

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

谢莉莉 彭凯伟 方成志

摘要 目的 本实验将检测不同出生体重及子宫内生长受限(IURG)新生儿脐带血中鸢尾素(Irisin)的含量,并探究 Irisin 与新生儿体重、胎龄和其他因素的关系。**方法** 本研究对 2014 年 5 月~2016 年 5 月在笔者医院诞生的新生儿进行横断面研究。把新生儿按照体重分为小于胎龄儿(SGA)、大于胎龄儿(LGA)、适于胎龄儿(AGA),同时收集 IUGR 的新生儿。检测 4 组新生儿脐带血中 Irisin 的水平。**结果** 本实验一共纳入 110 例新生儿,其中 SGA 与 AGA 各 30 例,IUGR 与 LGA 各 25 例。SGA 组中新生儿的平均胎龄小于其他 3 组,SGA 与 IUGR 组中新生儿的平均出生体重小于其他两组($P = 0.000$)。SGA 与 IUGR 组中平均 Irisin 水平[54.4(45.6~66.7) ng/ml, 53.7(40.3~62.4) ng/ml]显著低于 LGA 组[67.7(53.8~78.1) ng/ml]与 AGA 组[64.7(53.6~71.2) ng/ml]($P = 0.000$)。LGA 组中平均胰岛素水平[7.54(0.83~58.96) mIU/ml]显著高于 AGA 组[38.00(34.40~39.30) mIU/ml]与 IUGR 组[3.86(0.49~16.15)]及 SGA 组[(4.19(0.62~14.42) mIU/ml]($P = 0.000$)。本研究通过相关性分析发现新生儿脐带血 Irisin 水平与新生儿胎龄($r = 0.22, P < 0.01$)、胎儿体重($r = 0.17, P < 0.01$)、孕妇年龄($r = -0.12, P = 0.021$)呈正相关。但只有在 LGA 组中新生儿脐带血 Irisin 水平与胰岛素水平($r = 0.41, P = 0.042$)呈正相关。多因素线性回归分析发现,SGA($\beta = -0.14, P = 0.02$)与胎儿体重($\beta = 0.05, P = 0.008$)是新生儿脐带血 Irisin 水平的独立危险因素。**结论** 新生儿脐带血 Irisin 水平与出生体重呈正相关。SGA 与 IURG 组新生儿的 Irisin 水平明显低于 AGA 与 LGA 组新生儿,但 Irisin 水平在 SGA 与 IURG 组间及 AGA 与 LGA 组间差异无统计学意义。且只有 LGA 组新生儿中 Irisin 水平与胰岛素水平呈正相关。Irisin 水平在患有先兆子痫的孕妇所产的新生儿中明显低于正常孕妇。

关键词 小于胎龄儿 适于胎龄儿 大于胎龄儿 子宫内生长受限 鸢尾素

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.024

Relationship between Neonatal Umbilical Cord Blood Irisin Level and Birth Weight and Intrauterine Growth Restriction. Xie Lili, Peng Kaiwei, Fang Chengzhi. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective SGA and IURG fetuses are important risk factors for metabolic disease in adulthood, but the mechanism is not clear. In this study, Irisin levels in umbilical cord blood of different birth weight and IURG neonates were measured and the relationship between Irisin and neonatal weight, gestational age and other factors was explored. **Methods** This study was conducted in the cross-sectional study of neonates born in our hospital from 2014 to 2016. Newborns were divided into small-for-gestational age (SGA), greater-than-gestational age (LGA), gestational age (AGA) and newborns with intrauterine growth restriction (IUGR). The levels of irisin in umbilical cord blood of 4 newborns were detected. **Results** In this study, there were a total of 110 cases of newborns. The mean gestational age and mean birth weight of newborns in the SGA group was lower than that in the other three groups($P = 0.000$). The mean Irisin levels in the SGA and IUGR groups [54.4(45.6~66.7) ng/ml, 53.7(40.3~62.4) ng/ml] were significantly lower than those in the AGA group [67.7(53.8~78.1) ng/ml, 64.7(53.6~71.2) ng/ml]($P = 0.000$). The mean insulin levels in the LGA group [7.54(0.83~58.96) mIU/ml] were significantly higher than those in the AGA group [38.00(34.40~39.30) mIU/ml] and IUGR [3.86(0.49~16.15)] and SGA [4.19(0.62~14.42) mIU/ml]($P = 0.000$). In the present study, the correlation analysis showed that Irisin level in neonatal umbilical cord blood was significantly correlated with neonatal gestational age ($r = 0.22, P < 0.01$), fetal weight ($r = 0.17, P < 0.01$) and maternal age ($r = -0.12, P = 0.021$). However, only in the LGA group, the level of Irisin in cord blood of neonates was positively correlated with insulin level ($r = 0.41, P = 0.042$). Multivariate linear regression analysis revealed that SGA ($\beta = -0.14, P = 0.02$) and fetal weight ($\beta = 0.05, P = 0.008$) were independent risk factors for neonatal umbilical cord blood Irisin levels. **Conclusion** There was a positive correlation between irisin level and neonatal umbilical cord blood birth weight. The

levels of irisin in the neonates of the SGA and IURG groups were significantly lower than those of the AGA and LGA groups, but irisin levels did not differ between the SGA and IURG groups and between AGA and LGA groups. And irisin levels in the LGA group were positively correlated with insulin levels. Our results also reveal that singleton infants of mothers with preeclampsia had lower cord blood irisin levels compared to infants of mothers without preeclampsia.

Key words Small for gestational age infant; Appropriate for gestational age; Large for gestational age; Intrauterine - growth - restricted; Irisin

近年来脂肪组织与肌肉组织被认为在机体的体重管理及碳水化合物的动态平衡中起到重要的作用。在胰岛素的作用下人体中最大的器官——骨骼肌中消耗了大部分葡萄糖,骨骼肌也是发生胰岛素抵抗最重要的组织。在过去的 10 年间,骨骼肌还被认为是分泌器官,分泌肌肉抑制素、IL-6、IL-15 和其他因子^[1]。近年来研究发现,运动后小鼠及人的骨骼肌中可检测到鸢尾素(Irisin),Irisin 作为一种新的激素由骨骼肌 1 型膜蛋白 FNDC5 产生。Irisin 由过氧化物酶体增生物激活受体 PGC1 管理。Irisin 通过使白色脂肪细胞(WAT)转变成棕色脂肪细胞(BAT)来增加能耗,从而提高人体中碳水化合物的代谢。BAT 是脂肪组织的过度状态,主要在哺乳动物及新生儿中产生,并影响胰岛素敏感度及整个机体的新陈代谢^[2]。最近有研究发现小鼠及人体中 BAT 的增多会导致葡萄糖耐受、提高其敏感度、减轻体重及减少脂肪组织^[3]。在体小鼠实验通过腺病毒把 Irisin 导入到脂肪组织后发现 BAT 样组织增多、能耗增加、葡萄糖抵抗及体重明显下降^[2]。

新生儿中 BAT 较多,但随着年龄的增加 BAT 逐渐减少。小于胎龄儿(SAG)中脂肪含量比适于胎龄儿(AGA)少,并推测 Irisin 含量同样较少。SGA 与子宫内生长受限(IURG)胎儿是成年后发生代谢性疾病的重要危险因素,但其机制并不明确^[4]。本实验将检测不同出生体重及 IURG 新生儿脐带血中 Irisin 的含量,并探究 Irisin 与新生儿体重、胎龄和其他因素的关系。

对象与方法

1. 研究对象:本研究对 2014 年 5 月~2016 年 5 月在武汉大学人民医院诞生的新生儿进行横断面研究。在助产护士及妇产科医生的帮助下收集顺产及剖宫产新生儿的脐带血。本研究已经通过笔者医院伦理委员会的审查,并获得产妇及家属的知情同意。本研究排除患有先天性疾病的新生儿,包括先天性心脏病、肾功能异常或患有慢性感染性疾病的孕妇,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮或肿瘤。

等。新生儿按照体重分为小于胎龄儿(SGA, 出生体重低于同胎龄平均体重的第 10 百分位数, 或低于同胎龄平均体重的 2 个标准差的新生儿)、大于胎龄儿(LGA, 出生体重在相同胎龄平均体重的第 90 百分位以上的婴儿)、适于胎龄儿(AGA, 出生体重在相同胎龄平均体重的第 10~90 百分位者), 并单独收集胎儿宫内生长受限(IUGR)的新生儿。

2. 观察指标:在孕妇分娩时收集脐静脉中的脐带血, 离心后收集上清, 并分装于 0.5 ml 的 EP 管中保存于 -80℃ 冰箱中, 以备后续检测相关指标。用专用的 ELISA 试剂盒(EK 067-52, Phoenix Pharmaceutical, Burlingame, 美国 CA 公司)检测 Irisin 水平, 严格按照实验操作手册进行检测。笔者在电子病历中收集新生儿与孕妇的基本信息与一般特性。新生儿检测指标包括性别、胎龄、体重、是否为多胎妊娠及 Apgar 评分。孕妇的检测指标包括年龄、BMI、是否为初产妇、分娩方式及妊娠并发症, 包括先兆子痫、绒毛膜羊膜炎、妊娠糖尿病及胎膜早破。

3. 统计学方法:本实验所有数据的分析均用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析, 对于 Irisin 与胰岛素水平等非正态分布的数据用非参数秩和检验进行组间比较, 符合正态分布的数据用单因素方差分析进行组间比较。用 χ^2 检验对分类变量进行比较。用 Pearson 相关分析法探究新生儿及孕妇的一般指标及胰岛素水平与 Irisin 水平的相关性。用 Spearman 线性回归分析探究 Irisin 水平的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本试验一共纳入 110 例新生儿, 其中 SGA 与 AGA 各 30 例(27.3%), IUGR 与 LGA 各 25 例(22.7%)。SGA 组中新生儿的平均胎龄小于其他 3 组, SGA 与 IUGR 组中新生儿的平均出生体重小于其他两组, 差异有统计学意义($P = 0.000$)。各组新生儿性别比例及 Apgar 评分间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。AGA 组中孕妇的年龄小于其他 3 组

($P = 0.02$)，且大部分为初孕妇($P = 0.03$)。而 4 组孕妇平均 BMI、剖宫产比例及妊娠期并发症间比较，

差异无统计学意义($P > 0.05$)，详见表 1。

表 1 SGA、IUGR、LGA 与 AGA 组中新生儿与孕妇的一般特性

指标	SGA ($n = 30$)	IUGR ($n = 25$)	LGA ($n = 25$)	AGA ($n = 30$)	P
新生儿检测指标					
Irisin (ng/ml)	54.4 (45.6 ~ 66.7)	53.7 (40.3 ~ 62.4)	67.7 (53.8 ~ 78.1)	64.7 (53.6 ~ 71.2)	0.001
胰岛素 (mIU/ml)	4.19 (0.62 ~ 14.42)	3.86 (0.49 ~ 16.15)	7.54 (0.83 ~ 58.96)	4.84 (0.49 ~ 11.59)	0.008
胎龄(周)	36.8 (35.1 ~ 37.4)	38.4 (35.3 ~ 38.1)	39.3 (38.0 ~ 39.8)	38.0 (34.4 ~ 39.3)	0.001
体重 Z-score(kg)	-1.6 (-1.9, -1.5)	-1.4 (-1.8, -1.1)	1.6 (1.3, 1.9)	-0.2 (-0.6, 0.3)	0.001
多胎妊娠 [$n(\%)$]	4 (13.3)	1 (4)	1 (4)	3 (10)	0.215
女性 [$n(\%)$]	13 (43.3)	10 (40.0)	12 (48.0)	12 (40.0)	0.280
Apgar 评分(1th min)	8 (7 ~ 8)	8 (7 ~ 8)	8 (8 ~ 9)	8 (8 ~ 9)	0.210
Apgar 评分(5th min)	9 (8 ~ 9)	9 (8 ~ 9)	9 (9 ~ 9)	9 (9 ~ 9)	0.080
孕妇检测指标					
年龄(岁)	34.0 (31.0, 38.0)	33.0 (31.0, 35.0)	34.5 (32.0, 37.0)	32.0 (30.0, 36.0)	0.020
初孕妇 [$n(\%)$]	27 (90.0)	9 (36.0)	6 (24.0)	28 (93.3)	0.030
BMI (kg/m ²)	24.0 (21.4, 27.7)	24.0 (22.4, 27.3)	27.0 (22.7, 33.4)	24.0 (21.4, 28.3)	0.150
剖宫产 [$n(\%)$]	25 (83.3)	23 (92.0)	21 (84.0)	24 (80.0)	0.460
先兆子痫 [$n(\%)$]	4 (13.3)	5 (20.0)	0 (0)	2 (6.7)	0.150
绒毛膜羊膜炎 [$n(\%)$]	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	1 (3.3)	0.330
妊娠糖尿病 [$n(\%)$]	3 (5.4)	4 (16.0)	3 (14.3)	2 (6.7)	0.420
胎膜早破 [$n(\%)$]	3 (5.0)	0 (0)	1 (4.0)	1 (3.3)	0.920

SGA：小于胎龄儿；IUGR：胎儿宫内生长受限；LGA：大于胎龄儿；AGA：适于胎龄儿；Irisin：鸢尾素；Apgar 评分：新生儿评分(包括 A. 肌张力、P. 脉搏、G. 皱眉动作即对刺激的反应、A. 外貌、R. 呼吸)；BMI：体重指数

SGA 与 IUGR 组中平均 Irisin 水平 [54.4 (45.6 ~ 66.7) ng/ml, 53.7 (40.3 ~ 62.4) ng/ml] 显著低于 LGA 组 [67.7 (53.8 ~ 78.1) ng/ml] 与 AGA 组 [64.7 (53.6 ~ 71.2) ng/ml, $P = 0.000$]。但 SGA 组与 IUGR 组及 AGA 组与 CGA 组新生儿之间 Irisin 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。LGA 组中平均胰岛素水平 [7.54 (0.83 ~ 58.96) mIU/ml] 显著高于 AGA 组 [3.86 (0.49 ~ 16.15) mIU/ml] 及 SGA 组 [4.19 (0.62 ~ 14.42) mIU/ml, $P = 0.000$]，见表 1 与图 1。本研究通过相关性分析发现新生儿脐带血 Irisin 水平与新生儿胎龄 ($r = 0.22, P < 0.01$)、胎儿体重 ($r = 0.17, P < 0.01$)、孕妇年龄 ($r = -0.12, P = 0.021$) 呈正相关。但只有在 LGA 组中新生儿脐带血 Irisin 水平与胰岛素水平 ($r = 0.41, P = 0.042$) 呈正相关，见表 2。

(0.49 ~ 16.15)] 及 SGA 组 [4.19 (0.62 ~ 14.42) mIU/ml, $P = 0.000$]，见表 1 与图 1。本研究通过相关性分析发现新生儿脐带血 Irisin 水平与新生儿胎龄 ($r = 0.22, P < 0.01$)、胎儿体重 ($r = 0.17, P < 0.01$)、孕妇年龄 ($r = -0.12, P = 0.021$) 呈正相关。但只有在 LGA 组中新生儿脐带血 Irisin 水平与胰岛素水平 ($r = 0.41, P = 0.042$) 呈正相关，见表 2。

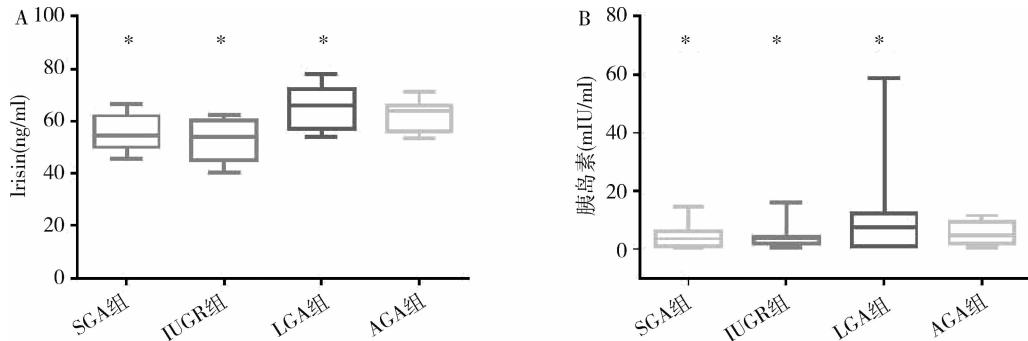


图 1 SGA、IUGR、LGA 与 AGA 组新生儿脐带血中 Irisin 与胰岛素的浓度

A. Irisin；B. 胰岛素；与 AGA 组比较，* $P < 0.05$

表 2 新生儿脐带血 Irisin 浓度与胎龄、胎儿体重、孕妇年龄与胰岛素水平的相关性

指标	r	P
胎龄(周)	0.22	0.001
胎儿体重 Z-score(kg)	0.17	0.001
孕妇年龄(岁)	-0.12	0.021
孕妇 BMI(kg/m ²)	0.03	0.783
胰岛素(mIU/ml)	0.41	0.042

本研究对新生儿一般指标进行单因素线性回归分析发现,新生儿脐带血 Irisin 水平与 SGA、胎儿体重、胎龄、孕妇年龄及先兆子痫病史线性相关。随后对这些指标进行多因素线性回归分析发现,SGA($\beta = -0.140, P = 0.020$)与胎儿体重($\beta = 0.050, P = 0.008$)是新生儿脐带血 Irisin 水平的独立危险因素,而胎龄不是新生儿脐带血 Irisin 水平的独立危险因素($\beta = 0.005, P = 0.430$)。以 AGA 作为参考纳入 SGA、LGA 与 IUGR 作为风险因素时,只有 SGA 是新生儿脐带血 Irisin 水平的独立危险因素($\beta = -0.140, P = 0.020$),而 LGA 与 IUGR 不是其独立危险因素($P > 0.05$),见表 3、表 4。

表 3 新生儿脐带血 Irisin 浓度与其他指标的单因素相关分析

指标	单因素回归分析		
	β	95% CI	P
SGA	-0.100	-0.18 ~ -0.01	0.030
LGA	-0.040	-0.12 ~ 0.19	0.580
IUGR	-0.020	-0.14 ~ 0.10	0.480
胎儿体重(kg)	0.050	0.02 ~ 0.07	0.003
胎儿性别	-0.020	-0.09 ~ 0.05	0.720
胎龄(周)	0.006	-0.01 ~ 0.02	0.040
孕妇年龄(岁)	-0.007	-0.020 ~ -0.001	0.040
孕妇 BMI(kg/m ²)	0.005	-0.002 ~ 0.01	0.180
妊娠糖尿病	0.020	-0.13 ~ 0.17	0.820
先兆子痫	-0.240	-0.38 ~ -0.06	0.010
剖宫产	-0.060	-0.14 ~ 0.06	0.470
初孕妇	-0.020	-0.15 ~ 0.03	0.140

表 4 新生儿脐带血 Irisin 浓度与其他指标的多因素相关分析

指标	单因素回归分析		
	β	95% CI	P
SGA	-0.140	-0.26 ~ -0.03	0.020
胎儿体重(kg)	0.050	0.01 ~ 0.09	0.008
胎龄(周)	0.050	0.01 ~ 0.02	0.430
孕妇年龄(岁)	-0.005	-0.010 ~ -0.002	0.150
先兆子痫	-0.080	-0.20 ~ 0.04	0.190

讨 论

本研究发现,SGA 与 IUGR 组新生儿脐带血中的

Irisin 水平明显低于 AGA 与 LGA 组新生儿,且 Irisin 水平与新生儿出生体重及胎龄呈正相关。通过矫正胎龄、孕妇年龄、孕妇 BMI 及新生儿性别后发现新生儿脐带血中 Irisin 水平与新生儿出生体重具有线性相关性。且只有在 LGA 组中 Irisin 水平与胰岛素水平呈正相关。且患有先兆子痫的孕妇所产的新生儿中 Irisin 水平明显低于无先兆子痫的孕妇所产的新生儿。

最近一小样本实验发现,新生儿脐带血中 Irisin 水平与新生儿出生体重呈正相关,且生长受限的新生儿 Irisin 水平明显降低,但新生儿脐静脉中的 Irisin 水平与孕妇之间比较差异无统计学意义^[5]。本实验虽然收集的是脐动脉与静脉的混合血,但研究结果与其相符。之前的研究没有纳入 LGA 新生儿。本实验纳入了 LGA、SGA 及 IUGR 新生儿。之前的研究认为 SGA、AGA 与 IUGR 新生儿中脂肪及骨骼肌含量的不同导致了 Irisin 水平的差异,但本实验发现 LGA 与 AGA 组新生儿的 Irisin 水平比较差异无统计学意义。笔者猜测新生儿脐带血 Irisin 水平主要与胎儿生长状态相关,但在生长过度的新生儿中影响不大。研究认为 Irisin 水平降低会减缓婴儿期脂肪的储备,并增加新生儿的总能耗,进而导致生长迟缓及体重减轻^[6]。但也有研究认为新生儿脐带血中 Irisin 水平与出生体重没有关系^[7]。

新生儿主要从母体中获得 Irisin,且在体温降低时因活动增多及寒战而释放 Irisin^[8]。胎儿出生后其体温随着子宫外温度的下降迅速下降,除了寒战外,新生儿还需通过棕色脂肪组织的非寒战作用释放更多热能以调节自身体温,且研究发现低体温时棕色脂肪组织相关的 UCP-1 显著增加^[9]。棕色脂肪组织的累积在新生儿发育初期至关重要,且孕妇在怀孕时葡萄糖的供给水平将直接影响棕色脂肪组织的储备^[9]。且有研究认为早期 BAT 的降低将一直持续到成年,进而抑制产能并诱发肥胖及葡萄糖耐量受损^[10]。本研究认为 IUGR 胎儿脐带血中 Irisin 水平的降低与其棕色脂肪组织储备较少有关,Irisin 不足作为潜在分子通路中的缺失环节,增加产后 IUGR 胎儿胰岛素抵抗,肥胖和肥胖相关的代谢紊乱。

本研究发现,只有在 LGA 组新生儿中脐带血 Irisin 水平与胰岛素水平呈正相关,提示 Irisin 水平会影响高胰岛素血症,这可能与 LGA 新生儿体内脂肪组织的过度累积有关。最近有一项研究调查了不同年龄新生儿中的 Irisin 的水平,发现其 Irisin 的水平与

胰岛素水平呈正相关^[11]。更有研究发现孕妇怀孕期间母体中的 Irisin 水平与母体中的胰岛素水平及胎儿中的葡萄糖水平呈正相关,说明 Irisin 水平在葡萄糖新陈代谢中具有重要的作用^[12]。

最近 Garces 等^[13]发现,正常怀孕的胎盘组织中可检测到 Irisin 的前体 - FNDC5,同时发现患有先兆子痫的孕妇体内 Irisin 水平要低于正常孕妇。但 Garces 等的研究并没有检测新生儿脐带血中的 Irisin 水平。本实验通过检测新生儿脐带血中的 Irisin 发现其与孕妇的先兆子痫病史呈负相关。病理生理学分析发现先兆子痫的机制包括滋养细胞浸润能力的不足和胎盘发育异常,进而导致胎盘再灌注不足和缺血^[14]。故本研究猜测 Irisin 水平降低与先兆子痫孕妇中胎盘形成障碍及形成不足有关。但本研究并没有探究两者的因果关系,还需要更多的研究探究其分子机制。

以前很少有探究新生儿脐带血中 Irisin 水平的研究。最近有研究发现,女性新生儿中 Irisin 水平要高于男性新生儿,且与 BMI 呈正相关,但通过胰岛素抵抗稳态模型分析发现其胰岛素抵抗呈负相关^[15]。本研究并没有发现新生儿中性别与 Irisin 水平有相关性。在年龄较大的男性和女性儿童中可以用脂肪组织的含量和分布不同来解释两个年龄组之间 Irisin 水平的差异,但在成人中 Irisin 水平与 BMI 的关系较为复杂。有 3 篇研究报道了两者呈正相关,但在两篇患有新陈代谢疾病的成人研究中两者呈负相关。因为 BMI 在新生儿中的应用价值有限,本研究采用了出生体重 Z-score,并发现 Irisin 水平与出生体重 Z-score 呈正相关。

综上所述,本研究发现新生儿脐带血 Irisin 水平与出生体重呈正相关。并发现 SGA 与 IURG 组新生儿的 Irisin 水平明显低于 AGA 与 LGA 组新生儿,但 Irisin 水平在 SGA 与 IURG 组间及 AGA 与 LGA 组间差异无统计学意义,且只有 LGA 组新生儿中 Irisin 水平与胰岛素水平呈正相关,并发现 Irisin 水平在患有先兆子痫的孕妇所产的新生儿中明显低于正常孕妇。本研究猜测 Irisin 水平降低主要与棕色脂肪细胞减少有关,且 Irisin 水平降低会影响新生儿生长发育并增加成年后的肥胖及代谢性疾病的发生率。

参考文献

- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8): 457–465
- Bostrom 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
- Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis [J]. Annu Rev Physiol, 2014, 76: 225–249
- van de Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, et al. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post – term in growth – restricted preterm infants [J]. Eur J Clin Nutr, 2014, 68(11): 1261–1263
- Caglar M, Goksu M, Isenlik BS, et al. Irisin in idiopathic foetal growth restriction [J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(7): 619–624
- Sun M, Schutz Y, Grezzani A, et al. Body size and early growth in appropriate – and large – for – gestational – age infants [J]. Acta Paediatr, 2003, 92(10): 1127–1132
- 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
- Bostrom 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
- Symonds ME, Pope M, Budge H. Adipose tissue development during early life: novel insights into energy balance from small and large mammals [J]. Proc Nutr Soc, 2012, 71(3): 363–370
- Symonds ME, Pope M, Sharkey D, et al. Adipose tissue and fetal programming [J]. Diabetologia, 2012, 55(6): 1597–1606
- 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: 125–130
- Ebert T, Stepan H, Schrey S, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery [J]. Cytokine, 2014, 65(2): 153–158
- Garces MF, Peralta JJ, Ruiz – Linares CE, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 2113–2119
- Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: short – term and long – term implications [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015, 42(2): 299–313
- Al – Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects [J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(2): 119–124

(收稿日期:2016-11-19)

(修回日期:2016-11-29)