

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-02-0162-03

生长分化因子 15 与心血管疾病

孙 铃, 刘乃丰

(东南大学临床医学院 东南大学附属中大医院心内科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 生长分化因子 15 心力衰竭; 急性冠状动脉综合征; 心血管疾病

[摘要] 生长分化因子 15 属于生长分化因子家族, 是转化生长因子 β 超家族的成员之一。既往发现, 生长分化因子 15 在风湿性关节炎、炎症、肿瘤、贫血等情况下表达增加, 近年发现生长分化因子 15 的增高与心力衰竭、急性冠状动脉综合征、原发性肺动脉高压等疾病密切相关, 在心衰及其他心血管疾病中独立反映疾病预后, 可能是心血管系统中一个新的生物标志物。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Growth Differentiation Factor-15 and Cardiovascular Disease

SUN Ling and LIU NaiFeng

(School of Clinical Medicine & Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] Growth Differentiation Factor-15 Heart Failure Acute Coronary Syndrome Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] Growth differentiation factor-15 (GDF-15) which belongs to the GDF family is a member of TGF- β super family. The previous researches indicated that GDF-15 increased its expression in the condition of rheumatoid arthritis, inflammation, tumor, anemia and so on. During recent years, it was found that increased level of GDF-15 was associated with heart failure (HF), acute coronary syndrome (ACS), idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and other cardiovascular diseases. GDF-15 which provides independent prognostic information in HF and other cardiovascular diseases might be a new promising biomarker.

生长分化因子 15 (GDF-15) 属于生长分化因子 (GDF) 家族, 是转化生长因子 β 超家族 (TGF- β) 的成员之一^[1]。TGF- β 超家族为一系列具有半胱氨酸结构的二聚体蛋白质, 目前拥有超过 40 位成员, 通常被分为 GDF 家族、骨形成蛋白 (BMP) 家族、活化素、抑制素、缪勒管抑制质以及 TGF- β ^[2]。这个超家族中包括了大量的结构关联蛋白, 它们可以调控许多细胞内进程, 包括细胞的增殖、分化以及谱系的决定。这些因子以组织特异性的方式表达并且控制着人体各器官中组织的生长与动态平衡, 并且对各种类型组织的生长、分化、修复进行调控^[3]。

GDF-15 曾被命名为巨噬细胞抑制因子 1 (MIF-1)、胎盘转化生长因子 β (PTGF- β)、前列腺衍生因子 (PDF)、胎盘骨形态发生蛋白 (PLAB)、非类固醇类抗炎药物激活基因 1 (NAG-1) 等^[4]。既往的研究指出 GDF-15 与肿瘤^[5]的发生发展相关, 近年来的研究则发现 GDF-15 与心血管疾病密切相关, 是心血管系统的保护因子。本文就 GDF-15 在心血管系统疾病中的研究进展做一综述。

1 生长分化因子 15 的结构特点

GDF-15 最初形成以二硫键连接形成二聚体形式的前体蛋白。正确折叠的 GDF-15 前体蛋白通过蛋白水解而裂解, 从成熟的 C 末端肽链上释放 N 末端前肽, 因此 GDF-15 为分子量大小约 28 kDa 的二硫键链接的二聚体, 其细胞外分泌形式为分子量约 12 kDa 的单体蛋白^[6]。一般情况下, GDF-15 在胎盘和前列腺中高表达, 在心脏以及其他组织和器官中有少量表达, 但是在各种病理条件和应激情况之下, GDF-15 的表达可迅速增加, 这也说明 GDF-15 普遍存在于基因序列中并在外界刺激下表达增加^[7]。

2 生长分化因子 15 的生物学功能

GDF-15 的生物学功能主要包括抗炎效应^[8]、抗细胞凋亡效应^[5]、生长抑制效应。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, 诱导产生的 GDF-15 导致巨噬细胞激活并发挥其抗炎效应; 此外, 一种肿瘤抑制蛋白 (p53) 也参与了诱导表达 GDF-15 的过程, 并使之在肿瘤细胞中发挥其抑制细胞增殖的作用。GDF-15 的这种抗细胞凋亡作用比起 p53 作用的其他靶点比如 P21/WAF-1 来说更为重要, 因为 GDF-15 可作为“细胞外信使”在邻近的细胞发挥旁分泌的作用; Kempf 等发现 GDF-15 可由心肌细胞在缺血再灌注的情况下通过一氧化氮依赖性通路诱导表达, GDF-15 同样也可由其他心血管

[收稿日期] 2009-09-29 [修回日期] 2010-02-03

[作者简介] 孙铃, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化与心力衰竭的发病机制与治疗。Email 为 sunling85125@hotmail.com。通讯作者刘乃丰, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机理的分子细胞学和临床影像诊断研究, Email 为 liun@seu.edu.cn。

事件导致的氧化应激(如压力超载、心力衰竭、动脉粥样硬化等)而诱导表达,从而抑制心肌细胞的肥大与结构重塑。

3 生长分化因子家族的信号转导

GDF的信号通过与丝氨酸、苏氨酸激酶受体特异性结合来传导^[2]。受体可分为 iv型和 ③型,每种受体都包含了细胞外的配体结合区、跨膜区以及细胞内的丝氨酸、苏氨酸激酶区,这种特异性的细胞内信号传导主要依赖 iv型受体。一般分两种结合模式:第一种是配体以高亲和力与 iv型受体结合,以低亲和力与 ③型受体结合,形成三元络合物;第二种是配体以高亲和力与 ③型受体结合,但并不与 iv型受体结合。在这种情况下,与受体的结合是一种有序的过程,它包含了配体与 iv型受体发生募集反应之后,通过与 ③型受体高亲和力的相互作用来形成三元络合物。三元络合物形成后 iv型受体磷酸化激活,通过 Smad介导的信号级联放大机制传导信号:第一种模式通过激活 Smad1、5、8进行信号传导,第二种模式则通过激活 Smad2、3传导信号。一旦 iv型受体激酶被磷酸化激活, R-Smads和 Co-Smad4形成了复合物转移至细胞核激活特殊模式的基因表达。细胞内信号传导机制^[9]包括 Smad依赖性通路和非 Smad依赖性通路,非 Smad依赖性通路的分子激活包括 MAPK、TAK-1以及 P13K/AKT,它们与不同的 GDF结合发挥各自的生物学作用。但目前关于受体激活的具体分子机制仍然不明确。

4 生长分化因子 15与心血管疾病

在小鼠心肌缺血缺氧模型的培养中, GDF-15在缺血或者缺血再灌注损伤的情况下表达和分泌增加。 GDF-15基因敲除的心肌梗死小鼠^[9]在短暂的冠状动脉结扎之后心肌梗死面积比野生型小鼠更大,心肌细胞凋亡数目更多,梗死后死亡率明显增加,提示 GDF-15具有抑制心肌肥厚的作用。在心肌缺血或缺血再灌注模型中, GDF-15表达增高,正常心肌组织中则无 GDF-15表达。 Xu等研究发现小鼠的心衰模型中, GDF-15基因敲除小鼠更容易出现明显的心脏肥大及舒缩功能下降。提示 GDF-15参与了心肌缺血和缺血再灌注损伤过程,并且可能发挥着保护性作用。

各种体外实验发现提示各种心血管系统相关的细胞在氧化应激等状况下可诱导 GDF-15的产生,并且 GDF-15在其中也发挥着保护性作用。这促使研究人员开始探索 GDF-15对于心衰以及其他心血管疾病而言是否是一个有潜力的新的生物标志物。 Brown等^[10]在对 27 628名健康女性进行长达 4年的前瞻性研究中发现,发生心血管事件的女性血浆中 GDF-15基线浓度高于对照组,首次指出 GDF-15是预防心血管疾病的新标志物。随后一系列的临床研究均证实 GDF-15与心血管系统密切相关。 2009年 Lind等在 1 004名 70岁的试验对象中测定 GDF-15的血清表达水平后发现,升高的 GDF-15水平与心血管疾病的危险因素(性别、吸烟史、体质指数、腹围、糖尿病、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇等)密切相关,并且发现升高的 GDF-15水平与左心室质量、

左心室肥大、射血分数减少以及心血管疾病的临床表现等相关,是老年人心血管功能障碍与疾病的独立预测标志物。

4.1 急性冠状动脉综合征

GDF-15并不在正常的心肌细胞中表达,但是在心肌细胞缺血再灌注的情况下,心肌细胞表达和分泌 GDF-15。 GDF-15具有抗细胞肥大的作用,因而可能可以抑制心肌细胞肥厚,从而抑制左心室肥厚和心脏重构,在心血管疾病进展的过程中发挥其保护作用。关于 GDF-15与心血管系统的分子机制目前尚不明确,但已有许多大型随机临床试验结果表明, GDF-15与急性冠状动脉综合征(ACS)密切相关。 Wollert等^[11]在入选的 2 081名未接受再灌注治疗的非 ST段抬高性心肌梗死患者中测得大约 2/3患者 GDF-15水平增高, 1/3患者 GDF-15水平明显升高。 Kempf等^[12]在 741名 ST段抬高性心肌梗死患者中发现血清 GDF-15平均水平为 1 635 (1 164~2 309) ng/L,其中 27.3% 低于正常值范围, 30.0% 轻度升高, 42.8% 明显升高。 GDF-15除在 ACS患者中表达增高外,还对患者预后具有一定的预测价值。 Wollert等^[13]在研究发现入院时 GDF-15水平升高对于保守治疗组患者的预后具有独立预测价值,对于介入治疗组则无预测价值,且 GDF-15水平升高组在介入治疗中的获益大于 GDF-15水平正常组。其后 Khan等^[14]研究发现, GDF-15水平随 Killip分级水平升高而升高,且与 N末端前 B型钠尿肽(NT-proBNP)正相关。在 STEMI患者中,只有 NT-proBNP、肌钙蛋白以及既往心肌梗死史是死亡率的重要的独立预测因子,在 NSTEMI中,只有 NT-proBNP、GDF-15以及年龄是重要的独立预测因子。 NT-proBNP以及 GDF-15是心肌梗死后心衰或死亡的有力预测因子,两个标志物的结合可能会提供更多关于预后的信息,并可帮助患者进行危险分层。

GDF-15在 ASSENT研究(STEMI-ACS)以及 GUSTO研究(NSTEMI-ACS)都是有利的独立预测预后因子,而在 Khan等的研究中,在 STEMI人群中 GDF-15却不是预测因子,这种结果的对比可能与研究人群的不同有关,以及获得血浆样本的时间不同有关。并且之前的研究样本来自大型随机对照试验。此外患者的纳入标准也影响着研究结果。无论如何,目前的各项临床研究提示 GDF-15是 AMI后死亡或者发生心衰的独立预后预测因子,并且不依赖于已存在的常见危险因素。而新的研究提示, GDF-15与 NT-proBNP的联合将更有利于 AMI患者的危险分层。此外, GDF-15不仅仅是一个心肌损伤的标志物,事实上, GDF-15在 NSTEMI-ACS患者中的浓度与年龄、近期吸烟史、糖尿病、肾脏损伤以及血浆 C反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、NT-proBNP均独立相关,这也提示 GDF-15也许是一个与心血管危险因素、炎症以及终末器官损伤有关的标志物。

4.2 心力衰竭

Kempf等^[15]通过放射免疫法测得 455名心衰患者循环中 GDF-15的浓度,结果发现 GDF-15浓度的中位值是 1 949 ng/L(1 194~3 577 ng/L)。 74.9% 的患者 GDF-15水平在 1 200 ng/L以上(1 200 ng/L为正常健康老年人 GDF-15水平的上限)。同时研究发现 GDF-15水平和 NYHA 分级、NT-

proBNP也密切相关。随着 GDF-15浓度的升高,两年内患者的死亡率上升。该研究显示 GDF-15是一个反映心衰患者预后及死亡率的新标志物。在 VaHHeFT研究^[16]中,GDF-15的独立预后价值也在 1 734名服用缬沙坦的慢性心力衰竭患者中证实:GDF-15水平在 2000 ng/L以上提示心衰死亡率以及住院率将明显升高。在 158名接受心脏再同步化治疗(CRT)的心衰患者中检测术前 GDF-15在循环中的浓度,并在术后(随访时间 360天)复查 GDF-15浓度,结果表明术前 GDF-15浓度是 CRT患者死亡率和住院率的有力预测因子,不依赖于 NT-proBNP。值得注意的是,联合 GDF-15与 NT-proBNP可能有助于更好地评价 CRT患者的预后。

4.3 肺栓塞

急性肺栓塞的危险因素评估基于血流动力学参数如心率、血压、右心室功能成像以及各种生化标志物包括 BNP、NT-proBNP、心肌坏死相关标志物。Lankeit等^[17]检测了 123例急性肺栓塞患者血浆 GDF-15浓度,GDF-15浓度在 553~47 274 ng/L之间,82%的患者 GDF-15水平高于正常上限(1 200 ng/L)。30天内出现肺栓塞相关并发症的患者 GDF-15水平比无并发症组高,可见 GDF-15是肺栓塞的独立预测因子,且能反映其预后。

4.4 原发性肺动脉高压与右心衰

Nickel等^[18]测得 76名经治疗的原发性肺动脉高压患者右心导管置入术后的 GDF-15浓度,主要是指 NYHA Ⅱ~Ⅲ级,平均肺动脉压 55 mmHg患者,53%的患者 GDF-15水平在 1 200 ng/L以上,GDF-15在 1 200 ng/L以下的患者死亡或需行心脏移植的比例为 13%,GDF-15水平超过 1 200 ng/L患者这一比例则为 44%。在 4年的随访中发现,升高的 GDF-15水平与死亡风险或移植的风险相关联,GDF-15和 NT-proBNP以及血流动力学参数一样反映了 IPAH 患者的预后。在治疗前后,GDF-15水平的变化和 NT-proBNP水平正相关,并和混合静脉氧饱和度负相关,这也提示 GDF-15很可能是一个评估 IPAH 患者治疗效果的有用的指标,GDF-15很可能是 IPAH 的一个新的标志物。

5 小结

动物实验发现 GDF-15在心血管系统中可能发挥着保护性的作用,但是临床试验也证实 GDF-15水平的增高与患者不良的预后相关。这种情况可能和 BNP^[19]的产生类似,BNP由心脏缺血或者心室壁压力的增加而产生,在动物模型中表现出其保护性作用,在 ACS和心衰患者中则反映了不良的预后。和 BNP一样,GDF-15水平的升高可能反映了机体对于严重疾病的适应性反应,根据这一想法,在心血管疾病患者中 GDF-15抵抗很可能是存在的,那么对 GDF-15受体的进一步研究可能可以帮助我们解决这一疑问^[3]。此外,GDF-15在风湿性关节炎、贫血、妊娠、神经元损伤、骨骼肌发育异常、肿瘤等病理情况下同样表达增加,因此 GDF-15并非心脏特异性的生化标志物,也许无法用于任何心血管疾病的诊断,但 GDF-15的测定确实可为各种心血管疾病如 ACS和心衰患者提供有关疾病预后的信息,为疾病治疗方法的选

择提供帮助,甚至可能评估疗效、指导治疗。

GDF-15在心血管疾病中发挥作用的分子生物学机制的探索,有可能为心血管疾病的预防与治疗提供新的思路。但目前仍有很多问题值得我们进一步研究。

[参考文献]

- [1] Ago T, Sadoshima J. GDF15: a cardioprotective TGF-beta superfamily protein [J]. *Circ Res*. 2006; **98**: 294-297.
- [2] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MDC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; **94**: 11 514-519.
- [3] Tobin JE, Celeste AJ. Bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors as drug targets in cardiovascular and metabolic disease [J]. *Drug Discov Today*. 2006; **11**: 405-411.
- [4] Kempf T, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*. 2009; **5**: 537-547.
- [5] Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer [J]. *Cancer Res*. 2006; **66**: 4 983-986.
- [6] Botnert M, Laaff M, Schechinger R, et al. Characterization of the rat mouse and human genes of growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MDC-1) [J]. *Gene*. 1999; **237**: 105-111.
- [7] Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside and back [J]. *Basic Res Cardiol*. 2007; **102**: 412-415.
- [8] Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, et al. MDC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation [J]. *J Leukoc Biol*. 1999; **65**: 2-5.
- [9] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MDC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation [J]. *Circ Res*. 2006; **98**: 342-350.
- [10] 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**: 2 159-163.
- [11] Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circulation*. 2007; **115**: 962-971.
- [12] Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*. 2007; **28**: 2 858-865.
- [13] Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, 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**: 1 540-548.
- [14] Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*. 2009; **30**: 1 057-065.
- [15] Kempf T, Hom-Wichmann R, Brabant G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay [J]. *Clin Chem*. 2007; **53**: 284-291.
- [16] Staszewsky L, Wong M, Masson S, et al. Clinical neurohormonal and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the VaHHeFT heart failure trial [J]. *J Card Fail*. 2007; **13**: 797-804.
- [17] Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism [J]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; **177**: 1 018-025.
- [18] Nickel N, Kempf T, Tapken H, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; **178**: 534-541.
- [19] 赵季红, 陈少伯, 柴小红, 等. 冠心病心绞痛患者血浆 B型钠尿肽的临床意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*. 2005; **13** (5): 642-643.

(此文编辑 文玉珊)