

Irisin/FNDC5 对脑功能的影响研究进展

詹云亮 杨梦娇 高梅

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院),江苏 南京 210029

通信作者:高梅

【摘要】 鸢尾素(Irisin)作为一种在肥胖领域研究中的重要因子,也可影响动物的神经功能,目前已有多项研究报告其在基因及转录因子层面对脑代谢及各类神经细胞的影响。鸢尾素作为运动因子对内分泌系统的益处不言而喻,本文主要收集了关于鸢尾素对神经功能影响的相关文献及最新进展,提示鸢尾素对于目前临床上常见的脑功能损伤存在潜在治疗价值。

【关键词】 鸢尾素;脑功能;运动因子;神经退行性疾病;认知损伤

【中图分类号】 R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)07-0906-05

Research progress of Irisin/FNDC5 on brain function

ZHAN Yunliang, YANG Mengjiao, GAO Mei

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: GAO Mei

【Abstract】 As an important factor in the research of obesity, Irisin can also affect the nerve function of animals. At present, many literatures have reported their influence on brain metabolism and various nerve cells at the level of genetic and transcription factors. Irisin is self-evident as a motor factor on the endocrine system, and this article mainly collects related literature and the latest progress on the impact of Irisin on neural function. It is prompted that Irisin has potential treatment value for the current common clinical brain function damage.

【Key words】 Irisin; Brain function; Motor factor; Neurodegenerative disease; Cognitive injury

与脑功能相关的疾病是世界上任何一个国家都无法回避的严重医疗问题,包括神经退行性疾病、精神疾病、脑卒中、脑外伤等。在这类疾病的发生、发展中,不同层面的因素都发挥了作用,从蛋白分子到系统之间的相互作用。到目前为止,对于这类疾病的治疗效果也常常不能满意,因此,各领域的专家们积极探索具有脑功能保护作用的激素。2013年,WRANN团队首次在文章中阐述鸢尾素(Irisin)可以通过提高脑内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平改善认知功能,开启了对Irisin在脑保护领域深入研究的序幕^[1]。2019年,LOURENCO等^[2]将Irisin应用于阿尔茨海默病的研究,证明其可修复阿尔茨海默小鼠的突触可塑性

及缓解记忆损伤,这些发现进一步使Irisin成为神经功能研究领域的热门因子。

Irisin是一种由含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)裂解而来,存在于血液循环中的多肽。LOURENCO等^[2]在实验中利用免疫印迹和质谱分析方法鉴别FNDC5中包含的各种多肽,发现FNDC5/Irisin以多种形式存在于大脑中,且具有不同的表观分子量,表明它们可能是经历翻译后修饰或存在不同形式的聚合体。Irisin主要由运动中的肌肉纤维产生,并受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)基因调控^[3]。在动物实验中

DOI:10.12083/SYSJ.220401

本文引用信息:詹云亮,杨梦娇,高梅. Irisin/FNDC5对脑功能的影响研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7):906-910. DOI: 10.12083/SYSJ.220401

Reference information: ZHAN Yunliang, YANG Mengjiao, GAO Mei. Research progress of Irisin/FNDC5 on brain function [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25 (7) : 906-910. DOI: 10.12083/SYSJ.220401

研究者发现,Irisin 可通过促进白色脂肪组织转变为棕色脂肪组织改善小鼠的能量代谢。因此,学者们早期主要关注的是它在内分泌领域的影响^[4]。而 Irisin 作为一种调节机体生化代谢的物质,也可对神经组织产生影响。在脑代谢方面,已有多项研究表明,FNDC5 可通过血-脑屏障间接提高脑内 BDNF 水平以增强大脑功能。若直接向实验动物脑内注射 Irisin 也可增加 ATP 的产生促进脑代谢,给因病无法运动的老年人脑保护提供了一条可能的新途径^[5]。在神经内分泌方面,有学者发现,Irisin 可通过下丘脑-腺垂体-性腺轴影响生殖系统的功能^[6],认为 Irisin 是启动青春期的重要因素。最后,在神经发育方面,若在神经元前体细胞中敲除 FNDC5 则可以抑制小鼠胚胎干细胞向神经元的分化和星形胶质细胞的成熟^[7],HASSANZADEH 等^[8]发现,浦肯野细胞中 FNDC5 表达的变化也可能与小脑的神经发生有关。这些结果均表明,Irisin 从多方面影响生物体的神经功能。

1 Irisin 与神经退行性疾病

神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘的丧失所致,随着时间的推移而恶化,最终导致功能障碍。由于缺乏明确的治疗方法扭转神经元的逐渐退化,这些疾病被认为是不治之症。近期的生物医学研究发现,这些疾病在亚细胞水平上有许多相似之处,包括异常蛋白质组合(如蛋白质构象病)和程序性细胞死亡。因此,有学者猜想,针对某一种神经退行性疾病的治疗进展也可能改善其他脑疾病^[9-10]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,随时间推移病情逐渐恶化,在所有痴呆症中 60%~70%是由 AD 造成的。AD 最常见的早期症状是难以记住最近的事件,进而出现包括语言问题、迷失方向(包括容易迷路)、情绪波动、失去动力、自我忽视和行为异常^[11]。随着病情进展,他们往往不得不退出家庭和社会,逐渐丧失身体功能至最终死亡。关于 AD 的形成机制,目前的共识归咎于脑内异常 tau 蛋白和老年斑块。而 Irisin 作为阿尔茨海默病的潜在治疗因子,目前有两个机制备受关注。第一,通过 Irisin 前体 FNDC5 调节 BDNF 的表达来改善学习记忆功能。WRANN 的团队发现,使用 siRNA 在皮层神经元中干扰 FNDC5 的表达会导致 BDNF 表达的减少,且 BELVIRANLI 等^[12]通过大鼠的莫里斯水迷宫试验证实运动在海马区产生的 BDNF 可以保护老年大鼠空间学习和记忆功能。综合这两个实验的结

果,提示阿尔茨海默病的记忆学习能力下降有可能是 BDNF 缺乏导致的。现有研究表明,BDNF 一方面抑制 AD 中 A β 蛋白介导的神经元毒性反应,另一方面改善 A β 蛋白造成的大脑学习功能下降^[13-14],由此可以看出 FNDC5/BDNF 这个信号通路的治疗潜力。第二,Irisin 促进神经干细胞分化成神经元,并促进星形胶质细胞的成熟。这种促神经元发育的机制或许可以为神经退行性疾病提供研究的新方向^[7]。除了这两种潜在的治疗机制,LOURENCO 等^[2]还观察到 Irisin 可增强 AD 小鼠的神经元长时程后增强效应(long-term potentiation, LTP)及保护突触可塑性。同时,在离体人脑切片实验中发现,重组 Irisin 可以刺激人皮质切片中的 cAMP/PKA/CREB 通路——在记忆形成中发挥重要作用的信号途径,提示 Irisin 在 AD 实验模型中提供记忆保护的可能机制^[2]。对于阿尔茨海默病的发病机制,还有一个著名的 tau 蛋白假说。磷酸化的 tau 蛋白相互缠绕形成神经纤维缠结,失去促进微管装配形成的生物学功能并失去维持微管稳定的作用。为了研究 Irisin 对阿尔茨海默病患者 tau 蛋白的影响,ABD-ELRAHMAN 等^[15]随机插入人类微管相关蛋白质 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT)基因到“tau 敲除”小鼠中去,以此作为受 tau 蛋白影响的动物模型。实验的结论非常有趣,腹腔注射鸢尾素治疗降低了雌性小鼠海马磷酸化 tau 水平,但对雄性无效,故性别不同导致的药物效果差异也应在未来的阿尔茨海默病治疗中引起重视。

2 Irisin 与抑郁症

主要抑郁症(major depressive disorder, MDD)简称抑郁症,是一种精神障碍疾病,其特征是有至少 2 周的情绪低落、自卑,在正常人感觉愉快的活动中失去兴趣或快乐,偶尔也会有妄想或幻觉,可对一个人的工作生活产生负面影响。2017 年约 1.63 亿人(占世界人口的 2%)患抑郁症,受影响人的比例从日本的 7%到法国的 21%不等。2019 年,北京大学第六医院黄悦勤教授在《柳叶刀·精神病学》发表研究文章称,在中国抑郁症 12 个月的患病率为 3.6%,而终身患病率则达到 6.9%,以此估算,中国约有 9 500 万的抑郁症患者^[16]。抑郁症给国家社会带来不稳定因素及经济负担,研究 Irisin 与抑郁症的关系也是一个尝试解决这个问题的方法。在动物行为学实验中,SITENESKI 等^[17]发现,中枢神经系统中随 Irisin 剂量的增加会逐渐减少小鼠在尾巴悬挂试验及强迫游泳

试验中的静止时间,说明中枢 Irisin 的含量增加与小鼠抑郁的程度减少是同步的。在基因层面,脑室内 Irisin 注射治疗 1 h 后,海马区和前额叶皮质中 PGC1 α 基因表达降低,6 h 后表达提高,提示 Irisin 可能在管理情绪的脑区中发挥与时间相关的促基因转录作用。从能量代谢的层面上看,与未应激的大鼠相比,慢性压力组大鼠前额叶皮层的 2-脱氧葡萄糖摄取显著降低,而这个过程可被 Irisin 所逆转。Irisin 治疗显著增加了慢性压力组大鼠前额叶皮质的 ATP 水平。HUANG 等^[18]认为,Irisin 可能通过增加慢性压力组大鼠大脑前额叶皮质层的葡萄糖摄取和代谢调节能量代谢和抑郁样行为。脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后引起的一种最常见的情绪障碍,严重影响脑卒中患者的心理健康,降低患者的生活质量,精神错乱可能会对长期预后产生持久的影响,延缓患者的功能恢复,增加复发率和病死率^[19]。TU 等^[20]在 2015-01—2016-12 关于脑卒中后抑郁患者的临床队列研究中发现,Irisin 水平与卒中量表 NIHSS 分数呈负相关(Spearman 相关系数 $r = -0.343$, $P < 0.001$),且与其他生物标志物相比,如高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、年龄和血清素,Irisin 在预测脑卒中后抑郁方面表现出更强的鉴别能力。最近的一项研究表明,JAK/STAT 和 STAT3 通路在诱导海马 NMDA 受体依赖的长期抑郁中有关键作用^[21],而 Irisin 可以降低海马中 STAT3 的激活^[22]。因此,Irisin 具有一定的缓解抑郁作用,可能与改善脑部代谢及提高情绪管理的脑区活性有关。

3 Irisin 与 2 型糖尿病导致的认知损伤

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以糖代谢紊乱为主的代谢性疾病,截至 2019 年中国约有 1.16 亿人患糖尿病。糖尿病既可以造成各种心血管事件,也与轻微认知损伤有密切联系。Irisin 的出现为代谢性疾病的研究开辟了新领域。研究发现 Irisin 可提升脑组织中 BDNF 的含量,间接预防 2 型糖尿病导致的痴呆^[18]。糖尿病患者的 Irisin 水平比正常人要低,这或许也从反面说明 Irisin 对正常代谢及脑功能的保护作用^[23]。除提高 BDNF 这个途径外,NAKANO 等^[24]认为还有两个途径可改善糖尿病导致的认知障碍,第一个途径是调控星形胶质细胞活动,第二个途径则是调节触发神经炎症级联反应的信号通路。星形胶质细胞的激活与认知功能障碍密切相关已经是领域内的共识,最近的一份报告表明,修复受损的星形胶质细胞可以改善由链脲佐素(streptozocin, STZ)

诱导的 DM 小鼠的认知障碍,所以 WANG 等^[22]在实验中用星形胶质细胞激活标志物——胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)反映星形胶质细胞是否在这些 DM 小鼠中受到调控,免疫印迹法检测发现,STZ 处理诱导 GFAP 蛋白表达显著增加,而 Irisin 可抑制 GFAP 蛋白水平的上调。先前的研究表明,海马体中突触前囊泡蛋白突触蛋白(synaptotagmin, SYP)的丢失与人类患者的认知能力下降相关^[22]。STZ 导致 DM 小鼠中 SYP 的表达降低,而 Irisin 共处理可有效逆转这个过程。这两个结果提示 Irisin 可抑制 DM 小鼠星形胶质细胞的激活,防止突触蛋白的丢失,以此缓解 DM 对大脑的损伤。在信号通路方面,先前的研究已经很好地证实 STAT3 在神经炎症中的作用^[25]。STAT3 是参与许多细胞因子级联反应的关键因素之一,包括 IL-6、IL-10 和 TNF- α 。WANG 等^[24]用蛋白免疫印迹法检测到 Irisin 降低 DM 小鼠脑海马组织中 p38、STAT3 和 NF- κ B 蛋白的激活,说明 Irisin 可以调控神经炎症级联反应的信号通路。综上所述,Irisin 作为一种调控代谢的因子,具有治疗 2 型糖尿病所致认知损伤的潜力。

4 Irisin 与脑卒中

脑卒中是一种临床常见的急症,会导致大脑的某些部分停止正常工作。卒中的迹象和症状可能包括身体一侧无法移动或感觉、理解或说话的问题、头晕或一侧视力丧失。卒中的症状可能是永久性的,除偏瘫及大小便失禁外,由脑缺血造成的功能损伤更是引起临床医生的高度关注。生理上 Notch 信号通路决定发育中的大脑神经祖细胞的命运,并调节细胞的增殖。而在脑缺血的研究中,它的激活与神经干细胞的增殖、调节小胶质细胞的激活、中枢神经系统的炎症反应以及神经元凋亡均有关。YANG 等^[26]研究发现,啮齿动物脑缺血损伤后 Notch 信号通路上调,在此基础上,有研究发现 Irisin 可通过激活经典的 Notch 信号通路,缓解缺血后炎症和减少神经元凋亡^[27]。此外,有研究发现,Klotho 基因信号通路的变异与特定脑区皮质体积的增大有关。右脑背外侧前额叶皮质(right dorsal lateral prefrontal cortex, rDLPFC)是一个与执行能力相关的脑区,且易受结构和功能衰退影响,这一结构与病理性衰老和精神疾病相关。而 Klotho 基因杂合变异的人比正常人拥有更大的 rDLPFC 体积,故这类人有更好的短期记忆、更佳的执行能力和较高的信息处理率^[28]。JIN 等^[29]深入研究 Irisin 对 Klotho 基因信号通路的影响,结果

表明, Irisin 可通过上调 *Klotho* 基因的表达来减轻氧化应激, 从而改善脑缺血损伤后的认知功能障碍。该结果也再次强调了 *Klotho* 基因信号通路的激活与脑保护相关。除 Notch 信号通路和 *Klotho* 基因信号通路外, LI 等^[30]的免疫印迹分析显示, Irisin 可增强大鼠中动脉闭塞小鼠脑组织中 ERK1/2 和 Akt 的磷酸化水平, 表明 ERK1/2 和 Akt 信号通路也是 Irisin 起作用的可能途径, 于是使用拮抗剂 U0126 和 MK-2206 抑制 ERK1/2 和 Akt 信号通路, 并通过小鼠平衡木试验发现被 Irisin 改善的神经功能再次恶化; 此外, Irisin 对脑中 TNF- α 和 IL-6 mRNA 上调的抑制作用也被拮抗剂显著抑制^[31-36], 提示 Irisin 在缺血性脑疾病中的保护作用不仅仅是调节有关细胞增殖的信号通路, 也有对脑内神经炎症因子的抑制作用^[37-44]。

5 总结与展望

Irisin 在多种临床常见的脑功能相关疾病中具有重要作用, 但目前 Irisin 改善神经功能的机制其实并没有完全研究透彻, 大部分研究只停留于 Irisin 促进 BDNF 的表达而改善大脑功能, 只有少部分的实验表明有特定的信号通路参与其中。此外, 到目前为止, 研究 Irisin 与自闭症、精神分裂症、癫痫及脓毒症脑病等疾病关系的文献数在国际各大数据库中几乎为零。虽然 Irisin 与脑中 BDNF 同步增加或减少, 但目前关于 Irisin 通过血-脑屏障的机制尚不清楚。参考其他运动因子(如乳酸)的机制, 通过单羧酸转运体 2 (monocarboxylate transporter 2, MCT2) 进入海马神经元, 并诱导信号级联(SIRT1-PGC-1 α -FNDC5-BDNF), 使老鼠海马区中 BDNF 水平增加。研究肌肉-脑轴的学者们设想可能存在针对 Irisin/FNDC5 的特殊转运体帮助其通过血-脑屏障。最后, Irisin 的细胞受体仍未确定, 这也是限制对下游信号机制研究的关键点, 有待进一步研究。

6 参考文献

- [1] WRANN C D, WHITE J P, SALOGIANNIS J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway [J]. *Cell Metab*, 2013, 18 (5) : 649-659. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
- [2] LOURENCO M V, FROZZA R L, DE FREITAS G B, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (1) : 165-175. DOI: 10.1038/s41591-018-0275-4.
- [3] HENRIETTE P, BENGT S. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2003, 546 (Pt 3) : 851-858. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.034850.
- [4] BARBATELLI G, MURANO I, MADSEN L, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: E1244-E1253. DOI: 10.1152/ajpendo.00600.2009.
- [5] DEHGHAN F, ZAMANI S, BARREIRO C, et al. Irisin injection mimics exercise effects on the brain proteome [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(10): 7422-7441. DOI: 10.1111/ejn.15493.
- [6] JIANG Q, ZHANG Q, LIAN A, et al. Irisin stimulates gonadotropins gene expression in tilapia (*Oreochromis niloticus*) pituitary cells [J]. *Anim Reprod Sci*, 2017, 185: 140-147. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2017.06.018.
- [7] FOROUZANFAR M, RABIEE F, GHAEDI K, et al. Fndc5 overexpression facilitated neural differentiation of mouse embryonic stem cells [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39 (5) : 629-637. DOI: 10.1002/cbin.10427.
- [8] HASSANZADEH S, JAMEIE S B, MEHDIZADEH M, et al. FNDC5 expression in Purkinje neurons of adult male rats with acute spinal cord injury following treatment with methylprednisolone [J]. *Neuropeptides*, 2018, 70: 16-25. DOI: 10.1016/j.npep.2018.05.002.
- [9] RUBINSZTEIN D C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration [J]. *Nature*, 2006, 443 (7113) : 780-786. DOI: 10.1038/nature05291.
- [10] BREDESEN D E, RAO R V, MEHLEN P. Cell death in the nervous system [J]. *Nature*, 2006, 443 (7113) : 796-802. DOI: 10.1038/nature05293.
- [11] World Health Organization. Dementia Fact sheet [J/OL]. (2020-09) [2022-03-15] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [12] BELVIRANLI M, OKUDAN N. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway [J]. *Neuromol Med*, 2018, 20(3): 386-400. DOI: 10.1007/s12017-018-8500-3.
- [13] ARANCIBIA S, SILHOL M, MOULIÈRE F, et al. Protective effect of BDNF against β -amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31: 316-326. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.05.012.
- [14] ZHANG L, FANG Y, LIAN Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by a β 1-42 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4) : e0122415. DOI: 10.1371/journal.pone.0122415.
- [15] ABD-ELRAHMAN K S, ALBAKER A, DE SOUZA J M, et al. A β oligomers induce pathophysiological mGluR5 signaling in Alzheimer's disease model mice in a sex-selective manner [J]. *Sci Signal*, 2020, 13 (662) : eabd2494. DOI: 10.1126/scisignal.abd2494.
- [16] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3) : 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [17] SITENESKI A, CUNHA M P, LIEBERKNECHT V, et al. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84 (PtA) : 294-303. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004.
- [18] HUANG L, YAN S, LUO L, et al. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. molecular medicine reports [J] *Mol Med Rep*, 2019, 19: 1074-1082. DOI: 10.3892/mmr.2018.9743.
- [19] 李楠, 张续, 顾志强, 等. 卒中后抑郁的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (2) : 172-177. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.02.016.
- [20] TU W J, QIU H C, LIU Q, et al. Decreased level of irisin, a skele-

- tal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):133. DOI:10.1186/s12974-018-1177-6.
- [21] NICOLAS C S, PEINEAU S, AMICI M, et al. The Jak/STAT pathway is involved in synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2012, 73(2):374–390. DOI:10.1016/j.neuron.2011.11.024.
- [22] WANG K, SONG F, XU K, et al. Irisin Attenuates Neuroinflammation and Prevents the Memory and Cognitive Deterioration in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice [J]. *Mediators Inflammation*, 2019, 2019:1567179. DOI: 10.1155/2019/1567179.
- [23] CHOI Y K, KIM M K, BAE K H, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes [J]. *Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 96–101. DOI:10.1016/j.diabres.2013.01.007.
- [24] NAKANO M, NAGAISHI K, KONARI N, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24805. DOI: 10.1038/srep24805.
- [25] O'CALLAGHAN J P, KELLY K A, VANGILDER R L, et al. Early activation of STAT3 regulates reactive astrogliosis induced by diverse forms of neurotoxicity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102003. DOI:10.1371/journal.pone.0102003.
- [26] YANG Q, YAN W, LI X, et al. Activation of canonical notch signaling pathway is involved in the ischemic tolerance induced by sevoflurane preconditioning in mice [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(5):996–1005. DOI:10.1097/ALN.0b013e31826cb469.
- [27] JIN Z, GUO P, LI X, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/ reperfusion injury via Notch signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109452. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109452.
- [28] YOKOYAMA J S, STURM V E, BONHAM L W, et al. Variation in longevity gene KLOTHO is associated with greater cortical volumes [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(3): 215–230. DOI:10.1002/acn3.161.
- [29] JIN Z, ZHANG Z, KE J, et al. Exercise-Linked Irisin Prevents Mortality and Enhances Cognition in a Mice Model of Cerebral Ischemia by Regulating Klotho Expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1697070. DOI:10.1155/2021/1697070.
- [30] LI D J, LI Y H, YUAN H B, 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. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.003.
- [31] GU W J, BAO C R, XIE H Y, et al. Effect of electroacupuncture intervention on activities of PGC-1 α /Irisin (FNDC5)/BDNF signaling in cerebral cortex, hippocampus and muscles in focal cerebral ischemic/reperfusion injury rats [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2022, 47(5):428–434. DOI:10.13702/j.1000-0607.20210495.
- [32] WANG Y, TIAN M, TAN J, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin α V β 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):82. DOI:10.1186/s12974-022-02438-6.
- [33] GUO P, LIU L, YANG X, et al. Irisin improves BBB dysfunction in SAP rats by inhibiting MMP-9 via the ERK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2022, 93:110300. DOI:10.1016/j.cellsig.2022.110300.
- [34] JIN Z, ZHANG Z, KE J, et al. Exercise-Linked Irisin Prevents Mortality and Enhances Cognition in a Mice Model of Cerebral Ischemia by Regulating Klotho Expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1697070. DOI:10.1155/2021/1697070.
- [35] HUBERMAN M A, D'ADESKY N D, NIAZI Q B, et al. Irisin-Associated Neuroprotective and Rehabilitative Strategies for Stroke [J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(2): 62–73. DOI:10.1007/s12017-021-08666-y.
- [36] JODEIRI FARSHBAF M, ALVIÑA K. Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:649929. DOI:10.3389/fnagi.2021.649929.
- [37] KAZIMIERCZAK-KABZIŃSKA A, MAREK B, BORGIEL-MAREK H, et al. Assessing the blood concentration of new adipocytokines in patients with ischaemic stroke [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(6):504–511. DOI:10.5603/EP.a2020.0082.
- [38] YU Q, LI G, DING Q, et al. Irisin Protects Brain against Ischemia/Reperfusion Injury through Suppressing TLR4/MyD88 Pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4): 346–354. DOI:10.1159/000505961.
- [39] XU X P, HUANG L Y, ZHAO F Y, et al. Effect of irisin on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(1): 58–64. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.012.
- [40] GUO P, JIN Z, WU H, et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(10): e01425. DOI:10.1002/brb3.1425.
- [41] ASADI Y, 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. DOI:10.1007/s11064-018-2569-9.
- [42] WU H, GUO P, JIN Z, et al. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke [J]. *Cytokine*, 2019 122: 154303. DOI:10.1016/j.cyto.2018.02.017.
- [43] PENG J, DENG X, HUANG W, 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. DOI:10.1016/j.molimm.2017.09.014.
- [44] TU W J, QIU H C, CAO J L, et al. Decreased Concentration of Irisin Is Associated with Poor Functional Outcome in Ischemic Stroke [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 1158–1167. DOI:10.1007/s13311-018-0651-2.