

生长分化因子-15 与心血管疾病

崔婧 贾方 孙建辉

【摘要】 生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子 β 超家族的远支成员。高水平 GDF-15 提示冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患病风险较高。在冠心病、心房颤动、心力衰竭、先天性心脏病等心血管疾病中,高水平 GDF-15 提示预后较差。GDF-15 可能通过参与动脉粥样硬化形成、保护梗死后心肌、抑制血栓形成等机制在心血管疾病的发生发展中发挥重要作用。

【关键词】 生长分化因子-15;冠状动脉粥样硬化性心脏病;心房颤动;心力衰竭;先天性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.010

我国心血管疾病的患病率及死亡率近年来有上升趋势。除传统的心血管疾病风险预测因子以外,N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白 T(hs-TnT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等已成为评估疾病预后的重要指标。近年来研究表明,生长分化因子-15(GDF-15)在心血管疾病的发生发展中起到重要作用,有望成为新的风险评估因子。

1 GDF-15 概述

GDF-15 由其前体蛋白与二硫化物聚合形成。GDF-15 在 N-末端水解后以二聚体形式分泌,相对分子质量约为 25 000。最初,GDF-15 作为巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)被发现。Bootcov 等^[1]利用巨噬细胞 cDNA 文库通过差减克隆技术发现其在巨噬细胞活化时表达,因其可抑制巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α),限制巨噬细胞进一步活化,故命名为 MIC-1。在对大鼠的研究中发现,GDF-15 广泛存在于前列腺、肠黏膜、支气管、下颌腺等器官的上皮细胞及肾上腺的巨噬细胞中,其序列被证实与 MIC-1 相同^[2]。生理条件下,GDF-15 在多种细胞组织中仅有低水平的表达;缺氧、氧化应激、凋亡等病理条件可诱导其表达水平显著升高^[3]。

2 GDF-15 与心血管疾病的关系

2.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

在健康人群中,存在高水平 GDF-15 的人群发生心血管事件的风险较高。Brown 等^[4]对 27 628 名

健康成年女性进行 4 年的随访,将发生心血管不良事件(如心肌梗死、卒中、心源性死亡)的 257 例女性作为实验组,选择年龄和吸烟状态与其相匹配的 257 名女性作为对照组,发现实验组 GDF-15 基线水平较对照组明显升高。

GDF-15 有助于冠心病的诊断,并与冠状动脉病变严重程度相关。PLATO 研究^[5]表明,在冠状动脉单支、双支、多支病变中,GDF-15 平均水平随冠状动脉病变支数的增加而升高。Matinez 等^[6]对行胸部高分辨 CT 检查的 694 例慢性阻塞性肺疾病患者的冠状动脉钙化积分进行计算,结果表明 GDF-15 水平较高者积分较高。GDF-15 水平与冠状动脉病变 Gensini 评分具有相关性,冠心病组血清 GDF-15 水平明显高于非冠心病组,提示 GDF-15 对冠心病有预测价值^[7]。

GDF-15 与稳定性冠心病的预后相关。Dallmeier 等^[8]对 1 073 例平均年龄为 59 岁的稳定性冠心病患者进行了 10 年随访,发现 GDF-15 基线水平较高组心血管事件发生率及死亡风险增加,并且独立于 NT-proBNP、hs-TnT、hs-CRP 等风险因素。该研究在随访第 12 个月时检测 GDF-15 相对于基线水平的变化情况,将患者分为水平升高 $>20\%$ 组、水平下降 $>20\%$ 组及中间组,其中水平升高 $>20\%$ 组死亡率最高。Hagström 等^[9]在对 14 577 例稳定性冠心病患者 3.7 年的随访中也发现,GDF-15 水平较高组心血管事件发生率及死亡率较高。

GDF-15 与急性冠脉综合征(ACS)的预后相关。检测 ACS 患者入院时、介入术后、出院前以及

ACS 过渡为慢性阶段时的 GDF-15 水平,发现 GDF-15 水平较高组死亡率及再发心肌梗死比例高于 GDF-15 水平较低组^[5,8,10]。将 ACS 分为 ST 段抬高型 ACS 和非 ST 段抬高型 ACS 后分别进行研究,也得到了相同的结果^[11]。PLATO 研究^[5]观察了 ACS 患者发病 12 个月以内发生的不良事件,包括非冠状动脉旁路移植术相关的大出血、再发心肌梗死、卒中以及死亡,结果显示 GDF-15 水平较高组不良事件发生率较高,GDF-15 与 NT-proBNP、超敏肌钙蛋白 I(hs-TnI)、hs-CRP 联合可提高对 ACS 患者不良事件的预测能力。GRACE 危险评分被用于评估 ACS 患者的预后,其纳入的参数包括血压、心率、年龄、肌酐、临床表现、心电图、肌钙蛋白等。Eggers 等^[12]的研究表明,联合 GDF-15 可进一步加强 GRACE 评分系统的风险预测能力。

FRISC-II 研究^[13]探讨治疗策略选择对非 ST 段抬高型心肌梗死预后的影响,发现早期介入治疗组相对于非介入治疗组死亡及再发心肌梗死时间平均推迟 18 个月,因缺血性心脏病再入院时间平均推迟 37 个月。其中 GDF-15 水平较高组(>1 800 ng/L)因早期介入治疗使不良事件发生平均推迟 45 个月,提示 GDF-15 水平较高者选择早期介入治疗可获益更多。

2.2 心力衰竭(心衰)

心衰发生时,容量及压力负荷可促使脑钠肽(BNP)及 NT-proBNP 由心肌释放,其通过促进尿钠排泄及血管舒张,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统等发挥保护作用,是心衰严重程度的标志物。Chan 等^[14]的研究发现,GDF-15 水平与心衰患者 BNP 水平及心功能分级相关;在 23 个月的随访中,GDF-15 水平较高组急性心衰再入院率及死亡率较高,提示 GDF-15 可作为心衰患者再发急性心衰及死亡的风险预测因子。

2.3 心房颤动(房颤)

GDF-15 水平较高者发生房颤的风险较高。口服抗凝药物对于房颤患者具有重要意义,但会增加出血风险。Hijazi 等^[15]的研究基于 ARISTOTLE 研究的人群,发现 GDF-15 为房颤人群在华法林或阿哌沙班抗凝治疗后发生大出血事件的预测因子,并进一步建立了 ABC 出血风险评分,即根据年龄,实验室检查(血红蛋白、超敏肌钙蛋白、GDF-15),既往出血史计算接受抗凝治疗的房颤人群发生大出血事件的风险评分系统,并在随后的 RE-LY 研究

中的 16 212 例房颤患者中验证 ABC 出血风险评分,结果显示 ABC 出血风险评分的预测价值优于 HAS-BLED 及 ORBIT 评分。

2.4 先天性心脏病

Wang 等^[16]研究表明,GDF-15 可视为心脏分泌的生长调节激素,先天性心脏病患儿心肌合成分泌的 GDF-15 增多,其作用于肝脏,抑制生长激素发挥作用,进而影响器官功能及人体代谢水平,这可能是先天性心脏病患儿常伴随生长发育迟缓的机制。Beggen 等^[17]对先天性心脏病成人患者进行了平均 42 个月的随访,结果表明 GDF-15 基线水平与患者预后相关,发生不良事件患者的 GDF-15 基线水平较高。

3 GDF-15 在心血管疾病中的作用机制

3.1 参与动脉粥样硬化形成

单核/巨噬细胞在动脉粥样硬化病变发展中参与低密度脂蛋白氧化,具有潜在的促粥样硬化作用,GDF-15 可能通过调节巨噬细胞的激活参与动脉粥样硬化的形成^[18]。Bonaterra 等^[19]研究表明,小鼠进食富含胆固醇的食物后,动脉硬化血管壁的 GDF-15 的 mRNA 和蛋白表达水平增加 2.5~6 倍,而 GDF-15 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,动脉硬化斑块形成减少,GDF-15 可能通过介导血管损伤时细胞凋亡及白细胞介素-6 依赖的炎症反应,参与动脉粥样硬化的发生进展。而 Jager 等^[20]研究表明,GDF-15 通过趋化因子受体-2/转化生长因子- β (CCR2/TGF- β)介导巨噬细胞的趋化作用。GDF-15 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,动脉粥样硬化斑块病变中巨噬细胞浸润减少,坏死核心数量下降,斑块更加稳定。

3.2 保护心肌

Kempf 等^[21]通过结扎小鼠冠状动脉构建缺血再灌注模型,发现 GDF-15 基因敲除小鼠的心肌梗死面积更大,提示 GDF-15 有心肌保护作用。Kempf 等^[22]通过结扎冠状动脉构建心肌梗死小鼠模型,发现与野生型小鼠相比,GDF-15 基因敲除小鼠心肌梗死区的炎性细胞数量更多,不利于损伤修复及瘢痕形成,心肌梗死后更易发生心脏破裂。该研究显示,GDF-15 通过影响白细胞整合素的活化,抑制心肌梗死区炎性细胞的聚集,提示 GDF-15 可在心肌梗死后对心脏起保护作用。

3.3 抑制血栓形成

GDF-15 可通过阻断血小板整合素的活化,抑

制血栓形成。在肺动脉栓塞小鼠模型中, GDF-15 基因敲除小鼠血栓形成速度加快, 存活率降低, 而在 GDF-15 基因敲除小鼠体内注射重组 GDF-15 后, 其血栓形成速度减慢, 出血时间延长, 提示 GDF-15 有望用于治疗血栓性疾病^[23]。

4 小结

在普通人群中, 高水平 GDF-15 可能提示未来心血管疾病发生风险较高; 在心血管病人群中, 高水平 GDF-15 可能提示预后较差。检测 GDF-15 有助于识别心血管疾病风险较高的人群, GDF-15 能否作为心血管疾病的治疗靶点值得进一步研究。

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] Böttner M, Suter-Crazzolara C, Schober A, et al. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues[J]. *Cell Tissue Res*, 1999, 297(1):103-110.
- [3] Unsicker K, Spittau B, Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(4):373-384.
- [4] Brown DA, Breit SN, Buring J, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women; a nested case-control study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9324):2159-2163.
- [5] Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes; results from the Plato study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(16):1325-1333.
- [6] Martinez CH, Freeman CM, Nelson JD, et al. GDF-15 plasma levels in chronic obstructive pulmonary disease are associated with subclinical coronary artery disease[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):42.
- [7] Wang X, Chen LL, Zhang Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is associated with coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(3):138-143.
- [8] Dallmeier D, Brenner H, Mons U, et al. Growth differentiation factor 15, its 12-month relative change, and risk of cardiovascular events and total mortality in patients with stable coronary heart disease: 10-year follow-up of the KAROLA study[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(7):982-992.
- [9] Hagström E, Held C, Stewart RA, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):325-333.
- [10] Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1):203-210.
- [11] Zhang S, Dai D, Wang X, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16:82.
- [12] Eggers KM, Kempf T, Venge P, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(1):88-94.
- [13] Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study [J]. *Lancet*, 2016, 388(1054):1903-1911.
- [14] Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1):81-88.
- [15] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10055):2302-2311.
- [16] Wang T, Liu J, McDonald C, et al. GDF15 is a heart-derived hormone that regulates body growth[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(8):1150-1164.
- [17] Baggen VJ, Van Den Bosch AE, Eindhoven JA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, troponin-T, and growth-differentiation factor 15 in adult congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2017, 135(3):264-279.
- [18] Johnen H, Kuffner T, Brown DA, et al. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE(-/-) mice from the development of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(6):499-505.
- [19] Bonaterra GA, Zügel S, Thøgersen J, et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(6):e002550.
- [20] De Jager SC, Bermúdez B, Bot I, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2):217-225.
- [21] Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-

differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. Circ Res, 2006, 98(3):351-360.

- [22] Kempf T, Zarbock A, Widera C, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice[J]. Nat Med, 2011, 17(5):581-588.

- [23] Rossaint J, Vestweber D, Zarbock A. GDF-15 prevents platelet integrin activation and thrombus formation [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(2):335-344.

(收稿:2017-08-23 修回:2017-12-05)

(本文编辑:胡晓静)

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会 关于印发《发表学术论文“五不准”》的通知

科协发组字〔2015〕98 号

近年来,我国科技事业取得了长足的发展,在学术期刊发表论文数量大幅增长,质量显著提升。在取得成绩的同时,也暴露出一些问题。今年发生多起国内部分科技工作者在国际学术期刊发表论文被撤稿事件,对我国科技界的国际声誉带来极其恶劣的影响。为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技工作者在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。根据中央领导意见,现将《发表学术论文“五不准”》印发给你们,请遵照执行。

各有关单位要组织深入学习、广泛宣传,结合实际制定和完善相关规定,建立学术不端行为调查处理机制,进一步改革完善科技评价体系,为科技工作者创新创业提供良好的政策和环境保障;要采取切实有效的措施对被撤稿作者开展调查,对违反“五不准”的行为视情节作出严肃处理,并将处理结果报上级主管部门备案。广大科技工作者应加强道德自律,共同遵守“五不准”,认真开展自查,发现存在违反“五不准”的行为要主动申请撤稿,坚决抵制“第三方”学术不端行为。各全国学会(协会、研究会)要发挥科学共同体作用,做好教育引导,捍卫学术尊严,维护良好学风。

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会将加强沟通协调和联合行动,落实“五不准”,督促有关单位对撤稿事件进行调查处理,逐步建立科研行为严重失信记录制度和黑名单信息共享机制,推动科技评价体系改革,规范科研诚信管理,维护科技工作者合法权益。

中国科协 教育部 科技部
卫生计生委 中科院 工程院
自然科学基金会

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。