

非转移性黑色素瘤糖蛋白 B 与糖尿病和肥胖的研究进展

李玉娟 尹春燕 徐田田 刘红霞 申朝静*

德州市妇幼保健院(德州市妇女儿童医院) 山东省德州市 253000

摘要: 非转移性黑色素瘤糖蛋白 B (Gpnmb) 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 首次发现是在低转移潜能黑色素瘤细胞系中。糖尿病和肥胖是全球范围内日益严重的公共健康问题, 迫切需要新的治疗靶点和策略。本文通过回顾现有文献, 总结了近期关于 Gpnmb 在糖尿病和肥胖中作用的研究进展, 并提出了未来研究的可能方向。Gpnmb 可通过增加体质量、促进脂质合成、加重胰岛素抵抗导致肥胖及其相关疾病的发生, 同时, 肥胖可促进脂肪组织 Gpnmb 的表达及分泌, 因此, Gpnmb 为预测和治疗糖尿病、肥胖及相关疾病提供新靶点, 本文就其与糖尿病、肥胖及相关疾病研究进展进行综述。

关键词: 非转移性黑色素瘤糖蛋白 B; Gpnmb; 糖尿病; 肥胖; 胰岛素抵抗

前言:

2 型糖尿病在全球范围内高度流行, 占全球糖尿病的 90% 以上, 由胰腺 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗引起的相对胰岛素缺乏引起的。肥胖患病率的急剧上升是 2 型糖尿病人群呈指数级增长的风险因素之一, 影响了近 10.5% 的世界人口^[1]。在代谢性疾病的研究中, 非转移性黑色素瘤糖蛋白 B (Gpnmb) 逐渐被关注。Gpnmb 是一种跨膜糖蛋白, 最初在黑色素瘤细胞中发现, 具有调节细胞增殖、迁移和免疫反应等多种生物学功能^[2]。研究表明, Gpnmb 在多种组织中表达, 包括脂肪组织、肝脏和肌肉等。在脂肪组织中的表达与胰岛素信号传导和脂肪细胞功能密切相关, 可能通过调节脂肪组织中的炎症反应来影响胰岛素敏感性^[3]。另有研究认为 Gpnmb 具有抗炎作用, 能够调节巨噬细胞的极化状态, 从而减轻肥胖引起的慢性低度炎症^[4]。这些发现为 Gpnmb 作为治疗糖尿病和肥胖的新靶点提供了理论依据, 本文旨在综述 Gpnmb 在糖尿病和肥胖中的作用及其潜在机制。

1. Gpnmb 的结构:

Gpnmb 基因位于染色体 7p15, 编码一种 I 型跨膜糖蛋白。这种蛋白质存在两种亚型, 分别是长度为 572 个氨基酸和 560 个氨基酸的变体^[5]。较长的变体在细胞外的 GAP1 结构域内含有 12 个氨基酸的插入。短亚型和长亚型目前没有显示出功能上的差异。Gpnmb 的细胞外部分包含了信号转导结构域 (SP)、N 末端结构域 (NTD) 中的 RGD 基序、多囊肾病 (PKD) 结构域和克林格样结构域 (KLD)。其跨膜结构域 (TM) 将细胞外部分与胞质结构域分隔开来。胞

质结构域包括基于半免疫受体酪氨酸的激活基序 (hemITAM) 和 C 末端结构域 (CTD) 中的溶酶体 / 内体靶向双亮氨酸基序 (DL)^[6]。总结来说, GPNMB 是一个具有复杂结构的膜结合蛋白, 其多个功能域和选择性剪接形成了不同的功能亚型。

2. Gpnmb 与糖尿病的关系

2 型糖尿病是一种可能与肥胖相关的疾病。许多后遗症, 如急性肾损伤、心血管疾病、肌肉衰竭、眼部病变和认知功能障碍, 经常伴随 2 型糖尿病的发展。事实上, 研究发现 Gpnmb 在许多 2 型糖尿病及相关疾病中升高^[7,8]。

2.1 胰岛素抵抗和炎症调节:

Gpnmb 缺失的小鼠在高脂饮食诱导的肥胖模型中表现出更严重的胰岛素抵抗和脂肪组织炎症^[9]。此外, Gpnmb 促进抗炎 M2 型巨噬细胞的极化, 从而减少脂肪组织中的炎症反应, 进而改善胰岛素敏感性^[10]。

2.2 动物模型研究:

为了探究 Gpnmb 与糖代谢的关系, GONG 等将高脂喂养 3 周诱导肥胖的 C57BL/6J 小鼠分为两组, 分别每隔 3d 向腹腔注射 Gpnmb 抗体及 IgG 对照干预共 18d, 结果显示 Gpnmb 抗体组可降低血糖及胰岛素水平, 并改善胰岛素敏感性。另在一项小鼠模型研究中, Gpnmb 缺失导致胰岛素信号传导受损, 表现为胰岛素受体底物 (IRS) 和磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路的活性降低^[2]。肥胖小鼠中 Gpnmb 的上调与脂肪组织中巨噬细胞的浸润和炎症因子的释放有关, 这可能通过调节巨噬细胞的极化状态,

促进 M1 型（促炎型）巨噬细胞向 M2 型（抗炎型）巨噬细胞的转变，从而影响脂肪组织的炎症状态和代谢功能^[11]。

2.3 临床研究观察：

AK 等进行的动物实验显示肥胖模型鼠脂肪组织 Gpnmb 的 mRNA 表达水平与胰岛素敏感性呈负相关，同时其临床研究结果指出，2 型糖尿病患者血清 Gpnmb 水平较糖耐量正常者明显升高^[9, 12]。然而目前 Gpnmb 调控糖代谢的具体机制尚不清楚，有待未来进一步研究加以阐述。

3. Gpnmb 与肥胖的关系

Gpnmb 与肥胖之间的明确联系最近被确立。在大多数情况下，Gpnmb 显示出保护和抗炎作用，防止肥胖相关代谢紊乱的进展。相比之下，可溶性 Gpnmb 可能具有相反的作用，并促进白色脂肪组织中的脂肪生成，此外，WAT 作为内分泌器官，可分泌多种脂肪因子，并通过调节糖脂代谢参与肥胖的发生发展。

3.1 保护作用与抗炎作用

Adam 等人发现 Gpnmb 在肥胖小鼠的 WAT 中及脂肪巨噬细胞中高表达，利用 Gpnmb 缺陷小鼠探索了 Gpnmb 在肥胖中的作用，并通过降低巨噬细胞炎症能力揭示了其在肥胖相关代谢紊乱中的保护作用^[13]。Gpnmb 缺失的小鼠在高脂饮食下表现出显著的代谢紊乱，包括胰岛素和葡萄糖耐受不良。与野生型小鼠相比，Gpnmb 缺失的小鼠的白色脂肪组织（WAT）炎症显著加剧，伴随着典型的“冠状结构”增加，这些结构是病变 WAT 的标志。巨噬细胞的研究表明，Gpnmb 缺失的小鼠的巨噬细胞产生更多的炎症细胞因子，而补充重组 Gpnmb 可以消除这种差异^[14]。这些数据表明，Gpnmb 通过抑制 NF- κ B 信号通路，减少巨噬细胞的炎症能力，从而缓解肥胖引起的 WAT 炎症。

3.2 影响脂肪生成与代谢

一项高通量测序结果显示，高脂喂养诱导的肥胖小鼠 WAT Gpnmb 基因表达水平明显升高^[14]，另一项研究 Gpnmb 在两种独立的小鼠肥胖模型中的表达，即高脂 DIO 模型和遗传性肥胖小鼠模型（Ob/Ob）。通过定量 PCR（qPCR），与瘦对照组或低脂对照组相比，12 周龄 Ob/Ob 小鼠和 16 周龄 hfddd 小鼠 EWAT 中 Gpnmb mRNA 显著增加（每组 n = 6）。两项研究都表明，肥胖小鼠脂肪细胞分泌的 sGpnmb 通过与 Kupffer 细胞和星状细胞上的 calnexin 相互作用，减少了肝脏的氧化应激、脂肪沉积和纤维化。这些发现表明，Gpnmb

是肥胖的一个重要危险因素^[13]。

3.3 临床相关性

GABRIEL 等纳入了 144 例非肥胖受试者与 174 例肥胖症患者，采用酶联免疫法测定血清 Gpnmb 水平，血清 Gpnmb 水平肥胖人群高于非肥胖人群，且血清 Gpnmb 水平与 BMI 呈正相关，提示 Gpnmb 与肥胖紧密相关。KATAYAMA 等将 OLETF 糖尿病大鼠模型分成自然运动、吡格列酮、胰岛素干预三组，OLETF 模型鼠 WAT 中 Gpnmb mRNA 的表达水平与 WAT 的质量和肥胖的发展密切相关^[7]。一项临床研究显示与非肥胖受试者相比，肥胖个体的循环 Gpnmb 水平显著升高，血清 Gpnmb 与人类 BMI 呈正相关^[15]。

4. 结语与展望：

现有的初步研究结果显示，针对 Gpnmb 的治疗策略可能在改善代谢性疾病方面具有显著效果。然而，Gpnmb 的多功能性和复杂的作用机制也意味着在开发治疗方法时需要谨慎，避免潜在的副作用。

未来的研究应进一步深入探讨 Gpnmb 在不同代谢性疾病背景下的具体作用机制，并评估其作为治疗靶点的安全性和有效性。此外，研究还应关注 Gpnmb 在不同人群中的表达和功能差异，探索个体化治疗的可能性。通过多学科合作和综合研究，我们有望揭示 Gpnmb 在代谢性疾病中的更多秘密，为糖尿病和肥胖的防治开辟新的前景。

总之，Gpnmb 在糖尿病和肥胖中的作用及其作为治疗靶点的潜力为我们提供了新的研究方向和治疗思路。然而，仍有许多问题和挑战需要解决，未来的研究将进一步推动这一领域的发展，最终为代谢性疾病患者带来福音。

参考文献：

- [1] 宋惠杰, 黄. 魏., 基于 FOXO1_PINK1 信号通路探讨线粒体自噬在胰岛细胞衰老促进肥胖型糖尿病中的机制. 西部医学, 2024.
- [2] Nickl, B., F. Qadri, and M. Bader, GPNMB 在小鼠脂肪组织中的抗炎作用. 科学报告, 2021. 11(1).
- [3] 徐龙, 闫小雨, 赵元新, 王健, 刘布涵, 余思航, 傅家英, 刘亚楠*, 苏静*, 线粒体功能障碍介导的巨噬细胞极化诱导肥胖脂肪组织炎症. 分子科学, 2022.
- [4] 姜小凡, 张玉伟, 胡伟超, 梁玉秀, 郑亮, 郑娟, 王宝珍*, 郭新*, 补充亮氨酸和 / 或运动对小鼠全身胰岛素敏感性的不同影响. 内分泌学前沿, 2021. 12.

- [5]Kuan, C.-T., et al., 糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B: 自身免疫性疾病的关键介质和新兴治疗靶点. 临床癌症研究, 2006. 12(7): p. 1970-1982.
- [6]Tsou, P.S. and A.H. Sawalha, 糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B: 自身免疫性疾病的关键介质和新兴治疗靶点. FASEB 期刊, 2020. 34(7): p. 8810-8823.
- [7]崔菊, 霍. 刘. 张. 曾. 樊. 张. 庞. 王. 沈. 李. 李. 张. 蔡., 血清糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B (GPNMB) 水平作为糖尿病相关性白内障的潜在生物标志物: 一项横断面研究. 内分泌学前沿, 2023. 14.
- [8]Katayama, A., et al., Gpnmb 在非酒精性脂肪性甲型肝炎中的有益作用及其作为生物标志物的意义. 科学报告, 2015. 5(1).
- [9]Michalinos, A., et al., 肝脏缺血再灌注后糖蛋白非转移性黑色素瘤 B 表达及水飞蓟宾的影响. 转化胃肠病学和肝病学, 2020. 5: p. 7-7.
- [10]Cox, A.R., et al., STAT1 将肥胖患者的脂肪组织炎症与胰岛素敏感性分离. 糖尿病, 2020. 69(12): p. 2630-2641.
- [11]Kok, I.C., et al., ⁸⁹Zr-pembrolizumab 成像作为评估 PD-1 阻断在癌症中的临床反应的非侵入性方法. 肿瘤学年鉴, 2022. 33(1): p. 80-88.
- [12]Gabriel, T.L., et al., 肥胖脂肪组织巨噬细胞溶酶体应激有助于 mitf 依赖性 Gpnmb 诱导. 糖尿病, 2014. 63(10): p. 3310-3323.
- [13]崔明淑, 金永济, 权恩英, 刘宰英, 金尚龙, 郑云柱, 高脂肪饮食会降低脂肪组织中控制脂质代谢、线粒体功能和骨骼系统发育的基因的能量消耗和表达, 同时增加细胞外基质重塑和炎症相关基因的表达. 英国营养学杂志, 2015. 113(6): p. 867-877.
- [14]Prabata, A., et al., GPNMB 通过降低巨噬细胞的炎症能力, 对肥胖相关的代谢紊乱起到保护作用. 生物化学杂志, 2021. 297(5).
- [15]龚学敏, 李云峰, 罗杰, 王继秋, 魏健, 王菊琼, 肖婷, 谢畅, 洪杰, 宁光, 石雄杰, 李伯良, 齐伟, 宋宝良, 肝脏分泌的 Gpnmb 促进白色脂肪组织的脂肪生成, 加重肥胖和胰岛素抵抗. 自然代谢, 2019. 1(5): p. 570-583.