

• 综 述 •

生长分化因子-15 与急性脑梗死关系的研究进展

岳海楠 董晓宇 佺剑非

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)03-0258-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.026

急性脑梗死是威胁人类健康,具有较高病死率和致残率的重要疾病之一,急性脑梗死的诊断和治疗是目前心脑血管疾病研究的重要内容。快速准确的诊断和及时治疗对减轻脑组织损伤、改善预后、降低急性脑梗死相关病死率和致残率有重要意义。在急性脑梗死诊断及预后的评估中患者血液生化标志物检测方便、快速,在临床工作中应用广泛。

GDF-15 在 1997 年被 Bootcov 等学者首次发现^[1],最初命名为巨噬细胞抑制因子-1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1), 1999 年 Bottner 等将其重新命名为 GDF-15^[2]。近年有研究文献表明, GDF-15 在心肌缺血或缺血再灌注损伤时表达显著增高,也有研究发现 GDF-15 水平增高与急性冠脉综合征、心力衰竭等心血管疾病相关,通过减少心肌细胞坏死的数量,抑制缺血心肌细胞的凋亡,发挥心肌保护性作用^[3-6]。国内外有研究报道 GDF-15 在急性脑梗死后显著升高,并且与脑梗死严重程度呈正相关,并且是急性脑梗死患者预后不良的独立预测因素^[7-10]。本研究就 GDF-15 的生物学特点及其在急性缺血性脑卒中的研究进展进行综述。

1 GDF-15 的结构和表达

GDF-15 基因染色体位点是 19p12-13.1,共有 2746 个碱基对,包含 2 个外显子和 1 个内含子,具有典型的转化生长因子 α 超家族(transforming growth factor- β , TGF- β)的结构特点^[11]。其前体蛋白是相对分子质量为 40 kD 的多肽,经蛋白水解酶剪切后成为相对分子质量为 28000kD 的成熟蛋白,然后通过二硫键连接成具有生物活性的同源二聚体^[2]。

在正常人体内 GDF-15 在前列腺和胎盘中高表达,在多数其他组织中表达微弱。在病理和应激如手术、缺血、缺氧以及肿瘤病灶部位以及动脉粥样硬化等情况下经 P53、AP1 等转录因子诱导, GDF-15 表达水平明显上调^[12-16]。关于 GDF-15 在中枢神经系统的表达水平存在两种观点,有研究显示在成熟大鼠的中枢神经系统表达程度很低,其中表达水平最高的部位是脉络丛,分泌至脑脊液中。不过 Strelau 等报道 GDF-15 在中枢神经系统和周围神经系统里高表达,主要表达部位在脉络丛,并分泌至脑脊液中,与前述观点一致^[17]。

关于血清 GDF-15 水平, Wiklund 等研究了 429 名健康个体的血清 GDF-15 水平,成为目前公认的标准,即正常范围 <1200 ng/L,轻度升高 1200~1800 ng/L,显著升高 >1800 ng/L^[18]。

2 GDF-15 在心血管疾病中的信号传导通路和生物学作用

在急性冠脉综合征、心力衰竭等心血管疾病的炎症反应发生、细胞凋亡过程以及动脉粥样硬化发展中 GDF-15 都发挥重要作用。目前研究认为 GDF-15 细胞胞内传导通路包括 Smad (small mother against decapentaplegic) 依赖通路和非 Smad 依赖的信号通路^[19]。关于 GDF-15 的细胞起源、上游调节因子、代谢途径以及功能效应的研究尚未十分明确,其信号传导通路研究也不透彻。考虑到 GDF-15 是 TGF- β 超家族的成员,所以 GDF-15 在受体结合、信号分子传导以及结合受体后的生物学效应方面和 TGF- β 的作用机制存在相似之处^[20]。

TGF- β 超家族包含 30 种配体,所有的配体通过跨膜的丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号通路起作用,成熟的 GDF-15 通过旁分泌或自分泌,作用于细胞表面的转化生长因子受体。与配体结合的 TGF 受体分为 I 型和 II 型,通过磷酸化激活 Smad1、2、3、5、8 蛋白,被 I 型受体直接磷酸化,与 Smad4 蛋白形成具有活性的异源二聚体,引起信号传递,执行调控转录功能,其中 GDF-15 可能主要诱导 Smad2、3 蛋白的磷酸化^[21]。非 Smad 依赖信号通路激活的分子包括转化生长因子- β 激酶(transforming growth factor- β kinase, TAKs)、3-羟基磷酸肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和 AKT 它们分别与不同的 TGF- β 家族成员结合发挥抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌肥大和心肌重塑的生物学效应^[22-23]。

在小鼠心肌缺血模型中发现 GDF-15 的高水平表达可以持续到心肌损伤后 1 周^[13]。ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的血清 GDF-15 水平在 3 d 内无明显差别,可持续至心肌梗死后 5 d^[14]。说明 GDF-15 与心肌损伤相关,可以作为心肌缺血相关疾病诊断的临床生化标志物。另外,有研究显示 GDF-15 可以激活 P53 通路,从而抑制肿瘤细胞增殖、黏附,促进肿瘤细胞凋亡的作用^[12]。

3 GDF-15 与急性脑梗死的关系

3.1 GDF-15 与急性脑梗死动物模型

GDF-15 在急性心肌缺血的研究比较清晰,鉴于 GDF-15 在脑血管病的研究较少,GDF-15 为多种心血管疾病临床和生化标志物对脑血管疾病也具有一定指导意义。

Schindowski 在急性脑梗死小鼠模型研究显示,诱导小鼠大脑中动脉闭塞后 GDF-15 水平显著上调。阻塞小鼠大脑中动脉后 3 h 和 24 h,大脑中动脉中的 GDF-15 mRNA 水平明显升高,免疫组织化学研究发现病变部位附近的神经元结合有大量的 GDF-15,在没有发生病变的组织基本检测不到 GDF-15 的存在。该研究认为 GDF-15 在脑梗死发生后迅速升高,与脑梗死的发展、组织损伤严重程度密切相关,即脑组织损伤越重,GDF-15 水平越高^[20,24]。

Rossaint 等研究白细胞 GDF-15 水平在血小板整合素的活化和血栓形成中的作用时发现通过 GDF-15 基因敲除(GDF-15^{-/-})小鼠模型实验和体外实验,在人工诱导血栓形成过程中 GDF-15 基因敲除的小鼠血栓进程加快,生存率下降,GDF-15 降低血小板的凝集,并且血小板 P 选择素的表达和致密颗粒的分泌不受 GDF-15 的影响,GDF-15 可以作为评估血小板整合素活化的独立指标^[7]。

GDF-15 在急性脑梗死中的作用机制研究很少,具体作用机制、生物学效应尚不明确,具体扮演保护因素还是损伤因素也不确切。虽然 Rossaint 等研究认为白细胞中 GDF-15 可以抑制血小板整合素的活化和血栓形成,不过 GDF-15 作为一种应激反应细胞因子,在急性脑梗死发生后血浆 GDF-15 水平就相应升高,可能在缺血、缺氧、炎症反应等急性脑梗死发生发展的复杂机理中发挥影响。

3.2 GDF-15 与急性脑梗死的临床研究

目前关于 GDF-15 与急性脑梗死的临床研究显示,GDF-15 水平在急性脑梗死发生后显著升高,随着时间推移逐渐缓慢降低,并且与脑梗死严重程度呈正相关,即其水平越高,急性脑梗死患者 90 d 预后越差^[8-10]。Hans Worthmann 等在一项关于急性脑梗死的临床研究中 GDF-15 在起病 6 h 升高,24 h 稳定,7 d 后下降 8%,随着时间推移逐渐降低,也提示 GDF-15 与脑组织损伤程度相关,所以 GDF-15 可以作为急性脑梗死的血清学诊断指标。Worthmann 等对入组的 63 例急性脑梗死患者进行了随访研究,分别于症状出现后 7 和 90 d 对患者进行 mRS 评分,发现 7 和 90 d 神经功能预后较差患者 GDF-15 水平高于神经功能预后较好的患者^[25]。在 264 例急性脑梗死患者的预后研究中 Groscher 发现,GDF-15 可以作为急性脑梗死患者 90 d 预后的独立预测指标,mRS 评分 ≥ 2 分的急性缺血性卒中患者血清 GDF-15 水平高于 mRS ≤ 1 分的(1372 ng/L,1056 ng/L),并且 GDF-15 与 NIHSS 评分呈正相关^[8]。

国内卢昌均等通过对急性性脑梗死患者和健康体检者血清 GDF-15 水平的研究发现,急性缺血性卒中患者血清 GDF-15 水平高于健康体检者,应用 mRS 量表评分对所有入组者进行 3 个月的随访观察,mRS 评分 ≥ 2 分的急性脑梗死患者血清 GDF-15 水平(2411 ng/L)明显高于 mRS 评分 < 2 分的患者(1128 ng/L),表明急性脑梗死患者血清 GDF-15 水平高提示患者 90 d 预后差^[10]。何改平等研究急性脑梗死患者、健康体检者的血清 GDF-15 水平与脑梗死严重程度的

关系,参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分分型标准(1995 年)》,据神经功能评分结果将患者分为轻型、中型、重型 3 组,结果显示重型和中型急性脑梗死患者 GDF-15 的水平均明显高于健康体检者和轻型急性脑梗死患者 GDF-15 的水平^[25]。

3.3 GDF-15 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是急性脑梗死的重要危险因素,GDF-15 与动脉硬化的关系也有相关研究。血管壁的内皮损伤、炎症反应与脂质浸润是目前公认的动脉粥样硬化发展过程中的使动因素,目前研究认为细胞因子在调节动脉硬化斑块的微环境中起重要作用^[24,26-27]。其中内皮细胞活化后能够释放多种细胞因子,通过黏附分子使单核细胞黏附数量增多,迁移至内膜下成为巨噬细胞,摄取脂质蛋白,变成泡沫细胞后参与粥样斑块的形成^[28]。另外,血管平滑肌细胞在生长因子和细胞因子的作用下发生表型改变,在内膜大量分裂增殖,同时伴有巨噬细胞、T 细胞浸润,结缔组织增生,导致血管重构。血管的局部炎症可使血管内皮细胞凋亡,在炎症细胞因子刺激下斑块内胶原酶增多,降解细胞外基质中的胶原纤维,导致斑块破裂、出血,从而进一步导致继发性的血栓形成^[29]。

在这些细胞因子中 TGF- β 超家族成员与血管炎症反应密切。Kempf 等发现 GDF-15 缺乏时 CCR2 (C-C chemokine receptor type 2)介导的巨噬细胞趋化作用减弱,动脉粥样硬化的进程被抑制,胶原蛋白沉积加强,以维持斑块稳定性。以上作用通过激活 PI3K、AKT 通路实现^[30]。Bonaterra 等发现 GDF-15 通过调节白介素 6 依赖的炎症反应引起血管损伤,加速动脉粥样硬化进程^[31]。

在诱导的动脉粥样硬化小鼠模型中敲除基因 PI3K γ 或用抑制剂抑制 PI3K γ 活性能缩小动脉粥样硬化斑块的面积和有利于斑块稳定。GDF-15 可以通过 PI3K 信号通路来调节白细胞的迁移和功能的影响动脉粥样硬化进程^[32]。Bonaterra 等研究显示,动脉粥样硬化斑块破裂时 GDF-15 水平显著升高,这些都提示 GDF-15 促进动脉粥样硬化的发展,并且是急性脑梗死的危险因素^[31]。

4 小结和展望

急性脑梗死是威胁人类健康、影响人类生活质量的最大杀手之一,其较高的致残、致死率给社会和家庭带来了沉重的负担。据估算,我国每年新发脑血管病患者约为 200 万人,70% 属于缺血性脑卒中。目前累计存活的患者大约在 600~700 万人,存活者中病残率约为 76%^[33]。GDF-15 是转化生长因子 β 超家族的成员,可以作为一种反映心血管生理和病理过程的独立性生化标志物,与急性冠脉综合症、心力衰竭的相关性已比较明确。有研究表明 GDF-15 水平在急性脑梗死患者中明显升高,并提示预后不良,有望作为一种急性脑梗死诊断和预后评估的有效生物标志物,并对治疗提供指导。

参 考 文 献

- [1] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a no-

- vel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(21):11514-11519.
- [2] Bottner M, Suter CC, Schober A, et al. Expression of a novel member of the TGF- β superfamily, growth/differentiation factor 15/macrophage inhibiting cytokine 1 (GDF15/MIC1) in adult rat tissues[J]. *Cell Tissue Res*, 1999, 297(11):103-110.
 - [3] World Health Organization. World health statistics 2012. World Health Organization, Geneva, Switzerland[Z], 2012.
 - [4] 武德梅, 周琪, 陈超. 急性心肌梗死患者生长分化因子-15、心肌梗死标志物水平表达及其相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(8):790-792.
 - [5] Task Force on the Management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
 - [6] Farhan S, Freynhofer MK, Brozovic I, et al. Determinants of growth differentiation factor 15 in patients with stable and acute coronary artery disease. A prospective observational study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):60.
 - [7] J Rossaint DV, A. ZARBOCK. GDF-15 prevents platelet integrin activation and thrombus formation[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11(2):335-344.
 - [8] Gröschel K, Schnaudigel S, Edelmann F, et al. Growth-differentiation factor-15 and functional outcome after acute ischemic stroke[J]. *J Neurol*, 2012, 259(8):1574-1579.
 - [9] 耿爽, 王运良, 尹红蕾, 等. 急性脑梗死患者血浆生长分化因子 15 表达与预后的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(2):45-47.
 - [10] 卢昌均, 韦冰心. 血清生长分化因子-15 水平与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(9):872-874.
 - [11] Ago T, Sadoshima J. GDF-15, a cardio-protective TGF-super family protein[J]. *Circ Res*, 2006, 98(294):342-360.
 - [12] Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JL, et al. Assessment of selected cytokines, proteins, and growth factors in the peritoneal fluid of patients with ovarian cancer and benign gynecological conditions[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8(7):471-485.
 - [13] Ago T, Kuroda J, Pain J, et al. Upregulation of Nox4 by hypertrophic stimuli promotes apoptosis and mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 2010, 106(7):1253-1264.
 - [14] 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.
 - [15] Krieg AJ, Rankin EB, Chan D, et al. Regulation of the histone demethylase JMJD1A by hypoxia-inducible factor 1 α enhances hypoxic gene expression and tumor growth[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1):344-353.
 - [16] 吴剑锋, 张敏, 李元. GDF-15 与动脉粥样硬化[J]. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(1):86-89.
 - [17] Strelau J, Sullivan A, Böttner M, et al. Growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 is a novel trophic factor for midbrain dopaminergic neurons in vivo[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23):8597-8603.
 - [18] Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(6):1057-1064.
 - [19] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958):577-584.
 - [20] Schindowski K, Von Bohlen Und Halbach O, Strelau J, et al. Regulation of GDF-15, a distant TGF- β superfamily member, in a mouse model of cerebral ischemia[J]. *Cell Tissue Res*, 2011, 343(2):399-409.
 - [21] Xu XY, Nie Y, Wang FF, et al. Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14):10084-10094.
 - [22] 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]. *Circ Res*, 2006, 98(3):342-350.
 - [23] De Jager SC, Berm dez 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.
 - [24] Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis—revisited[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(2):170-178.
 - [25] 何改平, 张彬, 张宝文, 等. 急性脑梗死患者外周血 GDF-15、CRP 水平及相关性研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2014, 18(1):60-63.
 - [26] Yin K, Deng X, Mo ZC, et al. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16):13834-13845.
 - [27] Andersson J, Enserro D, Sullivan L, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and Troponin-I concentrations with vascular function in the community[J]. *The Framingham Heart Study Atherosclerosis*, 2016, 248(期缺失):245-251.
 - [28] Diditchenko S, Gille A, Pragst I, et al. Novel formulation of a reconstituted high-density lipoprotein (CSL112) dramatically enhances ABCA1-dependent cholesterol efflux[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9):2202-2211.
 - [29] Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease[J]. *Herz*, 2009, 34(8):594-599.
 - [30] 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.
 - [31] Gómez-Guerrero C, Mallavia B, Egidio J. Targeting inflammation in cardiovascular diseases. still a neglected field? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(4):e189-e197.
 - [32] Worthmann H, Kempf T, Wiedera C, et al. Growth differentiation factor 15 plasma levels and outcome after ischemic stroke

[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(1): 72-78.

289-292.

- [33] 宋文斌, 李淑元, 刘颖, 等. 北京地区与泰州地区缺血性脑卒中患者常见危险因素的比较[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(4):

(2016-08-06 收稿)
