

# 鸢尾素在妇产科疾病中的研究进展

朱 婷, 鹿恩邦, 张 萍\*

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月12日

## 摘 要

鸢尾素(irisin)最初是在骨骼肌中发现的、由运动诱导产生的细胞因子,具有使白色脂肪棕色变,调节能量代谢,改善胰岛素抵抗等作用。近年来相关研究显示,irisin广泛分布于身体各组织中,且与妇产科疾病关系密切,充分了解irisin在妇产科疾病中的相关作用可能为疾病的早期诊断及临床治疗提供新的靶点。因此本文就irisin与妇产科疾病的相关研究进展进行综述。

## 关键词

鸢尾素, 妊娠期糖尿病, 胰岛素抵抗, 多囊卵巢综合征, 妇科肿瘤, 代谢, 综述

# Research Progress of Irisin in Obstetrics and Gynecology Diseases

Ting Zhu, Enbang Lu, Ping Zhang\*

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 11<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jan. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Irisin is a cytokine that is originally found in skeletal muscle and is induced by exercise. It has the effects of browning white fat, regulating energy metabolism, and improving insulin resistance. Relevant studies in recent years have shown that irisin is widely distributed in various tissues of the body and is closely related to obstetrics and gynecology diseases. A full understanding of the relevant role of irisin in obstetrics and gynecology diseases may provide new targets for early diagnosis and clinical treatment of diseases. Therefore, this article reviews the research progress of irisin and obstetrics and gynecology diseases.

\*通讯作者。

## Keywords

Irisin, Gestational Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Polycystic Ovary Syndrome, Gynecologic Oncology, Metabolism, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

Irisin 是 2012 年由 Bostrom 等人[1]发现的一种由运动诱导产生的激素,能够增加解偶联蛋白-1 (uncoupling protein-1, UCP-1)的表达,使白色脂肪棕色变,导致生热和能量消耗增加,从而发挥调节能量代谢的作用,并能减轻肥胖,改善胰岛素抵抗、提高葡萄糖耐量等[2]。最新研究发现,irisin 在体内分布广泛,并参与多种代谢疾病的发生和发展,如肥胖、心血管疾病、T2DM、非酒精性脂肪肝、代谢性骨病以及恶性肿瘤。随后,irisin 被当作代谢相关疾病诊断和治疗的潜在靶点来进行研究,并被认为是各种代谢性疾病的潜在治疗剂。在妇产科疾病中,众多疾病的发生发展均与机体代谢紊乱相关,因此充分了解 irisin 在妇产科相关疾病的研究进展,将有利于相关 irisin 制剂的药物研发及临床应用。

## 2. Irisin 的生物学特性

Irisin 是一种 N-糖基化蛋白,由 I 型跨膜蛋白 III 型纤连蛋白结构域 5 (fibronectin type III domain-containing 5, FNDC5)在激活的过氧化物酶体增殖受体  $\gamma$  辅激活因子 1- $\alpha$  (peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$  coactivator 1-alpha, PGC1- $\alpha$ )作用下,经蛋白酶水解第 30 个和第 142 个氨基酸位点加工修饰而成[1] [3]。irisin 由 112 个氨基酸组成,分子量为 12KD,人和小鼠中 irisin 的氨基酸序列同源性高达 100% [4]。尽管 irisin 最初是在骨骼肌中发现的,但后来证明其在人体的绝大部分组织、器官及体液中均有表达,如心肌、脂肪组织、肝、肾、脑、卵巢、组织液、分泌腺等,表明其具有广泛的生理功能[2] [5] [6] [7]。irisin 可以与包括脂肪细胞在内的多种细胞的受体相结合,发挥不同的作用。

## 3. Irisin 与产科疾病的关系

### 3.1. 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)为孕期发生的葡萄糖不耐受,导致妊娠期间的高血糖,严重危害孕妇和胎儿的健康。GDM 的孕妇患不良妊娠结局的风险较高,易发生自然流产、胎儿宫内窘迫、胎膜早破、巨大儿、新生儿呼吸窘迫综合征等[8]。现普遍认为,GDM 的发病机制主要与妊娠期间拮抗胰岛素样物质增加所致,如肿瘤坏死因子、雌孕激素、胎盘生乳素等,导致妊娠期间的胰岛素抵抗,诱发 GDM。

近年来的国内外研究表明,irisin 可以改善胰岛素抵抗,提高葡萄糖耐量,为 GDM 的保护因素。Cui [9]等人在一项包含 3563 名研究对象的 Mate 分析中发现,GDM 患者的血清 Irisin 水平较正常妊娠者低,产后母亲血清和新生儿脐血中 irisin 的含量没有差异。这与 Kuzmicki [10]等人的研究结果一致。在一项关于孕早期 irisin 水平与糖脂代谢和 GDM 风险分析的研究中发现,GDM 患者的 irisin 水平低于无 GDM 组,且 irisin 水平与 HbA1c 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关,并证实孕早期孕妇体内低 irisin 水平是发生 GDM

的独立危险因素[11]。在 GDM 患者中循环 irisin 水平的降低被认为是糖尿病前期状态或代谢综合征的短暂暴露，其特征是巨大的胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞代偿不足[12] [13] [14]。另有文献报道，irisin 水平在整个妊娠期间升高而 GDM 孕妇的增加幅度较低[15]。妊娠期间循环 irisin 上调被认为是补偿胰岛素抵抗增加的适应性反应，维持能量储存和消耗平衡从而限制了不良代谢作用。综上，irisin 作为一种保护因素可能参与了 GDM 的发生发展并具有作为 GDM 预测的新生物标志物的潜力。

### 3.2. 子痫前期

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的疾病，其特征是妊娠 20 周后新出现的高血压和蛋白尿伴或不伴各系统损害[16]。PE 的发病机制主要与子宫螺旋小动脉重铸不足、炎症免疫过度激活、血管内皮细胞受损、氧化应激和胰岛素抵抗等相关，一些公认的因素会大大增加该疾病的风险，包括糖尿病、慢性高血压、高脂血症和肥胖等。当前的研究表明，低水平的血清 irisin 水平可能与子痫前期或胎盘异常的发病机制有关。

据报道，在孕晚期，与健康孕妇相比，PE 孕妇的血清 irisin 水平低较低，且 PE 孕妇所分娩的新生儿脐血中 Irisin 水平低于无 PE 的孕妇所分娩的新生儿[17] [18]。Zhang [19]等人研究表明，PE 患者的血清 irisin 水平与收缩压和舒张压呈负相关，但胎盘中 irisin 前体 FNDC5 蛋白的表达上调，且与收缩压和尿蛋白水平呈正相关。血清 irisin 和胎盘 irisin 前体表达的差异可能与胎盘或其他 irisin 分泌组织的分泌减少，胎盘功能障碍及转运不足有关。目前国内外有关 irisin 与 PE 的文献报道较少，还需要大量研究来进一步探讨两者之间的具体关系。

### 3.3. 妊娠期甲状腺功能减退

妊娠期甲状腺功能减退包括临床甲减和亚临床甲减。妊娠期甲减可以引起胰岛素抵抗、胎盘早剥、心力衰竭、胎儿生长受限及智力发育障碍等母婴并发症。研究表明[20]，妊娠期甲状腺功能减退患者 irisin 水平高于正常妊娠孕妇。与低 irisin 妊娠期甲减孕妇相比，高 irisin 甲减孕妇的 BMI 指数、TSH、TPO-Ab 水平较高，FT4 水平低。即 irisin 与 TSH 水平正相关，与 FT4 水平负相关，且在高 irisin 妊娠甲减孕妇中产后出血、新生儿低体重、新生儿呼吸窘迫综合征等并发症发生率较高，irisin 在妊娠期甲减患者中高表达可能是由于 TSH 升高引起的脂肪组织增加导致 irisin 合成与释放增加，且随着机体代谢功能改变而代偿升高。血清 irisin 水平可反映妊娠期甲减患者病情严重程度并可能与妊娠不良结局的发生有关。

### 3.4. 妊娠期肝内胆汁淤积症

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期特有的疾病，表现为皮肤瘙痒、血清胆汁酸升高等[21]。目前该疾病病因尚不清。Chen [22] [23]等通过对 211 名孕妇血清和新生儿脐静脉血 irisin 浓度横断面研究及对孕妇胎盘的免疫组化和氧化应激研究中发现 ICP 孕妇血清和新生儿脐血 irisin 水平高于正常孕妇，且血清 irisin 在最佳界值 989.168 pg/ml 可预测 ICP，但敏感度和特异性不高；同时发现 ICP 孕妇胎盘 irisin 高表达，并且随着 ICP 严重程度的提高，母体胎儿界面的氧化应激反应也增加，研究者推测 irisin 的增加可以减轻机体的损伤，减轻氧化应激并起到保护作用。Kirbas [24]等人的研究则认为孕妇血清 irisin 水平  $\geq 908.875$  pg/ml 时，ICP 的风险增加了 16.9 倍，即 irisin 识别 ICP 的最佳临界点为 908.875 pg/ml，敏感性和特异性为 72.5%和 86.8%。两者研究浓度的差异可能与种族血统对血清 irisin 浓度的影响有关。有学者认为 ICP 孕妇胎儿出生体重下降可能与增加的 irisin 在能量和脂肪代谢方面的作用有关[25]。但目前的研究很难推断高 irisin 水平是 ICP 的原因还是结果，irisin 的作用也可能是一种适应性或代偿性反应，以预防和改善 ICP 的代谢紊乱特征。

## 4. Irisin 与妇科疾病的关系

### 4.1. 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是妇科常见的一种代谢功能紊乱性疾病,以雄激素过多、持续无排卵和血脂异常等代谢异常为特征,并常伴有肥胖和胰岛素抵抗。目前有关 irisin 与 PCOS 的研究中,大部分研究表明 PCOS 患者的血清 irisin 水平比健康对照组高[26]-[37],仅有少数研究显示 PCOS 患者的血清 irisin 水平低于健康对照组[38] [39]或者两者无差异[40]。研究表明[31],PCOS 患者用二甲双胍治疗 6 个月后,随着患者胰岛素抵抗的改善,irisin 水平显著降低。PCOS 患者体内血清 irisin 水平增加的机制尚不清,有学者推测增加的 irisin 为了克服 PCOS 的代谢紊乱和增加胰岛素敏感性,为机体的保护性反馈机制。Li [41]等人进一步发现游离雄激素指数(FAI)高的 PCOS 女性的 Irisin 循环水平显著高于 FAI 低的 PCOS 女性和对照组( $203.00 \pm 83.60$  vs.  $174.50 \pm 61.20$  和  $157.0 \pm 58.8 \mu\text{g/L}$ )。与 T2DM、GDM 患者体内 irisin 水平的表达差异表明,PCOS 患者体内 irisin 水平升高可能不完全是由于胰岛素抵抗引起,特征性高雄激素血症可能是导致 Irisin 水平升高的另一重要决定因素。Bousmpoula 等[32]研究表明 PCOS 患者的血清和卵泡液 irisin 水平升高,并且与体重指数(BMI)和血脂异常正相关。PCOS 女性 irisin 和 BMI 之间的正相关也可能反映了 irisin 水平的补偿性增加,以抵消对 irisin 不断增加的需求即 irisin “耐受”或“抵抗”,并防止胰岛素抵抗的发展,而在完全发展的胰岛素抵抗和代谢综合征如 T2DM 状态下,irisin 水平可能较低,这反映了较高的 irisin 无法进行补偿[31]。目前研究结果存在的差异可能是由于研究规模,研究人群的临床特征差异,包括肥胖或苗条的程度,血糖水平,某些药物,其他疾病和并发症,以及所使用的测定方法的不同导致上述研究的差异。机体是一个纷繁复杂的整体,需要进行大量的研究以阐明 irisin 在 PCOS 患者中的具体作用机制。

### 4.2. 妇科肿瘤

肿瘤是一种多因素参与导致机体各系统功能平衡紊乱的代谢性疾病。肿瘤细胞以其独特的糖、脂、氨基酸及能量代谢满足自身快速生长需要,导致机体内分泌及代谢异常。大量研究表明,irisin 在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、骨肉瘤、肺癌等多种恶性肿瘤的发生发展中起到关键作用。Kuloglu [42]等人通过免疫组化发现,与卵巢良性肿瘤相比,卵巢粘液癌、子宫内膜样癌中 irisin 免疫反应性增加;与增殖期子宫内膜相比,单纯子宫内膜增生、复杂的非典型子宫内膜增生中 irisin 免疫反应性增加;从宫颈非角化鳞状细胞癌、宫颈鳞状细胞癌获得的切片显示 irisin 免疫反应性增强。程亚玉等人[43]通过对宫颈癌患者血清和肿瘤组织中 irisin 表达的研究发现, Irisin 在宫颈癌患者血清及肿瘤组织中的表达均较正常对照组高,且与临床病理参数相关,肿瘤的临床分期越晚,病理分级越高,伴有淋巴结转移的宫颈鳞癌患者组织中 Irisin 含量增高;并通过体外实验发现,外源性给予 irisin 可以促进宫颈癌 HeLa 细胞的恶性行为。另有研究通过 CCK8 细胞增殖实验证明外源性给予 irisin 可促进卵巢癌 A2780 细胞的增殖能力[44]。Moon 等人[45]发现无论是在生理(5~10 nmol/L)还是药理(50~100 nmol/L)浓度的 irisin 对子宫内膜癌细胞 KLE 和 RL95-2 的细胞增殖、细胞黏附和集落形成能力均无明显影响。有学者推测,癌组织中 irisin 免疫活性的增加可能是肿瘤患者体重减轻的原因,即 irisin 依赖的白色脂肪组织燃烧可能导致癌症患者的恶病质,那么在癌症患者中使用抗 irisin 可以防止肿瘤患者的体重减轻,这种方法可以为癌症恶病质的治疗开辟新的视野[42]。肿瘤的发生、发展通常涉及多种信号通路、转录因子及由多种影响因素、反馈调节相互作用,目前关于 irisin 与妇科肿瘤的研究尚浅,还需要更深一步的研究明确 irisin 在体内外的确切作用及具体作用机制,为 irisin 的临床应用提供更有力的数据支持。

## 5. 结论与展望

Irisin 作为一种新发现的细胞因子, 自被发现以来, 其与代谢相关疾病的发生发展密切相关, 深入探究可为多种疾病的诊断、防治提供新的靶点。目前有关 irisin 与妇产科疾病的研究中, irisin 在不同类型的疾病中的表达不同, 发挥的作用也不尽相同, 提示 irisin 与妇产科各类疾病之间的关系仍存有许多问题悬而未决。现有的研究中, 大多数只研究了 irisin 在不同疾病中的表达水平及与临床指标之间的相关性, 未探究其发挥作用具体机制。因此, 对于 irisin 在妇产科各类疾病中发挥的作用及作用机制还需进一步深入研究。

## 基金项目

市南区科技计划项目(2020-2-019-YY)。

## 参考文献

- [1] Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., *et al.* (2012) A PGC1- $\alpha$ -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-Like Development of White Fat and Thermogenesis. *Nature*, **481**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- [2] Zhang, D., Tan, X., Tang, N., Huang, F., Chen, Z. and Shi, G. (2020) Review of Research on the Role of Irisin in Tumors. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 4423-4430. <https://doi.org/10.2147/OTT.S245178>
- [3] Timmons, J., Baar, K., Davidsen, P. and Atherton, P.J. (2012) Is Irisin a Human Exercise Gene? *Nature*, **488**, E9-E10. <https://doi.org/10.1038/nature11364>
- [4] Maak, S., Norheim, F., Drevon C. and Erickson, H.P. (2021) Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocrine Reviews*, **42**, 436-456. <https://doi.org/10.1210/endo/bnab003>
- [5] Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., *et al.* (2014) A Comprehensive Immunohistochemical Examination of the Distribution of the Fat-Burning Protein Irisin in Biological Tissues. *Peptides*, **61**, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.014>
- [6] Huh, J., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M.T., Schneider, B.E., *et al.* (2012) 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. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **61**, 1725-1738. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
- [7] Sumsuzzman, D., Jin, Y., Choi, J., Yu, J.H., Lee, T.H. and Hong, Y. (2019) Pathophysiological Role of Endogenous Irisin against Tumorigenesis and Metastasis: Is It a Potential Biomarker and Therapeutic? *Tumor Biology*, **41**, Article ID: 1010428319892790. <https://doi.org/10.1177/1010428319892790>
- [8] Gao, C., Sun, X., Lu, L., Liu, F. and Yuan, J. (2019) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 154-162. <https://doi.org/10.1111/jdi.12854>
- [9] Cui, L., Qiao, T., Xu, F., Li, Z., Chen, T., Su, H., *et al.* (2020) Circulating Irisin Levels of Prenatal and Postnatal Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cytokine*, **126**, Article ID: 154924. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154924>
- [10] Kuzmicki, M., Telejko, B., Lipinska, D., Pliszka, J., Szamatowicz, M., Wilk, J., *et al.* (2014) Serum Irisin Concentration in Women with Gestational Diabetes. *Gynecological Endocrinology*, **30**, 636-639. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920006>
- [11] 吴棣, 刘子宸, 高妍, 王文丽. 孕早期鸢尾素水平与孕妇糖脂代谢和妊娠期糖尿病风险的分析[J]. 皖南医学院学报, 2021, 40(4): 369-371.
- [12] Yuksel, M., Oncul, M., Tuten, A., Imamoglu, M., Acikgoz, A.S., Kucur, M., *et al.* (2014) Maternal Serum and Fetal Cord Blood Irisin Levels in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **104**, 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.025>
- [13] Wang, P., Ma, H., Hou, X., Song, L.L., Song, X.L. and Zhang, J.F. (2018) Reduced Plasma Level of Irisin in first Trimester as a Risk Factor for the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **142**, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.038>
- [14] Du, X.L., Jiang, W.X. and Lv, Z.T. (2016) Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, **48**, 644-652.

- <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>
- [15] Erol, O., Erkal, N., Ellidağ, H., İsenlik, B.S., Aydın, Ö., Derbent, A.U., *et al.* (2016) Irisin as an Early Marker for Predicting Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 3590-3595. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1142967>
- [16] 叶丽燕, 范徐妃, 郑秀娟. 低分子肝素预防子痫前期的效果[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5610-5612. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.24.001>
- [17] Garcés, M., Peralta, J., Ruiz-Linares, C., Lozano, A.R., Poveda, N.E., Torres-Sierra, A.L., *et al.* (2014) Irisin Levels during Pregnancy and Changes Associated with the Development of Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **99**, 2113-2119. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4127>
- [18] 谢莉莉, 彭凯伟, 方成志. 新生儿脐带血鸢尾素水平与出生体重及宫内生长受限的关系[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(12): 95-9. <https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.024>
- [19] Zhang, L., Xie, Q., Tang, C. and Zhang, A.H. (2017) Expressions of Irisin and Urotensin II and Their Relationships with Blood Pressure in Patients with Preeclampsia. *Clinical and Experimental Hypertension*, **39**, 460-467. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273945>
- [20] 邓文娟, 王静, 宁改君, 任卫东, 左丽娟. 妊娠期甲减患者孕晚期鸢尾素水平与机体代谢指标及母婴妊娠结局的相关性分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(6): 1145-1148.
- [21] 夏显, 漆洪波. 美国母胎医学会《妊娠期肝内胆汁淤积症指南(2020版)》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 587-590.
- [22] 陈嘉卿, 马俊如, 石秉知, 李琴. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清、脐静脉血鸢尾素水平变化及相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(3): 202-205. <https://doi.org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.03.009>
- [23] Chen, J., Li, Q. and Ma J. (2021) Maternal Serum, Placental, and Umbilical Venous Blood Irisin Levels in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 2403-2410. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1667322>
- [24] Kirbas, A., Daglar, K., Timur, H., Biberoglu, E., Inal, H.A., Kara, O., *et al.* (2016) Maternal Circulating Levels of Irisin in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 3483-3487. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1132694>
- [25] 沈林萍, 李艳, 仝玉丽. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇外周血、脐静脉血中鸢尾素变化及相关性分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(10): 18-23. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2021.10.005>
- [26] Adamska, A., Karczewska-Kupczewska, M., Lebkowska, A., Milewski, R., Górska, M., Oziomek, E., *et al.* (2016) Serum Irisin and Its Regulation by Hyperinsulinemia in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Journal*, **63**, 1107-1112. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0249>
- [27] Gao, S., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, Y. and Liu, Y. (2016) The Relationships of Irisin with Bone Mineral Density and Body Composition in PCOS patients. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **32**, 421-428. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2767>
- [28] Wang, C., Zhang, X., Sun, Y., Hou, X.G. and Chen, L. (2018) Higher Circulating Irisin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Gynecological Endocrinology*, **34**, 290-293. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1393065>
- [29] Bostancı, M., Akdemir, N., Cinemre, B., Cevrioglu, A.S., Özden, S. and Ünal, O. (2015) Serum Irisin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **19**, 4462-4468.
- [30] Cai, X., Qiu, S., Li, L., Zügel, M., Steinacker, J.M. and Schumann, U. (2018) Circulating Irisin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, **36**, 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.114>
- [31] Li, M., Yang, M., Zhou, X., Fang, X., Hu, W., Zhu, W., *et al.* (2015) Elevated Circulating Levels of Irisin and the Effect of Metformin Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **100**, 1485-1493. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2544>
- [32] Bousmpoula, A., Benidis, E., Demeridou, S., Kapeta-Kourkouli, R., Chasiakou, A., Chasiakou, S., *et al.* (2019) Serum and Follicular Fluid Irisin Levels in Women with Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation: Correlation with Insulin Resistance and lipoprotein Lipid Profiles. *Gynecological Endocrinology*, **35**, 803-806. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1594761>
- [33] Bacopoulou, F., Athanasopoulos, N., Efthymiou, V., Mantzou, A., Aravantinos, L., Vlahopoulos, S., *et al.* (2018) Serum Irisin Concentrations in Lean Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **88**, 585-591. <https://doi.org/10.1111/cen.13555>
- [34] Chang, C., Huang, S., Soong, Y., Cheng, P.J., Wang, C.J. and Liang, I.T. (2014) Circulating Irisin and Glucose-Dependent

- Insulinotropic Peptide Are Associated with the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **99**, E2539-E2548. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1180>
- [35] Farhan, F. and Hussien, S. (2019) Irisin as a Novel Marker for Insulin Resistance in Iraqi Women with Polycystic Ovary Syndrome before and after Metformin Therapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, **69**, 194-200. <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1176-7>
- [36] Foda, A., Foda, E. and El-Said, Z. (2019) Serum Irisin Levels in Polycystic Ovary Syndrome after Ovarian Drilling. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **13**, 1463-1468. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.019>
- [37] Masaeli, A., Nayeri, H. and Mirzaee, M. (2019) Effect of Metformin Treatment on Insulin Resistance Markers, and Circulating Irisin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 575-579. <https://doi.org/10.1055/a-0896-1130>
- [38] Abali, R., Temel Yuksel, I., Yuksel, M., Bulut, B., Imamoglu, M., Emirdar, V., *et al.* (2016) Implications of Circulating Irisin and Fabp4 Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **36**, 897-901. <https://doi.org/10.3109/01443615.2016.1174200>
- [39] Wang, W., Guo, Y., Zhang, X. and Zheng, J. (2018) Abnormal Irisin Level in Serum and Endometrium Is Associated with Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Clinical Endocrinology*, **89**, 474-480. <https://doi.org/10.1111/cen.13805>
- [40] Pukajło, K., Łaczmanski, L., Kolackov, K., Kuliczowska-Płaksej, J., Bolanowski, M., Milewicz, A., *et al.* (2015) Irisin Plasma Concentration in PCOS and Healthy Subjects Is Related to Body Fat Content and Android Fat Distribution. *Gynecological Endocrinology*, **31**, 907-911. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1065482>
- [41] Li, H., Xu, X., Wang, X., Liao, X., Li, L., Yang, G., *et al.* (2016) Free Androgen Index and Irisin in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 549-556. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0403-7>
- [42] Kuloglu, T., Celik, O., Aydin, S., Hanifi Ozercan, I., Acet, M., Aydin, Y., *et al.* (2016) Irisin Immunostaining Characteristics of Breast and Ovarian Cancer Cells. *Cellular and Molecular Biology*, **62**, 40-44.
- [43] 程亚玉, 张萍, 谭雪莹. 宫颈癌组织 Irisin 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(21): 1523-1529. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2017.21.007>
- [44] 朱英雪, 张萍. Irisin 促进上皮性卵巢癌细胞生长增殖[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(16): 130+161. <https://doi.org/10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2019.16.092>
- [45] Moon, H. and Mantzoros, C. (2014) Regulation of Cell Proliferation and Malignant Potential by Irisin in Endometrial, Colon, Thyroid and Esophageal Cancer Cell Lines. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **63**, 188-193. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.005>