

# 鸢尾素与心力衰竭

陈长源 夏静雯 贺茂荣 李岩松

**【摘要】** 鸢尾素是一种调节机体能量平衡的肌肉因子。循环血中鸢尾素水平与心力衰竭显著相关,鸢尾素对心力衰竭患者心血管事件风险具有预测作用。运动康复可以提高循环血中鸢尾素水平,而循环血中鸢尾素水平升高可以改善心功能不全。

**【关键词】** 鸢尾素;心力衰竭;心肌;能量平衡

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.06.004

鸢尾素(Irisin)最早是从人类及小鼠骨骼肌的Ⅲ型纤维连接蛋白 5 区结构域(FNDC5)裂解得到的含 112 个氨基酸的多肽<sup>[1]</sup>。运动能够增加骨骼肌中 FNDC5 基因表达,进而增加循环血中鸢尾素水平<sup>[2]</sup>。研究发现,与骨骼肌相比,人类心肌有更高的 FNDC5 基因表达,能够产生较骨骼肌更多的鸢尾素<sup>[3]</sup>。鸢尾素将白色脂肪转化为棕色脂肪,通过肌肉组织和脂肪组织的交互作用激活产热效应,增加能量消耗<sup>[4]</sup>。

## 1 鸢尾素与机体能量平衡调节

能量平衡是指参与能量消耗、食物摄取以及在脂肪组织中贮存能量的代谢事件。2012 年鸢尾素首次在肌肉组织中被发现,它在调节糖、脂代谢方面有重要作用。2017 年, Jang 等<sup>[5]</sup>通过一项包括 618 名青少年(其中正常体重者 370 名、肥胖者 248 名)参与的横断面研究,调查了韩国青少年血清鸢尾素水平与体脂量、肥胖、糖代谢、脂代谢的关系,发现血清高鸢尾素水平与体脂量、肥胖独立相关,提示鸢尾素在机体能量贮存/消耗平衡中发挥调节作用;同时发现血清高鸢尾素水平与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖呈显著正相关,提示鸢尾素在糖、脂代谢早期即可能扮演“代谢激动剂”的角色,代谢负荷增加时鸢尾素水平显著上升。既往研究显示,鸢尾素促进胰岛素合成及葡萄糖刺激的胰岛素分泌;在胰岛素敏感性改善的大鼠模型中血清鸢尾素过表达,从而降低血糖及血脂,提示鸢尾素可能在血糖调节过程中发挥关键性作用。Faenza 等<sup>[6]</sup>研究了 96 例 1 型糖尿病患儿[平均年

龄( $12.2 \pm 4.0$ )岁,平均患病时间( $4.4 \pm 3.1$ )年]的血清鸢尾素水平及其与血糖调节之间的关系,结果显示,与对照组相比,1 型糖尿病组患儿血清鸢尾素水平显著增高[( $3.43 \pm 1.47$ )mg/mL 对 ( $2.57 \pm 1.21$ )mg/mL,  $P < 0.001$ ];血清鸢尾素水平与糖化血红蛋白( $r = -0.105$ ,  $P < 0.001$ )、血糖( $r = -0.088$ ,  $P < 0.002$ )及患病时间( $r = -0.129$ ,  $P < 0.0001$ )呈显著负相关;与胰岛素每日多次注射组相比,持续皮下胰岛素输注组鸢尾素水平更高[( $3.89 \pm 1.64$ )mg/mL 对 ( $3.11 \pm 1.25$ )mg/mL,  $P < 0.001$ ],提示鸢尾素对 1 型糖尿病的疗效有预测作用,可能成为判断 1 型糖尿病患者病情严重程度以及血糖控制效果的良好监测工具。

然而,摄入食物成分的不同对人体鸢尾素水平并无显著影响。Park 等<sup>[7]</sup>利用替代健康饮食指数和地中海饮食替代评分工具,研究了 2009—2011 年 151 名参与者的饮食与血清鸢尾素水平的关系,发现血清鸢尾素水平与饮食质量及数量无关,提示鸢尾素发挥生理作用与摄入食物数量及成分无关。

## 2 鸢尾素与心力衰竭

研究表明,血清鸢尾素水平可以预测急性心力衰竭患者的死亡风险。Shen 等<sup>[8]</sup>研究了 161 例随访 1 年的急性心力衰竭患者,探讨血清鸢尾素水平与死亡率的相关性,结果显示血清高鸢尾素水平与急性心力衰竭患者全因死亡风险增加显著相关( $OR = 1.287$ , 95%CI:  $1.079 \sim 1.537$ ,  $P < 0.05$ ),推测伴随心血管疾病或主要不良心血管事件(MACE)高发的急性心力衰竭患者中可能因存在“鸢尾素抵抗”,导致血清鸢尾素水平显著升高,提示血清鸢尾素水平可能成为预测急性心力衰竭患者 1 年全因死亡率的分子标志物。目前,鸢尾素的相关研究大部分集中于慢性心

力衰竭。Kalkan 等<sup>[9]</sup>在射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者中,研究了慢性心力衰竭晚期伴有恶病质患者血清鸢尾素水平,结果显示鸢尾素水平在伴有恶病质的心力衰竭患者中显著增高[2.6(2.2~4.4)μg/mL对2.1(1.8~2.4)μg/mL,  $P=0.001$ ],提示鸢尾素水平可以评价慢性心力衰竭的严重程度。

研究提示,高水平鸢尾素在慢性心力衰竭病程中可能发挥改善心功能的作用。Sundarrajan 等<sup>[10]</sup>利用斑马鱼研究了鸢尾素在心脏生理活动中的作用,通过腹腔内注射鸢尾素(0.1 ng/g、1 ng/g)可以显著增加斑马鱼的心率和心排出量;同时观察到利用小干扰 RNA(siRNA) 技术进行鸢尾素基因沉默,显著消除了注射鸢尾素(10 ng/g)带来的每搏排出量、心率、心排出量增加的效应,显示外源性鸢尾素可以显著改善心脏功能。不同浓度鸢尾素可能对心肌的生理效应不同。Xie 等<sup>[11]</sup>利用酵母细胞中生成的重组鸢尾素(R-鸢尾素)及人胚肾细胞(HEK)293 细胞中生成的重组鸢尾素(hr-鸢尾素),研究鸢尾素在心肌中的生理作用。结果发现,与阴性对照组比较,在用 R-鸢尾素(50 nmol/L)处理 72 h 后, H9C2 细胞的增殖被显著抑制,且效应呈剂量依赖性,即使鸢尾素在低浓度(6~12 nmol/L)时也可发挥心肌细胞增殖抑制作用;在 hr-鸢尾素处理过的 H9C2 细胞中也观察到同样的生物学效应,提示鸢尾素可能在心肌细胞的生长及分化过程中发挥作用;研究中也观察到 R-鸢尾素(10 nmol/L 及 50 nmol/L)显著增加了 H9C2 细胞中  $Ca^{2+}$  水平,但是更高浓度(150 nmol/L)的 R-鸢尾素并未能观察到这种作用,提示鸢尾素可能存在剂量相关的心肌双相作用,低浓度时对心脏发挥亚性效应,高浓度时对心脏的效应消失。

既往研究显示,运动锻炼可以增加血清鸢尾素水平。然而,多个鸢尾素相关研究表明,体质指数(BMI)正常的青少年及成人进行规律有氧运动较静坐显著增加血清及脂肪组织鸢尾素水平<sup>[5,12]</sup>;但是在肥胖人群中未观察到鸢尾素在有氧运动中的变化<sup>[5,13]</sup>,推测 BMI 正常人群其肌肉组织主要参与鸢尾素分泌调节,而肥胖人群脂肪组织主要参与循环血鸢尾素水平调节,故肥胖人群有氧运动锻炼后血清鸢尾素水平并无明显改变。根据这一研究结果推测,运动锻炼不能影响肥胖慢性心力衰竭患者的血清鸢尾素水平。然而,Lecker 等<sup>[14]</sup>采用股外侧肌肉活组织检查方法研究了 24 例进行有

氧运动康复的男性心力衰竭肥胖患者(平均 BMI 为  $29.3 \pm 7.8$ )骨骼肌中的 FNDC5 基因表达水平。结果显示与低运动量组比较,高运动量组 FNDC5 基因表达水平明显增加( $5.8 \pm 3.6$  对  $3.3 \pm 1.4$ ,  $P<0.05$ ),提示较大运动量的有氧运动康复训练可能帮助心力衰竭患者产生更高水平的鸢尾素,并推测 HFrEF 肥胖患者以及胰岛素抵抗的慢性心力衰竭患者可能有更多获益。这项研究由于存在样本数偏少、FNDC5 基因表达水平增加可能无法直接反映鸢尾素水平的增加等局限,还需要进一步研究运动对于心力衰竭肥胖人群血清鸢尾素水平及心功能的影响。

近年来,鸢尾素在慢性心力衰竭病程中的作用机制得到深入研究。Silvestrini 等<sup>[15]</sup>比较了 15 例 HFrEF 男性患者与 16 例射血分数保留心力衰竭(HFpEF)男性患者的血清鸢尾素水平,结果显示 HFpEF 组鸢尾素与抗氧自由基能力存在显著相关性( $R^2=0.234$ ,  $P=0.024$ );推测 HFpEF 患者可能为了抵消“鸢尾素抵抗”的作用,鸢尾素水平代偿性升高,进而发挥抗氧自由基作用,改善内皮功能失调。但是该研究作为一项先驱性研究,存在样本例数较少及鸢尾素与抗氧自由基能力的因果关系证据不足等缺陷,需要进一步在大样本研究中证实上述结果。目前,鸢尾素发挥生理作用的具体机制及相关受体尚未阐明。2018 年 Zhang 等<sup>[16]</sup>在 FNDC5 基因敲除的鸢尾素低表达小鼠(KO)及鸢尾素基因过表达小鼠(TG)研究中发现,与对照组野生型(WT)心肌肥厚小鼠相比, KO 组心肌肥厚、间质纤维化及心肌损伤指标水平显著高于 WT 组,而 TG 组心肌肥厚、间质纤维化及心肌损伤指标水平显著低于 WT 组;通过进一步在心肌培养液中添加鸢尾素干预,显示其增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调 51 样激酶 1(ULK1)第 555 位色氨酸残基磷酸化,提示鸢尾素经激活 AMPK-ULK1 信号转导途径,在压力超负荷诱导的心肌肥厚病程中产生保护性细胞自噬作用,发挥抵抗过度压力负荷诱导的心肌肥厚病理作用,从而延缓慢性心力衰竭的进展。

### 3 鸢尾素的未来研究展望及存在的问题

慢性心力衰竭是急性心肌梗死的严重并发症之一,很多急性心肌梗死后患者因存在慢性心力衰竭急性加重,出现生活质量下降及预期寿命减少。研究显示,鸢尾素能够在梗死心肌中促进心肌祖细

胞诱导的心肌恢复及功能改善,提示鸢尾素可能对心肌梗死后慢性心力衰竭患者有治疗作用<sup>[17]</sup>。

关于鸢尾素在心力衰竭的研究还存在如下问题:(1)鸢尾素的血浆浓度检测取决于商用试剂的准确度,不同的商用酶联免疫吸附测定试剂盒及鸢尾素抗体检测的鸢尾素基线水平均不同<sup>[18]</sup>。(2)鸢尾素的高亲和力特异性细胞受体还未找到,假如鸢尾素受体信号转导通路是已知的,就可以验证解释很多研究提出的“鸢尾素抵抗”概念<sup>[19]</sup>。

综上所述,血清鸢尾素水平可用于心力衰竭的风险评估;血清鸢尾素水平增高可能对慢性心力衰竭患者的心功能恢复产生保护作用,但是其在心力衰竭病程中的治疗作用尚需要更多的证据支持,具体作用机制还需要进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Boström 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.
- [2] Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercises pgc-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans[J]. *FEBS J*, 2014, 281(3):739-749.
- [3] Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle[J]. *Peptides*, 2014, 52: 68-73.
- [4] Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2):302-309.
- [5] Jang HB, Kim HJ, Kang JH, et al. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents [J]. *Metabolism*, 2017, 73:100-108.
- [6] Faienza MF, 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.
- [7] Park KH, Zaichenko L, Peter P, et al. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans[J]. *Metabolism*, 2014, 63(2):233-241.
- [8] 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.

- [9] Kalkan AK, Cakmak HA, Erturk MA, et al. Adropin and irisin in patients with cardiac cachexia[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(1):39-47.
- [10] Sundarajan L, Yeung C, Hahn LA, et al. Irisin regulates cardiac physiology in zebrafish[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181461.
- [11] Xie C, Zhang Y, Tran TD, et al. Irisin controls growth, intracellular  $Ca^{2+}$  signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136816.
- [12] Anastasilakis AD, Polyzos S, Saridakis ZG, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9):3247-3255.
- [13] Zugel M, Qiu S, Laszlo R, et al. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion [J]. *Endocrine*, 2016, 54(1):101-110.
- [14] Lecker SH, Zavin A, Cao PR, 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.
- [15] 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.
- [16] Zhang Y, Li R, Meng Y, 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.
- [17] Zhao YT, Wang J, 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.
- [18] Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?[J]. *J Physiol*, 2013, 591(21):5393-5400.
- [19] Boström PA, Fern Fern-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2):178-180.

(收稿:2019-05-09 修回:2019-07-31)

(本文编辑:丁媛媛)