

· 综述 ·

生长分化因子 15 与肥胖及糖尿病

杨曦 刘玉洁 马慧娟

【摘要】 生长分化因子 15 (GDF15) 属于转化生长因子- β (TGF- β) 超家族, 主要表达于巨噬细胞、脂肪细胞及内皮细胞中。作为一种新型脂肪细胞因子, GDF15 具有抗炎, 促进氧化代谢, 抑制食欲和减轻体重的作用, 从而改善肥胖、胰岛素抵抗和糖耐量。其有望成为治疗肥胖和 2 型糖尿病的外周新靶点。

【关键词】 生长分化因子 15; 肥胖症; 糖尿病

Growth differentiation factor-15 and obesity, diabetes mellitus Yang Xi*, Liu Yujie, Ma Huijuan.

* Graduate Institute of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ma Huijuan, Email: huijuanma76@163.com

【Abstract】 Growth differentiation factor-15 is a divergent member of the transforming growth factor-beta (TGF- β) superfamily, which mainly expressed in the macrophage cells, adipocytes and endothelial cells. As a novel adipokine, GDF15 shows many effects in anti-inflammatory, promoting oxidative metabolism, inhibiting appetite and weight loss, which can improve obesity, insulin resistance and glucose tolerance. GDF15 represents a new target for the treatment of obesity and type 2 diabetes.

【Key words】 Growth differentiation factor-15; Obesity; Diabetes mellitus

生长分化因子 15 (GDF15) 编码基因是 Bootcov 等^[1]于 1997 年首次从人骨髓单核细胞系统 U937 cDNA 文库中分离出来的, 最初命名为巨噬细胞抑制因子-1, 由于其编码的蛋白具有转化生长因子 (TGF)- β 超家族细胞因子的结构学特征, 因此将其归为 TGF- β 超家族。大量研究发现, 肥胖及 2 型糖尿病患者体内 GDF15 水平升高^[2-3]。本文对其在肥胖和糖尿病中的作用作一综述。

1 GDF15 的生物学特征

1.1 GDF15 的基因定位和结构 GDF15 基因定位于 19p12-13.1, 由两个外显子组成, 这两个外显子被长约 1 800 bp 的固有序列隔开, 其编码序列具有多态性^[4]。成熟的 GDF15 相对分子质量为 25 000, 是由 GDF15 二聚体前体蛋白经转化酶裂解形成的, 含有 308 个氨基酸, N 端含有 12 个氨基酸的疏水性信号肽, 中间为保守的蛋白酶水解位点, C 端含有保守的胱氨酸结构域。成熟型 GDF15 及其前体蛋白通

过两种不同的细胞通路分泌。成熟型 GDF15 快速进入血液循环, 而 GDF15 前体蛋白以前肽序列的形式储存于细胞基质^[5]。

1.2 GDF15 的体内分布和调节 除活化的巨噬细胞以外, GDF15 还可以由调节代谢的器官和组织合成, 主要为肝脏和脂肪组织。由此推断, GDF15 可能是一种代谢调节因子。在白色脂肪组织中, 间质血管的巨噬细胞和脂肪细胞都能分泌 GDF15, 表明它是一种脂肪因子。胰岛素及脂肪因子如脂联素、瘦素均能调节脂肪细胞对 GDF15 的分泌^[6]。病理状态下如氧化应激、组织损伤、恶性肿瘤等, GDF15 在病灶部位的表达显著上调, 血浆 GDF15 水平也显著上升^[4]。GDF15 以蛋白单体、蛋白二聚体及分泌型蛋白二聚体等多种形式存在于血液循环中, 但各自的具体生物学功能尚不明确^[7]。

2 GDF15 与肥胖

GDF15 转基因小鼠与野生型小鼠相比能预防遗传性及饮食诱导的肥胖, 有更高的胰岛素敏感性和氧化代谢水平^[8]。相同饮食条件下, GDF15 转基因小鼠较野生型同胞小鼠体重明显下降。其中腹膜后、性腺和腹股沟脂肪含量下降最显著。对两组小鼠血脂成分进行分析发现, 普通饮食的 GDF15 转基

因小鼠较同样饮食的野生型小鼠血浆总胆固醇及低密度脂蛋白-胆固醇水平低。高脂饮食的 GDF15 转基因小鼠较同样饮食野生型小鼠体内低密度脂蛋白-胆固醇和甘油三酯水平降低。两组游离脂肪酸水平差异无统计学意义^[9]。

2.1 降低食欲 Tsai 等^[10]研究发现,与 GDF15^{+/+} 小鼠相比,GDF15^{-/-} 小鼠体重显著增加。将外源性 GDF15 经渗透性微量泵注入 GDF15^{+/+} 和 GDF15^{-/-} 小鼠体内,两组体重均明显降低,且伴有摄食量的显著降低。将人前列腺癌细胞表达的 GDF15 异种移植到小鼠体内,可导致小鼠体重下降、体重指数降低,这与食物摄取减少直接相关。这一过程受大脑主要摄食中枢内细胞外信号调节激酶和信号转导与转录激活因子 3 通路的调节^[4]。Macia 等^[11]发现,GDF15 降低食欲的作用 47% 直接作用于下丘脑弓形核,增加阿片-促黑素细胞皮质素原的合成,34% 通过作用于下丘脑 TGF- β II 受体,降低神经肽 Y (促进食欲) 的合成起作用。Dostálová 等^[12]的研究也发现类似的结果。

2.2 促进代谢活动、增加产热 Chrysovergis 等^[8]用间接测热法比较 GDF15 转基因小鼠和野生型小鼠的产热量。研究显示,在呼吸交换率一致条件下,不管白天还是夜间 GDF15 转基因小鼠的耗氧量、气体交换及 CO₂ 的生成量均显著高于野生型小鼠。GDF15 的产热量也显著增加。GDF15 转基因小鼠棕色脂肪中主要产热基因,如解耦联蛋白 1、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 α 、烯酰辅酶 A 水解酶 1、环氧化酶 8b、II 型脱碘酶、环己酮 1、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 β 和过氧化物酶体增殖物活化受体 α 的表达增加。耗氧及产热量的增加表明 GDF15 转基因小鼠代谢更加活跃。GDF15 通过增加氧耗和能量消耗,促进氧化代谢,延缓高糖饮食诱导肥胖的进展^[13]。

2.3 促进脂肪分解 体内储存的甘油三酯通过脂解作用分解为游离脂肪酸,进而为机体提供能量,催化这一过程的酶包括:甘油三酯脂酶和激素敏感性脂肪酶^[14]。用实时定量 PCR 技术测定 GDF15 转基因及野生型小鼠体内脂肪分解基因的表达情况,发现 GDF15 转基因小鼠白色脂肪组织中脂解基因 β_3 肾上腺素能受体、甘油三酯脂酶和激素敏感性脂肪酶的表达增加,这与能量代谢增多一致,表明白色脂肪组织的脂解作用增强。其中甘油三酯脂酶的表达

增加最显著。GDF15 转基因小鼠棕色脂肪中脂解标志物的表达也增加^[8]。

3 GDF15 与糖尿病

糖尿病前期及糖尿病患者体内 GDF15 水平均升高。其表达水平在正常糖耐量和空腹血糖受损人群中具有显著性差异。而且 GDF15 与胰岛素抵抗密切相关,研究发现,GDF15 在改善糖尿病进展中发挥重要作用。由于糖尿病前期患者多进展为 2 型糖尿病,因此对糖尿病前期的干预显得尤为重要。有专家指出,GDF15 可能成为检测空腹血糖受损的新型标志物^[15]。

3.1 调节细胞因子的表达 脂联素是脂肪细胞分泌的主要产物之一,具有改善糖、脂代谢,增加胰岛素敏感性及调节炎症反应等多种重要的生理功能^[16]。用重组 GDF15 干预人脂肪细胞 24 h 发现,脂肪细胞脂联素的分泌显著增加,且在干预剂量为 0.5 μ g/L 时增加最明显^[6]。进一步研究表明,内脏和皮下脂肪组织中 GDF15 mRNA 的水平与脂联素 mRNA 水平呈正相关。

瘦素作为一种脂肪因子参与糖、脂肪及能量代谢的调节,促使机体减少摄食,增加能量释放,抑制脂肪细胞的合成。糖尿病患者常伴有瘦素抵抗。Kim 等^[17]对 GDF15 转基因小鼠进行研究发现,这些小鼠体内白色脂肪含量和瘦素水平显著降低,两者的减少量成正比关系。Wang 等^[7]也发现,不论低脂饮食还是高脂饮食,GDF15 转基因小鼠较野生型小鼠瘦素及胰岛素水平均降低。由此推断,GDF15 可能通过改善瘦素抵抗,降低体内瘦素水平。但其具体机制尚不明确。

3.2 改善胰岛素抵抗 葡萄糖代谢旺盛最终促进体内活性氧簇的生成,活性氧簇通过损伤内皮的抗氧化系统,增加脂质过氧化,促进糖尿病患者的胰岛素抵抗^[18]。高糖促进内皮细胞的损伤,其基本病因包括:刺激内皮细胞中活性氧簇的生成、降低一氧化氮的生物利用度^[19]。其中最主要的为活性氧簇。Li 等^[20]用高糖诱导人脐静脉内皮细胞发现,高糖以活性氧簇和 p53 依赖的方式促进人脐静脉内皮细胞 GDF15 的表达与分泌。GDF15 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶信号通路,抑制核因子- κ B/c-Jun 氨基末端激酶信号通路对抗人脐静脉内皮细胞的细胞凋亡过程。由此推测,GDF15 以负反馈的方式下调高糖诱导的活性氧簇

表达,从而间接改善胰岛素抵抗。

3.3 增加糖耐量 GDF15 在正常及高脂饮食情况下均增加糖耐量。Macia 等^[11]对 GDF15 转基因小鼠进行腹腔内葡萄糖耐量试验及胰岛素耐量试验。将 GDF15 转基因小鼠随机分为正常饮食实验组、正常饮食对照组、高脂饮食实验组及高脂饮食对照组,实验组给予葡萄糖静脉注射(1 g/kg)刺激其过表达 GDF15。结果显示,实验组较对照组糖耐量显著增加。与对照组相比,实验组葡萄糖曲线下面积减小更为显著。在胰岛素耐量试验中,转基因小鼠的血糖水平明显下降,表明 GDF15 可能通过增加胰岛素敏感性改善糖耐量。

总之,大量的研究证明 GDF15 与肥胖及 2 型糖尿病的发生、发展关系密切。GDF15 既能通过促进氧化代谢、脂肪分解等机制抵抗肥胖,又能通过改善胰岛素抵抗、增加糖耐量等机制延缓糖尿病的进展。随着研究的深入,GDF15 可能为治疗肥胖与糖尿病带来新的方向。

参 考 文 献

- [1] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(21):11514-11519.
- [2] Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, et al. Hyperinsulinemia acutely increases serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentration in anorexia nervosa and obesity[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1):46-50. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04139.x.
- [3] Dostálová I, Roubíček T, Bártlová M, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(3):397-404. DOI: 10.1530/EJE-09-0417.
- [4] Breit SN, Johnen H, Cook AD, et al. The TGF-β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism[J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5):187-195. DOI: 10.3109/08977194.2011.607137.
- [5] Bauskin AR, Jiang L, Luo XW, et al. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanisms facilitate creation of latent stromal stores[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(6):389-397. DOI: 10.1089/jir.2009.0052.
- [6] Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4):1688-1696. DOI: 10.1210/en.2008-0952.
- [7] Wang X, Chrysovergis K, Kosak J, et al. hNAG-1 increases lipspan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2014, 6(8):690-704. DOI: 10.18632/aging.100687.
- [8] Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(12):1555-1564. DOI: 10.1038/ijo.2014.27.
- [9] Johnen H, Lin S, Kuffner T, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11):1333-1340. DOI: 10.1038/nm1677.
- [10] Tsai VW, Macia L, Johnen H, et al. TGF-β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55174. DOI: 10.1371/journal.pone.0055174.
- [11] Macia L, Tsai VW, Nguyen AD, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34868. DOI: 10.1371/journal.pone.0034868.
- [12] Dostálová I, Kaválková P, Papezová H, et al. Association of macrophage inhibitory cytokine-1 with nutritional status, body composition and bone mineral density in patients with anorexia nervosa: the influence of partial realimentation[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:34. DOI: 10.1186/1743-7075-7-34.
- [13] Bartke A, Westbrook R. Metabolic characteristics of long-lived mice[J]. *Front Genet*, 2012, 3:288. DOI: 10.3389/fgene.2012.00288.
- [14] Heeren J, Münzberg H. Novel aspects of brown adipose tissue biology[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(1):89-107. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.11.004.
- [15] Hong JH, Chung HK, Park HY, et al. GDF15 is a novel biomarker for impaired fasting glucose[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(6):472-479. DOI: 10.4093/dmj.2014.38.6.472.
- [16] Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):721-728. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
- [17] Kim JM, Kosak JP, Kim JK, et al. NAG-1/GDF15 transgenic mouse has less white adipose tissue and a reduced inflammatory response[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:641851. DOI: 10.1155/2013/641851.
- [18] Afanasiev I. Signaling of reactive oxygen and nitrogen species in Diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2010, 3(6):361-373.
- [19] van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010:792393. DOI: 10.1155/2010/792393.
- [20] Li J, Yang L, Qin W, et al. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65549. DOI: 10.1371/journal.pone.0065549.

(收稿日期:2015-10-19)