

• 综 述 •

鸢尾素与抑郁症关系研究进展*

金 曼, 张石盼, 吕佩源[△]

(河北医科大学/河北省人民医院神经内科/河北省脑网络与认知功能重点实验室, 河北 石家庄 050051)

[摘 要] 抑郁症是一种常见的心境障碍, 可由各种原因引起, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征。传统的治疗方式为药物治疗、心理治疗或二者联合治疗, 但往往因其起效慢、不良反应多等原因导致使用受限。体育锻炼可通过增加体内鸢尾素水平来治疗和预防抑郁症, 且易于被实施及推广应用。该文总结了鸢尾素及其抗抑郁作用的临床和动物试验, 并归纳了鸢尾素与抑郁相关性的生物学机制, 为更好地预防及改善抑郁症提供了新的治疗策略及研究方向。

[关键词] 鸢尾素; 抑郁症; 脑源性神经营养因子; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.043

中图法分类号: R749.4+1

文章编号: 1009-5519(2025)05-1258-06

文献标识码: A

Research progress on the relationship between irisin and depression*

JIN Man, ZHANG Shipan, LV Peiyuan[△]

(Department of Neurology, Hebei Medical University/Hebei General Hospital/Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[Abstract] Depression is a common mental health disorder that can be caused by various reasons, with significant and persistent mood depression as the major clinical feature. The traditional treatment methods are drug therapy, psychotherapy or the combination of both, but their use is often limited due to non-responsive and adverse side-effects. Physical exercise can treat and prevent depression by increasing the level of irisin in the body, and it is easy to be implemented and popularized. In this review, we summarize the clinical and animal experiments of irisin and its antidepressant effects, and summarize the biological mechanisms underlying the association between irisin and depression. It provides new treatment strategies and research directions for better prevention and improvement of depression.

[Key words] Irisin; Depression; Brain-derived neurotrophic factor; Review

抑郁症是最常见的精神疾病之一, 以显著而且持久的情绪低落、兴趣减退为主要表现, 是一种高发病率、高致残率和高治疗费用的疾病, 影响患者的社会功能、生活质量、病死率等^[1]。抑郁症的病因复杂, 目前的治疗方法主要包括药物治疗、心理治疗或二者联用的传统治疗方式, 但均有相应的弊端。心理治疗往往仅对轻至中等程度的抑郁有效, 1/3 的患者可能无效。药物治疗具有反应迟缓、反应低等特点, 并可导致多种不良反应, 如头痛、恶心等^[2]。更重要的是, 约 1/3 的抑郁症患者对现有的抗抑郁药物无应答。因此, 目前抑郁症的研究目标为开发一种更快、更有效、不良反应更小的治疗方法。据文献报道, 儿茶酚胺能、单胺能、谷氨酸能等与抑郁有关的单胺类物质可通过调节运动等生活方式, 对生殖、神经、精神障碍均

有益, 如运动时肌肉释放的鸢尾素被大脑感知, 并在肌肉和大脑之间建立直接联系^[3]。鸢尾素是骨骼肌 (SKM) 分泌的一种运动诱导肌动因子^[4], 2012 年由 BOSTRÖM 等^[5]发现, 鸢尾素主要分布在 SKM 的神经鞘中^[6]。自发现以来鸢尾素一直被广泛研究, 其在心理健康方面的作用也越来越多地受到关注。近年来, 大量研究表明, 体育锻炼可通过增加鸢尾素的水平在抗抑郁方面具有积极作用。现将鸢尾素在抗抑郁方面的研究进展综述如下, 以期对抑郁症的防治提供新方法和策略。

1 鸢尾素概述

鸢尾素通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α) 激活而表达, 是一种约 12×10^3 的激素样多肽, 由其跨膜前体蛋白——含 III 型纤连蛋

* 基金项目: 河北省政府资助临床医学优秀人才项目 (ZF2025017)。

[△] 通信作者, E-mail: peiyuanlu@163.com。

白域蛋白 5(FNDC5)水解而产生^[6]。SKM 是一个分泌器官,可释放发挥旁分泌和内分泌功能的可溶性因子^[7],其中最重要的是脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1、鸢尾素等^[8-9]。

免疫组织化学研究表明,除 SKM 外,鸢尾素还可在大脑、心脏、肝脏、胰腺、脾脏、肾脏、胃、睾丸、皮肤等其他组织中表达^[6]。有研究表明,在运动和运动诱导的腺苷三磷酸耗尽后肌肉衍生的鸢尾素生理分泌会增加^[10-13]。但由于评估鸢尾素水平所使用的体育活动的类型或时间框架的差异导致结果存在高度的差异性^[12]。如抗阻训练和高强度运动比耐力运动更容易观察到鸢尾素水平的变化^[15-16]。其他因素,如冷暴露^[17]、肌生长抑制素^[18]、瘦素^[19]、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β ^[20]、葡萄糖、脂质含量^[21-22]也可能调节鸢尾素的分泌。

2 鸢尾素结构、功能、与神经可塑性的关系

2.1 鸢尾素结构 人 FNDC5 是一种由 212 个氨基酸组成的 I 型膜蛋白,N-端是最终成熟和切割所需的信号序列,C-端是细胞质结构域,中间有一个纤维连接蛋白 III(FN III)结构域、一个未知结构域和一个疏水跨膜结构域。FNDC5 在体育锻炼或寒冷等刺激下被切割形成包括 C-末端区域、中心 FN III 结构域和 N-末端区域的片段,该部分含有 112 个氨基酸,即为鸢尾素。鸢尾素通过 FN III 结构域进行二聚化,在单位之间形成 β -折叠结构^[8,23]。鸢尾素在 2 个不同的残基上通过 N-糖基化进行翻译后修饰,糖基化过程是激发蛋白质生物学功能的基础^[23-24]。

2.2 鸢尾素的功能 鸢尾素的功能具有多效性,最早被发现的功能是脂肪组织的“褐变”,可驱动白色脂肪组织转化为棕色脂肪^[25]。此外,鸢尾素能增加米色脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白-4 的表达,从而提高其胰岛素介导的葡萄糖摄取能力。因此,鸢尾素会明显增加人体总能量消耗,并对肥胖相关的胰岛素抵抗产生抵抗力^[2]。鸢尾素具有抗炎作用,其抗炎作用是通过许多机制实现的,包括抑制巨噬细胞和脂肪细胞分泌炎症因子^[26],减少 T 淋巴细胞和巨噬细胞对动脉粥样硬化病变的募集,以及保护内皮细胞的完整性^[27]。此外,鸢尾素被认为具有抗氧化、抗凋亡等作用^[28]。

2.3 与神经可塑性有关 FNDC5/鸢尾素在神经系统中的表达主要集中在海马、嗅球、小脑、脑桥、中脑等脑区^[29]。FNDC5/鸢尾素过表达与神经可塑性有关,因其可调节神经元增殖、分化和神经营养因子的合成^[30-31]。2013 年 MOON 等^[32]将不同浓度鸢尾素作用于小鼠 H19-7 海马神经细胞系发现,鸢尾素在此细胞系中以剂量依赖的方式调控细胞增殖,鸢尾素药理学浓度为 50~100 nM 时小鼠 H19-7 海马神经细胞

增殖增加。FOROUZANFAR 等^[31]则发现,鸢尾素前体——FNDC5 表达增加后,小鼠神经元前体标志物和成熟神经元标志物增强,表明 FNDC5 促进小鼠胚胎干细胞神经分化。WRANN 等^[30]研究证实,耐力运动后小鼠海马鸢尾素水平增加,初级皮层神经元 FNDC5 的过表达增加了 BDNF 的表达,并且 FNDC5 通过腺病毒载体向外周输送到肝脏,导致血液鸢尾素水平升高,诱导海马 BDNF 和其他神经保护因子的表达。

3 鸢尾素与抑郁相关性的临床研究

越来越多的证据表明,体育锻炼通过增加鸢尾素水平起到抗抑郁作用,其效果与提高成年神经发生和海马区 BDNF 水平有关^[33-34]。BDNF 可在神经元存活、分化、迁移,以及树突树枝形成、调节突触发生及可塑性方面发挥作用,对调节海马功能和学习、情绪至关重要^[35]。鸢尾素可通过血脑屏障对中枢神经系统产生影响,并可促进 BDNF 的合成^[36-37]。2017 年 PAPP 等^[38]通过对 COPD 患者的观察发现,情绪障碍与血清鸢尾素水平较低有关,在 BDNF 水平较低的 50%患者中这种相关性更强,而在 BDNF 水平较高 50%的患者中这种相关性减弱,表明鸢尾素对 COPD 患者的情绪具有积极的影响,可能是通过诱导与抑郁症相关的脑区 BDNF 的表达而实现。SZILASI 等^[39]在哮喘合并抑郁障碍患者中也得到了相同的结论。2018 年 TU 等^[40]对 1 205 例首次急性缺血性脑卒中患者进行了为期 6 个月的随访研究,结果显示,脑卒中后抑郁发病的比例为 30.7%,抑郁患者血清鸢尾素水平低于无抑郁患者。血清鸢尾素水平的降低是脑卒中后抑郁发病风险的强有力的生物学标志物。2019 年 HAN 等^[41]研究了鸢尾素在冠心病合并抑郁症患者中的作用,纳入 209 例冠心病患者和 101 名健康者,测定了鸢尾素、BDNF 等血清水平,结果显示,冠心病合并抑郁患者血清鸢尾素水平明显低于无抑郁患者,提示血清鸢尾素水平降低可能与冠心病患者抑郁易感性有关;同时发现血清鸢尾素水平与 BDNF 水平呈正相关,而鸢尾素与 BDNF 的相互作用可能引发的能量稳态失衡,在中国人群冠心病合并抑郁症易感性增加中具有至关重要的作用。

对鸢尾素与抑郁症的研究结果并不完全一致。一项针对鸢尾素与肥胖女性的研究纳入 98 例女性肥胖住院患者,对抑郁、感知压力、焦虑、饮食失调症状进行心理测量,结果显示,鸢尾素与女性肥胖患者抑郁、焦虑、应激感无关。可能与市售酶联免疫吸附试验试剂盒测量鸢尾素的有效性存在争议有关。据文献报道,几种市售试剂盒与其他蛋白质存在交叉反应,因此,可能无法仅反映循环中的鸢尾素^[42]。

4 鸢尾素与抑郁相关性的动物模型研究

与大部分临床试验一样,在动物试验中也观察到血清鸢尾素水平变化与抑郁行为有关。SITENESKI 等^[43]发现,在小鼠模型中鸢尾素和 BDNF 均具有抗抑郁作用,鸢尾素可减少小鼠的抑郁样行为,并调节 PGC-1 α 、FNDC5、BDNF mRNA 在前额叶皮层及海马中的表达。此外,BDNF 产生类似的抗抑郁作用,减少 PGC-1 α mRNA 在海马体和前额叶皮层的表达,而增加 FNDC5 mRNA 在海马体的表达。总之,鸢尾素表现出类似于 BDNF 的行为抗抑郁作用,其作用与调节 PGC-1 α 、FNDC5、BDNF 的基因表达有关,加强了这些基因在情绪调节中的关键作用。2019 年 GAWLINSKA 等^[44]在 Wistar 大鼠中发现,母亲在妊娠和哺乳期间的高脂饮食会引起后代的抑郁行为,产后 28 d 时暴露于母亲高脂喂养的雌性后代血清、海马鸢尾素水平均下降,但青春期男性或成年后代血清或海马鸢尾素水平均无变化。然而,其仅观察到雌性后代鸢尾素水平的变化,却未进一步研究高脂喂养的后代抑郁行为相关的潜在分子机制。

有研究针对抑郁小鼠模型探讨了鸢尾素的抗抑郁作用机制。2016 年 WANG 等^[45]研究了鸢尾素在调节慢性不可预测应激(CUS)暴露大鼠的抑郁样行为中的作用,结果显示,鸢尾素在大鼠前额叶皮层组织、脑脊液中受到 CUS 的异常调控,重组鸢尾素注射治疗可逆转 CUS 诱导的大鼠行为障碍,且具有剂量依赖性。此外,鸢尾素的处理也增加了大鼠前额叶皮层线粒体复合物 I、II、IV,以及肌酸激酶的活性,证明鸢尾素明显增加了葡萄糖转运水平和磷酸化水平,在体内外增加了 I、II 型己糖激酶、葡萄糖转运蛋白-4、腺苷三磷酸水平,进而证实鸢尾素通过调节大脑前额叶皮层的能量代谢在诱导 CUS 大鼠抗抑郁类作用中发挥关键作用。2020 年 HOU 等^[46]研究证实,鸢尾素可改善单剂量异丙酚暴露导致的小鼠抑郁行为,鸢尾素可保护神经元免受高浓度异丙酚诱导的细胞死亡,并明显抑制异丙酚作用下星形胶质细胞细胞因子的增加;体外试验表明,星形胶质细胞与神经元的相互作用可能参与了鸢尾素阻止小鼠抑郁样行为发生的作用机制,其还发现,异丙酚使表皮生长因子受体(EGFR)在细胞表面的表达增加,而鸢尾素可降低 EGFR 在细胞表面的表达水平,提示 EGFR 或星形胶质细胞的新化合物可能是异丙酚引起患者情绪变化的新的研究方向。GRUHN 等^[47]研究发现,在跑步机上进行 4 周的体育锻炼可以有效地产生抗抑郁的效果,体育锻炼增加了小鼠海马区 FNDC5/鸢尾素的免疫水平,增加了小鼠海马 DG 总区和腹侧区雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)阳性细胞数量,且在

海马 DG 的腹侧区增加更为明显。mTORC1 抑制剂——雷帕霉素可有效阻止体育锻炼的抗抑郁样效应,但不能消除体育锻炼引起的海马 FNDC5/鸢尾素免疫水平的升高,证明其行为效应可能与 mTORC1 信号通路的激活有关,但并未影响体育锻炼增加海马 FNDC5/鸢尾素的能力,mTORC1 对突触的形成和重塑至关重要,因其控制参与了突触蛋白合成的蛋白。而 mTORC1 介导信号通路是抗抑郁反应的基础,该信号通路的功能障碍与抑郁发作的病理生理学有关^[48]。

5 鸢尾素对焦虑、精神分裂症等精神障碍的影响

除上述抗抑郁作用外,鸢尾素在心理健康其他方面也具有积极影响作用。UYSAI 等^[49]发现,运动小鼠焦虑水平下降,而鸢尾素在大脑、棕色脂肪组织、白色脂肪组织、肾脏、胰腺组织中的水平上升,这种抗焦虑行为可能与大脑局部及白色脂肪组织产生的鸢尾素有关。另一项试验对成年雌性和雄性小鼠进行了 3 h 的身体约束应激事件,急性应激导致焦虑样行为和记忆障碍,而将鸢尾素注入小鼠的海马后发现,鸢尾素在一定程度上阻断了雄性小鼠的应激性焦虑行为和记忆障碍^[50]。

有学者对精神分裂症患者鸢尾素水平变化进行了研究,如 2018 年 ERZIN 等^[51]对非糖尿病、非肥胖、接受抗精神病治疗的精神分裂症患者的研究发现,精神分裂症患者脂联素、瘦素、鸢尾素水平与健康对照者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但 2021 年 ERZIN 等^[52]有了不同的发现,其将 96 例精神分裂症患者和 63 名健康对照者分为不活跃组、低活动量组和充分活动量组,结果显示,不管是低活动量组,还是充分活动量组,精神分裂症患者均比健康对照者鸢尾素水平低。

6 动物模型的建立

已有研究证实,运动产生的循环鸢尾素可通过推动白色脂肪组织褐变,以及改善葡萄糖、脂质代谢稳态增加能量消耗,作为一种治疗靶点鸢尾素可用于通过中枢和外周功能并结合锻炼改善心血管健康、认知和代谢^[53]。目前,动物实验大部分采用注射给药及运动锻炼 2 种方式。在运动锻炼的动物模型中选用的动物类型、运动强度及安排不尽相同。在试验动物的选择方面多为 8 周龄以上的小鼠或大鼠,可能因为此周龄的动物更能耐受长时间运动。在时间选择方面多为连续 4 周的跑步机跑步,因为新生成的神经元完全成熟大约需要 4 周时间,并且几项关于体育锻炼对成人海马神经元生成影响的研究均采用了类似持续时间的锻炼方案^[54]。常用运动锻炼的动物模型见表 1。

表 1 常用运动锻炼的动物模型

动物类型	运动强度	对照组
雌性瑞士小鼠(45~60 d)	1 周的适应期后运动组小鼠每周跑步 5 d(周一至周五),每天 45 min,持续 4 周。在 4 周内跑步机速度逐渐增加(每周 2 m/min 的增量),从方案开始时的 8 m/min 到方案结束时的 16 m/min	对照组小鼠被放在锁定跑步机上相同的时间 ^[47]
雄性和雌性 Lewis 大鼠(8 周龄)	1 周的适应期后运动组小鼠每周跑步 5 d(10 m/min),持续 6 周。第 1 天运动时间为 10 min,之后每天增加 10 min,直到最后达 60 min。运动 30 min 后休息 10 min。在 6 周的时间里共跑约 16.5 km	静止组大鼠被限制在笼子里,除在笼子里正常走动外没有其他运动 ^[55]
妊娠的 Spragu e-Dawley 大鼠(10 周龄)	分娩后运动组大鼠被迫在跑步机上跑步 30 min,每天 1 次,持续 2 周。跑步组运动负荷包括前 5 min 以 2 m/min 的速度跑步后 5 min 以 5 m/min 的速度跑步,最后 20 min 以 8 m/min 的速度跑步,倾斜度为 0°	对照组大鼠被留在跑步机上,时间与运动组相同 ^[56]
雄性 C57 BL/6J 小鼠(8~12 周龄)	在跑步机上以 10 m/min 的速度对小鼠进行运动训练,持续 2 周,持续 90 min	使用年龄匹配的久坐小鼠作为对照 ^[17]
雄性 Balb-c 小鼠(成年)	1 周的适应期后自愿锻炼组可自由使用连接到数字计数器的运行轮(直径 11.5 cm,通过动物努力旋转),持续 6 周	年龄匹配的无运动小鼠作为对照 ^[49]
雌性瑞士小鼠(成年)	1 周的适应期后运动组小鼠每周跑步 5 d(周一至周五),每天 45 min,持续 4 周。在 4 周的时间里跑步机速度逐渐增加(以每周 2 m/min 的速度递增),从方案开始时的 2 m/min 开始(低/中等强度方案)	年龄匹配的无运动小鼠作为对照 ^[54]

7 小结与展望

身心健康与体育锻炼存在重要联系,体育锻炼是治疗抑郁症的一种潜在辅助疗法,有规律的体育锻炼可通过多种途径调节抑郁症的潜在风险因素。本文重点总结了鸢尾素在抗抑郁方面的数据。尽管这些研究从临床和动物水平均证实了鸢尾素对抑郁障碍的影响,但在抗抑郁的作用机制方面尚需进一步探讨。随着鸢尾素越来越多地受到精神、心理研究人员的关注,对其上、下游作用机制及其在精神卫生疾病中的多重作用将会研究得更为细致、清晰,尤其是在鸢尾素的直接受体及阻滞剂、鸢尾素定量测定方法,以及究竟何种途径或方式进行干预最为有效方面值得进一步探索^[57]。考虑到与运动相关的鸢尾素的治疗潜力非常重要,因此,今后必须彻底弥补有关与运动相关的鸢尾素与抑郁症治疗的关系的科学文献空白。

参考文献

[1] DEMYTTENAERE K, BRUFFAERTS R, POSADA-VILLA J, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys[J]. JAMA, 2004, 291(21): 2581-2590.

[2] KANDOLA A, ASHDOWN-FRANKS G, HENDRIKSE J, et al. Physical activity and depression: towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 107: 525-539.

[3] ALIZADEH PAHLAVANI H. Possible role of exercise therapy on depression: effector neurotransmitters as key players[J]. Behav Brain Res, 2024, 459: 114791.

[4] ROCA-RIVADA A, CASTELAO C, SENIN L L, et al. FND C5/irisin is not only a myokine but also an adipokine [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60563.

[5] 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.

[6] AYDIN S, KULOGLU T, AYDIN S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues[J]. Peptides, 2014, 61: 130-136.

[7] FRONTERA W R, OCHALA J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 96(3): 183-195.

[8] PESCE M, BALLERINI P, PAOLUCCI T, et al. Irisin and autophagy: first update[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7587.

[9] DE SIRE A, BARICICH A, RENÒ F, et al. Myostatin as a potential biomarker to monitor sarcopenia in hip fracture patients undergoing a multidisciplinary rehabilitation and nutritional treatment: a preliminary study[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(5): 959-962.

[10] HUH J Y, SIOPI A, MOUGIOS V, et al. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): E453-457.

- [11] IJIRI N, KANAZAWA H, ASAI K, et al. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2015, 20(4): 612-617.
- [12] PALACIOS-GONZÁLEZ B, VADILLO-ORTEGA F, POLO-OTEYZA E, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(4): 729-732.
- [13] 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.
- [14] KURDIOVA T, BALAZ M, MAYER A, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes[J]. *Peptides*, 2014, 56: 1-7.
- [15] TSUCHIYA Y, ANDO D, TAKAMATSU K, et al. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise[J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1042-1050.
- [16] MURAWSKA-CIALOWICZ E, WOLANSKI P, ZUWALA-JAGIELLO J, et al. Effect of HIIT with tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(10): 3589.
- [17] 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.
- [18] DONG J L, DONG Y, DONG Y, et al. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(3): 434-442.
- [19] RODRÍGUEZ A, BECERRIL S, MÉNDEZ-GIMÉNEZ L, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(3): 397-407.
- [20] 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.
- [21] KURDIOVA T, BALAZ M, VICIAN M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies[J]. *J Physiol*, 2014, 592(5): 1091-1107.
- [22] TANG S S, ZHANG R, JIANG F, et al. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(9): 896-901.
- [23] SCHUMACHER M A, CHINNAM N, OHASHI T, et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FN III) dimer; implications for receptor activation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47): 33738-33744.
- [24] NIE Y, LIU D. N-Glycosylation is required for FNDc5 stabilization and irisin secretion[J]. *Biochem J*, 2017, 474(18): 3167-3177.
- [25] 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): E530-541.
- [26] MAZUR-BIALY A I, BILSKI J, POCHEC E, et al. New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(2): 243-251.
- [27] ZHANG Y, SONG H, ZHANG Y, et al. Irisin inhibits atherosclerosis by promoting endothelial proliferation through microRNA126-5p[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e004031.
- [28] ASKARI H, RAJANI S F, POOREBRAHIM M, et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 44-55.
- [29] CHEN N, LI Q, LIU J, et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(1): 51-59.
- [30] WRANN C D, WHITE J P, SALOGIANNNIS J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDc5 pathway[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 649-659.
- [31] 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.
- [32] MOON H S, DINCER F, MANTZOROS C S. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines[J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1131-1136.
- [33] LIU P Z, NUSSLOCK R. Exercise-Mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 52.
- [34] ROSA J M, PAZINI F L, OLESCOWICZ G, et al. Prophylactic effect of physical exercise on A β 1-40-induced depressive-like behavior: Role of BDNF, mTOR signaling, cell proliferation and survival in the hippocampus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 94: 109646.

- [35] GREENBERG M E, XU B, LU B, et al. New insights in the biology of BDNF synthesis and release; Implications in CNS function[J]. J Neurosci, 2009, 29 (41): 12764-12767.
- [36] PHILLIPS C, BAKTIR M A, SRIVATSAN M, et al. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8:170.
- [37] ZSUGA J, TAJTI G, PAPP C, et al. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation[J]. Med Hypotheses, 2016, 90:23-28.
- [38] PAPP C, PAK K, ERDEI T, et al. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12:2023-2033.
- [39] SZILASI M E, PAK K, KARDOS L, et al. The Alteration of irisin-brain-derived neurotrophic factor axis parallels severity of distress disorder in bronchial asthma patients [J]. Front Neurosci, 2017, 11:653.
- [40] TU W J, QIU H C, LIU Q, 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.
- [41] HAN W, ZHANG C, WANG H, et al. Alterations of irisin, adiponin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14):298.
- [42] HOFMANN T, ELBELT U, AHNIS A, et al. The exercise-induced myokine irisin does not show an association with depressiveness, anxiety and perceived stress in obese women[J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67(2):195-203.
- [43] 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(Pt A): 294-303.
- [44] GAWLINSKA K, GAWLINSKI D, PRZEGALINSKI E, et al. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation provokes depressive-like behavior and influences the irisin/brain-derived neurotrophic factor axis and inflammatory factors in male and female offspring in rats[J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(3).
- [45] WANG S, PAN J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1):22-28.
- [46] HOU Z, ZHANG J, YU K, et al. Irisin ameliorates the postoperative depressive-like behavior by reducing the surface expression of epidermal growth factor receptor in mice[J]. Neurochem Int, 2020, 135:104705.
- [47] GRUHN K, SITENESKI A, CAMARGO A, et al. Physical exercise stimulates hippocampal mTORC1 and FNDC5/irisin signaling pathway in mice; possible implication for its antidepressant effect[J]. Behav Brain Res, 2021, 400:113040.
- [48] LI N, LEE B, LIU R J, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists[J]. Science, 2010, 329 (5994): 959-964.
- [49] UYSAL N, YUKSEL O, KIZILDAG S, et al. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue[J]. Neurosci Lett, 2018, 676:92-97.
- [50] JODEIRI FARSHBAF M, GARASIA S, MOUSSOKI D P K, et al. Hippocampal injection of the exercise-induced myokine irisin suppresses acute stress-induced neurobehavioral impairment in a sex-dependent manner[J]. Behav Neurosci, 2020, 134(3):233-247.
- [51] ERZIN G, TOPCUOGLU C, KOTAN V O, et al. Assessment of irisin, adiponectin and leptin levels in patients with schizophrenia [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2018, 18(2):163-169.
- [52] ERZIN G, GÜRİZ O, YALÇINDAG A, et al. Could irisin levels be affected by physical activity in patients with schizophrenia? [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2021, 19(4):677-682.
- [53] RUAN Q, HUANG Y, YANG L, et al. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans[J]. Peptides, 2019, 113:41-51.
- [54] SITENESKI A, OLESCOWICZ G, PAZINI F L, et al. Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise; the putative role of FNDC5/irisin pathway [J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(3):355-370.
- [55] ROBISON L S, SWENSON S, HAMILTON J, et al. Exercise reduces dopamine D1R and increases D2R in rats; implications for addiction [J]. Med Sci Sports Exerc, 2018, 50(8):1596-1602.
- [56] JI E S, LEE J M, KIM T W, et al. Treadmill exercise ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats[J]. J Exerc Rehabil, 2017, 13(2):130-135.
- [57] 顾卫佳, 谢鸿宇, 鲍春蓉, 等. 鸢尾素对缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(5): 555-557.

(收稿日期:2024-12-05 修回日期:2025-02-12)