

## · 综述 ·

## 生长分化因子-15 在心房颤动中的研究进展

韦莹 刘书旺 李蕾 崔鸣

(北京大学第三医院心内科 血管医学研究所 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室 分子心血管学教育部重点实验室 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191)

**【摘要】**生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子- $\beta$ 超家族成员的一种应激蛋白,已证实是冠心病、心力衰竭等心血管疾病的标志物。近年研究发现 GDF-15 在心房颤动人群中表达升高,并对预后具有一定预测作用;然而,具体作用和机制未明。现对 GDF-15 在心房颤动发生和发展中的研究进展做一综述。

**【关键词】**生长分化因子-15;心房颤动;心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.001

## Growth Differentiation Factor-15 in Development of Atrial Fibrillation

WEI Ying, LIU Shuwang, LI Lei, CUI Ming

(Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China)

**【Abstract】**Growth differentiation factor 15(GDF-15) is a stress-responsive protein that belongs to the super family of transforming growth factor  $\beta$ . It has been proved to be a biomarker in cardiovascular diseases, such as coronary heart disease and heart failure. Recently, the GDF-15 concentrations were reported to be higher in patients with atrial fibrillation, and can possibly be used as its prognostic indicator. But the specific mechanisms remain unclear. In this article, we review the recent studies that discussed the research advancement of GDF-15 in the development of atrial fibrillation.

**【Key words】**Growth differentiation factor 15; Atrial fibrillation; Cardiovascular diseases

生长分化因子-15(growth differentiation factor 15, GDF-15)于20世纪90年代被发现,是转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族中的一个应激蛋白,与转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor, TGF- $\beta_1$ )拥有共同结构域,主要在激活的巨噬细胞中表达。GDF-15在心肌细胞肥大、凋亡和炎症方面有一定调控作用,已证实是冠心病、心力衰竭(心衰)等心血管疾病的标志物。近年研究发现 GDF-15 在心房颤动(房颤)人群中表达升高,并对预后具有一定预测价值,但具体作用和机制未明。现就 GDF-15 在房

颤发生和发展中的研究进展做一综述。

### 1 GDF-15 的生理功能

生理状态下, GDF-15 在人胎盘组织中高表达,在前列腺、肠黏膜、肾脏、肺细支气管、外分泌腺和脑脉络丛也有少量表达,发挥抗炎、抑制细胞增殖以及抗肿瘤的作用。GDF-15 基因的启动子含有两个 p53 转录因子序列,炎症、氧化应激、缺氧、端粒缺失和原癌基因激活等病理情况会激活 p53,促进 GDF-15 的表达和分泌<sup>[1]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ 或白介素-6、白介素-1 $\beta$ 、巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子均可在激活的巨

基金项目:国家自然科学基金(31700674)

通讯作者:李蕾, E-mail: drlilei@126.com; 崔鸣, E-mail: mingcui@bjmu.edu.cn

噬细胞中诱导 GDF-15 mRNA 的表达。此外,某些药物通过激活糖原合成酶激酶-3 $\beta$ 、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 及早期生长反应因子 1、p38-活化转录因子 3 和蛋白激酶 C 等通路来诱导 GDF-15 形成<sup>[2]</sup>。已证实 GDF-15 主要通过 Smad 依赖的信号通路及磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-OH kinase, PI3K-Akt) 信号通路发挥生物学效应。GDF-15 高表达是诸多病理状态的综合信号,代表疾病的严重程度。如心血管疾病(包括动脉粥样硬化、慢性心衰)、贫血、肿瘤、肾功能不全、类风湿关节炎和糖尿病等<sup>[3]</sup>。

## 2 GDF-15 与心血管疾病

已知 GDF-15 被定义为一种正调节功能基因,与心脏应激反应相关并发挥保护作用,包括减少缺血再灌注损伤、抑制心室重塑等<sup>[4]</sup>。结扎冠状动脉后,缺血心肌细胞快速表达 GDF-15 mRNA 及蛋白,通过 PI3K-Akt 依赖的信号传导通路抑制心肌细胞凋亡,从而减少缺血再灌注损伤<sup>[5]</sup>。de Jager 等<sup>[6]</sup>发现敲除 GDF-15 基因可减少细胞表面趋化因子受体 2 和巨噬细胞的趋化及表达,减轻动脉血管壁的炎症反应,提示 GDF-15 发挥促动脉粥样硬化作用。然而,动物实验发现 GDF-15 通过介导白介素-6 的炎症反应,降低载脂蛋白 E 缺乏小鼠动脉粥样硬化发生率<sup>[7-8]</sup>。由此可见,GDF-15 可能因为环境差异而发挥不同的生物学效应。

临床研究揭示了血清 GDF-15 与冠心病和心衰的相关性。非 ST 段抬高型急性冠脉综合征和慢性心衰患者的血清 GDF-15 表达升高,并且升高水平与死亡率正相关<sup>[9-10]</sup>。RELAX-AHF 研究发现心衰患者血清高 GDF-15 水平与不良事件的发生率呈正相关<sup>[11]</sup>。PIVUS 研究指出,中老年人血清 GDF-15 水平与多种心血管疾病危险因素,包括年龄、糖尿病、吸烟、高血压、低高密度脂蛋白等呈正相关<sup>[12]</sup>。高表达的 GDF-15 与心血管常见生物标志物,如炎症标志物高敏 C 反应蛋白(CRP)、心衰或心肌损伤标志物[N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T、心肌肌钙蛋白 I]、肾功能不全的生物标志物[胱抑素 C(cystatin C, CysC)]等呈正相关,提示 GDF-15 在心血管疾病中具备一定的诊断价值,然而具体机制尚不明确。随着研究进展,GDF-15 很有可能成为诸多心血管疾病新的诊断标志物和治疗靶点。

## 3 GDF-15 与房颤

### 3.1 房颤的流行病学

房颤是最常见的持续性心律失常。房颤作为一

种增龄性疾病,随着人口老龄化加剧,发病率日趋升高。流行病学数据显示,中国 30~85 岁居民房颤患病率为 0.77%,其中 80 岁以上人群患病率 30% 以上<sup>[13]</sup>。房颤会通过卒中、灌注不足、炎症反应及血管内皮功能障碍等可能机制引起认知功能下降,影响生活质量<sup>[14]</sup>。房颤发作时心房收缩力降低,心房内血流淤滞,常合并不良事件的发生,如卒中、血栓栓塞、心衰,甚至死亡,严重威胁人类健康,但目前尚无治疗房颤的特效药物。近年导管消融技术治疗房颤日趋成熟,但仍存在操作相关并发症,如心脏压塞、肺静脉狭窄、血管损伤等;术后复发率较高,患者仍面临卒中、心衰等风险。因此,探索房颤的精准致病机制和新的治疗策略,是亟待解决的重大临床课题。

### 3.2 房颤发生的可能机制

尽管房颤治疗进展日新月异,但仍提示预后不良,首先考虑与复杂的发病机制相关。目前研究显示主要发病机制包括折返、肺静脉内肌袖触发、自主神经调节障碍、炎症介导和心房重构。心房重构主要包括电重构和结构重构,消融治疗作为房颤的一线治疗策略,以纠正电重构为主要治疗目标。然而,相当一部分患者接受消融手术后仍复发房颤,提示改善电重构并非房颤发生和维持的唯一治疗靶点。近年研究热点更为关注心房结构重构在房颤发生发展中的作用和机制。心房纤维化是心房结构重构的关键致病环节。纤维化促进细胞外基质体积增加、心肌细胞肥大及凋亡,导致心肌细胞传导阻滞和各向异性,从而形成折返环,最终导致房颤<sup>[15]</sup>。进一步探讨心房纤维化、结构重构和房颤的关系,研究有效减轻或逆转心房纤维化的干预措施,不仅为房颤开辟新的研究路径、拓宽机制研究层面,同时可能为减少消融术后复发的临床治疗提供新靶点。

目前 GDF-15 与房颤心房结构重构、心肌纤维化的相关性研究较少。而同为 TGF- $\beta$  家族成员,TGF- $\beta_1$  的致心肌纤维化作用已得到公认,已成为抗心肌纤维化的治疗靶点。TGF- $\beta_1$  结合 TGF- $\beta_1$  二聚体受体(transforming growth factor- $\beta$  receptor, T $\beta$ R)(包括 T $\beta$ R I 和 T $\beta$ R II),导致 Smad2 磷酸化,与 Smad3、Smad4 形成转录复合物;或者激活 TGF- $\beta$  活化激酶,使活化转录因子-2 磷酸化,诱导促纤维化基因高表达,促进纤维化发生<sup>[16-17]</sup>。

TGF- $\beta_1$  和 GDF-15 都是 TGF- $\beta$  家族成员,据此推测,GDF-15 可能发挥 TGF- $\beta_1$  的类似作用,参与心脏结构重构的发生和发展过程。GDF-15 可负调控跨膜去甲肾上腺素受体转位激活表皮生长因子受体(epider-

mal growth factor receptor, EGFR) 的信号通路, 从而抑制其下游 Akt、ERK 的磷酸化, 抑制心肌细胞肥大<sup>[18]</sup>。已知血管紧张素转换酶抑制剂可通过抑制 EGFR 来延缓或逆转心肌细胞重塑和肥大过程, GDF-15 对 EGFR 的类似作用, 有可能成为心肌肥厚的治疗新靶点。GDF-15 也可通过 Smad2/3 通路来抑制 1~2 日龄小鼠幼稚心肌细胞肥大, 腺病毒诱导 GDF-15 高表达降低小鼠的心衰发生率<sup>[19]</sup>, 以上均提示 GDF-15 是心肌细胞的保护因子。然而, Heger 等<sup>[20]</sup>研究表明, GDF-15 可通过 PI3K、ERK 信号通路激活 Smad1, 促进成熟心肌细胞肥大。由此可见, GDF-15 对不同成熟度的心肌细胞在不同的信号通路下结果不同。

尽管房颤的机制和治疗靶点尚在探索中, 尚无公认指标, 但心房重构和促纤维化机制在房颤的发生和维持中的作用已被人们所认可。既往临床研究发现, GDF-15 参与心肌梗死、心衰、高血压、肥厚型心肌病患者的左心室重塑, 而对房颤心房结构重构的研究甚少。Hijazi 等<sup>[21]</sup>对 RELY 研究的 5 275 例房颤患者进行随访, 发现左心室肥厚组血浆 GDF-15 值显著高于非左心室肥厚组 $[1\ 472(1\ 103 \sim 2\ 090)\text{ ng/L}$  vs  $1\ 785(1\ 271 \sim 2\ 601)\text{ ng/L}$ ,  $P < 0.000\ 1$ ]。Zhou 等<sup>[22]</sup>将 20 例风湿性心脏病患者分为两组, 房颤组心房组织中纤维化因子如结缔组织生长因子、胶原 I 和 III 的 mRNA 含量显著高于窦性心律对照组; 血浆 GDF-15 水平以及心房组织中 GDF-15 mRNA 水平亦高于对照组; 血浆 GDF-15 水平与心房纤维化的指标(总胶原体积、结缔组织生长因子、胶原 I 和 III)呈正相关(相关系数依次为 0.622、0.822、0.837、0.862)。上述结果均提示 GDF-15 可能通过促进胶原合成和转化, 参与心脏重构和纤维化。

一项肥厚型心肌病的临床研究结果表明, 合并房颤组血浆 GDF-15 水平高于非房颤组( $P = 0.012$ )<sup>[23]</sup>。Benning 等<sup>[24]</sup>发现, 冠状动脉旁路移植术后发生房颤组血清 GDF-15 水平高于未发生房颤组 $[(1\ 277.69 \pm 594.72)\text{ ng/L}$  vs  $(1\ 010.64 \pm 308.79)\text{ ng/L}$ ,  $P = 0.000\ 1$ ]。Shao 等<sup>[25]</sup>对比 67 例非瓣膜性阵发性房颤患者和 67 例窦性心律, 发现房颤组血清 GDF-15 水平高于对照组 $[(1\ 473.14 \pm 628.52)\text{ ng/L}$  vs  $(1\ 233.592 \pm 262.76)\text{ ng/L}$ ,  $P < 0.05$ ], 多因素分析发现 GDF-15 是阵发性房颤发生的独立预测因子( $OR\ 1.002$ , 95%  $CI\ 1.000 \sim 1.003$ ,  $P < 0.05$ )。Doulamis 等<sup>[26]</sup>的研究表明合并房颤的心血管疾病患者血清 GDF-15 水平高于不合并房颤的心血管疾病患者( $P = 0.029$ )。GDF-15 与房颤发生的关系和作用机制尚不

明确, 结合前述机制研究, 推测心房扩大、压力负荷超载、氧化应激和炎症均参与其中, 并发挥作用。

然而其他研究则得出不同结果。Lind 等<sup>[27]</sup>完成 PIVUS、ULSAM 两个队列研究, 校正性别和年龄后, 血浆 GDF-15 与房颤发生有关。然而在校正传统的心血管危险因素(高血压、糖尿病、心肌梗死、心衰、吸烟等)和 NT-proBNP 后, GDF-15 与房颤发生无直接相关。同样的, Svennberg 等<sup>[28]</sup>研究中发现, 血浆 GDF-15 与房颤的发生相关, 但在校正了 NT-proBNP、高敏肌钙蛋白、CysC、CRP 四个因子和常见心血管疾病危险因素(年龄、性别、吸烟、体重指数、血压、血脂等)后, 仅 NT-proBNP 和房颤的发生相关, GDF-15 则无明显相关。Rienstra 等<sup>[29]</sup>分析 3 217 例研究对象的 10 年随访数据, 在校正年龄和性别后, 血浆 GDF-15 和高敏肌钙蛋白 I(TnI)与房颤发生相关; 进一步校正其他危险因素以及脑钠肽、CRP 后, 仅高敏 TnI 与房颤发生相关。上述研究均得出不同于 Shao 等<sup>[25]</sup>的结论。后者虽然匹配了两组患者的年龄、性别等危险因素, 但样本量较少, 且未考虑其他因素的影响, 可能是不同研究结论相悖的原因之一。综上所述, GDF-15 对房颤发生的预测作用可能因诸多因素的影响而减弱, 以 NT-proBNP 最为明显, 但不应完全否定 GDF-15 对房颤发生的预测作用。由于无症状房颤的存在, 以及阵发性房颤不易被心电图捕捉, 房颤的患病率往往被低估。因此, 仍建议高 GDF-15、NT-proBNP 水平的人进一步完善动态心电图, 以提高房颤的诊断率。

### 3.3 GDF-15 与房颤并发症

房颤的高发病率和死亡率, 增加了卒中和血栓栓塞的风险, 因此, 抗凝是房颤治疗的基石。伴随而来的是治疗所增加的出血, 甚至死亡风险。为进一步降低出血风险, 研究仍在积极筛选更新的出血危险因素。Wallentin 等<sup>[30]</sup>在房颤抗凝治疗的 ARISTOTLE 研究中发现, 在未经校正的回归分析中, 血浆 GDF-15 是房颤患者所有心血管事件(包括卒中、死亡、心肌梗死和出血)的高危因素。然而, 在校正其他基本因素(包括 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分、年龄、性别、TnI、NT-proBNP 和 CysC)后, GDF-15 是房颤出血和死亡的独立预测因子。Sharma 等<sup>[31]</sup>在 ARISTOTLE 实验中对接受抗凝治疗房颤患者的死亡事件进行原因分析, 血浆 GDF-15 是出血导致死亡事件的预测因子( $HR\ 1.72$ , 95%  $CI\ 1.06 \sim 2.80$ ,  $P = 0.028$ )。RE-LY 研究<sup>[32]</sup>中对房颤患者的随访结果提示血浆 GDF-15 升高是出血(GDF-15  $< 1\ 200\text{ ng/L}$  组 vs GDF-15  $> 1\ 800\text{ ng/L}$  组;  $HR\ 1.76$ , 95%  $CI\ 1.28 \sim 2.42$ ,  $P < 0.000\ 5$ )和死亡(GDF-15  $<$

1 200 ng/L 组 vs GDF-15 > 1 800 ng/L 组:  $HR$  1.72, 95%  $CI$  1.30 ~ 2.29,  $P < 0.0005$ ) 的独立危险因素; 其中对于出血的预测价值更为显著。Wallentin 等<sup>[30]</sup>发现, 单独 HAS-BLED 评分出血的  $C$  指数为 0.633, 当加入 GDF-15 时  $C$  指数显著增加到 0.677 ( $P < 0.0001$ ), 提示 GDF-15 在房颤患者出血评估中有重要预测意义。Hijazi 等<sup>[33]</sup>研究表明, ABC 出血评分 (包括年龄、出血史、血红蛋白、高敏肌钙蛋白、GDF-15 和 CysC) 比 HAS-BLED 评分、ORBIT 评分更适合预测房颤患者的出血风险 [ABC 评分、HAS-BLED 评分和 ORBIT 评分的  $C$  指数值分别为 0.68、0.61、0.65 (ABC 评分 vs HAS-BLED 评分,  $P < 0.0001$ ; ABC 评分 vs ORBIT 评分,  $P = 0.0008$ )。此外, Hijazi 等<sup>[34]</sup>提出房颤患者抗凝治疗过程的 ABC 死亡评分来预测死亡风险, 除年龄、心衰、NT-proBNP 和高敏肌钙蛋白 T 外, 还包括 GDF-15。上述研究结果成为 2016 年欧洲心脏病学会房颤指南提出 GDF-15 作为抗凝治疗出血危险分层的重要依据。GDF-15 可能对于中度卒中风险或出血风险高的房颤患者是否继续接受抗凝治疗有一定的指导意义。

GDF-15 对于房颤卒中和血栓栓塞事件的预测作用有待研究。研究发现伴有左心房/左心耳血栓的房颤患者血清中 GDF-15 浓度高于不伴有血栓形成的房颤患者 [ $lgGDF-15$ : ( $2.989 \pm 0.023$ ) ng/L vs ( $2.831 \pm 0.007$ ) ng/L,  $P < 0.001$ ], 逻辑回归分析显示 GDF-15 是左心房/左心耳血栓的独立危险因素 ( $OR$  1.799, 95%  $CI$  1.381 ~ 2.344,  $P < 0.001$ )<sup>[35]</sup>。Wallentin 等<sup>[30]</sup>发现随着血浆 GDF-15 水平升高, 房颤患者卒中发生率上升, 并且在校正  $CHA_2DS_2-VASc$  评分后二者仍显著相关; 然而在校正其他生物标志物 (心肌肌钙蛋白、NT-proBNP、CysC) 后, GDF-15 与卒中的相关性再无统计学差异。Berg 等<sup>[36]</sup>研究指出房颤患者血浆 GDF-15 水平越高, 发生卒中或栓塞的风险越高。在校正了肾小球滤过率和  $CHA_2DS_2-VASc$  评分, GDF-15 高含量组 ( $\geq 1800$  ng/L) 发生卒中或栓塞的比例是低含量组 ( $< 1200$  ng/L) 的 2.07 倍 ( $HR$  2.07, 95%  $CI$  1.50 ~ 2.85,  $P < 0.001$ )。然而, 在包括高敏肌钙蛋白 T、NT-proBNP 的多元模型中, GDF-15 不再是卒中或栓塞的独立相关因子。RE-LY 研究<sup>[32]</sup>对房颤患者的随访结果提示, 血浆 GDF-15 水平的升高并非是卒中或栓塞事件的独立相关因子。Liu 等<sup>[37]</sup>通过调查 104 例非瓣膜性房颤患者发现, 血浆 GDF-15 表达水平与  $CHA_2DS_2-VASc$  评分亦无必然关联 [评分低危组 ( $1351.47 \pm 527.0$ ) ng/L vs 高危组 ( $1460.01 \pm$

623.91) ng/L,  $P = 0.415$ ]。目前大量研究表明 GDF-15、TnI、NT-proBNP 与房颤卒中相关, 但这三个因子均反映了细胞功能的紊乱, 与诸多心血管疾病的发生相关。因此, 在校正 TnI、NT-proBNP 的协同作用后, GDF-15 并非卒中的独立危险因素。

#### 4 小结与展望

GDF-15 是一个在应激、缺血、氧化等条件刺激下表达的基因, 在体内发挥着抗炎作用, 并且在抑制心肌细胞缺血再灌注损伤、细胞凋亡中扮演着重要角色。本文推测 GDF-15 作为 TGF- $\beta$  超家族成员, 可能发挥类似 TGF- $\beta_1$  的作用而参与房颤心房结构重构的发生发展过程。房颤的发病率和死亡率日益增长, 多项研究表明, GDF-15 是房颤患者出血和死亡的独立预测因子, 与房颤的发生以及卒中有一定相关性。这提示着 GDF-15 对临床结局发挥预测作用, 并对房颤患者的抗凝治疗有一定的指导意义。GDF-15 与房颤之间无论是临床研究还是致病机制的研究都相对较少, 且 GDF-15 与房颤心房结构重构之间的关系鲜见报道, 其与房颤的发生、对并发症的预测机制仍待探讨和实践。GDF-15 今后很有可能成为心血管疾病新的生物标志物和新治疗靶点, 是疾病危险分层、预测不良预后的重要评价指标。

#### 参考文献

- [1] Yang H, Filipovic Z, Brown D, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1: a novel biomarker for p53 pathway activation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2 (10): 1023-1029.
- [2] Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside [J]. *Biomarkers*, 2011, 16 (6): 466-475.
- [3] Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2 (12): 946-952.
- [4] Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2017, 63 (1): 140.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Johnen H, Kuffner T, Brown DA, et al. Increased expression of the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE (-/-) mice from the development of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21 (6): 499-505.
- [8] Bonaterra GA, Zugel 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.
- [9] 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 (8): 962-971.
- [10] Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentia-

- tion factor-15 in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(11):1054-1060.
- [11] Cotter G, Voors AA, Prescott MF, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(11):1133-1143.
- [12] Lind L, Wallentin L, Kempf T, 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.
- [13] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10):865-868.
- [14] 杨江琴, 刘艳. 中老年心房颤动患者合并认知功能障碍的机制及诊疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(1):73-76.
- [15] Begg GA, Holden AV, Lip GY, et al. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:155-161.
- [16] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8):943-959.
- [17] Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia[J]. *Immunology*, 2006, 118(1):10-24.
- [18] 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.
- [19] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and anti-hypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):342-350.
- [20] Heger J, Schiegnitz E, von Waldhausen D, et al. Growth differentiation factor 15 acts anti-apoptotic and pro-hypertrophic in adult cardiomyocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(1):120-126.
- [21] Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, et al. Cardiac biomarkers and left ventricular hypertrophy in relation to outcomes in patients with atrial fibrillation: experiences from the RE-LY trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2):e010107.
- [22] Zhou YM, Li MJ, Zhou YL, et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):21201-21207.
- [23] Montoro-García S, Hernández-Romero D, Jover E, et al. Growth differentiation factor-15, a novel biomarker related with disease severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2):169-174.
- [24] Bening C, Mazali EA, Yaqub J, et al. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, pii: S0022-5223(19)30515-X.
- [25] Shao Q, Liu H, Ng CY, et al. Circulating serum levels of growth differentiation factor-15 and neuregulin-1 in patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):311-313.
- [26] Doulamis IP, Samanidis G, Tzani A, et al. Proteomic profile of patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(1):94-101.
- [27] Lind L, Sundström J, Stenemo M, et al. Discovery of new biomarkers for atrial fibrillation using a custom-made proteomics chip[J]. *Heart*, 2017, 103(5):377-382.
- [28] Svennberg E, Lindahl B, Berglund L, et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation-Validation of a multimarker approach[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223:74-81.
- [29] Rienstra M, Yin X, Larson MG, et al. Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin I and incident atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(1):109-115.
- [30] Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial[J]. *Circulation*, 2014, 130(21):1847-1858.
- [31] Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, et al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(16):1666-1676.
- [32] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in atrial fibrillation: Insights from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial[J]. *Am Heart J*, 2017, 190:94-103.
- [33] 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(10035):2302-2311.
- [34] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(6):477-485.
- [35] Hu XF, Zhan R, Xu S, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(1):34-38.
- [36] Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48[J]. *Circulation*, 2019, 139(6):760-771.
- [37] Liu T, Shao Q, Ng CY, et al. Relation of growth differentiation factor-15 with CHA2DS2-VASc score in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:595-596.

收稿日期:2019-05-13