

## 代谢综合征患者血清生长分化因子 15 与炎症、血脂谱的相关性

麦云妮, 李骄阳, 张卓, 王亚荻, 廖哲珍, 齐潇雁, 冉莉, 杨靖, 刘江华, 肖新华

(南华大学附属第一医院内分泌代谢科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 生长分化因子 15; 代谢综合征; 白细胞介素 6; 单核细胞趋化蛋白 1; 脂代谢

[摘要] 目的 分析代谢综合征(MS)患者血清生长分化因子 15(GDF-15)水平与炎症、血脂谱的相关性。方法 采用横断面研究,纳入 MS 患者 131 例,及 162 例同期体检健康人群作为对照组。酶联免疫吸附法检测血清 GDF-15、白细胞介素 6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平。结果 与对照组比较,MS 组血清 GDF-15 水平显著升高[289.74(187.22,411.56) ng/L 比 159.30(114.13,245.87) ng/L,  $P < 0.01$ ],且随 MS 代谢组分数增加呈升高趋势( $P < 0.01$ );在所有人中,血清 GDF-15 水平与肥胖相关参数(体质指数、腰围、体脂百分比)、不良血脂谱(甘油三酯增加和高密度脂蛋白胆固醇降低)、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(空腹胰岛素和 HOMA-IR)及炎症标志物(MCP-1 和 IL-6)均呈显著正相关( $P < 0.05$ );年龄、高密度脂蛋白胆固醇和 IL-6 为血清 GDF-15 的独立相关因素;在调整混杂因素后,血清 GDF-15 水平与 MS 及血脂异常发生风险独立正相关,风险比分别为 1.438(1.093,2.063) ( $P = 0.018$ )、1.003(1.000,1.007) ( $P = 0.043$ )。结论 血清 GDF-15 水平在 MS 患者中显著升高,且与机体炎症和血脂谱密切相关,提示 GDF-15 可能参与了 MS 发生的病理机制及未来心血管疾病发生的潜在预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Relationship between serum GDF-15 level and inflammation, lipid profile in patients with metabolic syndrome

MAI Yunni, LI Jiaoyang, ZHANG Zhuo, WANG Yadi, LIAO Zhezhen, QI Xiaoyan, RAN Li, YANG Jing, LIU Jianghua, XIAO Xinhua

(Department of Metabolism and Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] growth differentiation factor 15; metabolic syndrome; interleukin-6; monocyte chemoattractant protein-1; lipid profile

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and inflammation, lipid metabolism in patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** A total of 131 patients with MS were recruited as metabolic syndrome group, and 162 healthy people were enrolled as the healthy control group. The levels of serum GDF-15, interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Serum GDF-15 levels were significantly higher in subjects with MS than those in the controls (289.74 (187.22, 411.56) ng/L vs 159.30 (114.13, 245.87) ng/L,  $P < 0.01$ ), and showed an increasing trend with the increased numbers of metabolic components ( $P < 0.01$ ). In all studied subjects, serum GDF-15 levels were positively correlated with obesity related parameters (body mass index, waist circumference, fat percentage,  $P < 0.05$ ), an adverse lipid profile (triglyceride (TG) increased and high density lipoprotein cholesterol (HDLC)) decreased,  $P < 0.05$ , fasting plasma glucose, insulin resistance index (fasting serum insulin (FINS) and homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)) and inflammatory markers (MCP-1 and IL-6). Age, HDLC, IL-6 were independent factors for GDF-15 levels. After adjusting for potential confounders, GDF-15 remained an independent risk

[收稿日期] 2020-04-27

[修回日期] 2020-05-31

[基金项目] 国家自然科学基金(81870595);湖南省卫计委重大专项课题(A2017011)

[作者简介] 麦云妮, 硕士研究生, 研究方向为肥胖与脂质代谢, E-mail 为 1542663530@qq.com。通信作者肖新华, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖脂代谢, E-mail 为 xinhua0102@163.com。

factor for MS and dyslipidemia, and the associated odds ratios were 1.438 (1.093, 2.063) and 1.003 (1.000, 1.007) respectively ( $P = 0.018$  and  $P = 0.043$ ). **Conclusion** The levels of serum GDF-15 were significantly higher in patients with MS, and GDF-15 was closely related to the inflammation and lipid profile, which suggested that GDF-15 may be involved in the pathogenesis of MS and the potential predictive value of cardiovascular disease in the future.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 作为一系列代谢紊乱症候群, 包括中心性肥胖、高血压、高血糖、高甘油三酯及低高密度脂蛋白胆固醇, 可增加心血管疾病和 2 型糖尿病的风险<sup>[1]</sup>。随着人们生活方式及饮食结构的改变, 中国成人 MS 患病率逐年上升, 目前老年人患病率已达 36.9%<sup>[2]</sup>。因此, 迫切需要进一步揭示 MS 的新机制及预测因素。近年来, 越来越多的研究已证实, 脂肪组织分泌的细胞因子在 MS 的发病机制中可能起关键作用, 如脂联素、锌- $\alpha$ 2-糖蛋白和 ANGPTL8 等<sup>[3-5]</sup>。生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) 作为转化生长因子  $\beta$  超家族成员之一, 在机体炎症和应激状态时表达明显增加<sup>[6-7]</sup>。越来越多的研究证实, GDF-15 在机体中发挥抗细胞凋亡、抗炎及保护血管内皮等作用, 主要参与能量代谢和体质量的调控, 与肿瘤、心血管疾病、肥胖、炎症等有关<sup>[8]</sup>。研究显示, 肥胖人群血清 GDF-15 水平更高, 且更易发展为 2 型糖尿病<sup>[9]</sup>。另外, GDF-15 也可有效预测心血管疾病的发生<sup>[10]</sup>。然而, 目前暂无报道 MS 患者体内 GDF-15 的表达情况及与代谢参数的相关性。本研究旨在探索 GDF-15 与代谢参数、MS 及其代谢组分的相关性, 为 MS 的诊疗提供新思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

参照 2016 年《中国成人血脂异常防治指南》定义 MS<sup>[11]</sup>。于南华大学附属第一医院健康管理中心招募了 MS 患者 131 例 [男性 65 例, 女性 66 例, 平均年龄 (50.90 $\pm$ 9.45) 岁], 另外 162 例 [男性 78 例, 女性 84 例, 平均年龄 (49.47 $\pm$ 9.16) 岁] 同期体检的健康人群作为对照组。MS 患者和健康个体均未接受过任何药物治疗, 包括降糖药和降脂药, 以及饮食调节或运动干预。排除标准: 年龄小于 18 岁或大于 70 岁; 患有感染、心血管疾病、急性或慢性并发症; 心脏、肝肾功能不全或其他已知重大疾病; 妊娠。本研究符合赫尔辛宣言伦理准则并获得了医院伦理委员会的批准, 所有参与者均签署书面知情

同意书。

### 1.2 一般资料

所有参与者均填写了一份统一的问卷, 包含一般人口学资料、疾病史、近期服药史和生活方式 (吸烟和饮酒)。标准化方案测量身高、体质量、腰围 (waist circumference, WC)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等测量参数。生物电阻抗法检测体脂百分比 (FAT%)。

### 1.3 生化指标检测

所有研究对象禁食过夜至少 10 h 后收集血液样本, 自动分析仪检测甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT); 己糖激酶法测量空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG); 化学发光法测定空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS)。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = FINS (mU/L)  $\times$  FPG (mmol/L) / 22.5。

### 1.4 血清 GDF-15 与炎症指标的检测

采用固相定量酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 GDF-15 水平, 其线性范围为 23.4 ~ 1 500 ng/L, 灵敏度 4.39 ng/L, 测定组内变异系数 (CV) < 2.8%, 组间 CV < 6%。采用 ELISA 法检测血清白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的水平, 试剂盒均购自 R&D 公司。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。Shapiro-Wilk 法检测资料正态性, 符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 非正态分布的计量资料采用中位数及四分位数表示, 且经对数转换后行统计分析; 相关性分析采用 Pearson 相关分析; 多元线性回归及多因素 Logistic 回归分析独立相关性。  $P < 0.05$  (双侧) 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入对象的临床和生化特征

293 例纳入对象的基线特征如表 1 所示。两组年龄和性别均衡可比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。同既往研究基本一致, 与对照组相比, MS 组体质指数 (body mass index, BMI)、WC、体脂百分比、SBP、DBP、TG、ALT、FPG、FINS、HOMA-IR、IL-6 和 MCP-1 均显著升高, 而 HDLC 水平降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1. 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of general information between the two groups

项目	对照组 ( $n=162$ )	MS 组 ( $n=131$ )	$P$
男/女/例	78/84	65/66	0.802
年龄/岁	49.47±9.16	50.90±9.45	0.236
吸烟史/[例(%)]	30(18.5)	35(26.7)	0.093
BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.28±2.49	25.52±3.02	<0.001
腰围/cm	81.3±7.5	87.2±8.9	<0.001
体脂百分比/%	27.61±5.57	29.66±3.68	<0.001
SBP/mmHg	123.7±14.2	133.4±13.3	<0.001
DBP/mmHg	74.9±8.9	82.2±9.4	<0.001
TC/(mmol/L)	4.73±0.98	4.89±1.05	0.181
TG/(mmol/L)	1.10 (0.82, 1.39)	1.92 (1.58, 2.49)	<0.001
LDLC/(mmol/L)	2.42±0.90	2.60±1.04	0.115
HDLC/(mmol/L)	1.57±0.36	1.18±0.41	<0.001
ALT/(mmol/L)	14.45 (9.35, 21.27)	23.95 (16.65)	<0.001
AST/(mmol/L)	19.30 (14.80, 22.33)	22.14 (18.65, 27.80)	0.126
FPG/(mmol/L)	5.10 (4.74, 5.41)	6.26 (5.26, 8.89)	<0.001
FINS/(mU/L)	7.20 (6.06, 8.79)	8.93 (7.78, 10.62)	<0.001
HOMA-IR	1.60 (1.30, 2.06)	2.53 (1.84, 3.93)	<0.001
IL-6/(ng/L)	12.62±5.20	17.02±6.32	<0.001
MCP-1/(ng/L)	118.95±39.49	146.94±52.41	<0.001

### 2.2 血清 GDF-15 水平

与对照组相比, MS 组血清 GDF-15 水平显著升

高 [289.74 (187.22, 411.56) ng/L 比 159.30 (114.13, 245.87) ng/L,  $P < 0.01$ ]。另外, 在所有纳入对象中, 血清 GDF-15 水平随 MS 代谢组分 (包含中心性肥胖、高血糖、高血压、高空腹 TG、低空腹 HDLC) 数量增加呈升高趋势 ( $P < 0.01$ , 图 1)。

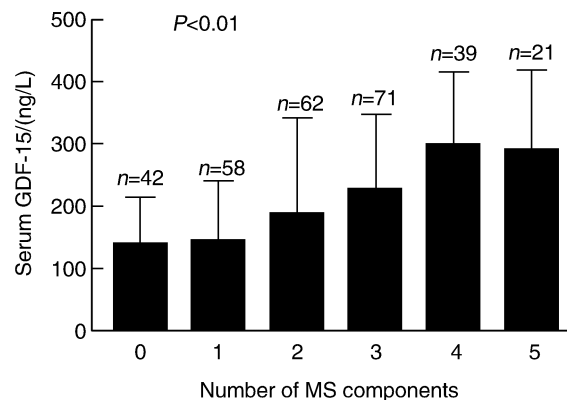


图 1. 血清 GDF-15 水平随代谢组分数量变化情况

Figure 1. Changes of serum GDF-15 level with metabolic components

### 2.3 血清 GDF-15 水平与临床指标的相关性

在所有受试者中, 血清 GDF-15 水平与肥胖相关参数 (BMI、WC)、不良血脂 (TG 增加和 HDLC 降低)、FPG、胰岛素抵抗指数 (FINS、HOMA-IR) 和炎症标志物 (MCP-1 和 IL-6) 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。另外, 多元逐步线性回归分析显示, 年龄、HDLC、IL-6 为血清 GDF-15 的独立相关因素, GDF-15、TG 为 IL-6 的独立相关因素 ( $P < 0.05$ ; 表 3)。

表 2. 血清 GDF-15 水平与临床指标的相关性

Table 2. The relationship between serum GDF-15 level and clinical indicators

临床指标	$r$	$P$	临床指标	$r$	$P$
年龄	0.352	<0.001	ALT	0.062	0.523
BMI	0.194	0.011	AST	-0.014	0.834
WC	0.296	<0.001	FPG	0.325	<0.001
SBP	0.132	0.092	2 hPG	-0.156	0.105
DBP	0.155	0.062	FINS	0.230	0.002
TC	0.064	0.407	HOMA-IR	0.247	0.001
TG	0.276	<0.001	IL-6	0.337	<0.001
HDLC	-0.186	0.021	MCP-1	0.244	0.002
LDLC	0.070	0.362			

表 3. 多元逐步线性回归分析

Table 3. Multiple stepwise linear regression analysis

因变量	纳入变量	回归系数	标准误	P
GDF-15	常数	13.057	41.711	0.008
	年龄	3.337	0.691	0.021
	HDLC	-36.592	18.714	0.052
	IL-6	1.732	0.857	0.001
IL-6	常数	22.621	3.285	<0.001
	GDF-15	0.021	0.007	0.003
	TG	1.143	0.435	0.009

#### 2.4 血清 GDF-15 与 MS、血脂异常发生风险的关系

多元 Logistic 回归分析显示,在未调整任何因素时,血清 GDF-15 与 MS 发生风险正相关 [OR = 1.983 (1.218, 2.483),  $P < 0.001$  ]。在调整年龄、性别、体质指数、血脂谱、炎症标志物、胰岛素抵抗指数等多种混杂因素后,血清 GDF-15 仍然与 MS 的发生风险独立正相关 [OR = 1.438 (1.093, 2.063),  $P = 0.018$ ; 表 4]。为进一步探讨血清 GDF-15 与 MS 的关联性,将血清 GDF-15 按四分位数进行分类 (Q1: <142.15 ng/L; Q2: 142.15 ~ 236.78 ng/L; Q3: 236.78 ~ 378.96 ng/L; Q4: >378.96 ng/L),采用多元 Logistic 回归分析控制协变量后 MS 发生的风险性,相比 Q1, Q3 发生 MS 的 OR 为 1.533 (1.074, 2.842) ( $P = 0.008$ ), Q4 发生 MS 的 OR 为 1.978 (1.178, 3.583) ( $P < 0.001$ ; 图 2)。

表 4. 血清 GDF-15 与 MS 和脂代谢异常的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of serum GDF-15, MS and abnormal lipid metabolism

模型	MS		脂代谢异常	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
模型 1	1.983 (1.218, 2.483)	<0.001	1.008 (1.002, 1.011)	<0.001
模型 2	1.637 (1.114, 2.087)	<0.001	1.005 (1.001, 1.008)	0.006
模型 3	1.593 (1.102, 2.105)	0.002	1.005 (1.001, 1.008) <sup>a</sup>	0.006
模型 4	1.426 (1.085, 1.961)	0.008	1.004 (1.001, 1.008)	0.036
模型 5	1.438 (1.093, 2.063)	0.018	1.003 (1.000, 1.007)	0.043

注:模型 1:未调整;模型 2:调整年龄、性别、BMI;模型 3:进一步调整血脂谱(TC、TG、LDLC、HDLC);模型 4:进一步调整炎症因子(IL-6、MCP-1);模型 5:进一步调整 HOMA-IR。a 为未调整血脂谱。脂代谢异常定义为个体 TG  $\geq 1.7$  mmol/L 或 HDLC < 1.0 mmol/L。

### 3 讨论

动物实验研究表明,GDF-15 可减少食物摄入、改善小鼠肥胖、减轻肝脏脂肪变性和提高葡萄糖耐受性<sup>[12-15]</sup>。临床研究也证实 GDF-15 与年龄、体质指数、胰岛素抵抗呈正相关<sup>[16]</sup>,可能作为心血管疾病、糖尿病、肿瘤、非酒精性脂肪肝的早期新型标志

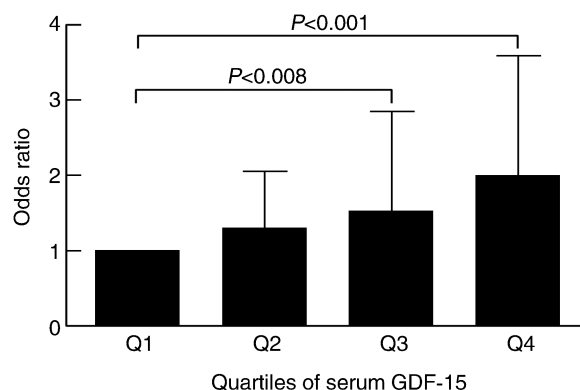


图 2. 血清 GDF-15 按四分位数分类发生 MS 的风险性

Logistic 回归方程纳入变量含年龄、性别、体质指数、TC、TG、LDLC、HDLC、IL-6、MCP-1、HOMA-IR、GDF-15,数据采用 OR 和 95% CI 表示。

Figure 2. The odds ratio of MS occurred in each quartile range of serum GDF-15

另外,本研究还探讨了血清 GDF-15 与血脂异常发生的关系。多元 Logistic 回归分析显示,在未调整任何因素时,血清 GDF-15 水平与血脂异常发生风险正相关 [OR = 1.008 (1.002, 1.011),  $P < 0.001$  ]。在调整年龄、性别、BMI、MCP-1、IL-6 及 HOMA-IR 等混杂因素后,血清 GDF-15 水平仍然与血脂异常的发生风险独立正相关 [OR = 1.003 (1.000, 1.007),  $P = 0.043$ ; 表 4]。

物<sup>[8]</sup>。然而,目前有关 MS 患者体内 GDF-15 的表达情况及其与代谢参数的相关性暂无报道。鉴于 GDF-15 可能在 MS 的发展中发挥着重要作用,我们首先检测了血清 GDF-15 在不同人群中的水平,结果表明,相比健康人群,MS 患者血清 GDF-15 水平显著升高,且随代谢组分增加呈递增趋势。另外,血清 GDF-15 也是 MS 发生的独立相关因素。然而,



本研究尚不能得出其升高的原因。既往研究表明, GDF-15 参与了机体能量代谢的调控, 并且可以通过促进代谢来适应全身的炎症反应<sup>[16-17]</sup>。因此, 这些结果提示 MS 患者体内血清 GDF-15 的升高可能是机体对代谢异常的防御反应, 但还需进一步的研究来证实。

MS 与肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症密切相关, 是 2 型糖尿病、心血管疾病的独立危险因素<sup>[9,18]</sup>。本研究结果表明, 血清 GDF-15 与多种代谢指标存在关联, 包括肥胖参数 (BMI、腰围)、不良血脂谱 (TG 增加、HDL 降低)、FPG 及胰岛素抵抗指数 (FINS、HOMA-IR)。另外, 血清 GDF-15 与血脂异常的发生风险独立正相关, 且 HDL 为 GDF-15 的独立相关因素, 表明 GDF-15 可能在体内的糖脂代谢中起调节作用, 这也与前期的动物实验结果相符合<sup>[19-20]</sup>。另外, 血清 GDF-15 与炎症指标 MCP-1 和 IL-6 正相关, 且 GDF-15 与 IL-6 互为独立影响因素。已有动物研究证实, GDF-15 可以减轻炎症反应<sup>[15]</sup>。因此, MS 患者体内 GDF-15 水平的升高可能作为一种代偿机制来改善机体炎症紊乱。此外, 鉴于炎症及血脂紊乱是心血管疾病的关键环节, 因此, MS 患者血清 GDF-15 水平的升高是否可以作为随后并发的心血管疾病风险的早期预警指标值得进一步研究<sup>[21]</sup>。

本研究也存在一定局限性。首先, 横断面设计不能推断出血清 GDF-15 与 MS 及代谢参数的因果关系。其次, 样本量相对较小, 可能会受到异常值的影响。

总之, 本研究表明血清 GDF-15 水平在 MS 患者中显著升高, 且与机体炎症和脂代谢密切相关, 提示 GDF-15 可能参与了 MS 发生的病理机制, 但还需更深入的研究来证实其相互作用。

#### [参考文献]

- [1] Grandl G, Hemostasis WC, Stress E. Inflammation, and the metabolic syndrome[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(2): 215-224.
- [2] 闫慧敏, 张梅, 张笑, 等. 中国老年人代谢综合征流行特征及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3): 284-289.
- [3] Kita S, Maeda N, Shimomura I. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4041-4049.
- [4] Lei L, Li K, Li L, et al. Circulating zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein levels are low in newly diagnosed patients with metabolic syndrome and correlate with adiponectin[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14(1): 53.
- [5] Pu D, Li L, Yin J, et al. Circulating ANGPTL8 is associated with

the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in polycystic ovary syndrome young women[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6321427.

- [6] Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, et al. GDF15 and growth control[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1712.
- [7] Luan HH, Wang A, Hilliard BK, et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1231-1244.
- [8] Tsai VW, Husaini Y, Sainsbury A, et al. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 353-368.
- [9] Bao X, Borné Y, Muhammad IF, 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.
- [10] Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(6): 530-543.
- [11] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 10: 937-953.
- [12] Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3): 707-718.
- [13] Yang L, Chang CC, Sun Z, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1158-1166.
- [14] Tran T, Yang J, Gardner J, et al. GDF15 deficiency promotes high fat diet-induced obesity in mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201584.
- [15] Kim KH, Kim SH, Han DH, et al. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6789.
- [16] Scherthaner-Reiter MH, Kasses D, Tugendsam C, et al. Growth differentiation factor 15 increases following oral glucose ingestion: effect of meal composition and obesity [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(6): 623-631.
- [17] Cimino I, Coll AP, Yeo G. GDF15 and energy balance: homing in on a mechanism[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1119-1120.
- [18] Ho JE, Lyass A, Courchesne P, et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e008108.
- [19] Emmerson PJ, Wang F, Du Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1215-1219.
- [20] Xiong Y, Walker K, Min X, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(412): eaan8732.
- [21] Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 140-151.

(此文编辑 许雪梅)