

儿童体力活动状况与鸢尾素及心血管代谢危险因素的关系

唐努¹, 陈亚军¹, 谈敏怡¹, 王素茜², 蔡莉¹

1. 中山大学公共卫生学院妇幼卫生学系, 广东 广州 510080; 2. 中山大学公共卫生学院卫生管理学系

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 179 R 725.4

【文章编号】 1000-9817(2019)12-1912-04

【关键词】 体育运动; 心血管疾病; 危险因素; 儿童

近年来, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 已成为我国居民死亡的首位原因, 占疾病死亡构成的 40% 以上^[1]。儿童期心血管疾病的代谢危险因素 (如超重肥胖、血压偏高、糖脂代谢异常) 可预测成年早期亚临床动脉粥样硬化^[2-4], 提示成人期 CVD 的防控应从儿童期开始。

近年来我国儿童心血管代谢危险因素检出率快速增长。从全国范围来看, 2010—2014 年我国学生的腹型肥胖检出率从 13.84% 上升至 17.13%^[5]; 2013 年儿童青少年血脂异常检出率为 15.8%, 且呈上升趋势^[6]; 2014 年儿童青少年高血压率高达 14.9%^[7]。有研究指出^[8], 除不良的饮食习惯外, 这些趋势与儿童的体力活动 (physical activity, PA) 减少和静态行为 (sedentary behavior, SB) 增多息息相关。PA 可刺激肌肉收缩, 促进多种肌肉因子的表达, 作用于各个器官系统, 从而改善身体整体代谢状态^[9-10]; SB 则可能导致肌肉因子合成和分泌紊乱, 从而引起代谢紊乱^[11]。鸢尾素 (Irisin) 是 Boström 等于 2012 年发现的一种肌肉因子^[12], 研究者认为 Irisin 可诱导白色脂肪组织棕色化, 促进能量代谢, 改善肥胖状态及血糖稳态。可以推测, PA 及 SB 可能通过肌肉的运动量影响 Irisin 水平的表达, 以此调节体内脂肪及能量消耗, 从而对心血管代谢异常产生作用。因此, Irisin 被认为是心血管代谢性疾病防治的新靶点。

1 Irisin 概述

目前认为, 肌肉收缩运动可诱导肌肉组织表达过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子 1 (PPAR-co-activator 1, PGC-1), 从而刺激肌肉组织中 III 型纤维

蛋白组件包含蛋白 5 基因的表达, 该基因经剪切和修饰后转变为 Irisin^[12]。后续研究发现, Irisin 不仅是肌肉因子, 也是一种脂肪因子^[13], 在肥胖小鼠的白色脂肪组织中分泌较多。也有研究显示, Irisin 可能是潜在的神经因子, 来源于小脑浦肯野细胞^[14]。Irisin 可通过促进白色脂肪细胞内解耦联蛋白 1 (Uncoupling protein 1, UCP1) 基因的表达从而使白色脂肪组织棕色化, 躯体能量消耗增加。Vaughan 等^[15]用 Irisin 对 C2C12 肌肉细胞处理发现, Irisin 可促进细胞氧化代谢及线粒体解耦联反应, 并提高相关基因的表达如核呼吸因子 1、线粒体转录因子 A、葡萄糖转运蛋白 4 和线粒体解耦联蛋白-3, 并促进线粒体的合成。

2 PA/SB 与 Irisin 的关系

2.1 PA/SB 流行现状及其与心血管代谢危险因素的相关性 静态行为指以躺、坐、站等低耗能行为为主要特征的身体活动形态, 包括交通、工作和休闲 3 类。随着社会经济和科学技术的不断发展, SB 已逐渐成为人群中最常见的行为模式。2015 年一项跨国数据分析显示, 过去 10 年中, 全球 30 个国家儿童青少年的计算机使用时间逐年递增^[16]。我国儿童的 SB 时间也较长, 以视屏行为及课后作业为主^[17]。伴随着 SB 的流行, 儿童 PA 不足的现象在国内外广泛存在。美国约 35%^[18]、加拿大约 42%^[19]、欧洲 1/3^[19] 以及我国 72.4%^[18] 的儿童没有达到中高强度体力活动 (moderate and vigorous physical activity, MVPA) ≥ 1 h/d 的推荐标准。

流行病学研究显示, 即使有规律的运动也不能防止日常 SB 时间过久的人群出现较高的过早死亡率和多达 32 种慢性病发生的风险^[20]。许多针对成人的研究显示, SB 与心血管代谢危险因素有关^[21]。尽管如此, 上述关系在儿童青少年中仍然存在较大的争议。既往关于 SB 与儿童代谢危险因素的研究主要来自欧美国家, 系统综述显示, 77% 和 71% 的文献分别指出客观测量的静态时间与儿童肥胖指标、非肥胖代谢危险因素并不具有相关性, 尤其是在校正 MVPA 后^[21]。与之相反的是, 其他综述指出, 视屏相关的静坐时间尤其是看电视, 对儿童的健康和发育存在重要不良影响^[22-23]。

2.2 PA/SB 与 Irisin 的关系 国内外学者为探讨 PA

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81602862, 81673193); 广东省自然科学基金项目 (2019A1515011462, 2018A030313948)

【作者简介】 唐努 (1995—), 女, 贵州遵义人, 在读硕士, 主要研究方向为儿少卫生与妇幼保健学。

【通讯作者】 蔡莉, E-mail: caili5@mail.sysu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.12.043

与 Irisin 的关系,在人群中探索比较了不同 PA 水平下躯体的 Irisin 水平差异。如德国一项干预性研究显示,儿童及健康成人在进行急性高强度运动后血浆 Irisin 水平立即升高,而长达 1 年的慢性运动干预对体内 Irisin 水平无显著影响^[24]。Berenice 等^[25]对小学生进行为期 8 个月的体力活动干预,干预后 Irisin 水平有所下降但无统计学意义。Huh 等^[26]在健康成人中的干预研究显示,急性高强度间歇运动后立即采血检测,此时血浆 Irisin 处于升高状态,但在 1 h 后再次检测水平即开始下降,直至 24 h 后恢复至运动前水平。

以上研究结果提示,一次高强度运动可迅速升高血浆 Irisin,而长期 PA 则对日常 Irisin 水平可能无显著影响。推测可能是由于肌肉组织中 Irisin 浓度可能远高于血浆中 Irisin 浓度,运动后血浆 Irisin 水平的快速升高可能是来源于肌肉组织中 Irisin 的释放;同时,血液中可能存在 Irisin 的清除机制,从而使得其在运动后一段时间内恢复至运动前水平^[26]。然而也有研究提出不同的结论。如 Blüher 等^[27]对肥胖儿童进行为期 1 年的生活方式干预后儿童体内 Irisin 水平升高。一项韩国的横断面研究中,进行日常体育锻炼的正常体重青少年体内 Irisin 水平与未进行锻炼者相比较^[28]。而 Benedini 等^[29]将运动员按照运动水平分为高、中、低 3 组,分别与未进行日常体力活动组(静态行为组)进行比较,Irisin 水平差异均无统计学意义。一项在广州市小学生中开展的横断面研究显示,未发现不同 PA/SB 水平下 Irisin 水平存在差异^[30]。

日常 PA 与体内 Irisin 水平的关系目前尚未有一致的结论。同时,较少研究有针对性地客观测量 SB,且与 Irisin 的关系证据仍有局限性。后续研究尚需进一步对 PA 及 SB 精确测量并合理分组,进而探索其对体内 Irisin 水平的影响。

3 Irisin 与儿童心血管代谢危险因素的关系

3.1 Irisin 与超重肥胖的关系 白色脂肪组织被认为是 Irisin 除肌肉组织外的第二大来源^[31]。Irisin 可刺激 UCP1 的表达并促进白色脂肪组织棕色化,增加躯体能量消耗,加快新陈代谢^[12]。该机制在部分人群研究中得到了验证。一项广州市的横断面研究显示,小学生体内 Irisin 与体质指数(body mass index, BMI)呈负相关^[30]。Leticia 等^[32]也发现,墨西哥儿童青少年 Irisin 水平与 BMI 呈负相关。Young 等^[33]研究发现,韩国青春前期儿童中 Irisin 与 BMI 呈负相关,但在超重肥胖组中无显著相关性。

同时,也有研究得出相反的结论。韩国一项横断面研究显示,青少年体内 Irisin 水平与 BMI、腰围、体脂量等肥胖指标呈正相关,且可能与肥胖和代谢综合征的发生风险增加有关^[28]。Catli 等^[34]则发现,肥胖儿童血清中 Irisin 浓度明显高于健康儿童。有学者认

为,Irisin 是一种脂肪因子,肥胖患者体内脂肪水平较高,Irisin 分泌增多^[13]。也有研究者提出,肥胖者体内可能存在 Irisin 抵抗效应,致使躯体内 Irisin 代偿性分泌增多以抵抗肥胖的病理性发展^[35]。然而,是否存在“Irisin 抵抗”的机制,还需更多的研究证实。

3.2 Irisin 与脂质代谢的关系 实验研究显示,Irisin 通过调节相关基因和酶的表达可抑制脂质合成并促进脂类分解和细胞内脂质代谢^[36-37]。Irisin 可调节体内胆固醇稳态从而成为治疗血脂异常及动脉粥样硬化的新靶点^[38]。

流行病学研究中,Huh 等^[39]发现成人中 Irisin 与总胆固醇(total cholesterol, TC)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)均呈负相关。韩国一项研究显示,青春前期肥胖儿童 Irisin 与三酰甘油(triglyceride, TG)呈负相关^[33]。而 Reinehr 等^[40]的研究则显示,肥胖儿童体内 Irisin 水平与低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、TG 水平呈正相关,与 HDL-c 呈负相关。Han 等^[28]的研究发现,韩国青少年中 Irisin 与 TC、LDL-c、TG 均呈正相关,而与 HDL-c 呈负相关。对巴西超重肥胖儿童的研究亦显示 Irisin 与 TG 呈正相关,与 HDL-c 呈负相关^[41]。Leticia 等^[32]发现,墨西哥儿童青少年 Irisin 水平与 TC、LDL-c 和 HDL-c 呈正相关,与 TG 呈负相关,但调整相关因素后仅有 HDL-c 与 Irisin 的正相关关系。综上所述,不同研究之间的结果差异较大,可能是由于 Irisin 与血脂的相关性很大程度上受到研究对象代谢和分泌状态的干扰^[39]。

3.3 Irisin 与血压的关系 动物研究发现,对高血压大鼠静脉注射 Irisin 可降低血压,然而对于正常大鼠的血压则无显著影响^[42]。国内一项研究探索了 Irisin 对血压的作用机制,发现 Irisin 促进内皮细胞一氧化氮的释放,改善肠系膜动脉的内皮舒张功能,从而降低自发性高血压大鼠的血压水平^[43]。

尽管有动物实验显示 Irisin 具有降低血压的作用,但部分人群研究显示,Irisin 与血压呈正相关关系。Chen 等^[44]对中老年高血压人群的研究显示,躯体内 Irisin 与收缩压(systolic blood pressure, SBP)呈正相关,高血压组 Irisin 水平较正常组高,推测 Irisin 的增多可能是躯体为抵抗高血压相关炎症和氧化应激的反应,从而维持躯体稳态。对美国肥胖儿童的研究亦显示,Irisin 与舒张压(diastolic blood pressure, DBP)呈正相关^[40];同样,在巴西肥胖儿童中发现 Irisin 与 SBP 和 DBP 均呈正相关^[41]。然而,有多项研究分别在肥胖和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)儿童及普通小学生中均未观察到 Irisin 与 SBP 和 DBP 的显著关联^[30,32,34]。Irisin 对血压的保护作用尚无统一结果,后续可增加专门针对 Irisin 与血压相关性的研究,且尚需纵向研究来探索两者的因果关联。

3.4 Irisin 与血糖代谢的关系 目前研究认为, Irisin 通过能量消耗、葡萄糖摄取、糖原分解及糖异生等方面对血糖稳态及胰岛素敏感性产生多重作用^[31,41,45], 从而有效抑制 T2DM 的进展。Al-Daghri 等^[46]在阿拉伯普通儿童中的研究显示, Irisin 与血糖和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均呈负相关, 但仅在女童中有统计学意义。韩国青春前期超重/肥胖儿童中 Irisin 与血糖呈负相关^[33]。与之相反, Meneck 等^[41]在巴西超重/肥胖儿童中发现 Irisin 与空腹血糖、胰岛素及 HOMA-IR 均呈正相关。在患 I 型糖尿病的儿童青少年中, Faienza 等^[47]观察到 Irisin 在病例组高于正常组, 且 Irisin 与糖化血红蛋白水平呈负相关, 提示高 Irisin 水平可能与血糖控制好有关。另外有研究发现肥胖儿童中 Irisin 与空腹血糖无显著关联, 但与胰岛素及 HOMA-IR 正相关^[34]。

以上研究结果提示 Irisin 可能通过改善胰岛素抵抗从而调节血糖代谢, 但尚需要更多的研究予以进一步证实。

4 不同 PA/SB 水平下 Irisin 与心血管代谢危险因素的关系

基于以上证据, 有理由认为 Irisin 在心血管代谢中发挥调节作用, 但人群的年龄、性别、体重状况、运动水平及代谢性因素可能对 Irisin 水平有不同的影响, 导致研究结果不一致。探索不同 PA/SB 水平下 Irisin 浓度与心血管代谢危险因素的关联性是否存在差异的研究较少, 且目前的研究结果尚无定论。

Moreno 等^[48]将西班牙成人分为高 PA 和低 PA 组, 在低 PA 组中 Irisin 水平与 BMI、胰岛素、HOMA-IR 以及 TG 呈正相关, 但在高 PA 组中两者关联无统计学意义。相反的是, Benedini 等^[29]的横断面研究发现, 意大利青年运动员(即规律运动组)中 Irisin 与血糖呈负相关, 而在静态行为组中相关无统计学意义。针对儿童的此类研究较少, Berenice 等^[25]对小学生进行 8 个月的运动干预研究显示, Irisin 在干预前后均与 BMI 呈正相关。在广州市小学生中的观察性研究显示, 在低 PA 组中, Irisin 水平与 BMI、腰围、DBP 和 TG 呈负相关, 而在高 PA 组中与血糖呈负相关; 在高 SB 组中血浆 Irisin 水平与 BMI 和血糖呈负相关, 而在低 SB 组中相关无统计学意义^[30]。

以上研究结果提示, 不同 PA 水平下 Irisin 对心血管代谢危险因素的影响作用尚未有一致的结论, 而针对儿童的研究较少, 在不同 SB 水平下对两者相关性的研究证据尚不足。

5 结语

综上所述, 目前大部分研究认为 Irisin 与心血管代谢危险因素密切相关, 且在防治中起重要作用。但

不同人群的年龄、性别、体重状况及代谢性因素可能对 Irisin 水平有不同的影响, 且 PA/SB 与 Irisin 水平的相关性尚不明确, 仍需要更多研究进一步揭示其相关性并探索不同 PA/SB 水平下 Irisin 对儿童心血管危险因素的作用, 将有助于推动从儿童期开始对成年期心血管疾病的防治。

6 参考文献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] DAVIS P H, DAWSON J D, RILEY W A, et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the muscatine study[J]. Circulation, 2001, 104(23): 2815-2819.
- [3] RAITAKARI O T, JUONALA M, KAHONEN M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study[J]. JAMA, 2003, 290(17): 2277-2283.
- [4] JUHOLA J, MAGNUSSEN C G, VIHKARI J S, et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the cardiovascular risk in young finns study[J]. J Pediatr, 2011, 159(4): 584-590.
- [5] 杨忠平, 杨招庚, 邹志勇, 等. 中国 7~18 岁汉族学生 2010—2014 年腹型肥胖变化及其影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(9): 964-968.
- [6] CHENG H, CHEN F F, YE P Y, et al. Characteristics of cardiometabolic risk factors of children and adolescents aged 6-17 years in seven cities in China from 2013 to 2015[J]. Chin J Prev Med, 2018, 52(11): 1130-1135.
- [7] 董彦会, 宋逸, 董彬, 等. 2014 年中国 7~18 岁学生血压状况与营养状况的关联分析: 基于中国儿童青少年血压评价标准[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(3): 422-428.
- [8] LAVIE C J, OZEMEK C, CARBONE S, et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health[J]. Circ Res, 2019, 124(5): 799-815.
- [9] SAUNDERS T J, GRAY C E, POITRAS V J, et al. Combinations of physical activity, sedentary behaviour and sleep: relationships with health indicators in school-aged children and youth[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2016, 41(6 Suppl 3): S283-S293.
- [10] PEDERSEN B K, FEBBRAIO M A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8): 457-465.
- [11] PEDERSEN B K. The disease of physical inactivity and the role of myokines in muscle: fat cross talk[J]. J Physiol, 2009, 587(Pt 23): 5559-5568.
- [12] 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.
- [13] ROCA-RIVADA A, CASTELAO C, SENIN L L, et al. FNDC5/Irisin is not only a myokine but also an adipokine[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60563.
- [14] DUN S L, LYU R M, CHEN Y H, et al. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent[J]. Neuroscience, 2013, 240: 155-162.
- [15] VAUGHAN R A, GANNON N P, BARBERENA M A, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro[J].

- Diab Obes Metabol, 2014, 16(8): 711-718.
- [16] BUCKSCH J, SIGMUNDOVA D, HAMRIK Z, et al. International trends in adolescent screen-time behaviors from 2002 to 2010 [J]. J Adolesc Health, 2016, 58(4): 417-425.
- [17] JIA X, WANG H, WANG D, et al. Analysis of physical activity and sedentary behaviors in children and adolescents from 12 provinces/municipalities in China [J]. J Hyg Res, 2016, 45(3): 394-397.
- [18] EATON D, KANN L, KINCHEN S, et al. Youth risk behavior surveillance-United States, 2009 [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2010, 59(5): 1-142.
- [19] ARMSTRONG N, WELSMAN J R. The physical activity patterns of European youth with reference to methods of assessment [J]. Sports Med, 2006, 36(12): 1067-1086.
- [20] THYFAULT J P, DU M, KRAUS W E, et al. Physiology of sedentary behavior and its relationship to health outcomes [J]. Med Sci Sports Exerc, 2015, 47(6): 1301-1305.
- [21] CLIFF D P, HESKETH K D, VELLA S A, et al. Objectively measured sedentary behaviour and health and development in children and adolescents: systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2016, 17(4): 330-344.
- [22] HINKLEY T, TEYCHENNE M, DOWNING K L, et al. Early childhood physical activity, sedentary behaviors and psychosocial well-being: a systematic review [J]. Prev Med, 2014, 62: 182-192. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.02.007
- [23] TREMBLAY M S, LEBLANC A G, KHO M E, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth [J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2011, 8: 98. DOI: 10.1186/1479-5868-8-98.
- [24] LÖFFLER D, MÜLLER U, SCHEUERMANN K, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1289-1299.
- [25] BERENICE P G, VADILLO-ORTEGA F, POLO-OTÉYZA E, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin [J]. Obesity, 2015, 23(4): 729-732.
- [26] HUH J Y, 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.
- [27] BLÜHER S, PANAGIOTOU G, PETROFF D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children [J]. Obesity, 2014, 22(7): 1701-1708.
- [28] JANG H B, KIM H J, KANG J H, et al. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents [J]. Metabolism, 2017, 73: 100-108.
- [29] BENEDINI S, DOZIO E, INVERNIZZI P L, et al. Irisin: a potential link between physical exercise and metabolism: an observational study in differently trained subjects, from elite athletes to sedentary people [J]. J Diab Res, 2017, 2017: 1039161.
- [30] CAI L, TAN M, TAN W, et al. Associations of circulating irisin concentrations with cardiometabolic risk factors among children vary by physical activity or sedentary time levels [J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 549.
- [31] PERAKAKIS N, TRIANTAFYLLOU G A, FERNÁNDEZ-REAL J M, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(6): 324-337.
- [32] LETICIA E M, GONZALEZ-GIL A M, TAMEZ-RIVERA O, et al. Association between irisin, hs-CRP, and metabolic status in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus [J]. Med Inflamm, 2019, 2019: 6737318.
- [33] YOUNG S, KANG M J, YANG S, et al. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children [J]. Endocr J, 2018, 65(1): 23-31.
- [34] CATLI G, KUME T, TUHAN H U, et al. Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children [J]. J Diab Complic, 2016, 30(8): 1560-1565.
- [35] FUKUSHIMA Y, KUROSE S, SHINNO H, et al. Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity [J]. Obes Sci Pract, 2016, 2(2): 203-209.
- [36] GAO S, LI F, LI H, et al. Effects and molecular mechanism of GST-Irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147480.
- [37] HUH J Y, 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.
- [38] 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.
- [39] HUH J Y, PANAGIOTOU G, MOUGIOS V, et al. FND5 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.
- [40] REINEHR T, ELFERS C, LASS N, et al. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(5): 2123-2130.
- [41] DE MENECK F, VICTORINO D S L, OLIVEIRA V, et al. High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(7): 756-764.
- [42] ZHANG W, CHANG L, ZHANG C, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(2): 121-127.
- [43] FU J, HAN Y, WANG J, et al. Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(11): E003433.
- [44] 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: 1544-1551.
- [45] LIU T Y, SHI C X, 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.
- [46] AL-DAGHRI N M, ALKHARFY K M, RAHMAN S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects [J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(2): 119-124.
- [47] FAIENZA M F, BRUNETTI G, SANESI L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 141: 10-17.
- [48] MORENO M, MORENO-NAVARRETE J M, SERRANO M, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124100.