

·研究进展·

生长分化因子 GDF-15 与心血管疾病

白帆, 陆士娟

摘要 生长分化因子(GDF-15)属于生长分化因子家族,是转化生长因子 β 超家族成员之一。它是一种有心脏保护性能的生物因子,能抑制心肌细胞的肥大、心肌重塑和细胞凋亡。在心肌缺血-再灌注损伤、氧化应激反应、炎症因子和压力过载的情况下 GDF-15 浓度迅速增大,为急性冠脉综合征、心力衰竭和肺栓塞提供短期或长期独立的预后信息。它是冠心病患者的危险分层和治疗决策的潜在新标志物。

关键词 生长分化因子; 冠心病; 危险分层

中图分类号: R543.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)5-633-04

Correlation of GDF-15 with cardiovascular disease. BAI Fan, LU Shi-juan. (Department of Cardiology Haikou Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical School; Central South University Haikou 570208 Hainan P. R. China)

Abstract Growth differentiation factor-15 (GDF-15) which belongs to the GDF family is a member of TGF- β super family. It is a cytokine with cardioprotective properties, capable of inhibiting hypertrophy, cardiac remodeling and apoptosis. The concentration of GDF-15 would rapidly increase under the condition of ischemia-reperfusion damage to heart muscle, oxidative stress, inflammatory cytokines and pressure overload. In patients with acute coronary syndromes, heart failure and pulmonary embolism provides independent prognostic information, both short- and long-term. It is potentially a new marker of risk stratification in patients with heart disease and therapeutic decision making.

Key words GDF-15; Coronary heart disease; Risk stratification

生长分化因子-15(GDF-15)最初被命名为:巨噬细胞抑制因子、前列腺衍生因子、胎盘转化生长因子 β 、非类固醇类抗炎药物激活因子1等。既往国外的大量研究表明 GDF-15 的水平与肿瘤的发生、发展密切相关,近些年也发现 GDF-15 的水平与心血管疾病密切相关,是心血管系统的保护因子,在心血管疾病的发生、发展中发挥着重要的作用,在中毒性肝损伤时肝细胞中的 GDF-15 的表达会迅速上调^[1];在肿瘤、妊娠、神经元损伤、类风湿性关节炎、地中海贫血及骨骼肌发育异常、心肌缺血、缺血/再灌注损伤、心脏压力负荷升高、心衰、动脉粥样硬化等多种情况下会出现 GDF-15 的水平升高。

1 生长分化因子-15 的生物学特点

1.1 促进细胞凋亡 目前,大多数关于 GDF-15 与恶性疾病的研究都发现, GDF-15 有促进大多数肿瘤细胞凋亡的作用。对前列腺癌细胞 DU-145 的研究中发现 GDF-15 可使肿瘤细胞从细胞外基质脱落,从而进入凋亡程序^[2]。由此可见不同来源的肿瘤细胞凋亡与 GDF-15 密切相关。GDF-15 在外源性物质所诱导的肿瘤细胞凋亡过程中发挥着重要的作用。在心血管

系统疾病中, GDF-15 的促凋亡作用主要体现在粥样斑块形成的过程中。研究显示, GDF-15 参与了 LDL 诱发的巨噬细胞凋亡^[3]。其后又发现在 LDL 受体敲除的大鼠中,抑制 GDF-15 可以使 CCR2 介导的趋化作用削弱,斑块的稳定性增加^[4]。

1.1.2 抑制凋亡作用 在大规模的实验中发现, GDF-15 通过 PI3K/AKT 通路发挥抗凋亡的作用,并在特定的情况下还发挥了保护细胞和促进生长的作用。GDF-15 在各种心血管疾病中发挥着抗炎、抑凋亡、抗心肌重塑等保护作用。在缺血/再灌注的大鼠模型中发现心肌细胞 GDF-15 mRNA 的表达及其前体蛋白的水平明显增加^[5]。进一步研究发现 GDF-15 的水平心肌与梗死面积明显相关, GDF-15^{-/-}大鼠的梗死面积明显增加,心肌梗死区周边的细胞凋亡现象也更加明显。在给予 PI3K 抑制剂或进行 Akt1 显性失活的腺病毒转染后, GDF-15 的细胞保护作用消失。上述结果提示 GDF-15 可以通过 PI3K/Akt1 通路发挥抗凋亡的作用^[5]。在压力诱导的心衰大鼠模型中, GDF-15 可以通过活化 Smad2/3 通路抑制心肌肥大,而 Smad6/7 的活化则可以促进心肌肥大^[6];但 2010 年的一项研究

作者单位:中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院心血管内科 海南 海口 570208

作者简介:白帆(1980~),女,硕士在读,住院医师,研究方向:心血管疾病诊治。

发现 GDF-15 在激活 Smad1 发挥抗凋亡作用的同时,却表现出了促进心肌肥大的作用,并提出不同的 Smad 激活可能发挥不同的作用。

1.1.3 抗炎效应 GDF-15 是一种普遍存在的基因序列并且可以由外界刺激诱导活化。Tetsuro 等于 2006 年在 *Circulation* 发表的文献报告发现, GDF-15 的表达受到巨噬细胞中各种因子包括白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 、以及 TGF- β 的诱导,诱导所生成的 GDF-15 导致巨噬细胞激活并发挥其抗炎效应^[7]。GDF-15 是内源性抗炎因子,在心肌梗死发生时,能抑制梗死区巨噬细胞的浸润、最大程度挽救存活心肌,促进梗死区域心肌的修复。

1.1.4 生长抑制作用 GDF-15 能被肿瘤抑制蛋白 P53 诱导表达,在分泌之后可以作为细胞外信使,作用于邻近的细胞。这就提示 GDF-15 在肿瘤细胞中发挥着生长抑制作用^[8]。

2 GDF-15 与心血管疾病

随着人们生活的改善,心血管病患者越来越多,呈现逐年上升趋势,且死亡率也越来越高,从 2000 年以来公布的中国卫生年鉴公布中显示心血管(包含脑血管)病的死亡率在我国已经跃居所有疾病死亡率的首位^[9]。冠心病是心血管病的主要组成部分之一。Brown 等^[10]对 27 628 名健康女性进行了 4 年的前瞻性研究。用病例对照实验研究了 GDF-15 在女性动脉粥样硬化中的作用。结果发现,在 275 个随后四年发生心血管事件如:心肌梗死、中风、或者因心血管事件死亡的病例组女性中 GDF-15 的基线浓度,显著高于 257 个危险因素如:年龄、吸烟史、等相匹配的在随后的 4 年中未报道有心血管事件的对照组女性。GDF-15 血清浓度大于 90 个百分点(>856pg/mL),患心血管疾病的风险增加了 2.7 倍(95%CI 1.6~4.9 $P=0.001$)。认为 GDF-15 是女性患动脉粥样硬化等心血管事件的独立危险因素。并首次提出 GDF-15 是预防心血管疾病的新标志物。

GDF-15 可能参与心血管疾病的发生发展过程。近些年,随着溶栓治疗、经皮冠状动脉介入技术、冠状动脉搭桥术的开展和推广,使得缺血心肌能更快得到血流灌注重新获得血液供应,减少了缺血所导致的细胞坏死。但是在动物实验及临床观察中都发现,缺血的组织细胞在回复血流灌注后,部分组织的损伤反而进一步加重,称为缺血再灌注损伤。GDF-15 在正常的

心肌细胞中不表达,但在缺血缺氧或压力负荷过重、再灌注等情况下,在心肌细胞中的表达增高,这在一系列的立体细胞实验和动物实验中得到证实。Tibor^[11]等在年龄为 1-3d 左右的大鼠中分离出心肌细胞,并使其暴露在缺血状态下,可在缺血 6h 左右,从培养液中能检测到成熟的 GDF-15 蛋白。在缺血再灌注模型中,需要一定长度的缺血时间后给予再灌注,才能使 GDF-15 在再灌注阶段分泌到培养液中。在缺血 3h 后再给予灌注,即心肌细胞分泌 GDF-15 达 24h。在急性心肌梗死死亡的患者心脏标本中,可发现 GDF-15 大量表达。在免疫组化检查中^[11],在梗死区域可检测到大量的 GDF-15,并持续存在超过 7d,但在非梗死区,却很少能检测出。故考虑在梗死区域 GDF-15 的存在主要起到修复梗死创面、促进愈合。GDF-15 能减少缺血再灌注损伤。GDF-15 可减少缺血心肌细胞的坏死和凋亡。其主要是通过 PI3K-Akt1- 依赖的信号通路来减少心肌细胞的缺血损伤。

2.1 急性冠脉综合征 急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome ACS)是动脉粥样硬化病变过程中一个严重的急性临床事件,因此,动脉粥样硬化斑块的形成和斑块的稳定性是目前心血管研究的热点。其病理机制为:动脉粥样硬化斑块的破裂,及随之触发血小板激活和凝血酶形成,最终导致血栓形成,引起冠脉完全或不完全堵塞。炎症反应是动脉粥样硬化发生和发展的关键步骤,动脉粥样硬化斑块的炎症是导致斑块不稳定、诱发 ACS 的主要因素^[12]。在急性冠脉综合征发生的原因中斑块不稳定起着关键性的作用。慢性炎症反应在动脉粥样硬化发生中的作用已被明确^[13],它的存在是斑块不稳定的重要原因,它与冠心病有着重要的联系。

目前已有许多大型的临床试验(GUSTO-)结果显示,GDF-15 于急性冠脉综合征密切相关。Wollert 等^[14]在 GUSTO- 研究中入选的共 2 081 名未接受再灌注治疗的非 ST 段抬高性心肌梗死患者作为病例组,另外 429 名健康人作为对照组。病例组再随机分为阿昔单抗组和对照组。接着在 399 名患者的亚组中收集一系列血浆标本,分别为就诊时(基线)、24 h、48 h、72 h 的血浆,然后检测其中的 GDF-15 浓度并做预试验。在余下的 1 682 名患者中抽取来诊时血清做 GDF-15 浓度检测以评估预后。最后再把两组合并进行分析。结果显示:在病例组中有

2/3 的患者 GDF-15 水平升高,1/3 患者 GDF-15 水平明显升高。病例组就诊时非 ST 段抬高的急性冠脉综合征(NSTEACS)患者 GDF-15 中位数水平明显高于对照组 (1 499ng/L vs 762ng/L), 第 33 百分位 1 238ng/L, 因此 >2/3 的患者 GDF-15 在 1 200ng/L 以上。其余在 24h、48h、72h 的血浆中所检测的 GDF-15 的浓度有所增加,但在该时间范围内的水平基本不变。试验显示对于 GDF-15 浓度大于 1 800 ng/L 以上的患者,1 年的死亡率增加,并指出 GDF-15 是与 1 年死亡率有独立相关性的预测因子。在 GUSTO- 研究中还发现,GDF-15 的增加与年龄、男性、高血压、糖尿病病史、吸烟、心衰、ST 段压低、CRP 呈正相关。FRISC- 研究^[15]入选 2 079 名 NSTEACS 患者,随机分为介入治疗组及保守治疗组,就诊时 GDF-15 中位数水平为 1 345ng/L(与 GUSTO- 相似)。实验结果显示:当 GDF-15 浓度大于 1200ng/l 时,介入治疗组能降低联合终点事件的发生率,而 GDF-15 浓度小于 1200ng/l 的不能从急诊 PCI 中获益。因此,可见在非 ST 段抬高的急性冠脉综合征(NSTEACS)中,GDF-15 的水平可以作为患者的危险分层和治疗决策的一个参考指标。Tibor K 等^[16]在 ASSENT-2 及 ASSENT-plus 实验中,共收集样本 741 名,为急性 ST 段抬高型心肌梗死接受溶栓治疗的患者。ASSENT-2 实验中,分别在溶栓开始前及溶栓后 90min 抽取静脉血留作样本。ASSENT-plus 实验中,分别于溶栓前、溶栓后 90min、24h、52h、5d 这 5 个时间点抽取静脉血留作样本。结果显示患者就诊时中位 GDF-15 水平为 1 635ng/L(四分位 1 164~2 309 ng/L)。GDF-15 在治疗后(治疗及对照组)90 min 时明显高于基线水平,提示缺血再灌注诱导 GDF-15 高表达,GDF-15 升高持续至少 5d。指出 GDF-15 的浓度大于 1 800ng/l 的患者,1 年的死亡率增加。

2.2 心力衰竭 GDF-15 在体外实验及转基因动物模型所显示的证据表明:GDF-15 与左心房前后径、左心室舒张末径、左心室质量指数呈正相关,与左心室的室壁厚度呈显著负相关。GDF-15 发挥心肌保护作用并参与心室重构,减轻缺血-再灌注时心肌细胞的损伤,在压力负荷增加时发挥抗心肌细胞肥大的作用。能改善心衰及左心室的扩张,减轻心肌肥厚、心肌细胞凋亡和左室重构。GDF-15 基因敲除的小鼠在压力负荷的作用下会表现出心肌细胞的肥厚和增大,

并进展成左心室功能下降。Xu 等给有心衰的小鼠转导腺病毒,使 GDF-15 大量表达,进而出现心室功能的改善,同时也发现左心室的扩张也相应减轻^[17]。

Tibor 等^[18]选择 455 名门诊的慢性心力衰患者,通过测定 GDF-15 水平对患者的不良预后进行预测。这 455 名患者平均年龄为 64 岁,平均的左室射血分数为 32%,平均的 GDF-15 浓度为 1949ng/l。在第 1、2、4 年的死亡率分别为 9.9%、16.5%、24.6%。1 年死亡率与 GDF-15 的水平呈正相关。并以 GDF-15 水平大于 2 729ng/l 为界值,1 年的死亡率显著增加,并发现 GDF-15 对死亡的预测效果与 NT-proBNP 相似。Paul 等选 117 例心衰行 CRT-D 植入术后患者,GDF-15 的浓度大于 2 720ng/l 3 年的再住院率及死亡率增加。同时发现,GDF-15 水平与心力衰竭的严重程度呈正相关。因此,测定 GDF-15 对已经确诊为心衰的患者能提供重要的预后信息。在缙沙坦心力衰竭试验(Val-HeFT)中发现,随机化的患者中,较高水平的 GDF-15 与心力衰竭恶化及神经激素激活、炎症、心肌细胞损伤、肾功能不全的标志物相关。基线 GDF-15 水平与死亡风险及首次疾病事件相关。在一项包括了临床预后变量 BNP、hs-CRP 和 cTnT 的综合多变量 Cox 回归模型中,GDF-15 仍与死亡率独立相关。

3 小结与展望

目前,在心血管疾病中的所有临床实验及相关实验结果均已经证实,血清 GDF-15 水平在一些主要的心血管疾病中均有不同程度的升高。大多数情况下 GDF-15 水平的增高都是起保护作用,但仍参与一些疾病的进展。GDF-15 在心血管疾病的作用机制复杂,目前尚不清楚。它的生物学作用有如一把双刃剑,在表现为心肌保护作用之余,也表现出了促进纤维化、促进血管新生等作用,高水平的 GDF-15 与患者的不良事件发生呈正相关,提示预后不良。因此,我们是否能应用其在缺血-再灌注损伤实验中表现出来的心肌保护作用,作为急性冠脉综合症的治疗手段,采取某种手段来降低其提示的不良预后。

参考文献:

- [1] Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, et al. Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury [J]. Mol Cell Biol. 2000; 20: 3742-3751.

- [2] Liu T ,Bauskin AR ,Zaunders J et al . Macrophage inhibitory cytokine 1 reduces cell adhesion and induces apoptosis in prostate cancer cells[J]. Cancer Res. 2003 ,63(16) :5034-5040.
- [3] Schlittenhardt D ,Schober A ,Strelau J et al . Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1(GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions [J] . Cell and tissue Research , 2004 ,318(2) :325-333.
- [4] De Jager SC ,Bermúdez B ,Bot I et al . Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis [The J Experimental Med. <http://jem.rupress.org/content/early/2011/01/12/jem.20100370.long>.
- [5] Kempf T ,Eden M ,Strelau J et al . The Transforming Growth Factor-Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Circulation Research , 2006 ,98(3) :351-360.
- [6] Xu J ,Kimball TR ,Lorenz JN et al . GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association With SMAD Protein Activation [J] . Circulation Research 2006 ,98(3) :342-350.
- [7] Fairlie W D ,Moore AG ,Bauskin A R et al . MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation [J]. J Leukoc Biol ,1999 ,65 :2-5.
- [8] Tan M ,Wang Y ,Sun Y ,PTGF-beta a type beta transforming growth factor superfamily member is a P53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2000(97) :109-114
- [9] Lu ZY ,Zhong NS ,Internal Medicine [M] . Beijing People's Medical Publishing House 2010 ,159.(In Chinese)
(陆再英、钟南山 .内科学(第七版) .北京 :人民卫生出版社 2010 :159.)
- [10] Brown DA ,BreitSN ,Buring J et al . Concentration in plasma of macro-phage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women :anested case-control study [J]. Lancet 2002 ,359 :2159-163.
- [11] Tibor K ,Mathins E ,Jens S et al . The transforming growth factor-superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischem in reperfusion injury [J]. Circ Res 2006 ,98 :351-360.
- [12] Ross R.Atherosclerosis is an inflammatory disease [J] . N Engl J Med ,1999 ,340(2) :115.
- [13] Ross R . Atherosclerosis is an inflammatory disease [J] . N Engl J Med ,1999 ,340(2) :115.
- [14] Wollert KC ,Kempf T ,Peter T et al . Prognostic value of growth-differ-entiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syn-drome [J] . Circulation 2007 ,115 :962-971.
- [15] Kai C . Wollert ,Tibor Kempf et al . Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in Non-ST-Elevation Acute coronary syndrome [J] . Circulation 2007 ,116 :1540-1548.
- [16] Tibor K ,Erik B ,Sylvia O et al . Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. EurHeart J 2007 ,28 :2858-2865.
- [17] Xu J ,Kimball TR ,Lorenz JN et al . GDF-15/MIC-1 functions as a protective antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation [J] . Circ Res 2006 ,98 (3) :342-350.
- [18] Tibor K ,Stephan VH ,Timo P et al . Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure [J] . JAm CollCardio l 2007 ,50(11) :1054-1060.

收稿日期 2012-04-05 编辑 崔宜庆

征订启事

《中国热带医学》杂志(China Tropical Medicine)是经国家科学技术部批准,由中华人民共和国卫生部主管,中华预防医学会和海南省疾病预防控制中心主办的国家级中华预防医学会系列杂志。月刊,大16开,128页。本刊现为中国学术期刊综合评价数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等国内数据库来源期刊,被MEDLINE、CAB International、美国化学文摘社期刊等国际文献检索系统收录。2006、2008和2010年被评为中国科技核心期刊、中国科技统计源期刊。

本刊主要报道寄生虫病、病毒、细菌性疾病、地方病、皮肤与性传播疾病、中毒、健康教育等热带病防治、研究成果、公共卫生和妇幼保健经验和基础医学研究,介绍国内外在热带病防治与研究中的新技术、新进展及发展趋势。本刊主要设述评、论著(包括实验研究、现场研究、临床研究)、短篇论著、专家论坛、研究进展(综述)、经验交流等栏目。

基金项目或科研课题衍生论文优惠优先刊出,急用文稿可与编辑部联系在1~2月内刊出。

本刊编辑部