

生长分化因子 15 与心血管疾病——从基础到临床

顾宇英,张代富*
同济大学附属东方医院心内科,上海 200120

[摘要] 生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族成员的一个远支,是一个重要的心血管保护因子。作为新的标志物, GDF-15 水平与多种心血管疾病的诊断、危险分层和预后判断有密切关系。本文就 GDF-15 基因的生物学特点及其在心血管疾病中的多种功能作一综述。

[关键词] 生长分化因子 15;转化生长因子 β ;心血管疾病

[中图分类号] R 54 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2010)03-0317-04

Growth differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside

GU Yu-ying, ZHANG Dai-fu*
Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

[Abstract] Growth differentiation factor (GDF)-15, a distant member of the transforming growth factor- β cytokine superfamily, is a powerful cardioprotective factor. Many studies have demonstrated that serum GDF-15 level is a novel marker closely associated with the diagnosis, risk stratification, and prognosis of several cardiovascular diseases. This article mainly reviews the characteristics of GDF-15 and its multifunction in cardiovascular diseases.

[Key words] growth differentiation factor-15; transforming growth factor- β ;cardiovascular diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ,2010,31(3):317-320]

生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族成员中一种应激反应蛋白。早期研究认为, GDF-15 主要参与了肿瘤的发生和发展,调控肿瘤的生长,抑制肿瘤的转移^[1]。现已证实 GDF-15 具有广泛的生物学活性,是一个重要的心血管保护因子,在心血管疾病中具有多种功能。本文从基础和临床两个方面对 GDF-15 与心血管病的关系进行综述。

1 GDF-15 的生物学特性和表达

GDF-15 是 Bootcov 等^[2]于 1997 年首次从人骨髓单核细胞系 U937 cDNA 文库中分离出来的,最初被命名为巨噬细胞抑制因子 1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1),其编码的蛋白具有 TGF- β 超家族细胞因子的结构学特征,属于 TGF- β 超家族中的一员。GDF-15 是一种分泌型蛋白,其前体蛋白含 308 个氨基酸,N 端含有 12 个氨基酸的疏水性信号肽,中间(193~196 位氨基酸,PXXR)为保守的蛋白酶水解位点,C 端含有保守的胱氨酸结(cystine knot)结构域。GDF-15 前体蛋白经酶切后成为 112 个氨基酸的成熟蛋白,通过二硫键连接成具有生物活性的同源二聚体,相对分子质量为 25 000^[3-4]。GDF-15 以无活性的方式分泌,经 TGF- β 激

酶(TAKs)激活后,与相应的丝氨酸/苏氨酸激酶受体形成异聚体而发挥作用,主要激活 Smad 蛋白,Smad 蛋白将信号转导到细胞核,调控目的基因的表达。在生理情况下,GDF-15 在前列腺和胎盘中高表达,在多数其他组织中微弱表达,包括心脏^[1-2]。但是在病理和环境应激情况下,如在缺血/再灌注损伤^[5]、心脏压力负荷升高、心衰^[6]和动脉粥样硬化^[7]等情况下,GDF-15 在心肌细胞中强烈表达,使其具有成为良好的心血管疾病生化标志物的基本条件^[8]。Brown 等^[7]报道, GDF-15 的血清水平是心血管不良事件的独立危险预测因子,首次阐明了 GDF-15 与心血管疾病相关。

2 GDF-15 与心血管疾病的基础研究

2.1 GDF-15 在缺血/再灌注损伤中的表达 Kempf 等^[5]发现在细胞学水平,离体的心肌细胞在缺血/再灌注损伤的刺激下,能快速诱导表达 GDF-15 前蛋白并分泌成熟的 GDF-15 肽到胞外;在暂时性或者永久性冠状动脉结扎建立缺血/再灌注动物模型中, GDF-15 在缺血心肌中强烈表达,并在再灌注过程中持续表达数天。因此推测,GDF-15 基因在心脏中的诱导表达可能是避免缺血/再灌注损伤的新型防御机制。

2.2 GDF-15 抑制心肌细胞凋亡,保护心脏 新近研究表

[收稿日期] 2009-08-12 [接受日期] 2009-11-18
[作者简介] 顾宇英,硕士生,主治医师. E-mail: guyuying_163@163.com
* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-38804518, E-mail: zdf@medmail.com.cn

明,GDF-15在缺血损伤的心肌中强烈表达,提供内源性的保护作用,抑制缺血组织损伤,阻止缺血-再灌注诱导的心肌细胞凋亡,是一个新的心脏保护因子^[5-6]。Kempf等^[5]发现在小鼠缺血-再灌注模型中,GDF-15基因敲除组相比野生型小鼠心肌梗死面积更大,并且在梗死区域发生更多的心肌细胞凋亡,心脏破裂常见,死亡率明显增加。Xu等^[6]研究表明在培养的心肌细胞中,GDF-15激活细胞外信号调节激酶,发挥抗细胞凋亡的作用。这些结果表明GDF-15对于心脏是一个保护性的因子。

2.3 GDF-15的抗炎效应 GDF-15是内源性的抗炎因子,可以抑制白细胞浸润,促进梗死心肌的修复和存活。Kempf等^[9]报道在小鼠冠脉结扎后的梗死心肌内,GDF-15蛋白快速诱导表达,并且持续升高至少7 d,这可能表明GDF-15参与在稍后阶段的梗死后愈合和创面修复;免疫组化结果证明在GDF-15基因敲除的小鼠心肌梗死边界区粒细胞和巨噬细胞的数量明显增多,与基质金属蛋白酶(MMP-9)的活性增加相平行;在离体实验中,GDF-15剂量依赖地抑制人类粒细胞向化学诱导剂fMLP的迁移。同样,IL-1、TNF α 和TGF- β 快速诱导GDF-15在巨噬细胞中的表达,抑制了巨噬细胞的活化和炎症反应^[3]。

2.4 GDF-15抗心肌肥厚 Xu等^[6]研究结果表明在主动脉缩窄导致的心衰模型中,GDF-15基因敲除小鼠较野生型小鼠心脏体质量明显增加,心肌肥厚更明显,伴随收缩和舒张功能的恶化。而腺病毒介导的GDF-15基因转染小鼠的心脏质量较野生型明显减轻,表明GDF-15可阻止压力负荷引起的心肌肥厚。体外实验也证实GDF-15有抑制体外培养心肌细胞肥大的功能。

TGF- β 超家族成员中传统的信号通路是细胞膜与受体结合导致Smad转录因子的磷酸化和激活,同时直接或间接作用于其他的信号因子通路。GDF-15抑制心肌肥厚反应,部分是通过Smad蛋白通路。Xu等^[6]发现重组的GDF-15主要诱导Smad2/3的磷酸化,同时可以探查到轻度的Smad1/5/8的磷酸化,GDF-15也短暂地激活AKt和细胞外信号调节因子(ERK1/2),另外,腺病毒介导的Smad2的过度表达显示与GDF-15相似的抑制心肌肥厚的作用。更重要的是,通过腺病毒转染抑制性的Smad因子,Smad6或Smad7,可逆转GDF-15抗心肌肥厚的作用^[10]。

2.5 GDF-15抗心力衰竭作用 GDF-15有改善心衰和左室扩张的能力,能改善心室肥厚、细胞凋亡和心室重构,因此具有抗心衰的作用。Xu等^[6]发现通过腺病毒介导转染mlp基因敲除心衰小鼠引起GDF-15的过度表达能改善心衰,同时,左室扩张也明显减轻;另外,给mlp基因敲除小鼠注射重组GDF-15蛋白也能部分逆转心衰;并且,GDF-15基因敲除小鼠在压力负荷刺激下不仅表现出明显的心肌肥厚和增大,而且快速发展为左室功能降低,进一步表明GDF-15可能抑制心衰的发生和恶化。

3 GDF-15与心血管疾病的临床研究

3.1 血清GDF-15水平在心血管疾病中的诊断功能 临床

研究发现在急性冠状动脉综合征(ACS)中血清GDF-15浓度增高,是有助于ACS诊断的生物标记。Wollert等^[11]研究了2 081例非ST段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者,显示约有2/3的患者GDF-15水平超过正常上限1 200 ng/L(健康老年人的正常上限^[12]),相似的,Kempf等^[13]对471例ST段抬高心肌梗死(STEMI)患者的研究发现约72.7%的患者GDF-15水平>1 200 ng/L。Lind等^[14]在PI-VUS研究中检测了1 004位70岁以上老年人的血清GDF-15水平,结果发现,GDF-15水平的升高与心绞痛、住院治疗的心肌梗死、既往有冠状动脉血运重建、心衰史等密切相关,GDF-15亦与颈动脉内膜中层厚度和斑块相关。因此,GDF-15水平可以预测心血管疾病的诊断,可能是一个有关心血管危险、炎症和终末器官损害的更全面的生物标志物。

3.2 血清GDF-15水平在心血管疾病危险分层中的作用

近年来ACS研究的一个重要进展认为对ACS患者进一步行危险分层对于早期干预治疗策略的选择和预后的判断均有十分重要的意义,在NSTE-ACS患者中,中危和高危患者行介入治疗有助于减少心血管事件的风险和改善预后,故早期危险度分层已成为NSTE-ACS处理策略的首要任务,GDF-15水平是有助于危险分层和决定介入治疗策略的潜在工具。Wollert等^[15]研究了2 079例NSTE-ACS患者,随访2年,GDF-15 $\geq$ 1 200 ng/L的NSTE-ACS患者明显受益于介入治疗,减少复合终点和个体终点的风险,GDF-15>1 800 ng/L的患者行介入治疗能获得最大的益处,但是在GDF-15水平<1 200 ng/L时行介入治疗并不能获益。GDF-15已用于ACS危险分层的分界点(<1 200 ng/L低危、>1 800 ng/L高危)也有助于稳定性心绞痛(SAP)的危险分层,Kempf等^[16]随访了1 352例SAP患者3.6年,GDF-15水平在<1 200 ng/L、1 200~1 800 ng/L、>1 800 ng/L病死率分别在1.4%、2.7%和15%。另外,GDF-15水平有助于胸痛的危险分层,Eggers等^[17]利用GDF-15的作用在非选择的479例胸痛患者进行危险分层,结果表明GDF-15水平在非选择的急性胸痛患者改善了危险分层,并且提供的预后信息优于临床特征、心电图和cTnI。

3.3 血清GDF-15水平为多种心血管疾病提供预后信息

3.3.1 血清GDF-15水平在ACS中提供预后信息 GDF-15在缺血/再灌注后从心肌细胞释放入血,其血清水平高低是预测非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者1年病死率的独立指标,高浓度的GDF-15预测死亡和复发性心肌梗死的风险更高,而且在入院72 h内保持明显的稳定性,提供相似的预后信息^[11]。在STEMI患者的研究中也获得了一致的结果^[13]。最近,Khan等^[18]研究了1 142例急性心肌梗死后的患者,平均随访505 d,结果表明GDF-15的增高与Killip分级和血清氨基末端钠尿肽前体(NT-proBNP)的增高明显相关,GDF-15是急性心肌梗死后发生死亡和心衰的预后标志物,它提供的预后信息超过临床因素和已有的生化标志物如NT-proBNP,联合GDF-15和NT-proBNP有助于急性心肌梗死的危险分层。在稳定型心绞痛中,GDF-15同样是冠心

病病死率的独立预测标志物^[16]。

3.3.2 血清 GDF-15 水平在心力衰竭中提供预后信息

GDF-15 在心衰领域中是最新的生化标志物^[19], GDF-15 水平增高与左室质量指数、舒张末内径的增加和左室射血分数的减少明显相关^[14], 对心衰的预后评价等方面具有重要意义。近年来 Kempf 等^[20]对 455 例平均年龄 64 岁的慢性心力衰竭患者(这些患者平均左室射血分数为 32%)进行了研究, 结果表明慢性心衰患者 GDF-15 水平明显增高, 并且与心衰的严重程度呈正相关。随访 48 个月后, 结果显示病死率随着 GDF-15 水平的升高而增加, 并且与按 NT-proBNP 四分位数分级的病死率相一致。通过多因素回归分析显示 GDF-15 和左室射血分数是全因死亡率的独立预测因子, ROC 曲线进一步阐明了 GDF-15 是 1 年病死率强有力的预测因子, 最佳的预测 1 年病死率的水平是 2 729 ng/L(敏感性 75%, 特异性 70.9%), 除了 NYHA 心功能分级、左室射血分数和 NT-proBNP 水平, GDF-15 增加了心力衰竭的预后信息。

3.3.3 血清 GDF-15 水平在肺动脉高压和肺栓塞中的预后信息 最近国外研究表明 GDF-15 水平也为肺动脉高压和肺栓塞提供了独立的预后信息。Nickel 等^[21]研究了 76 例原发性肺动脉高压的患者, 显示约 55% 的患者 GDF-15 水平高于 1 200 ng/L, GDF-15 低于和高于 1 200 ng/L 的患者 3 年的死亡和肺移植的危险分别是 15% 和 44% ($P=0.006$), 并且, GDF-15 水平是独立于右房压、肺毛细血管楔压、混合静脉氧饱和度、尿酸和 NT-proBNP 等不良预后的独立预测指标($P=0.002$)。Lankeit 等^[22]研究了 123 例确诊为肺栓塞的患者, 血清 GDF-15 水平变化范围为 533~47 274 ng/L, ROC 曲线分析认为 4 600 ng/L 是最佳的分界点, 能独立预测 6 个月的病死率, 其预测价值优于 TNT 和 NT-proBNP。因此, GDF-15 是急性肺栓塞患者住院及长期预后的很有前景的新的生化标志物。

4 小结和展望

综上所述, GDF-15 在氧化应激、缺血-再灌注、压力负荷和心衰的情况下具有抑制心肌细胞凋亡, 抑制心肌肥厚, 改善心室重构和抗炎的作用; 作为临床生化标志物, 有助于心血管疾病的诊断、危险分层并指导介入治疗策略的决定, 更值得关注的是 GDF-15 为多种心血管疾病提供的预后信息超过已有的临床和生化标志物。但是, 对于 GDF-15 在心血管系统中多方面作用的认识才刚刚起步, 还需要进行大量前瞻性的研究了解 GDF-15 的特征及在急性冠脉综合征和心衰发病机制中所起的作用, 抗血小板及他汀类药物对 GDF-15 水平的影响, 以及是否存在 GDF-15 抵抗等, 从而更好地指导临床。

[参考文献]

[1] Tan M, Wang Y, Guan K, Sun Y. PTGF-beta, a type beta transforming growth factor (TGF-beta) 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.

[2] Bootcov M R, Bauskin A R, Valenzuela S M, Moore A G, Bansal M, He X Y, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 11514-11519.

[3] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein[J]. Circ Res, 2006, 98: 294-297.

[4] Böttner M, Laaff M, Schechinger B, Rappold G, Unsicker K, Suter-Crazzolar C. Characterization of the rat, mouse, and human genes of growth/differentiation factor-15/macrophage inhibiting cytokine-1(GDF-15/MIC-1) [J]. Gene, 1999, 237: 105-111.

[5] Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers 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: 351-360.

[6] Xu J, Kimball T R, Lorenz J N, Brown D A, Bauskin A R, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. Circ Res, 2006, 98: 342-350.

[7] Brown D A, Breit S N, Buring J, Fairlie W D, Bauskin A R, Liu T, 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: 2159-2163.

[8] Kempf T, Wollert K C. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease [J]. Herz, 2009, 34: 594-599.

[9] Kempf T, Widera C, Bavendiek U. Growth-differentiation factor-15 promotes anti-inflammatory effects and enhances survival after experimental myocardial infarction[J]. Circulation, 2007, 116: 1165.

[10] Wang J, Xu N, Feng X, Hou N, Zhang J, Cheng X, et al. Targeted disruption of Smad4 in cardiomyocytes results in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Circ Res, 2005, 97: 821-828.

[11] Wollert K C, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, 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, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein 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.

[13] Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28: 2858-2865.

[14] Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study[J]. Eur Heart J, 2009, 30: 2346-

2353.

[15] Wollert K C, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, 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] Kempf T, Sinning J M, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild P S, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2009, 2: 286-292.

[17] Eggers K M, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert K C. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain[J]. Eur Heart J, 2008, 29:2327-2335.

[18] Khan S Q, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire I B, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2009, 30:1057-1065.

[19] Maisel A. Biomarkers in heart failure. Does prognostic utility translate to clinical futility[J] ? J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1061-1063.

[20] Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50:1054-1060.

[21] Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178:534-541.

[22] Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177:1018-1025.

[本文编辑] 孙 岩

• 消 息 •

《军医大学学报(英文版)》征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办国内外公开发行人(CN 31-1002/R ISSN 1000-1948)的高级医药学综合性英文学术刊物,1986 年 6 月创刊。本刊面向全国和海外作者征稿,主要报道基础、临床、预防、军事医学、药学和中国医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)和波兰《哥白尼索引》(IC)等检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elservier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elservier.com/locate/jmcp-la>)。

本刊为双月刊,A4 开本,80 g 铜版纸彩色印刷,每期定价 15 元,全年 90 元。可在当地邮局订阅(邮发代号 4-725),漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地 址:上海市翔殷路 800 号《军医大学学报(英文版)》编辑部,邮编:200433

联系人:商素芳 电话:021-81870788 转 824 分机

E-mail:jydxxb@yahoo. com. cn