

## • 综 述 •

## 鸢尾素与缺血性脑卒中及其危险因素的研究进展

张迎今 佺剑非

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2020)05-0683-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.032

鸢尾素(irisin)是新近发现的一种在体内广泛分布的肌肉因子及脂肪因子,它是由前体蛋白 FNDC5 经蛋白水解酶剪切后形成的分泌型 FNDC5 多肽片段,运动及 PGC-1 $\alpha$  可诱导其产生。它与动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱及代谢综合征等发生过程密切相关,它不仅在缺血性脑卒中的病因形成过程中发挥有益作用,同时也有助于缺血性脑卒中的预后。本研究通过梳理他们之间的复杂关系,探讨它对缺血性脑卒中的发生发展及预后的影响。

脑卒中是一种较高发病率、病死率及致残率的急性脑血管疾病<sup>[1]</sup>,目前其已超过恶性肿瘤,成为我国第一位死亡原因,同时也是遗留残疾的首位原因<sup>[2]</sup>。脑卒中主要发病机制为脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤,分为缺血性脑卒中及出血性脑卒中,其中有 60%~80% 为缺血性脑卒中<sup>[3]</sup>。所以,对明确脑卒中尤其是缺血性脑卒中的危险因素并对其进行预防尤为重要。

本综述所叙述的肌肉因子-鸢尾素是近期发现的可分泌型肌源细胞因子。众多研究发现,高水平鸢尾素与高血压病及高血压性相关性脑卒中存在密切关联,并且预测鸢尾素可能参与了高血压病的病理生理过程<sup>[4]</sup>,同时血清鸢尾素水平可预测稳定性心绞痛患者冠状动脉疾病的严重程度,是稳定性冠心病患者冠状动脉病变程度的独立预测因子,也是诊断急性冠脉综合征的潜在生物标志物<sup>[5]</sup>。血清鸢尾素与糖尿病、动脉粥样硬化等均存在紧密的联系。所以,发现鸢尾素的机制、功能及其在各种代谢过程所扮演的角色和发挥的作用对缺血性脑卒中危险因素干预、预防缺血性脑卒中、降低缺血性脑卒中发病率是一项极具价值的研究。

## 1 鸢尾素的分子结构与特点

鸢尾素(irisin)是由 Borstom 等<sup>[6]</sup>人发现的一种由运动诱导骨骼肌分泌的糖基化蛋白。它由 112 个氨基酸构成,其由前体蛋白 FNDC5 经蛋白水解酶剪切后形成分泌型 FNDC5 多肽片段。经研究发现,鸢尾素的血清水平与运动及 PGC-1 $\alpha$  具有相关性,其主要生理功能表现为促进血管生成、提高氧化代谢能力、改善运动功能、缓解肌肉萎缩和营养不良及调节胰岛素敏感性,可以改善衰老性肌肉减少症、线

粒体功能缺乏及系统性炎症等<sup>[7]</sup>。有氧运动首先通过 AMPK 通路刺激 PGC-1 $\alpha$  表达,后者可以上调肌肉组织中 FNDC5 的基因表达,最终提高血清中鸢尾素的水平<sup>[7]</sup>。鸢尾素在人体内的分布较为广泛,其主要分布于骨骼肌、心肌等,尤其是肌肉、肌内膜及核部分。内皮、脑、脂肪组织、肝、肾、胰腺、卵巢等均可通过 qPCR 分析芯片扫描技术证实有鸢尾素的存在<sup>[8]</sup>。

## 2 鸢尾素与缺血性脑卒中及其危险因素的关系

### 2.1 鸢尾素对动脉粥样硬化的影响

动脉粥样硬化是大动脉血管壁内脂质驱动的慢性炎症过程,其通过脂质聚集,细胞外基质蛋白沉积及动脉内膜及介质中的钙化等过程最终导致动脉壁僵硬、弹性降低及管腔狭窄等<sup>[9]</sup>。动脉粥样硬化的形成受环境、基因、代谢等多种因素影响,它是缺血性脑卒中、急性冠脉综合征等疾病发生发展过程中最重要的血管高危因素,其发生机制复杂而多样,包括炎症学说、内皮细胞损伤学说及免疫学说等<sup>[10]</sup>。在一项以白塞病群体为基础的临床实验中把颈动脉内膜中层厚度(cIMT)作为白塞病患者动脉粥样硬化标志物,检测鸢尾素、胰岛素等相关血生化指标水平,并用胰岛素抵抗计量模型(HOMA-IR)计算胰岛素抵抗,发现鸢尾素水平与颈动脉内膜中层厚度及胰岛素抵抗程度相关,并且颈动脉内膜中层厚度与鸢尾素水平降低存在很强的相关性<sup>[11]</sup>。因白塞病是一种以慢性炎症为特征的一种内皮功能障碍性血管炎性疾病,所以基于以上结论低水平的鸢尾素是否与动脉粥样硬化有关,其是否可以作为预测动脉粥样硬化的标志物具有很重要的研究意义。一项对没有冠心病的 40~79 岁日本男性进行的前瞻性研究中测定血清中鸢尾素的基线水平,并对冠状动脉钙化(CAC)进行定量,发现其血清中鸢尾素水平越高的个体,其冠状动脉粥样硬化的程度越轻<sup>[12]</sup>。有实验证明鸢尾素可通过减轻炎症反应及减少细胞凋亡来显著减轻高胆固醇饮食诱导的载脂蛋白 E 缺乏小鼠主动脉粥样硬化的严重程度,并抑制颈动脉部分结扎模型中颈动脉新生血管形成<sup>[13]</sup>。在细胞培养模型中鸢尾素通过抑制活性氧(ROS)/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活和通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 和 caspase-3 的表达来抑制细胞凋亡;通过降低炎症基因水平来恢复 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞功能障碍。所以,鸢尾素可通过抑制氧化低密度脂蛋白诱导的血管炎症和内皮功能障碍来对动脉粥样硬化起到保护作用。

## 2.2 鸢尾素与高脂血症

《中国成人血脂异常防治指南》指出,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或血清总胆固醇(TC)水平的升高是心脑血管疾病的独立危险因素之一<sup>[14]</sup>,脂质代谢紊乱也是动脉粥样硬化发生的必要环节,预防并治疗高脂血症是减少心脑血管疾病的发生风险的有效措施之一。Xiaoqing 等<sup>[15]</sup>人发现慢病毒介导的 *fnDC5* 过表达增强了肥胖小鼠的能量消耗、脂肪分解和胰岛素敏感性,增加了激素敏感性脂肪酶(HSL)的表达和磷酸化,降低了脂肪组织的脂周蛋白水平和脂肪细胞直径,并且鸢尾素增强了 3T3-L1 脂肪细胞中基底脂肪分解而非异丙肾上腺素诱导的脂肪分解,增加了 HSL 和围脂滴蛋白的磷酸化,提高了 PKA, cAMP 和 HSL mRNA 水平,推论出 FNDC5/鸢尾素可以通过 cAMP-PKA-HSL/围脂滴蛋白途径来促进脂肪分解。Hong 等<sup>[16]</sup>人也发现鸢尾素可以通过上调 *Abcg5/Abcg8* 在肝脏和肠道中的表达,从而增加了胆固醇的转运和粪便胆固醇的排出,调节胆固醇的稳态。所以,鸢尾素在促进脂肪分解的同时加速了胆固醇的排除,可能成为混合型高脂血症的一种新的、高效的治疗方式。

## 2.3 鸢尾素与高血压病

高血压病是缺血性脑卒中最主要的可干预的独立危险因素<sup>[14]</sup>。一项对 98 例高血压病患者及 24 例正常血压患者采用蛋白液芯片法检测鸢尾素水平的研究发现,高血压病患者血液鸢尾素水平升高,logistic 分析表明鸢尾素是高血压病的独立预测因子,并且发现鸢尾素与高血压病相关的脑卒中显著相关<sup>[4]</sup>。为了明确两者之间是通过怎样的联结来实现这种关系,首先是 Jinjuan 等<sup>[17]</sup>人通过给自发性高血压大鼠和正常小鼠快速静脉注射鸢尾素发现自发性高血压小鼠血压下降,正常小鼠血压无波动;他们发现一氧化氮(NO)可以逆转鸢尾素增强乙酰胆碱所引起的 SHR 肠系膜动脉血管舒张作用,并且鸢尾素还促进内皮细胞中一氧化氮合酶(eNOS)的产生和磷酸化,同时还发现 AMPK 参与了鸢尾素对血管的舒张作用。推论得出快速注射鸢尾素后其可能通过 *Ampk-ak-nos-no* 信号通路来降低自发性高血压大鼠的血压。随后 Hou 等<sup>[18]</sup>人尝试给予正常血压大鼠及自发性高血压大鼠静脉注射鸢尾素,发现鸢尾素不仅能降低血压、血浆去甲肾上腺素、氧化应激、自发性高血压小鼠炎症水平及减少室旁核(PVN)神经元激活,而且还能够激活核因子  $\kappa$ B 相关因子-2(Nrf2),恢复 PVN 中神经递质失衡。此研究还发现 PVN 中 Nrf2 的下调会消除鸢尾素对高血压的保护作用,由此推断出鸢尾素可能通过激活 PVN 中 Nrf2 信号通路来改善高血压。无论是哪种通路鸢尾素都能有效地控制血压,非常有益于缺血性脑卒中的预防。

## 2.4 鸢尾素与糖尿病

糖尿病的发病率随着生活水平的提高及生活方式的改变逐年升高,已发展为生活中常见的代谢性疾病。糖尿病与缺血性脑卒中关系是密不可分的,其通过葡萄糖代谢紊乱、脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗等多种机制来促进脑卒中的发生发展。在一项为期 2.6 年的对韩国农村地区人群中鸢尾素水平与糖尿病发病率之间关系的研究调查发现,高水平的血清鸢尾素与糖尿病的发病率具有独立相关性,此结果说

明鸢尾素可能是糖尿病的 1 个生物学标志物,可能成为预测糖尿病的 1 个临床指标<sup>[19]</sup>。目前认为鸢尾素可减轻胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗又常与内皮功能障碍相关,那么鸢尾素是否通过改善内皮功能障碍来改善胰岛素抵抗,从而延缓糖尿病的发展是非常值得研究的方向。Lin 等<sup>[20]</sup>人分别测定了 108 例新确诊的糖尿病患者和 40 名健康人的血清鸢尾素水平,并用高分辨超声评价血流介导性扩张(FMD),基于测得数据分析得出在没有临床血管病变的新诊断的中国 2 型糖尿病患者中循环鸢尾素水平降低,且与 FMD 水平呈正相关。所以,在不伴有血管病变的糖尿病的患者中随着鸢尾素水平的降低,血管舒张功能下降,恰好证明了鸢尾素可能通过这一机制作用于糖尿病。还有实验证明血清鸢尾素水平与糖尿病患者尿蛋白排泄率呈负相关,与 FMD 呈正相关<sup>[21]</sup>。所以,鸢尾素的应用可能是治疗糖尿病其他并发症的 1 个新方向。

## 2.5 鸢尾素对缺血性脑卒中的保护作用

随着对鸢尾素作用的不断深入探索,其对缺血性脑卒中的保护作用日益凸显。一项对 1530 例汉族急性缺血性卒中(AIS)患者血中早期鸢尾素水平的测定发现鸢尾素水平降低,不良预后风险增加。所以,鸢尾素可以被视为缺血性脑卒中的 1 个保护因素,是一种新的、独立的预后指标<sup>[22]</sup>。

为了探讨鸢尾素对缺血性脑卒中产生保护作用的具体机制,Dongjie 等<sup>[23]</sup>人进行了体内外实验进行验证,测定小鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)模型的血浆鸢尾素水平及鸢尾素前体蛋白 FNDC5 表达水平的变化,并观察 MCAO 小鼠血浆鸢尾素水平与神经功能缺损评分、脑梗死体积、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的水平关系,最后给予小鼠模型注射鸢尾素,观察鸢尾素治疗对脑梗死体积、神经功能缺损、神经炎症、小胶质细胞活化、单核细胞浸润、氧化应激及细胞内信号通路激活(Akt 和 ERK1/2)的影响;在体外则利用 p12 细胞在细胞氧糖剥夺模型下注射鸢尾素,观察细胞变化;两种实验结果发现血浆鸢尾素水平和肌肉 FNDC5 蛋白表达水平在缺血性脑卒中发生后均下降;血浆鸢尾素水平与脑梗死体积、神经功能缺损评分和炎症因子水平呈负相关;体外实验中鸢尾素对细胞损伤有保护作用。另外,Juan 等<sup>[23]</sup>人研究发现鸢尾素的保护作用机制是通过抑制 ROS-NLRP3 炎症信号通路来实现的;鸢尾素治疗减少或减轻了脑梗死体积、神经功能缺损评分、脑水肿并能够抑制炎症细胞浸润及炎症因子表达水平;鸢尾素还能够抑制梗死周围脑组织中硝基酪氨酸、超氧阴离子和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)的水平;实验还发现经过鸢尾素处理 Akt 和 ERK1/2 的磷酸化水平增高,在阻断 Akt 和 ERK1/2 后鸢尾素的神经保护作用随之下降<sup>[24]</sup>。所以,鸢尾素通过激活 Akt 和 ERK1/2 信号通路来减少因缺血引起的神经元损伤。此外,Asadi 等<sup>[25]</sup>人将不同剂量的鸢尾素注射至缺血性脑卒中模型小鼠的脑室中,并对缺血 24 h 后小鼠的神经功能转归、梗死面积、脑水肿和血脑屏障通透性进行评价,结果显示不同剂量的鸢尾素可以缩小梗死面积、改善神经功能、减轻脑水肿并能够减少缺血大脑皮层的凋亡细胞,增强 BDNF 免疫反应性。表明鸢尾素可以通过减少细胞凋亡和增强脑源性神经营养因子(BDNF)

来保护鼠脑免受缺血性损伤。

基于上述多种机制,多方面验证了鸢尾素对缺血性脑卒中可产生明确性的保护作用,改善缺血性脑卒中的临床预后。现有证据支持鸢尾素与缺血性脑卒中患者的短期预后有关,一项对急性缺血性脑卒中患者进行的 3 个月的随访发现,鸢尾素水平与 NHISS 水平呈显著负相关,血清中鸢尾素水平的降低是缺血性脑卒中患者早期功能不良的预测因子<sup>[26]</sup>。有研究者利用小鼠全脑缺血/再灌注(I/R)模型进行试验,发现鸢尾素可以减轻鼠全脑 I/R 损伤后的形态学损伤并改善神经功能<sup>[27]</sup>。结合体外实验发现,鸢尾素在体内或体外均可降低海马神经元的凋亡<sup>[27]</sup>。除此之外,鸢尾素还可下调 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达,上调 NICD、Notch1 和 Hes 1 的表达。综上所述,本研究可以认为鸢尾素通过调节 Notch 信号通路来减轻短暂性的缺血再灌注造成的脑组织损伤。若我们将鸢尾素的这种对脑缺血再灌注的保护作用应用于临床中,可能对缺血性脑卒中患者的预后产生积极的影响,成为一种新的治疗方法,提高缺血性卒中患者的生活质量。不仅如此,Tu 等<sup>[28]</sup>人提出鸢尾素的水平与脑卒中后抑郁(PSD)有关,他们追踪了首次发生缺血性脑卒中患者 6 个月内的血清鸢尾素水平及心理评分发现低水平鸢尾素是发生 PSD 风险的 1 个预警信号,此结果可能成为 PSD 的 1 个新的治疗方向。综上所述,鸢尾素不仅能够有效地干预缺血性脑卒中的危险因素,改善其预后,还能够兼顾预防脑卒中后抑郁风险,占据了缺血性脑卒中发生发展过程中的各个环节并发挥其有益作用。

### 3 鸢尾素与急性冠脉综合征的关系

急性冠脉综合征是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征<sup>[29]</sup>,它已经成为日常生活中常见的高度危险性疾病,日趋年轻化,给社会及家庭带来巨大的社会及心理负担,对此疾病的预防及治疗尤为重要。高血压病、吸烟、血脂异常、糖尿病、超重或肥胖、体力活动不足、不合理膳食、代谢综合征和大气污染等是导致冠脉综合征的危险因素<sup>[30]</sup>。动脉粥样硬化、不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内血栓形成,被认为是大多数急性冠脉综合征发病的主要病理基础。综合上述危险因素及病理基础发现鸢尾素与急性冠脉综合征存在千丝万缕的关系,认为鸢尾素是急性冠脉综合征的潜在候选标志物,其对急性冠脉综合征的预防及治疗有着潜移默化的影响。

鸢尾素与急性冠脉综合征产生的心血管事件不良结局相关,I-Chang Hsieh 等<sup>[31]</sup>人对 399 例 STEMI 发病 28 d 后的患者的血清鸢尾素水平进行为期 3 年的随访,发现血清中鸢尾素的水平在 STEMI 后心血管事件风险增加的患者中有明显的升高趋势。由此说明血清中鸢尾素的水平与 STEMI 患者的不良结局相关,其是保护因素还是危险因素还需要更多的实验加以证明。有部分研究者对上述事件的机制进行研究发现,鸢尾素可以调节心肌细胞中线粒体产热,调节缺血反应,并影响钙信号转导<sup>[32]</sup>。随着时间的推移,越来越多的证据表明,鸢尾素可能是急性冠脉综合征发生发展过程中 1 个强有力的保护因素。在一项比较经皮冠状动脉介

入治疗的心肌梗死患者与经皮冠状动脉介入治疗的稳定冠心病患者和无冠状动脉狭窄症状类似 CAD 的对照组的心肌梗死时和再灌注后的肌动蛋白水平的变化研究中发现,心肌梗死和冠心病患者中鸢尾素水平较低,表明鸢尾素的产生可能依赖于心肌血供且循环鸢尾素水平与所有患者的狭窄程度相关,狭窄程度越严重,鸢尾素水平越低<sup>[33]</sup>。Qiao 等<sup>[34]</sup>人提出鸢尾素可通过激活 ERK 信号通路来促血管生成,改善心肌梗死后小鼠心脏的功能,减少梗死面积;他们用鸢尾素对心肌梗死大鼠模型进行为期 2 周的治疗并检查其心脏功能,发现鸢尾素改善心肌梗死 4 周后的心肌梗死引起的心功能障碍和心室扩张,并且可显著减少心肌梗死后心脏的梗死面积和纤维化;鸢尾素还可显著促进梗死边缘区血管生成,减少心肌细胞凋亡,但对心肌细胞增殖无影响;同时,他们发现在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中鸢尾素可显著提高 ERK 的磷酸化水平,并且 ERK 抑制剂 U0126 可阻断鸢尾素的作用。所以,鸢尾素可改善心肌梗死后的心脏功能,可减轻心肌梗死的严重程度,对心肌梗死具有良好的保护作用;同时人们还发现鸢尾素在心脏缺血再灌注损伤中有重要的保护性作用。Hao 等<sup>[35]</sup>人在测定鸢尾素对 Langendorff 灌注心脏和培养心肌细胞 I/R 损伤的影响的实验中发现,鸢尾素通过提高 PRR 及降低 LVEDP 来对心室功能的恢复有明显改善作用,并可以显著减小心肌梗死面积;同时发现鸢尾素的处理作用增加了 SOD-1 和 p38 磷酸化水平,但降低了活化的 caspase 3、裂解的 PARP 和 annexin V 的水平,并且抑制了 mPTP 的开放及线粒体肿胀,从而保护线粒体功能。表明鸢尾素可能通过改善线粒体的功能来引发一种全新的心脏保护途径。Zhen 等<sup>[36]</sup>人通过实验提出鸢尾素通过 SOD2 依赖的线粒体机制来保护心脏免受缺血再灌注损伤。他们均从不同角度验证了鸢尾素对缺血再灌注后心肌损伤存在保护作用,同时以鸢尾素在线粒体中的作用为干预靶点,可能成为心肌梗死的一种新的治疗手段。鸢尾素对心脏的保护作用还表现在它可以促进心肌细胞(CPC)诱导的心肌梗死后的修复和功能改善。有实验将经过鸢尾素预处理的心肌祖细胞移植入心肌梗死小鼠模型中,观察 8 周后发现心肌祖细胞可通过射血分数和缩短分数来改善心室功能,同时发现心肌肥厚及心肌间质纤维化均减弱;且经过鸢尾素预处理后心肌祖细胞促进心脏再生和新生血管形成的能力增强,且减少了细胞凋亡<sup>[37]</sup>。表明鸢尾素对心肌梗死后可产生较大的保护作用,同时可能通过干细胞修复成为一种新的治疗方式。

### 4 小结与展望

综上所述,鸢尾素是骨骼肌内过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  辅激活因子靶基因 FNDC5 编码的蛋白质,经蛋白水解酶剪切修饰后产生的分泌性蛋白,作为一种运动介导的肌肉因子和脂肪因子,它具有多重作用,是众多领域的研究热点,与许多疾病有着紧密的联系,它参与疾病的发生环节的各种机制可能为疾病的治疗提供了全新的思路。缺血性脑卒中作为一种较高发病率、病死率、致残率的脑血管疾病,其病因种类繁多,一级预防实施困难,而且内科治疗具有局限

性,预后多不良。

鸢尾素不仅可以通过抑制氧化低密度脂蛋白诱导的血管炎症和内皮功能障碍,可以抑制巨噬细胞、T 淋巴细胞及一些炎症因子的表达,干预动脉粥样硬化的形成过程,而且还具有减轻胰岛素抵抗、通过调节基因表达来促进脂肪分解和细胞内脂代谢、抑制脂质合成<sup>[15,38-39]</sup>等对缺血性脑卒中中进行一级预防。此外,鸢尾素通过抑制 ROS-NLRP3 炎症信号通路来保护损伤细胞;通过激活 Akt 和 ERK1/2 信号通路来减少因缺血引起的神经元损伤等机制,表明对缺血性脑卒中中具有明确的保护作用。鸢尾素还能够减少或减轻脑梗死体积、神经功能缺损、脑水肿,并能够抑制炎症细胞浸润及炎症因子表达。所以,鸢尾素通过参与对缺血性脑卒中中的一级预防及有效改善其预后,可能成为治疗缺血性脑卒中的新药物,对缺血性脑卒中的病因的有效预防及预后的较大改善作出新的探索。

### 参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中国医师协会急诊医师分会,世界中医药学会联合会急症专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 281-287.
- [2] 孙鹤. 急性缺血性脑卒中的溶栓药物概况% Thrombolytic drugs for acute ischemic stroke[J]. 中国新药与临床杂志, 032(008): 599-602.
- [3] 魏东宁,陈玉萍. 对急性缺血性脑卒中溶栓与抗血小板治疗的思考[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3): 225-226.
- [4] Chen K, Zhou MD, Wang XM, et al. The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications[J]. Hypertension Research, 2019, 42(10): 1544-1551.
- [5] Tolga HE, Burak A, Ahmet GE, et al. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina[J]. Korean Circ J, 2017, 47(1): 44.
- [6] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, 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.
- [7] 周伟,陈俊. 运动与 PGC-1 $\alpha$  依赖性肌肉因子鸢尾素研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(7): 746-752.
- [8] 张德国,谭雪莹,史光军. Research progress in the role of irisin in tumors% 鸢尾素在肿瘤中作用的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 037(005): 524-529.
- [9] 钱冠清. 血管内皮细胞和动脉粥样硬化 [J]. 微循环学杂志, 2000, 10(4): 4-5.
- [10] 林文华,吴江. 炎症对动脉粥样硬化及缺血性脑卒中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(6): 750-752.
- [11] Abdullah I, Erkan C, Cure MC, et al. Novel myokine: irisin May be an Independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease[J]. Journal of Investigative Medicine, 2016, 64(4): 875-881.
- [12] Hisamatsu T, Miura K, 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.
- [13] Zhang YZ, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158038.
- [14] 于克文,魏婷婷,刘辉. 缺血性脑卒中的危险因素研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(7): 591-592.
- [15] Xiong XQ, Dan C, Sun HJ, et al. FND5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2015, 1852(9): 1867-1875.
- [16] Hong L, Jing S, Tong W, et al. Irisin is controlled by farnesoid X receptor and regulates cholesterol homeostasis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 548.
- [17] Fu JJ, Han Y, Wang JL, 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.
- [18] Huo CJ, Yu XJ, Sun YJ, et al. Irisin lowers blood pressure by activating the Nrf2 signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 394: 114953.
- [19] Huh JH, Ahn SV, Choi JH, et al. High serum irisin level as an Independent predictor of diabetes mellitus: a longitudinal Population-Based study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(23): e3742.
- [20] Lin X, Xiang GD, Ling Y, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 328-333.
- [21] Wang HH, Zhang XW, Chen WK, et al. Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(3): 384-389.
- [22] Tu WJ, Qiu HC, Cao JL, et al. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(4): 1158-1167.
- [23] Juan P, Xian D, Wei H, et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway[J]. Mol Immunol, 2017, 91: 185-194.
- [24] Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia[J]. Metabolism, 2017, 68: 31-42.
- [25] Yasin A, Gorjipour F, Behrouzifar S, et al. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke[J]. Neurochem Res, 2018, 43(8): 1549-1560.
- [26] Wu HS, Guo P, Zhao J, et al. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke[J]. Cytokine, 2019, 122: 154303.
- [27] Zhao J, Guo P, Li XY, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/ reperfusion injury via Notch signaling pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 120: 109452.
- [28] Tu WJ, Qiu HC, Qiang L, et al. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 133.

leukocyte dependent platelet aggregation by P2Y12 expressing leukocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(3):379-387.

- [29] Sugidachi A, Mizuno M, Ohno K, et al. The active metabolite of prasugrel, R-138727, improves cerebral blood flow and reduces cerebral infarction and neurologic deficits in a non-human Primate model of acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788:132-139.
- [30] Totani L, Dell'Elba G, Martelli N, et al. Prasugrel inhibits platelet-leukocyte interaction and reduces inflammatory markers in a model of endotoxic shock in the mouse[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(6):1130-1140.
- [31] Boulaftali Y, Owens AP, Beale A, et al. CalDAG-GEFI deficiency reduces atherosclerotic lesion development in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5):792-799.
- [32] Waltraud S, Kral J, Badrnya S, et al. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(9):478-789.
- [33] Ganbaatar B, Fukuda D, Salim HM, et al. Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275:124-132.
- [34] Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:2691-2699.
- [35] Steinhubl SR, Badimon JJ, Deepak LB, et al. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients

with atherothrombotic disease[J]. *Vascular Medicine*, 2007, 12(2):113-122.

- [36] West LE, Steiner T, Judge HM, et al. Vessel wall, not platelet, P2Y12 potentiates early atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(3):429-435.
- [37] Bernhard HR, Rosenkranz AC, Ermler S, et al. Regulation of functionally active P2Y12 ADP receptors by thrombin in human smooth muscle cells and the presence of P2Y12 in carotid artery lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12):2434-2442.
- [38] Cheng-Hung L, Ming-Jer H, Liu KS, et al. Promoting vascular healing using nanofibrous ticagrelor-eluting stents[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, Volume 13:6039-6048.
- [39] Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(4):642-653.
- [40] Li XJ, Cai L, Zhu XX, et al. Evaluation of tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of vicagrel, a novel P2Y12 antagonist, in healthy Chinese volunteers[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:643.
- [41] Höglberg C, Svensson H, Gustafsson R, et al. The reversible oral P2Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2):187-192.
- [42] Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, et al. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39:43-52.

(2020-04-17 收稿)

## (上接第 686 页)

- [29] 贾亮亮, 柯永胜. 急性冠脉综合征患者接受经皮冠状动脉介入治疗前后抗血小板策略[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(9):1074-1080.
- [30] 沈卫峰, 胡大一. 非 STW 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管杂志*, 2012, 40(5):353-367.
- [31] Hsieh IC, Ming-Yun H, Ming-Shien W, et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:12-17.
- [32] MingYun H, MingShien W, JihKai Y, et al. Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2493-2498.
- [33] Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy[J]. *Metabolism*, 2017, 73:1-8.
- [34] Qiao L, Shuang Q, Tang LX, et al. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis

[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10):1314-1321.

- [35] Zhen W, Chen K, Yu H, et al. Irisin protects heart against Ischemia-Reperfusion injury through a SOD2-Dependent mitochondria mechanism[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(6):259-269.
- [36] Wang H, Zhao YT, Zhang SY, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12):3775-3785.
- [37] Zhao YT, Jianguo W, Yano N, et al. Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1671-1681.
- [38] Gao S, Li FM, Li HM, et al. Effects and molecular mechanism of GST-Irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147480.
- [39] Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans[J]. *Int J Obes*, 2014, 38(12):1538-1544.

(2020-05-25 收稿)