

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.049

生长分化因子-15在急性冠脉综合征中的临床研究

刘雅东 富路[△] 刘佳 于秀峰 杨静

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内三科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:生长分化因子-15(growth differentiation factor-15,GDF-15)是转化生长因子超家族的成员之一。近年来有实验室及临床研究发现,生长分化因子-15在心肌缺血或缺血/再灌注损伤时可高表达,并减少心肌细胞坏死的数量,抑制缺血心肌细胞的凋亡。在心肌压力超负荷的情况下,生长分化因子-15高表达或给予外源性生长分化因子-15可抑制心肌肥厚及心脏扩大,保护心功能。而在临床研究发现急性冠脉综合征的患者生长分化因子-15增高,与部分心血管的危险因素存在相关性,对患者的预后提示作用。

关键词:生长分化因子-15;急性冠脉综合征;临床研究;预后

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-391-03

Clinical Studies of Growth Differentiation Factor-15 in Acute Coronary Syndrome

LIU Ya-dong, FU Lu[△], LIU Jia, YU Xiu-feng, YANG Jing

(Department Third of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a member of the transforming growth factor- β superfamily. Recent experimental research and clinical studies have found that GDF-15 is highly expressed in myocardial ischemia or ischemia/reperfusion injury, which can reduce myocardial necrosis and apoptosis. In the condition of pressure overload, GDF-15 over expression, or exogenous GDF-15, can inhibit myocardial hypertrophy and dilation, appearing to have a cardio-protective effect. Some clinical studies show that the circulating level of GDF-15 is significantly higher in patients with acute coronary syndrome, GDF-15 may provide predictive information for patients.

Key words: Growth differentiation factor-15; Acute coronary syndrome; Clinical studies; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-391-03

生长分化因子-15(growth differentiation factor-15,GDF-15)是转化生长因子- β 超家族成员之一^[1]。GDF-15具有多种生物学功能,过去的研究表明,正常情况下,GDF-15仅在少量组织表达,如胎盘和中枢神经系统;在其他组织如结肠、肾脏和前列腺有少量表达,在多种病理情况下,如创伤、缺血、缺氧等引起的心肌、肾、肺或肝损伤^[2,3],及在恶性疾病,如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等癌症中GDF-15浓度显著升高^[4,5]。GDF-15也参与了一些良性疾病的发生。已经发现在系统性硬化症相关的肺动脉高压患者^[6]中也发现GDF-15血清浓度升高。多项临床研究已证实GDF-15具有多种生物学活性,是一个重要的心血管保护因子^[7],具有抑制心肌肥厚及心力衰竭、对心脏缺血再灌注损伤亦有保护作用。同时,血清GDF-15水平是急性冠脉综合征(ACS)、心力衰竭^[8]和急性肺栓塞^[9]强有力的独立预后指标。

1 GDF-15与心血管疾病的基础研究

近年研究发现,GDF-15参与心血管疾病的发生发展过程。GDF-15在正常的心肌细胞中不表达,但在病理情况下,如在缺血/再灌注损伤、心脏压力负荷升高、心衰^[10]和动脉粥样硬化^[7]及机械牵拉等情况下,GDF-15强烈表达,这为其成为心血管病生化标志物提供基本条件。在心血管疾病中,GDF-15多被认为是发挥心脏保护作用的细胞因子,主要表现在对抗凋亡^[10]、抗炎症^[11]、抗心脏重塑^[12]及促进纤维化等方^[13]面。但关于其在心肌肥厚方面的研究结果存在争议。在缺血/再灌注的大鼠模型中发现心肌细胞GDF-15的mRNA表达及其前体蛋白的水平明显增加^[10]。进一步研究发现GDF-15的水平与梗死面积明显相关,GDF-15^{-/-}大鼠的梗死面积明显增加,梗死区周边的细胞凋亡现象也更加明显。在给予了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^[10]。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的活化则可以促进肥大^[14];但2010年的一项研究发现GDF-15在激活Smad1发挥抗凋亡作用的同时,却表现出了促进肥大的作用,并提出不同的Smad激活可能发挥不同的作用。Michele Albertoni^[14]等提出缺氧可能通过p53或非HIF-1依赖途径增加GDF-15分泌。在大鼠心肌细胞缺血/再灌注损伤模型中,IL-1 β /IFN- γ 可通过诱

作者简介:刘雅东(1987-),女,硕士,主要研究方向:高血压、冠心病及心力衰竭等的诊断急治疗,

E-mail:516433360@qq.com

[△]通讯作者:富路,E-mail:fulunadia@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-03-31 接受日期:2014-04-24)

导 NOS2,上调亚硝基化张力,从而诱导 GDF-15 分泌,对心肌细胞起到抑制凋亡的保护作用。除了多种外源性物质可以诱导 GDF-15 的表达以外,也可以被多种神经体液机制调节,某些应激条件时,如缺氧、缺血、损伤或肿瘤等情况下 GDF-15 在 P53、AP-1 等转录因子的作用下表达增加,发挥调节组织或器官生长、分化和修复等功能。目前,大多数关于 GDF-15 与恶性疾病的研究都发现,GDF-15 对大多数肿瘤细胞有促进凋亡的作用^[15]。GDF-15 在心血管疾病的作用机制很复杂,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。

2 GDF-15 与急性冠脉综合症的临床研究

急性冠脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,包括急性心肌梗死(AMI)及不稳定型心绞痛(UA),其中 AMI 又分为 ST 段抬高的心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI)。在动物实验中发现,正常的小鼠心肌细胞中检测不到 GDF-15 的表达,而在心肌缺血的小鼠模型中发现缺血的心肌细胞中 GDF-15mRNA 和前体蛋白的表达明显上调^[16]。同时,临床研究亦发现 GDF-15 在 ACS 患者血清中水平增高,参与急性心肌缺血再灌注损伤的过程,是近年来逐渐引起人们重视的与 ACS 诊断及预后相关的新的生化标志物^[17]。

2.1 GDF-15 在非 ST 段抬高急性冠脉综合症患者中的应用

临床研究发现 GDF-15 在 ACS 患者体循环中的浓度增高。2006 年 Wollert 等^[17]在 GUSTO-IV 研究入选的 2081 名未接受介入治疗的 NSTEMI-ACS 患者,其中测得大约 2/3 的患者 GDF-15 血清浓度是高于正常上限的^[18,19],大约 1/3 患者的 GDF-15 水平显著升高。GDF-15 的血清浓度的高低有助于判断非 ST 段抬高急性冠脉综合症患者的预后。GUSTO-IV^[20]研究发现,随着血清 GDF-15 浓度增高(分别为 <1200 ng/L、1200-1800 ng/L 和 >1800 ng/L),NSTEMI-ACS 患者 1 年病死率逐渐升高(分别为 1.5%、5.0%和 14.1%, $P<0.001$)。

此外,GDF-15 浓度有助于选择 NSTEMI-ACS 的治疗方案。FRISC-II 研究^[21]在入选的 2079 名 NSTEMI-ACS 患者中发现,入院时 GDF-15 的血清浓度高低对药物治疗组患者的二次心肌梗死事件具有独立预测作用,而在已接受再灌注治疗的患者中无类似发现。研究还发现^[21],介入治疗可降低 GDF-15 升高组患者心血管不良事件的发生率,GDF-15>1800 ng/L 的患者行再灌注治疗可获得最大益处。但是 GDF-15 水平<1200 ng/L 者,即使心电图 ST 段压低及/肌钙蛋白 T>0.01ng/L,亦未发现能从再灌注治疗中获益。Uppsala Seniors (PIVUS)^[22]研究发现 GDF-15 的水平与性别、近期吸烟史、体重指数、腰围、糖尿病史、空腹血糖、甘油三脂、低密度脂蛋白等生化指标相关。

2.2 GDF-15 在 ST 段抬高心梗患者中的应用

ASSENT 研究在入选的 741 名 STEMI 患者中测得 GDF-15 平均浓度为 1 635 (1 164~2 309) ng/L,其中 27.3%低于正常值范围,轻度升高者占 30.0%,显著升高者达 42.8%^[23]。GDF-15 浓度 <1 200 ng/L 患者预后较好,1 年病死率为 2.1%,相反,GDF-15 水平升高的患者预后不好,中度升高的(1 200~1 800 ng/L)和显著升高的(>1 800 ng/L)1 年死亡率分别是 5.0%和 14.0%。在心电图和肌钙蛋白 I 的基础上联合 GDF-15 更准确的预测了心血管疾病的终点事件。GDF-15 水平在正常水平的

病死率低,如果 GDF-15>1800 ng/L 则有很高的病死率^[24]。

有研究发现,GDF-15 水平与 ACS 后复发心血管事件的发生率存在相关性。PROVE IT-TIMI 22^[25]研究指出,GDF-15 浓度<1200 ng/L,ACS 后患者 2 年再发心肌梗死率为 5.7%,GDF-15 浓度中度升高的 (1200-1800 ng/L)ACS 后患者 2 年心肌梗死率为 8.1%,GDF-15 浓度>1800 ng/L 者,ACS 后患者 2 年心肌梗死升高为 15.1%,死亡事件 ($P<0.001$),心肌梗死 ($P<0.001$),充血性心力衰竭($P<0.001$)。Khan^[26]等研究了 1142 例急性心肌梗死后的患者,结果表明 GDF-15 的增高与 NT-proBNP 的增高存在相关性,GDF-15 是急性心肌梗死后发生死亡和心梗后心衰的预后标志物,它提供的预后信息明显超过已有的生化标记物如 NT-proBNP,联合 GDF-15 和 NT-proBNP 有助于判断急性心肌梗死的预后。

3 展望

GDF-15 发现不过数十年,已经发现了其复杂的生物学功能。GDF-15 参与了多种病理生理过程,尤其是在恶性疾病中^[15]。在近十年,很多学者都尝试揭开 GDF-15 与心血管疾病之间的关系。迄今为止,大多数的证据支持 GDF-15 是一种具有心肌保护作用的细胞因子^[11],但其具体机制阐释得尚不清楚。

临床研究显示 GDF-15 可以抑制心肌肥厚,但同时也和心衰的不良预后相关^[9]。在心脏重构的不同时期,GDF-15 发挥的作用可能是不同的^[27]。尽管 GDF-15 可能通过减少 ACS 时的心肌细胞凋亡保存心功能,但其对于心肌肥厚、纤维化、能量代谢等方面的作用均不明确。在心衰时,GDF-15 是否还对其他器官存在影响,或参与全身炎症反应等尚需进一步研究。在肿瘤的研究中已经提示了 GDF-15 的促进血管生长作用,临床研究也提示了 GDF-15 与冠脉侧枝循环形成之间的关系,侧枝血管形成与心功能的保护作用可能也有关联。GDF-15 最初是作为单核/巨噬细胞抑制因子被发现的,研究表明 GDF-15 可以抑制活化的巨噬细胞分泌 TNF- α ,而 TNF- α 对于泡沫细胞的形成是很重要的。GDF-15 可能对于粥样斑块的形成也存在保护作用。

在一些严重的心血管疾病中,GDF-15 可以提供额外的预后预测价值。大多数结果支持 GDF-15 升高与心衰患者的远期预后不良有关。在冠心病患者中,尤其是在 ACS 时,GDF-15 对于病情严重程度的评价价值是很可观的。GDF-15 水平长期的变化规律,以及其与心脏重塑之间的关系尚不明确。

在临床应用方面,由于 GDF-15 在心肌缺血/再灌注损伤等研究中表现出明确的心肌保护作用^[16],是否可以作为 ACS 潜在的治疗手段尚不得而知。另外,很多研究都提示一些药物可以引起 GDF-15 分泌增加,是否可以深入研究此类药物在心血管疾病中的治疗价值。在 PROVE IT-TIMI 22 研究中,GDF-15 与强化他汀治疗^[28]并没有明显相关,但 GDF-15 与其他心内科用药的关系,如阿司匹林、肾上腺素受体阻滞剂、ACEI/ARB 等药物的关系仍需要进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Ago T, Sadoshima J. GDF-15, a cardioprotective TGF-superfamily protein[J]. Circ Res, 2006, 98: 294, 342-360
- [2] Zimmers TA, Jin X, Hstao EC, et al. Growth differentiation

- factor-15/macrophage inhibitors cytokine-1 induction after kidney and lung injury[J]. Shock, 2005, 23: 543-548
- [3] Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, et al. Growth differentiation factor-15: induction in liver injury through P53 and tumor necrosis factor-independent mechanisms[J]. Surg Res, 2006, 130: 45-51
- [4] Cheung PK, Woolcock B, Adomat H, et al. Protein profiling of microdissected prostate tissue links growth differentiation factor-15 to prostate carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64: 5929-5933
- [5] Brown DA, Koopmann J, Buckhaults P, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10: 2386-2392
- [6] Nickel N, Kemp 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
- [7] 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
- [8] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15 /M IC-1 functions as a protective antihypertrophic factor released from the myocardium in association with Smad protein activation [J]. Circ Res, 2006, 98:342-350
- [9] 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: 1018-1025
- [10] Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. Circ Res, 2006, 98(3):351-360
- [11] Kempf T, Wiedera C, Bavendiek U. Growth-differentiation factor 15 promotes anti-inflammatory effects and enhances survival after experimental myocardial infarction[J]. Circulation, 2007, 116:116-165
- [12] Bjørnstad JL, Neverdal NO, Vengen OA, et al. Alterations in circulating activin A, GDF-15, TGF- β 3 and MMP-2, -3, and -9 during one year of left ventricular reverse remodelling in patients operated for severe aortic stenosis [J]. European Journal of Heart Failure, 2008, 10(12): 1201-1207
- [13] Wang Y, Yu H, Xu M, et al. Expression and Significance of Growth Differentiation Factor-15 in Myocardial Fibroblast [J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2010, 12(4): 633-635
- [14] Michele Albertoni L, Phillip H Shaw, et al. Anoxia induces macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in glioblastoma cells independently of p53 and HIF-1[J]. Oncogene, 2002, 21: 4212-4219
- [15] Kim KS, Baek SJ, Flake GP, et al. Expression and regulation of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) in human and mouse tissue[J]. Gastroenterology, 2002, 122(5): 1388-1398
- [16] Tibor K, Matthias E, Jens S, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor 15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. Circ Res, 2006, 98: 351-360
- [17] Kuhn C, Brors B, Frank D, et al. Gene expression pattern in biomechanically stretched cardiomyocytes evidence for a stretch specific gene program[J]. Hypertension, 2008, 51: 309-318
- [18] Kempf T, Horn-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
- [19] Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2007, 115: 962-971
- [20] Kai CW, Tibor K, Timo P, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2007, 115: 962-971
- [21] 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: 1540-1548
- [22] L Lind, L Wallentin, T Kempf, 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(19): 2346-2353
- [23] 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: 2858-2865
- [24] Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, et al. Growth Differentiation Factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain [J]. Eur Heart J, 2008, 29: 2327-2335
- [25] MP Bonaca, DA Morrow, E Braunwald. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome Observations From PROVE IT-TIMI 22 [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2011, 31: 203-210
- [26] Sohail Q, Khan, Kelvin Ng, et al. Growth Differentiation Factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2009, 30: 1057-1065
- [27] Tibor Kempf, Stephan von Haehling, Peter T, et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 50: 1054-1060
- [28] 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]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2011, 31(1): 203-210