

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.029>

白色脂肪“棕色化”调控因子FNDC5/Irisin的研究进展

张潞 综述 殷莲华 审校

(复旦大学上海医学院, 上海 200032)

[摘要] 肥胖是当下全球牵涉范围最广的慢性疾病,也是2型糖尿病、心脑血管疾病以及某些癌症的重要风险因素。其中“白色脂肪棕色化”是目前该领域研究的热点之一,即将体内的储存多余能量的白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)转变为促进消耗能量的棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。近年在肌细胞中发现的III型纤连蛋白组件包含蛋白5(fibronectin type III domain containing 5, FNDC5)经胞外切除形成小分子多肽,名为Irisin,具有“白色脂肪棕色化”的功能。

[关键词] 纤连蛋白组件包含蛋白5; Irisin; 棕色脂肪组织; 白色脂肪组织; 肥胖

Research progress in FNDC5/Irisin: browning regulator of white adipose tissue

ZHANG Lu, YIN Lianhua

(Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Obesity is currently the most extensive chronic diseases in the world. It is also the risk factor of type 2 diabetes, cardiovascular diseases and some cancers. Changing white adipose tissue (WAT) into brown adipose tissue (BAT) is one of the hot spots in this filed. WAT storing excessive energy changes into BAT consuming energy. In recent years, people found fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) in muscle cells. FNDC5 by extracellular excision can form a small molecule polypeptide called Irisin which has the function of changing WAT into BAT.

Keywords fibronectin type III domain containing 5; Irisin; brown adipose tissue; white adipose tissue; obesity

肥胖已经成为世界上波及范围最广的慢性病,且日趋严重。WHO报道,44%的糖尿病患者、23%的缺血性心脏病患者和某些癌症中7%~41%患者的病因可归咎于超重和肥胖。因而,肥胖本身不仅会给个体带来诸多不便,作为众多疾病的致病因素及诱发因素外,还给机体造成严重危害。

1 脂肪组织的来源和作用

在人体内,肥胖体现形式为过多堆积的脂肪细胞。脂肪细胞分为3种:棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)、白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)以及米色脂肪组织(beige adipose

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-10

通信作者 (Corresponding author): 殷莲华, Email: lhyin@shmu.edu.cn

tissue)。BAT来源于表达myf5的类肌细胞,分布在人体的肩胛骨间、锁骨下、肾上腺、心包等处,可产生大量的热能以在特殊条件下维持机体体温^[1]。WAT由体内多余脂肪堆积而成,具有储备能量的功能,分布于身体多处。米色脂肪组织则散在于WAT中,在化学或激素作用刺激、环境改变如低温等因素下发生形态学和生物学特性向BAT转变,这类细胞具有表达解耦联蛋白-1(uncoupling protein 1, UCP1)的特点,并产生大量热能^[2]。2012年Boström等^[3]发现肌细胞在运动状态下可上调FNDC5的表达,该膜蛋白经胞外切除形成小分子多肽,称之为Irisin。此肌细胞分泌的细胞因子可作用于WAT并上调UCP1的表达,将WAT转变为BAT,从而使化学能转变为热能的形式,实现白色脂肪的“棕色化”。这一发现不仅解释运动是如何消耗脂肪的,还为肥胖及多种代谢疾病的预防和治疗提供新的思路。

2 FNDC5/Irisin 的结构

FNDC5是由一个信号肽、两个纤维蛋白结构域及一个亲脂性结构域组成的30 kD大小的膜蛋白^[3]。首先发现并命名Irisin的Boström团队认为FNDC5可能为一个I型膜蛋白,在蛋白酶解的作用下被剪切,而后向胞外分泌一个小分子多肽,即Irisin。该团队运用FNDC5抗体在细胞外液中找到了32 kD大小的FNDC5,而这略有增大的分子量可能是糖基化引起,证明Irisin为一分泌蛋白^[3]。

并且由于数据显示Irisin的二聚体化与糖基化互不干涉,Irisin可能具有受体激活的功能,通过旁分泌、自分泌等形式承担激素的角色。

3 FNDC5/Irisin 通路

FNDC5/Irisin信号通路被证实是在交感神经激活的条件下,通过 $\beta 3$ 受体激活cAMP-PKA通路,上调PPAR- γ 转录共激活因子过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator 1 α , PGC-1 α)。PGC-1 α 的激活一方面可以上调UCP1,促使化学能转化为热能;另一方面可增加线粒体数量并上调ATP合成水平、促进血管增生、肌纤维型转换等^[4]。实验^[3]证明:PGC-1 α 在肌肉中促进一些分子的表达,从而启动产热基因的表达,这些分子中关联性最大的是FNDC5^[3]。仅仅在20 nmol/L的FNDC5作用下,UCP1 mRNA的表达就上升了7倍。

人为下调PGC-1 α 后,小鼠体内Irisin含量下降72%,若向小鼠注射Irisin,10 d后可检测到UCP1 mRNA的高峰,从而明确了PGC-1激活FNDC5,促其分泌Irisin后作用于WAT,起到了上调UCP1的作用。FNDC5除了可以上调UCP1,还通过下调瘦素等因子抑制WAT的生理活动:显微镜下可观察到FNDC5作用后的白色脂肪细胞呈现多脂滴的形态变化,以及细胞中线粒体数量上升,这些正是BAT的形态特征,体现了WAT向BAT转变的过程(图1)。

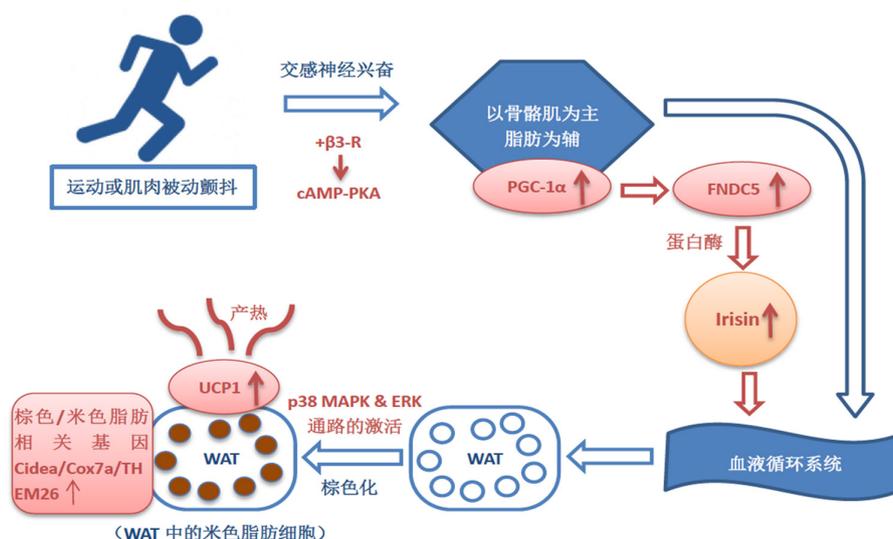


图1 FNDC5/Irisin在白色脂肪棕色化过程中的信号通路

Figure 1 Signal pathway of FNDC5/Irisin in "browning" WAT

虽然多数研究者认为Irisin是由FNDC5经细胞排泌的细胞因子, 但Erickson提出Irisin可能为膜受体, 因为检测血清中Irisin的抗体缺乏有效性, 而细胞培养条件下检测Irisin的重组蛋白也有大段被剪切掉, 且未计算细胞表面脱落的Irisin含量^[5]。

Roca-Rivada等^[6]的研究指出FNDC5/Irisin的来源有72%是肌细胞, 其他来源还有WAT, 包括皮下脂肪和内脏脂肪, 这些脂肪细胞同样可以直接产生FNDC5/Irisin。而促使WAT合成、分泌二者的原因有短期的耐力运动、肥胖等因素。

4 FNDC5/Irisin 的作用

研究^[7]表明: FNDC5/Irisin靶向作用于WAT, 通过介导p38有丝分裂激活蛋白(p38 MAPK)的磷酸化以及胞外信号相关激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路, 上调棕色脂肪相关基因Cidea, Cox7a及米色脂肪相关基因THM26的表达, 从而实现WAT向BAT或米色脂肪组织的转化。若抑制p38 MAPK和ERK通路, 则无法检测到UCP1的上调^[7]。

Wu等^[8]还发现: 米色脂肪组织的前体细胞相比于WAT和BAT, 对Irisin的“棕色化”功能具有更加敏感的特异性, 这可能与Irisin潜在的促进米色脂肪前体细胞分化或过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferation-activated receptor γ , PPAR γ)表达有关。而颈部、网膜周围脂肪组织等内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)对FNDC5/Irisin的敏感性较低, 可能是由于该部位米色脂肪基因表达低下或缺失所致^[9]。

5 FNDC5/Irisin 的调控

Boström团队发现肌细胞的运动是刺激FNDC5 mRNA上调的主要调控因素。在连续3周跑轮运动的刺激下, 小鼠体内的Irisin含量上升了65%, 而参与实验的成年人们在监督下完成了10周的耐力运动训练, 与对照组相比, 运动组的Irisin在循环血清中上升了2倍。Timmons等^[10]在*Nature*上的论文发现: 志愿者一段时期规律的剧烈运动并不能使运动后的骨骼肌活检中FNDC5 mRNA提升。而该团队随后的实验^[10]表明: 持久的耐力运动后老人组的肌肉活检中FNDC5 mRNA含量提高了30%。这与Boström文章中提到的“FNDC5 mRNA含量在年龄大的小鼠组织中含量更高”一致, 同时也证明人体肌肉在持久的耐力运动即有氧运动的前提下更具有

上调FNDC5/Irisin的功能。另有研究^[11]证明健康男子在连续10周有氧运动条件下血清中Irisin的浓度上升一倍, 且慢肌细胞对Irisin的分泌作用比快肌细胞高出了40%^[6]。究其原因, 实为氧化的肌纤维比糖基化的肌纤维FNDC5表达更高^[9]。但是, 也有少数研究者^[12]的实验结果未能检查到持久运动与Irisin含量变化的相关性。此外, 肌肉“颤抖”可能是真正上调FNDC5/Irisin的原因: 在单独的特殊寒冷刺激下, 肌肉颤抖而非主动收缩时, 可通过颤栗刺激Irisin的分泌^[9]。反过来, Irisin的大量分泌可以促进脂肪的氧化, 表现为肌肉的颤抖而产热^[13]。

一些反馈机制也可对FNDC5/Irisin起调控作用, 如机体在饥饿状态或人为加入瘦素等脂肪细胞因子的条件下WAT中FNDC5的含量显著下降, 而在肥胖的机体中Irisin的含量有所上升, 起到了反馈性抵抗WAT的作用^[6]。这其中, 瘦素和饥饿状态以及胰岛素和二甲双胍的注射均可增加FNDC5在下丘脑的表达, 从而对血清(包括BAT, WAT, VAT和附睾周围的脂肪组织)中Irisin的含量有负性作用, 即这两种因素在中枢和外周所起的调控作用不同^[14]。

另外, 将WAT“棕色化”这一产热作用可以通过交感神经引起的去甲肾上腺素释放进行增强, 从而起到神经激素的调控作用^[9]。

6 FNDC5/Irisin 的临床意义

由于FNDC5/Irisin是连接“运动”与“消耗脂肪”的桥梁, 而脂肪的堆积与多种慢性病的发生发展息息相关, 其临床价值可见一斑。目前, 科学家已发现FNDC5/Irisin与肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、神经系统的发育与损伤修复存在密切的联系。

6.1 FNDC5/Irisin 与肥胖

Irisin是一个激活产热反应的因子, 因此可能在减肥中起到重要的辅助作用, 并且Boström团队的实验中提到对小鼠进行Irisin给药后一段时间并无明显毒副作用。从根源上看, Irisin可以抑制成脂分化, 同时促进成骨分化^[15]。而对于人体, Irisin在肥胖者体内的水平为(353.1±18.6) ng/mL, 而对照组仅为(198.4±7.8) ng/mL^[16], 且同组内男性Irisin水平高于女性。所以研究者^[17]认为: 一方面体液中Irisin含量表现了身体脂肪的含量, 并与BMI有紧密相关性, 这可能是血脂升高造成的代偿

现象; 另一方面Irisin的敏感性也会随着脂肪含量的过多而下降, 即Irisin抵抗与胰岛素和瘦素有类似的生物作用规律。如做过吸脂手术或以减少能量摄入的方式减肥, 其体内的FNDC5/Irisin均有所下降^[18]。然而, 也有少数实验没有观察到BMI与Irisin的相关性, 甚至有研究发现BMI或是肥胖程度与Irisin水平呈负相关^[19-20]。

6.2 FNDC5/Irisin 与糖尿病

Boström等发现给予高脂肪饮食喂养的小鼠体内, 与高表达绿色荧光蛋白的对照组相比, Irisin的高表达明显改善糖耐量, 空腹胰岛素的含量也随之下降, 同时减轻胰岛素抵抗, 改善胰岛β细胞功能的作用。Choi等^[19]比较104位新发2型糖尿病患者以及104位正常糖耐量志愿者的Irisin血清含量, 发现其含量在2型糖尿病患者中显著下降。血糖与Irisin的含量呈负相关。而且, 更多的研究^[21-22]显示Irisin水平的上升与2型糖尿病的减轻呈正相关性。尤其在最新的近200人次调查^[23]中, 与代谢正常者(95人次)相比, 前驱糖尿病患者和2型糖尿病患者(共103人次)的血清irisin含量分别为113.7(88.9~142.9) ng/mL和132.6(110.7~147.8) ng/mL, 差异具有统计学意义($P < 0.0001$)。另有实验^[24-25]证明: 不仅是2型糖尿病, 妊娠糖尿病患者也同样具有Irisin水平低下的现象, 并且在妊娠结束3个月后Irisin水平恢复正常。但是, 也有一些实验^[14]得出相反的结果: Varela-Rodríguez等^[14]给大鼠注射Irisin, 可上调胰岛素的水平, 而不改变血糖浓度, 患有糖尿病的小鼠体内Irisin水平高且在注射胰岛素后显著下降。妊娠糖尿病产妇的Irisin比正常孕妇水平高, 这与先前研究^[26]也有所出入。这说明Irisin在机体代谢的不同进展程度及代偿状态具有不同的辅助、稳定代谢功能的作用。

而在1型糖尿病中, Irisin的水平较正常人上升, 并且Irisin浓度与1型糖尿病发病年龄和血清中三酰甘油的水平呈负相关, Irisin水平越高, 发病年龄和三酰甘油浓度越低^[27]。这表明: 幼年胰岛素作用的缺失会导致脂肪细胞、骨骼肌细胞高表达FNDC5及分泌Irisin。

除了糖尿病, 由于Irisin对脂肪的调节、消耗作用, 其含量的缺失与多种代谢疾病的诱发均有相关性, 如非酒精性脂肪肝^[28-29]、多囊性卵巢综合征^[30]等。

6.3 FNDC5/Irisin 与神经系统功能

FNDC5在人体器官的分布主要存在于心、

脑、舌、视神经和直肠^[31], 且其在脑中起促进分化发育、辅助学习记忆等至关重要的作用。当通过视黄酸介导胚胎干细胞向神经分化时, FNDC5的表达会上调^[32]。当FNDC5被干扰时, 胚胎干细胞向神经的分化也终止, 而向神经细胞中加入重组Irisin后观察到细胞增殖的上调^[33]。另外有研究^[34]显示: 持久的耐力运动后, 海马中的FNDC5/Irisin也有明显升高的表现, 而人为上调FNDC5在原代皮层神经元的表达后, 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达上调, 该类因子有助于海马的学习、记忆功能。若人为下调FNDC5的表达, BDNF的表达也下调。

在缺糖缺氧条件下, Irisin通过激活Akt和ERK1/2信号通路实现保护神经细胞的功能。大脑中动脉梗阻的小鼠采用Irisin治疗, 不仅可以缩小梗阻范围, 还可减少神经损害、脑水肿^[35]。这一特性将会在心脑血管疾病的临床应用中有更多的治疗意义, 如最新的研究^[36]发现: 采用Irisin治疗肥胖小鼠, 可通过上调血管周围组织的血红素氧合酶-1及其“棕色化”, 改善血管周围组织对胸主动脉的抗收缩特性。

7 结语

长期的有氧运动和颤抖促使肌细胞激活PGC1 α , 上调FNDC5并分泌小分子多肽Irisin, 进而激活其下游UCP1, p38 MAPK磷酸化和ERK通路, 上调BAT或米色脂肪组织相关基因, 从而使化学能转化为热能, 实现WAT棕色化。Irisin的含量与脂肪含量正相关, 并与胰岛素、瘦素有类似的生理功能, 且同样会产生抵抗。此外, Irisin还有促进神经系统发育, 辅助其实现功能的作用。

关于FNDC5/Irisin未来的研究方向, 一方面, 目前并不清楚其他因子对肌细胞运动所致的白色脂肪组织“棕色化”的调控, 如FGF21, 心房利钠肽(atrial natriuretic polypeptide, ANP)等因子^[37], 这些活性因子的相互作用网络及通路仍有待科学家进一步探索; 另一方面, Irisin对皮下脂肪的靶向特异性要远高于内脏脂肪^[3], 改变Irisin的含量可能会引起脂肪的重新分布, 使皮下脂肪与内脏脂肪的比例下降, 不仅失去皮下脂肪的多种保护作用, 而且有增加胰岛素抵抗的风险。因此, 对于Irisin的长期应用可能带来的风险还值得科学家更多的思考与研究。

参考文献

1. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. *Nature*, 2008, 454(7207): 961-967.
2. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7153-7164.
3. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
4. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 463-469.
5. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect[J]. *Adipocyte*, 2013, 2(4): 289-293.
6. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 7365-7375.
7. 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.
8. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human[J]. *Cell*, 2012, 150(2): 366-376.
9. 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.
10. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, et al. Is irisin a human exercise gene[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): E9-E10.
11. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: Identification of apelin as a novel myokine[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(5): 707-713.
12. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73680.
13. Calton EK, Soares MJ, James AP, et al. The potential role of irisin in the thermoregulatory responses to mild cold exposure in adults[J]. *Am J Hum Biol*, 2016, 28(5): 699-704.
14. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, et al. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29898.
15. 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-E541.
16. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women[J]. *Am J Hum Biol*, 2014, 26(2): 198-207.
17. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index[J]. *Peptides*, 2013, 39(1): 125-130.
18. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 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.
19. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 96-101.
20. Mahmoodnia L, Sadoughi M, Ahmadi A, et al. Relationship between serum irisin, glycemic indices, and renal function in type 2 diabetic patients[J]. *J Renal Inj Prev*, 2017, 6(2): 88-92.
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. Akour A, Kasabri V, Boulatova N, et al. Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(2): 163-170.
23. Akour A, Kasabri V, Boulatova N, et al. Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients[J]. *Acta Diabetol*, 2016:1-8.
24. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 171-175.
25. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(9): 636-639.
26. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(5): E512-E518.
27. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(9): 1172-1176.
28. Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 rs3480 A>G polymorphism, irisin, and liver fibrosis in patients with Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, Epub ahead of print.
29. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults[J]. *Hepatology*, 2013, 59(3): 557-562.

30. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, et al. Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E868-E877.
31. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor[J]. *Adipocyte*, 2013, 2(4): 289-293.
32. Ostadsharif M, Ghaedi K, Hossein Nasr-Esfahani M, et al. The expression of peroxisomal protein transcripts increased by retinoic acid during neural differentiation[J]. *Differentiation*, 2011, 81(2): 127-132.
33. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells[J]. *Neuroscience*, 2013, 231(3): 296-304.
34. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 649-659.
35. Li D, Li Y, Yuan H, 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.
36. Hou N, Liu Y, Han F, et al. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 188-196.
37. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 271-281.

本文引用: 张潞, 殷莲华. 白色脂肪“棕色化”调控因子 FNDC5/Irisin 的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(8): 1715-1720. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.029

Cite this article as: ZHANG Lu, YIN Lianhua. Research progress in FNDC5/Irisin: browning regulator of white adipose tissue[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1715-1720. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.029