积和质量减少,鸢尾素主要分泌的器官为骨骼肌,最终导致血清鸢尾素水平下降<sup>[21]</sup>。SHEN 等<sup>[25]</sup>对 161 例急性心力衰竭(AHF)患者进行血清鸢尾素水平检测,在 1 年随访中发现死亡患者血清中鸢尾素水平明显升高,多因素 Logistic 回归分析显示,血清鸢尾素为 AHF 患者全因病死率相关变量之一,通过此研究表明,血清鸢尾素可作为 AHF 患者 1 年全因病死率的预测因子,但还需要大量的多中心研究加以证实。以上研究提示,鸢尾素与心力衰竭严重程度呈正相关,可作为判断心力衰竭严重程度新的血清学标志。此外,血清鸢尾素水平可作为预测 AHF 患者 1 年病死率的新预测因子。

**3.4 鸢尾素与冠心病** 血清鸢尾素水平与冠心病患病率和冠状动脉病变程度密切相关,血清鸢尾素水平对冠心病患病风险和冠状动脉病变程度评估有指导意义。单次皮下注射异丙肾上腺素建立大鼠心肌梗死模型研究表明,在心肌梗死后 1 h 内大鼠血清鸢尾素水平逐渐下降,在梗死后 2 h 内下降到最低水平,4~6 h 后开始上升,24 h 后达到正常水平,推测鸢尾素可能是诊断心肌梗死的新生物学指标<sup>[26]</sup>。对急性心肌梗死(AMI)患者的研究表明,AMI 患者血清鸢尾素水平明显低于健康人<sup>[27-28]</sup>,且 AMI 患者血清鸢尾素水平与 AMI 相关诊断指标(肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶)呈负相关<sup>[28]</sup>。对 40~79 岁无冠心病男性进行前瞻性研究显示,血清鸢尾素水平与冠心病患病率呈负相关<sup>[29]</sup>。对行冠状动脉造影检查的冠心病患者检测冠状动脉病变程度和血清鸢尾素水平,病变血管支数和 Gensini 评分(冠状动脉病变程度越严重,评分

越高)是影响血清鸢尾素水平的独立因素,冠心病患者组血清鸢尾素水平低于健康组,且冠状动脉病变程度越严重(Gensini 评分越高),血清鸢尾素水平越低,提示血清鸢尾素水平与冠状动脉病变程度呈负相关<sup>[30-31]</sup>。血清鸢尾素可作为冠心病患者冠状动脉病变严重程度的独立预测因子。

#### 4 结 语

鸢尾素是一种新发现的运动诱导型肌肉因子,能够促进白色脂肪组织转变为褐色脂肪组织,在促进机体产热、脂代谢等方面发挥重要作用。鸢尾素不但能降低心血管疾病危险因素引起的患病风险,而且其在高血压、心力衰竭、冠心病等心血管系统疾病中循环水平发生变化,对心血管系统起保护作用。鸢尾素未来有望成为高血压、心力衰竭等心血管疾病的重要预测因子。目前对于鸢尾素在心血管系统中的作用认识较局限,未来的研究需多方面阐明鸢尾素的作用和机制,进一步探讨鸢尾素在心血管系统中的保护作用机制,从而为鸢尾素在临床预防和治疗心血管疾病中寻找潜在的治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M, 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.
- [2] TU T Q, PENG J H, JIANG Y. FNDC5/irisin: a new protagonist in acute brain injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(9):533-543.
- [3] KENICHIRO I, SHUMPEI F, NATSUKI H, et al. Aerobic exercise training-induced irisin secretion is associated with the reduction of arterial stiffness via nitric oxide production in adults with obesity [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(7):715-722.
- [4] LIZHI T, YUZHEN T, FANG Z, et al. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):147-149.
- [5] GAMAL R M, MOHAMED M E, HAMMAM N, et al. Preliminary study of the association of serum irisin levels with poor sleep quality in rheumatoid arthritis patients [J]. *Sleep Med*, 2020, 67:71-76.
- [6] 毋江波, 张勇. Irisin 与疾病关系的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(6):465-470.
- [7] YUAN Z, RUI L, YAN M, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling [J]. *Diabetes*, 2014, 63(2):514-525.
- [8] HUH J Y, 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.
- [9] PIYA M K, HARTE A L, SIVAKUMAR K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid; influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(5): 512-518.
- [10] 杜杰, 张学东, 李智雄, 等. 鸢尾素在炎症疾病中的抗炎作用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 25(4):499-503.
- [11] 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, 30(10):51-58.
- [12] PULLISAAR H, COLAIANNI G, LIAN A M. Irisin promotes growth, migration and matrix formation in human periodontal ligament cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 111: 104635.
- [13] YE W, WANG J, LIN D, et al. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 146:25-35.
- [14] 刘子铭, 于亮. Irisin: 新的运动因子[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3):207-211.
- [15] CELIK H T, AKKAYA N, ERDAMAR H, et al. The effects of valsartan and amlodipine on the levels of irisin, adropin, and perilipin[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(12):1889-1895.
- [16] CHEN K, ZHOU M D, WANG X M. The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10): 1544-1551.
- [17] ZHANG Y, XIE C, WANG H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(2):E530-E541.
- [18] 谭娟, 刘大男, 何青松, 等. 鸢尾素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8):773-777.
- [19] LU J, XIANG G, LIU M, et al. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):438-448.
- [20] WANG C, WANG L, LIU J, et al. Irisin modulates the association of interleukin-17A with the presence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2016, 53(2):459-464.
- [21] 巨敏, 吴丽丽, 王蕊, 等. 血清 Irisin 水平与心衰的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(23):4447-4451.
- [22] MATSUO Y, GLEITSMANN K, MANGNER N, et al. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure-relevance of inflammatory cytokines[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, 6(1):62-72.
- [23] 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 failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6):812-818.
- [24] SILVESTRINI A, BRUNO C, VERGANI E, et al. Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210320.
- [25] SHEN S, GAO R, BEI Y, et al. Serum irisin predicts mortality risk in acute heart failure patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2):615-622.
- [26] KULOGLU T, AYDIN S, EREN M N, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction[J]. *Peptides*, 2014, 55:85-91.
- [27] 周紫薇, 齐迪, SATHYA S, 等. 鸢尾素与急性心肌梗死患者短期预后相关性分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(6):865-871.
- [28] AYDIN S, AYDIN S, KOBAT M A, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology[J]. *Peptides*, 2014, 56: 141-145.
- [29] HISAMATSU T, MIURAK, ARIMA H, et al. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: a prospective, population-based study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:177-182.
- [30] 王焱, 刘英, 谢玮莉, 等. 冠心病患者血清鸢尾素与冠状动脉病变严重程度相关性分析[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(4):382-384.
- [31] 何青松. 冠心病患者血清鸢尾素水平变化观察[J]. *山东医药*, 2020, 60(6):69-71.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-10)