

生长分化因子-15 在心房颤动中的研究及应用进展

李谧¹ 李琳²

(1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 650032)

【摘要】生长分化因子-15 作为心血管疾病的新生物标志物, 在心血管疾病诊断、进展和预后中发挥重要预测价值。目前发现生长分化因子-15 与心房颤动的发生、血栓形成、出血风险和预后相关, 被认为是心房颤动的新生物标志物。现就生长分化因子-15 在心房颤动中的研究及应用进展做一综述。

【关键词】生长分化因子-15; 心房颤动; 生物标志物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.019

Research and Application of Growth Differentiation Factor-15 in Atrial Fibrillation

LI Mi¹, LI Lin²

(1. Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650500, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

【Abstract】Growth differentiation factor-15, as a novel biomarker of cardiovascular diseases, plays key roles in predicting the diagnosis, development and prognosis of cardiovascular diseases. Growth differentiation factor-15 has been found to be related to the occurrence, thrombosis, bleeding risk and prognosis of atrial fibrillation, and is expected to be a new biomarker of atrial fibrillation. In this review, we will discuss the research and application of growth differentiation factor-15 in atrial fibrillation.

【Key words】Growth differentiation factor-15; Atrial fibrillation; Biomarker

生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 是来自转化生长因子- β (TGF- β) 超家族的一种炎症和氧化应激的细胞因子, 是一种应激反应蛋白^[1]。在正常生理条件下, GDF-15 表达水平较低; 而在炎症、缺血和心脏损伤时, 促炎因子和氧化应激等可促进其表达增加, 在心肌细胞肥大、凋亡和炎症方面有一定调控作用^[2-3]。高水平 GDF-15 与心血管疾病的发病和死亡相关, 是心血管事件发生的独立预测因子, 被认为是心血管疾病的新生物标志物^[4-5]。

心房颤动(房颤)具有高致死率和高致残率, 造成严重的疾病负担^[6]。新近研究发现, GDF-15 与房颤的发生、血栓事件和预后密切相关, 可作为房颤早期诊断、预后评估和危险分层的新型标志物。GDF-15 与心房纤维化有关^[7], 且是房颤发生的危险因素^[8], 在合并房颤的心血管疾病患者中 GDF-15 明显升高^[9]。GDF-15 升高可能与房颤患者左心房或左心耳血栓形成^[10]和栓塞风险增加有关^[11]; GDF-15 是房颤患者抗凝治疗后的大出血和死亡风险的独立预测因子^[12], 纳

入 GDF-15 的房颤 ABC-出血/死亡评分较传统评分更为准确和实用。现对 GDF-15 在房颤中的研究及应用进展做一综述。

1 GDF-15 的分子结构、表达及作用

GDF-15 是 TGF- β 细胞因子超家族的应激反应因子之一, 1997 年首次由 Bootcov 等^[13]利用巨噬细胞 cDNA 文库通过减法杂交克隆技术发现其在巨噬细胞活化时表达。GDF-15 的基因位于 19 号染色体短臂 12~13 区, 包含两个外显子和一个内含子, 可编码形成含 308 个氨基酸的前体蛋白, 该前体蛋白通过 Fruin 样蛋白酶水解作用形成 N-末端前肽和成熟的 GDF-15 分子, 相对分子质量约 2.5×10^4 ^[13]。

GDF-15 的合成依赖于启动子区域的 2 个 p53 转录因子, 炎症、氧化应激和缺氧等使 p53 活化, 进而促进 GDF-15 表达^[14-15]。生理情况下, GDF-15 在胎盘和前列腺中高表达, 在胰腺、肝、肾和脑等器官中微量表达, 调节肝肾功能、胎儿生长发育、脂质和碳水化合物的代谢^[16]。病理情况下, 如炎症、缺血、缺氧、急性损

基金项目:国家自然科学基金(81560072); 云南省科学技术厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金[2019FE001(-056), 2014FB037]; 昆明医科大学品牌学科建设项目(J1301803)

通讯作者:李琳, E-mail: lilinkm0128@126.com

伤和细胞癌变时激活 p53, GDF-15 由巨噬细胞、心肌细胞、脂肪细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞等表达释放,在循环中水平明显升高^[17-18]。GDF-15 的表达受多因素影响,调控机制复杂,其作用具有多样性。

GDF-15 可激活多种信号通路,发挥心脏保护作用^[19]。GDF-15 通过触发 PI3K/Akt/eNOS 通路,抑制活性氧诱导的 NF- κ B/JNK/caspase-3 通路的激活,调节细胞凋亡,保护内皮细胞^[20]。高水平 GDF-15 可激活活化素受体样激酶(ALK)-1 型受体(ALK1~7),使几个 Smad 成员(Smad1~8)磷酸化,发挥抗心肌肥厚和抗细胞凋亡作用,GDF-15 也可阻断表皮生长因子受体的活化,从而抑制 Akt 和细胞外调节蛋白激酶在心肌细胞中的增生作用^[19]。

2 GDF-15 与房颤的发生

刘洪梅等^[21]研究了 GDF-15 和房颤发生的关系,发现非瓣膜性房颤患者(阵发性和持续性房颤)血清 GDF-15 水平明显高于非房颤者;logistic 回归分析提示 GDF-15 升高是房颤发生的危险因素。Shao 等^[22]发现阵发性房颤患者 GDF-15 水平显著高于非房颤者,且血清 GDF-15 水平与阵发性房颤发生呈独立相关,提示 GDF-15 可能与房颤发生有关。Lind 等^[9]采用蛋白质组学芯片技术研究血清 GDF-15 与房颤发生的关系,发现在调整年龄、性别和合并疾病等因素后,GDF-15 与房颤事件发生相关,提示 GDF-15 可能是房颤发生的潜在标志物。Doulamis 等^[8]采用靶向蛋白质组学方法检测 GDF-15 含量,发现合并房颤的心血管病患者中,GDF-15 水平明显高于无房颤患者。以上研究提示 GDF-15 升高可能与房颤的发生有关,或可作为预测房颤发生的标志物,但尚需更大规模的研究来证实。

尽管已有多项研究报道房颤时 GDF-15 水平升高,但其导致房颤的机制仍不清楚,推测可能与 GDF-15 促进心房纤维化有关。研究发现,循环 GDF-15 与患者心肌纤维化程度密切相关^[7];房颤患者血浆 GDF-15 水平、心房肌组织中 GDF-15 蛋白和 mRNA 水平均较窦性心律组明显升高,提示 GDF-15 与心房纤维化相关,可能参与了房颤患者心房纤维化的发生和发展^[23]。在房颤患者心房纤维化的分子机制研究中,发现 TGF- β 是促纤维化介质^[24]。GDF-15 作为 TGF- β 家族成员,据此推测 GDF-15 可能发挥 TGF- β 的类似作用,参与房颤患者心房纤维化的发生。

3 GDF-15 与房颤患者血栓形成及栓塞

Matusik 等^[11]研究了 GDF-15 在房颤患者血栓形成前状态中的作用,研究纳入 103 例房颤患者[中位

年龄 71 岁,CHA₂DS₂-VASc 评分(4.6 \pm 1.7)分],发现 GDF-15 水平高的房颤患者血凝块溶解时间(CLT)延长,GDF-15 浓度与 CLT 呈正相关,CLT 与血浆纤溶电位呈负相关,且 GDF-15 是 CLT 延长的独立预测因子,提示 GDF-15 与血栓形成前的血液状态改变相关,高水平 GDF-15 房颤患者的血浆纤溶活性降低,纤维蛋白凝块溶解受损,易于导致血栓形成,血栓栓塞风险增加,且其作用独立于年龄或 CHA₂DS₂-VASc 评分。

左房/左心耳(LA/LAA)血栓可作为房颤患者潜在卒中风险的特征,在一项关于房颤患者血清 GDF-15 水平与 LA/LAA 血栓关系的研究中^[10],纳入了 894 例未经抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者,根据食管超声检测结果分为 LA/LAA 有或无血栓两组。结果发现,与无血栓组比较,有 LA/LAA 血栓组血清中 GDF-15 水平明显升高,在进行多因素分析后,GDF-15 水平升高仍与 LA/LAA 血栓风险增加明显相关,提示 GDF-15 是 LA/LAA 血栓形成的独立预测因子。

在 ARISTOTLE 研究^[25]中,纳入 14 798 例房颤患者,中位随访时间 1.9 年,发现抗凝治疗(华法林或阿哌沙班)的房颤患者年卒中率(1.40%)随 GDF-15 浓度的升高而显著升高,在未调整其他因素的分析中,高浓度 GDF-15(>2 052 ng/L)较低浓度 GDF-15(\leq 977 ng/L)患者卒中或全身栓塞的发生率增加了 1 倍(2.03% vs 0.90%)。在调整临床危险因素(如年龄、性别和合并疾病等)和 CHA₂DS₂-VASc 评分后,GDF-15 与卒中和栓塞事件的发生仍显著相关。

ENGAGE AF-TIMI 48 研究^[26]纳入 8 705 例房颤患者,在调整肾小球滤过率和 CHA₂DS₂-VASc 评分中的影响因素后,发现 GDF-15 与卒中和栓塞高风险呈独立相关($P<0.001$),高浓度 GDF-15(>1 200 pg/mL)患者的卒中和栓塞风险增加,提示循环 GDF-15 升高与卒中和全身栓塞事件发生率升高相关。

以上临床研究提示房颤患者 GDF-15 升高导致纤溶功能受损,使 LA/LAA 血栓形成风险增加;高水平 GDF-15 是卒中和血栓栓塞的危险因素,对房颤患者卒中和栓塞事件的发生具有预测价值,将 GDF-15 纳入房颤患者血栓和卒中风险评估系统可提高预测的准确性。然而,GDF-15 对于房颤患者卒中和血栓栓塞事件的预测作用还有待研究。

4 GDF-15 与房颤患者出血风险

体外试验发现,GDF-15 可能抑制血小板聚集和血栓形成,增加出血风险^[27]。临床研究提示,GDF-15 升高与房颤患者抗凝治疗大出血风险相关。在 ARISTOTLE 研究^[25]中,探讨 GDF-15 与房颤患者抗凝治疗(华法林或阿哌沙班)出血风险的关系,结果发现

高水平 GDF-15 (>2 052 ng/L) 与房颤患者大出血增加显著相关;在调整基线特征和其他标志物(N 末端脑钠肽前体和高敏心肌肌钙蛋白 I) 后,高水平 GDF-15 仍是房颤抗凝治疗大出血的独立危险因素,且 GDF-15 水平对房颤大出血的预测价值独立于 HAS-BLED 评分。

RE-LY 研究^[12]评估和验证 GDF-15 与房颤患者抗凝治疗(华法林或达比加群)出血风险的关系,结果表明 GDF-15 浓度与抗凝治疗房颤患者发生大出血的风险显著相关,调整了临床危险因素和其他标志物(N 末端脑钠肽前体和高敏心肌肌钙蛋白 I) 后,GDF-15 与房颤患者大出血风险仍独立相关,而将 GDF-15 添加到临床 HAS-BLED 出血风险评分中,可显著地提高对出血风险的预测价值。

基于上述研究,Hijazi 等^[28]提出了包含 GDF-15 在内新的房颤 ABC 出血风险评分,用于评估房颤患者短期(1 年)和长期(3 年)的出血风险,其准确性和临床实用性显著优于 HAS-BLED 和 ORBIT 评分。其后在 ENGAGE AF-TIMI 48 研究^[26]中,进一步验证包含 GDF-15 的 ABC 出血风险评分在中高危房颤患者口服抗凝药物(依杜沙班或华法林)中的价值,发现 GDF-15 升高与大出血发生率增加呈独立相关($P<0.001$),高浓度 GDF-15 (>1 200 pg/mL) 患者抗凝治疗出血风险增加;包含 GDF-15 的 ABC 出血风险评分对大出血风险的预测优于只包括临床变量的 HAS-BLED 评分(C 指数 0.69, 95% CI 0.66 ~ 0.71 vs C 指数 0.62, 95% CI 0.60 ~ 0.64, $P<0.001$),且对房颤患者能进行更精准的危险分层($P<0.001$)。

GDF-15 是房颤患者出血风险的独立预测因子,纳入到房颤的 ABC 出血风险评分中,可更准确地评估房颤患者抗凝治疗的出血风险,有助于确定出血风险较高的患者,更好地指导房颤患者的抗凝治疗和治疗方案的选择,并通过密切监测和采取具体措施减少出血并发症。

5 GDF-15 与房颤的预后

GDF-15 与房颤患者死亡预后密切相关。在 ARISTOTLE 研究^[25]中发现,高水平 GDF-15 与房颤总死亡率和心血管死亡率增加呈正相关,在调整其他标志物后,GDF-15 仍是房颤患者抗凝治疗死亡的独立风险因子。RE-LY 研究^[12]进一步证实 GDF-15 是房颤全因死亡和心血管死亡的独立影响因子。ARISTOTLE 的后续研究^[29]发现心脏性猝死和心力衰竭是房颤患者心血管死亡的主要原因,而 GDF-15 与心力衰竭死亡密切相关,且 GDF-15 与致命性出血死亡的相关性最强,提示 GDF-15 对房颤患者死亡有预

测价值。另外,高水平的 GDF-15 与房颤患者的卒中和死亡风险有显著关联^[30],GDF-15 在房颤合并心力衰竭患者中也有重要的预后判断价值^[31]。

因此,Hijazi 等^[32]基于 ARISTOTLE 和 RE-LY 研究的结果,提出了包括年龄、GDF-15 等生物标志物(N 末端脑钠肽前体、高敏心肌肌钙蛋白)和临床心力衰竭病史在内的房颤 ABC 死亡风险评分,用于预测房颤患者的死亡风险,发现纳入 GDF-15 等标志物的 ABC 死亡评分具有良好的准确性和实用性,有助于对房颤患者进行更全面的风险评估。GDF-15 与房颤患者死亡预后密切相关,联合其他标志物和临床危险因素,可提高对房颤患者预后的判断效能。

6 结语与展望

大量研究证据表明,GDF-15 与房颤发生和血栓形成密切相关,是房颤患者全因死亡、心血管死亡和大出血风险的独立预测因子。高水平 GDF-15 预示房颤患者更高的出血和死亡风险。GDF-15 已成为房颤患者出血和预后评估的新型标志物,包含 GDF-15 的房颤 ABC 出血/死亡风险评分较传统评分可更准确地评估房颤患者的出血和死亡风险,有助于指导临床治疗策略,以进一步改善患者预后,减少不良事件的发生。

GDF-15 升高是对心脏应激损伤的代偿反应,可反映疾病的严重程度。尽管有研究发现 GDF-15 可能通过抗心肌肥厚和抗细胞凋亡发挥心脏保护作用,但目前在房颤的相关研究中认为 GDF-15 可能通过促进心房重构导致房颤发生。另外,GDF-15 升高可使全身纤溶功能受损,增加房颤患者左心房局部血栓形成风险;但在体外试验模型中,GDF-15 可抑制血小板聚集和血栓形成,增加出血风险,提示 GDF-15 在不同条件下发挥的作用不尽相同。循环中 GDF-15 升高如何影响房颤的发生、血栓形成和出血,其作用机制尚不清楚,还需深入研究。阐明 GDF-15 在房颤发生和发展中的分子机制及作用,有助于明确 GDF-15 在房颤中的应用价值,未来或可通过干预 GDF-15 达到预防和治疗房颤的目的。

参考文献

- [1] Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaidis NC, et al. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: a 2019 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020, 57(2): 114-125.
- [2] Wang X, Baek SJ, Eling TE. The diverse roles of nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1/GDF15) in cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(5): 597-606.
- [3] Chung HK, Ryu D, Kim KS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis[J]. J Cell Biol, 2017, 216(1): 149-165.
- [4] Shin MY, Kim JM, Kang YE, et al. Association between growth differentiation

- factor 15 (GDF15) and cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(9):1413-1418.
- [5] Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(5):513-523.
- [6] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [7] Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14:1249-1256.
- [8] 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.
- [9] Lind L, Sundstrom 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.
- [10] 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.
- [11] Matusik PT, Malecka B, Lelakowski J, et al. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(4):426-434.
- [12] 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.
- [13] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-superfamily[J]. *Immunol Cell Biol*, 1997, 94:11514-11519.
- [14] 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.
- [15] Kelly JA, Lucia MS, Lambert JR. p53 controls prostate-derived factor/macrophage inhibitory cytokine/NSAID-activated gene expression in response to cell density, DNA damage and hypoxia through diverse mechanisms[J]. *Cancer Lett*, 2009, 277(1):38-47.
- [16] Cheung CL, Tan KCB, Au PCM, et al. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: a Mendelian randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2019, 41:85-90.
- [17] Bloch SA, Lee JY, Syburra T, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs[J]. *Thorax*, 2015, 70(3):219-228.
- [18] Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(12):1701-1709.
- [19] Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:1-14.
- [20] Li J, Yang L, Qin W, et al. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65549.
- [21] 刘洪梅, 邵清森, 刘恩照, 等. 心房颤动患者血清生长分化因子-15 检测及其临床意义[J]. *天津医药*, 2014, 42(8):818-821.
- [22] 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):e311-313.
- [23] 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.
- [24] 曹哲哲, 马瑞彦. 心房颤动的心房纤维化分子机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):359-362.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Rossaint J, Vestweber D, Zarbock A. GDF-15 prevents platelet integrin activation and thrombus formation[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(2):335-344.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Santema BT, Chan MMY, Tromp J, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(3):331-338.
- [32] 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.

收稿日期:2020-01-14