

关于生长分化因子 15 (GDF15) 的研究进展

Research Progress on Growth Differentiation Factor (GDF15)

任春蕊¹ 刘建凤^{2*}

Chunrui Ren¹ Jianfeng Liu^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 生长分化因子 15 (Growth differentiation factor, GDF15) 是一种肽类激素, 是转化生长因子 β (TGF β) 超家族的分化成员。在正常生理学中, GDF15 以低浓度在多个组织中表达, 在许多病理条件下 (如组织损伤和炎症) 过度表达, 发挥保护作用。GDF15 水平升高与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和甲状腺相关疾病等有关, GDF15 在许多疾病中具有作为疾病生物标志物的潜在价值。本综述总结了近年来国际上 GDF15 的相关进展, 有助于更好地认识该因子与临床部分常见疾病的相关性。

Abstract: Growth differentiation factor 15 is a peptide hormone, a differentiated member of the transforming growth factor (TGF) superfamily. In normal physiology, GDF15 is expressed at low concentrations in multiple tissues. GDF15 is overexpressed in many pathological conditions (such as tissue damage and inflammation) and later to exert protective effects. Elevated levels of GDF15 are associated with obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and thyroid-related diseases. GDF15 has a potential value as a disease biomarker in many diseases. This review summarizes the recent related progress of GDF15, internationally, helping to better understand the correlation of this factor with common diseases in clinical parts.

关键词: 生长分化因子 15; 肥胖; 糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病

Keywords: growth differentiation factor 15; obesity; diabetes; non-alcoholic fatty liver disease

DOI: 10.12346/pmr.v5i3.8526

1 GDF15 概述

生长分化因子 15 (GDF15) 属于转化生长因子 β (TGF β) 超家族成员, GDF15 也被称为巨噬细胞抑制细胞因子 1 (MIC-1)、胎盘转化生长因子 (PTGF- β)、前列腺衍生因子 (PDF)、胎盘骨形态发生蛋白 (PLAB)、NSAID 激活基因 -1 (NAG-1)^[1], GDF15 基因定位于 19p12.1-13.1, 由 2 个外显子和 1 个内含子构成^[2]。在大多数人群中, 循环 GDF15 水平在 100 至 1200pg/mL 之间, GDF15 在胎盘和前列腺中高度表达, 但在心脏、胰腺、肝脏、肾脏和结肠中也有表达, 它是一种应激诱导的细胞因子, 在组织损伤、缺氧和促炎细胞因子反应后从巨噬细胞、血管平

滑肌细胞、心肌细胞、脂肪细胞和内皮细胞释放^[1]。

2 GDF15 与多种疾病的关系

2.1 GDF15 与肥胖

肥胖症 (obesity) 是一组常见的代谢性疾病, 近年来, 随着物质生活水平的提升, 全球肥胖人数激增。GDF15 是一种肽类激素, 是转化生长因子 β (TGF β) 超家族的分化成员^[3]。研究表明, 肥胖患者的血清 GDF15 水平升高, 包括体重指数、体脂、葡萄糖^[4], 内源性 GDF15 在生理和病理生理条件下均可调节体重和食物摄入^[5]。有研究认为, 循环 GDF15 可诱导 GFRAL-RET 受体磷酸化, 从而激活

【作者简介】任春蕊 (1995-), 女, 中国河北廊坊人, 在读硕士, 医师, 从事内分泌代谢病研究。

【通讯作者】刘建凤 (1972-), 女, 中国河北沧州人, 硕士, 主任医师, 从事内分泌代谢病研究。

AKT、ERK 和 PLC- γ 通路,这可能通过肥胖小鼠的后脑轴诱导食欲抑制。在 GDF15 转基因小鼠中,正常饮食和肥胖饮食治疗的动物都减少了食物摄入,降低了体重,改善了葡萄糖耐量^[6]。Chrysovergis 等人报道,GDF15 是一种新的治疗靶点,通过增加关键生热和脂解基因的表达来调节代谢活性,从而预防和治疗肥胖症和胰岛素抵抗^[7]。GDF15 能够抑制食欲,减重并降低脂肪质量,增加脂肪分解和氧化代谢,改善胰岛素敏感性和糖耐量,可能是预防和治疗肥胖及胰岛素抵抗的新靶点^[8]。综上所述,大量研究证实了 GDF15 与肥胖的密切关系,确立了其作为调节能量代谢和体内平衡的因子的新作用。

2.2 GDF15 与糖尿病

临床研究表明,GDF15 是糖尿病人群的高危生物标志物^[9]。在测量空腹血清 GDF15 后对 4360 名非糖尿病患者进行的随访研究中,Cox 比例风险回归分析表明 GDF15 与糖尿病发病率显著相关^[10]。一些流行病学调查表明 GDF15 与 2 型糖尿病密切相关。Carstensen 等人^[9]在对 552 名受试者进行的嵌套病例对照研究中发现,T2DM 患者的血清 GDF15 水平显著高于健康对照组。在 2 型糖尿病 GDF15 基因敲除小鼠中观察到尿中葡萄糖水平升高,葡萄糖转运蛋白(Glut1、Glut2、SGLT1 和 SGLT2)表达降低。在链脲佐菌素(STZ)诱导的小鼠中观察到类似的尿量增加,而葡萄糖转运蛋白没有任何改变,在 STZ 诱导的糖尿病大鼠和小鼠的前 7 天内,GDF15 表达上调^[11]。Khan 等人在他们的研究中解释说,糖尿病患者的 GDF15 升高,糖尿病独立影响 GDF15 的水平^[12]。以往研究表明 GDF15 可作为糖尿病的预后和诊断标志物,但可能需要给 GDF15 设定一个适当参考范围,确定疾病的严重程度。

2.3 GDF15 与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种无过量饮酒和其他明确的肝损害因素所致,以肝实质细胞脂肪变性为特征的临床综合征,是世界范围内最常见的慢性肝病之一。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)被定义为肝脏脂肪变性,伴有肝脏炎症和纤维化,可发展至更严重的阶段,如肝硬化和肝细胞癌。有研究表明,GDF15 是一种应激反应细胞因子,与脂类代谢的调控密切相关。在高脂环境中,GDF15 的表达与多个生物过程相关:肝细胞内质网应激、肝细胞雌激素受体激活、线粒体氧化磷酸化功能降低以及 DNA 甲基化修饰。在 NAFLD 中,GDF15 的表达进一步发挥保护作用,包括降低体重、抑制肝脏肥大、调节巨噬细胞产生抗炎作用以及抑制肝纤维化基因表达^[13]。BILSON J 等人得出结论:GDF15 是肝纤维化的预测因子,可能参与了 2 型糖尿病与 NAFLD 肝纤维化之间的关联^[14]。还有研究表明,GDF15 在 NASH 肝脏中以依赖于内质网应激的方式诱导,减轻肝脏脂肪变性、炎症、纤维化和代谢恶化^[15]。因此,这一发现为内源性 GDF15 在 NASH 中的保护作用提供了新的见解,

并为 NASH 或相关代谢紊乱的治疗提出了创新的治疗策略。

2.4 GDF15 与甲状腺疾病

甲状腺激素通过调节肝脏、脂肪组织和骨骼肌中的靶基因,在控制代谢率、适应性产热、脂肪酸和胆固醇稳态方面发挥着至关重要的作用。某研究探讨了甲状腺激素对人体 GDF15 水平的影响,得出结论:甲亢患者血清 GDF15 水平升高,硫代酰胺治疗后下降,显示了 GDF15 在甲亢患者中的临床相关性^[16]。曾仁丽等人^[17]研究发现 GDF15 是甲亢发生的独立危险因素,有望成为甲亢早期诊断与评估的生物学标志物。徐璇等人^[18]发现 GDF15mRNA 在正常甲状腺、甲状腺滤泡性肿瘤、甲状腺滤泡状癌组织中均有表达,说明 GDF15 与甲状腺有密切关系。ZHANG H 等人^[19]发现血清生长分化因子 15 升高与 60 岁以上 2 型糖尿病患者的甲状腺结节有关。以上研究均表明 GDF15 与甲状腺相关疾病存在相关性,在其他甲状腺疾病中,如甲状腺功能减退、毒性甲状腺腺瘤、垂体 TSH 腺瘤和甲状腺激素抵抗(RTH),循环 GDF15 浓度是否发生改变尚不清楚。但甲状腺激素及甲状腺功能异常疾病与 GDF15 之间的关系尚需进一步临床研究。甲状腺激素的关键作用之一是上调 BAT 中 UCP1 的表达,以增加适应性产热和对抗肥胖,这与 GDF15 的作用重叠。因此,未来的研究应该确定 GDF15 是否对某些甲状腺激素相关的代谢益处是必要的,如增加能量消耗。

3. 结语

GDF15 在肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝病、甲状腺疾病中具有生物多效性。因此,利用 GDF15 水平对疾病诊断及预测时,需考虑结合其他生物标志物。关于 GDF15 与部分临床疾病相关性的探讨较多,但目前部分机制尚不明确,其与疾病确切的关系还需大量基础实验及临床数据的证实。

参考文献

- [1] ADELA R, BANERJEE S K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective [J]. *Journal of diabetes research*, 2015(2015): 490842.
- [2] 寇静恬,郝丽荣,等.生长分化因子-15的研究进展[J].*临床与病理杂志*,2019,39(6):1356-1361.
- [3] ASSADI A, ZAHABI A, HART R A. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review [J]. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 2020, 472(11): 1535-1546.
- [4] 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.
- [5] TSAI V W, 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.

- [6] EMMERSON P J, WANG F, DU Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. *Nature medicine*, 2017, 23(10): 1215-1219.
- [7] 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.
- [8] 江丽萍,陈金智,杨正,等.生长分化因子-15在肥胖、糖尿病及心血管疾病中的作用[J].*生理科学进展*,2021,52(2):117-122.
- [9] CARSTENSEN M, HERDER C, BRUNNER E J, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study [J]. *European journal of endocrinology*, 2010, 162(5): 913-917.
- [10] BAO X, BORNÉ Y, MUHAMMAD I F, et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 78-86.
- [11] MAZAGOVA M, BUIKEMA H, VAN BUITEN A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes [J]. *American journal of physiology Renal physiology*, 2013, 305(9): 1249-1264.
- [12] KHAN S Q, NG K, DHILLON O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction [J]. *European heart journal*, 2009, 30(9): 1057-1065.
- [13] 孙烁烁,韦晓,陈国芳,等.生长分化因子15在非酒精性脂肪性肝病防治中的作用和机制[J].*医学综述*,2022,28(3):439-43
- [14] BILSON J, SCORLETTI E, BINDELS L B, et al. Growth differentiation factor-15 and the association between type 2 diabetes and liver fibrosis in NAFLD [J]. *Nutrition & diabetes*, 2021, 11(1): 32.
- [15] KIM K H, KIM S H, HAN D H, et al. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice [J]. *Scientific reports*, 2018, 8(1): 6789.
- [16] ZHAO J, LI M, CHEN Y, et al. Elevated Serum Growth Differentiation Factor 15 Levels in Hyperthyroid Patients [J]. *Frontiers in endocrinology*, 2018(9): 793.
- [17] 曾仁丽.甲状腺功能亢进性心脏病危险因素分析及其与GDF15的相关性研究[D].武汉:华中科技大学,2020.
- [18] 徐璇,于世鹏,刘杰山,等.三叶因子3与生长分化因子-15在甲状腺滤泡性肿瘤中的表达及意义[J].*中国老年学杂志*,2016,36(5): 1130-1132.
- [19] ZHANG H, ZHANG W, TU X, et al. Elevated serum growth differentiation factor 15 levels are associated with thyroid nodules in type 2 diabetes aged over 60 years [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41379-41386.