·综述·

生长分化因子-15在肺动脉高压中的相关研究进展

梁国华,成孟瑜*

(山西医科大学第三医院·山西白求恩医院·山西医学科学院·同济山西医院呼吸与危重症医学科,太原 030032)

【摘 要】 生长分化因子-15(GDF-15)是一种与应激反应相关的细胞因子,属于转化生长因子-β超家族成员,在细胞生长和分化中发挥重要作用。在生理条件下,GDF-15仅在大多数组织和器官中弱表达,但当发生血流动力学应激、炎症和组织损伤时,GDF-15的表达水平会急剧增加。肺动脉高压(PH)发病机制复杂,目前认为可能与内皮细胞功能障碍、相关基因的突变、炎症与免疫反应、血管重塑、血栓和离子通道异常等有关。GDF-15作为一种炎症标记物,在心血管疾病、代谢紊乱和神经退行性疾病中发挥作用。有研究表明,GDF-15有望成为PH全因死亡率的预测因子。本文就GDF-15在PH中的相关研究进展进行综述。

【关键词】 生长分化因子-15;肺动脉高压;研究进展

【中图分类号】 R543.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.11.187

Research progress in growth differentiation factor-15 in pulmonary hypertension

LIANG Guo-Hua, CHENG Meng-Yu*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 Growth differentiation factor-15 (GDF-15), a stress-related cytokine belonging to transforming growth factor-β superfamily members, plays an important role in cell growth and differentiation. Under physiological conditions, GDF-15 is only weakly expressed in most tissues and organs, but its expression will increase dramatically with hemodynamic stress, inflammation and tissue damage. The pathogenesis of pulmonary hypertension is complex, which is believed to be probably related to endothelial cell dysfunction, mutation of related genes, inflammation and immune response, vascular remodeling, thrombosis, and ion channels. As an inflammatory marker, GDF-15 plays a role in cardiovascular diseases, metabolic disorders and neurodegenerative diseases. Studies have shown that GDF-15 is expected to become a predictor of all-cause mortality of pulmonary hypertension. This article reviews the research progress in GDF-15 in pulmonary hypertension.

【Key words】 growth differentiation factor-15; pulmonary hypertension; research progress

This work was supported by Selected Projects of Science and Technology among Overseas Students in Shanxi Province (20200029).

Corresponding author: CHENG Meng-Yu, E-mail: cmyy1979@163.com

生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)最初被命名为巨噬细胞抑制因子-1,主要参与细胞增殖、血管重构及血管生成调节,发挥抗炎、抗凋亡及抗纤维化的功效。肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)是一种异质性疾病,其分类较多。有研究证实,GDF-15参与了多种类型PH的发病,且与PH的严重程度有关,可用于评估PH等血管疾病的危险分层、预后及疗效。在PH等病理和环境应激情况下,GDF-15在血管组织中大量表达,参与血管细胞增殖、凋亡、炎症、血管重构及新生血管的调节,从而发挥其广泛的生物学功能[1]。本文就GDF-15在特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension,IPAH)、系统硬化症相关性肺动脉高压(systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染相关性PH等多种PH中的研究进展进行综述。

1 GDF-15

GDF-15最初于1997年从富含巨噬细胞相关基因的人骨髓单核细胞系U937细胞株的互补DNA库中被分离出来。人类GDF-15基因包含两个外显

收稿日期:2021-11-10;接受日期:2022-01-24

基金项目:山西省留学人员科技活动择优资助项目(20200029)

通信作者:成孟瑜,E-mail:cmyy1979@163.com

子和中间的一个内含子,该基因位于染色体19p12-19p13.1上[2]。GDF-15广泛存在于各类细胞中,是一种多效性的细胞因子,其生物学功能复杂,在不同类型细胞损伤之后的应激反应程序中发挥作用。GDF-15于生理条件下仅在大多数器官和组织中弱表达,但在各种病理条件下,如氧化应激增强、炎症或组织缺氧时,其水平上调。GDF-15作为一种炎症标记物,在心血管疾病、代谢紊乱和神经退行性疾病中发挥作用[3]。在体内外,GDF-15可抑制内皮细胞增殖、迁移和侵袭。也有研究证实,高浓度的GDF-15(50 ng/ml)水平对内皮细胞增殖起抑制作用,但当GDF-15浓度缩小10倍时(5 ng/ml),则对内皮细胞增殖起促进作用,促进血管生成[4]。目前关于GDF-15下游信号转导通路的研究较少,有研究指出,在体外GDF-15可通过刺激转化生长因子-β(transformating growth factor-β,TGF-β)激活激酶1磷酸化的增加[5]。

2 PH

PH是指由多种异源性疾病和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力升高和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,可发展为右心衰竭甚至死亡。PH的病理特征是肺动脉的复杂性病变和阻塞[6]。肺动脉平滑肌细胞和内皮细胞在重塑后的肺小动脉内聚集,会导致进行性管腔狭窄[7]。PH的发病机制复杂,是多因素、多环节共同作用的结果。至今较为公认的PH发病机制有内皮细胞功能障碍、相关基因的突变、炎症与免疫反应、血管重塑、血栓及离子通道异常等[8]。涉及多条信号通路,包括骨形态发生蛋白/TGF-β通路、丝裂原活化蛋白激酶通路、低氧诱导因子/经典型瞬时受体电势通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路、Rho激酶通路及核因子-κB通路等[9,10]。

3 GDF-15在不同类型PH中的相关研究进展

3.1 GDF-15与IPAH

IPAH是一种以进行性肺血管重构为特征的疾病,如果治疗无效,会导致右心室负荷过重和功能衰竭。Nickel等[11]研究发现,55%的IPAH患者GDF-15水平高于正常值,且患者1年及3年死亡率或肺移植率分别是19%和44%,高于GDF-15未升高患者的3%和15%。发生死亡或肺移植复合终点的患者在基线时GDF-15的中位数显著高于未发生者,GDF-15是预测IPAH患者不良结局的一个强有力的生物标志物,与IPAH患者的严重程度呈正相关。此外,右心衰竭是PH患者死亡的主要原因。该研究还发现,循环中GDF-15水平升高与N-末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,NT-proBNP)升高,平均右房压和肺毛细血管楔压升高以及混合静脉血氧饱和度下降有关,而这些指标经常被用于评估右心功能。因此,初步推测GDF-15水平可反映右心负荷大小,可作为评估疾病严重程度及预后的生物学标志物。Rhodes等[12]研究也发现,GDF-15是IPAH患者死亡的预测因子。关于GDF-15在IPAH发病机制中涉及的信号转导通路研究较少。有研究指出,GDF-15可能通过TGF-β信号通路参与IPAH的发生发展[13],但具体机制尚不明确。

3.2 GDF-15与SSc-PAH

一项关于SSc-PAH的研究发现,SSc-PAH患者血清中的GDF-15水平明显高于无PH的系统性硬化症患者。对肺组织中GDF-15蛋白表达水平进行检测,发现与无PH的系统性硬化症患者及IPAH患者相比,SSc-PAH患者的GDF-15蛋白表达水平显著增加,而正常肺组织中未表达GDF-15。进一步采用免疫荧光法进行分析,发现GDF-15阳性细胞定位于受累肺组织的单核细胞中。当GDF-15>125 pg/ml时,患者生存率显著降低。循环中GDF-15水平能更好地识别SSc-PAH,且较NT-proBNP对SSc-PAH患者死亡有更可靠的预测价值[14]。

3.3 GDF-15与HIV感染相关性PH

HIV感染是PH的危险因素之一,PH是一种公认的HIV感染并发症,会增加死亡的风险。有研究发现,GDF-15可能介导了HIV感染患者PH的发生。一项关于GDF-15在HIV感染人群中的研究显示,HIV感染患者的循环GDF-15水平显著高于对照组,且与肺动脉收缩压升高、PH的发生及患者死亡率独立相关。在HIV感染患者中,GDF-15水平每增加1倍,PH发生的风险增加19%,GDF-15水平的增加与PH的发生及更大的死亡率相关[15]。

3.4 GDF-15与先天性心脏病相关性PH

有学者对左向右分流先天性心脏病单纯性室间隔缺损继发PH的患者进行研究,发现PH组患者高流动性组蛋白1(high mobility group protein,HMGB1)与GDF-15的表达量均高于对照组,而血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)低于对照组。重度PH患者血清中HMGB1及GDF-15的表达量高于轻中度患者,TM的表达量低于轻中度组。HMGB1、GDF-15及TM可作为联合诊断左向右分流先天性心脏病单纯性室间隔缺损继发PH的潜在生物学标志物[16]。也有研究证实,先天性心脏病儿童的循环GDF-15显著增加,且这种增加在先天性心脏病相关的PH儿童中更为明显。预后不良的PH患儿GDF-15水平更高,GDF-15是先天性心脏病相关性PH患儿

不良结局和疾病严重程度的一个强有力的生物标志物[17]。此外,PH 是先天性心脏病患儿接受 Fontan 术后影响手术长期效果的最重要限制因素之一[18]。有研究发现,血清 GDF-15 水平与合并 PH 的先天性心脏病患者 Fontan 术后不良结局风险有关[19],血清 GDF-15 水平升高与较差的功能状态相关。目前,GDF-15 水平已被用于儿科先天性心脏病继发 PH 和血流动力学的单向评估[20]。

3.5 GDF-15 与慢性溶血性贫血相关性 PH

心血管系统受累是 β-地中海贫血发病和死亡的主要原因。在 β-地中海贫血患者中,PH 被认为是最显著的心血管受累的表现和心力衰竭的主要原因。Tantawy 等[21]研究发现,伴有 PH 的 β-地中海贫血患者 GDF-15 水平升高,且 GDF-15 水平与三尖瓣返流峰值流速呈正相关。溶血被认为在 β-地中海贫血患者的 PH 发展中起关键作用。慢性溶血会引起一氧化氮(nitric oxide,NO)清除、精氨酸分解代谢、内源性 NO 合成抑制、血小板活化增强及内皮素-1 释放增加,从而导致 NO 耗竭。以上这些事件会依次导致血管病变,表现为内皮功能障碍、血管紧张性增高、炎症以及血液高凝,最终造成肺血管系统破坏和肺血管重构,从而引起溶血性贫血相关性 PH。免疫染色实验也显示,GDF-15 在 PH 患者血管腔内强烈表达,参与上述肺血管系统破坏及重构过程。

3.6 GDF-15 与慢性血栓栓塞性肺动脉高压

有研究证实,急性肺栓塞(acute pulmonary embolism,APE)后发生慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)的患者血清 GDF-15 水平显著高于未发生 CTEPH 的患者[22]。另有研究表明,在 CTEPH 患者中,GDF-15 水平显著高于健康对照组,且 GDF-15 水平与 CTEPH 患者晚期血流动力学障碍相关。CTEPH 患者接受球囊肺动脉成形术的治疗效果与术前患者的 GDF-15 水平有关[23]。我国学者也发现,急性期肺动脉收缩压及 GDF-15 升高是 APE 患者继发 CTEPH 的预测因素[24]。

3.7 GDF-15 与其他 PH 疾病

研究表明,肺动脉血中 GDF-15 水平可作为动脉性 PH 患者的预后指标,帮助识别失代偿性心力衰竭风险增加的患者[25]。另外,Zelniker 等[26]对 95 例动脉性 PH 患者进行了 4 年的随访研究,发现 27 例(28.4%)死亡患者的 GDF-15 水平显著高于未死亡患者,GDF-15 与动脉性 PH 患者高死亡风险相关。最近一项关于 PH 的研究证实,循环中高 GDF-15 水平与成人 PH 患者死亡和肺移植风险相关,作为非特异性血清学标志物,GDF-15 尤其可以用于识别低危 PH 患者[27]。也有研究表明,与对照组相比,PH 患者可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、心脏型脂肪酸结合蛋白、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体和 GDF-15 水平均显著升高。且在不同原因所致的 PH 患者中,以上生物标志物浓度差异有统计学意义。心脏型脂肪酸结合蛋白水平主要在左心疾病所致的 PH 和肺部疾病所致的 PH 患者中升高,而 GDF-15 和可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体在肺部疾病所致的 PH 中浓度最高[28]。我国有研究表明,与未合并 PH 的慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者相比,合并 PH 的 COPD 患者 GDF-15 水平显著升高[29,30]。也有学者发现,合并 PH 的左心疾病患者血清 GDF-15 水平显著升高,且 GDF-15 与 PH 的严重程度呈正相关[31]。

4 总 结

综上所述,GDF-15 生物学功能复杂,是多种类型 PH 不良预后的预测因子。但由于 GDF-15 缺乏疾病特异性,其对疾病的风险分层作用在临床应用中受到限制。而与此同时,非组织特异性标志物却可以为一些异质性疾病或对预后有相当大影响的伴随疾病提供一种解决方案。因此,在以转归、风险分层等疾病预后为研究终点的呼吸与危重症医学科的临床试验设计中,应纳入对 GDF-15 的基线测量,尤其是肺血管相关疾病,有利于早期识别预后不良患者,及时制订针对性的治疗策略,以改善预后。

【参考文献】

[1] Sökmen E, Uçar C, Sivri S, *et al*. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension[J]. Med Princ Pract, 2019, 28(6): 566-572. DOI: 10.1159/000501096.

[2] Verhamme FM, Freeman CM, Brusselle GG, *et al*. GDF-15 in pulmonary and critical care medicine[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(6): 621-628. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0379TR.

[3] Rochette L, Dogon G, Zeller M, *et al*. GDF15 and cardiac cells: current concepts and new insights[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8889. DOI: 10.3390/ijms22168889.

[4] Huh SJ, Chung CY, Sharma A, *et al*. Macrophage inhibitory cytokine-1 regulates melanoma vascular development[J]. Am J Pathol, 2010, 176(6): 2948-2957. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090963.

[5] Garfield BE, Crosby A, Shao D, *et al*. Growth/differentiation factor 15 causes TGFβ-activated kinase 1-dependent muscle atrophy in pulmonary arterial hypertension[J]. Thorax, 2019, 74(2): 164-176. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211440.

[6] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, *et al*. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.

[7] Rol N, Kurakula KB, Happé C, *et al*. TGF-β and BMPR2 signaling in PAH: two black sheep in one family[J]. Int J Mol Sci, 2018,

19(9):2585. DOI: 10.3390/ijms19092585.

[8] 卢一品, 刘宏生. 肺动脉高压的发病机制和药物治疗进展[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 109-112. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.004.
Lu YP, Liu HS. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and advances in medication[J]. J Clin Cardiol, 2019, 35(2): 109-112. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.004.

[9] Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: the old and the new[J]. Pharmacol Ther, 2020, 214: 107576. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107576.

[10] Yang Y, Lin F, Xiao Z, *et al*. Investigational pharmacotherapy and immunotherapy of pulmonary arterial hypertension: an update[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110355. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110355.

[11] Nickel N, Kempf T, Tapken H, *et al*. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5): 534-541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.

[12] Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, *et al*. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Heart, 2011, 97(13): 1054-1060. DOI: 10.1136/hrt.2011.224857.

[13] Sanada TJ, Sun XQ, Happé C, *et al*. Altered TGFβ/SMAD signaling in human and rat models of pulmonary hypertension: an old target needs attention[J]. Cells, 2021, 10(1): 84. DOI: 10.3390/cells10010084.

[14] Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, *et al*. Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2011, 139(5): 994-1002. DOI: 10.1378/chest.10-0302.

[15] Secemsky EA, Scherzer R, Nitta E, *et al*. Novel biomarkers of cardiac stress, cardiovascular dysfunction, and outcomes in HIV-infected individuals[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(8): 591-599. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.007.

[16] 孙秀媛, 祁生贵, 杨蕾. 高流动性组蛋白1、生长分化因子15和血栓调节蛋白与左向右分流先天性心脏病单纯性室间隔缺损继发肺动脉高压的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(12): 1179-1183. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.12.020.
Sun XY, Qi SG, Yang L. Correlation between high mobility group box 1, growth differentiation factor-15 and thrombomodulin with pulmonary hypertension, secondary simple chamber septum defect in left to right shunt congenital heart disease[J]. Chin J Hypertens, 2019, 27(12): 1179-1183. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.12.020.

[17] Doaa EA, Elham Z, Hesham ES, *et al*. Plasma growth differentiation factor-15 in children with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: a canary in the mine? [J]. Prog in Pediatr Cardiol, 2020, 59: 101206. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101206.

[18] Özyüksel A, Şimşek B, Özden Ö, *et al*. Fontan procedure in patients with preoperative mean pulmonary artery pressure over 15 mmHg[J]. J Card Surg, 2021, 36(3): 941-949. DOI: 10.1111/jocs.15293.

[19] Meyer SL, Wolff D, Ridderbos FS, *et al*. GDF-15 (growth differentiation factor 15) is associated with hospitalization and mortality in patients with a fontan circulation[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(10): e015521. DOI: 10.1161/JAHA.119.015521.

[20] Li G, Li Y, Tan XQ, *et al*. Plasma growth differentiation factor-15 is a potential biomarker for pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(8): 1620-1626. DOI: 10.1007/s00246-017-1705-7.

[21] Tantawy AA, Adly AA, Ismail EA, *et al*. Growth differentiation factor-15 in children and adolescents with thalassemia intermedia: Relation to subclinical atherosclerosis and pulmonary vasculopathy[J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 55(2): 144-150. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.06.001.

[22] Klok FA, Surie S, Kempf T, *et al*. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism[J]. Thromb Res, 2011, 128(1): 21-26. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.03.004.

[23] Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, *et al*. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Biomarkers, 2020, 25(7): 578-586. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1821776.

[24] 许建新, 于洪志, 吴琦, 等. 血清生长分化因子-15与慢性血栓栓塞性肺动脉高压的相关性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11): 876-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.11.011.
Xu JX, Yu HZ, Wu Q, *et al*. The study of growth differentiation factor-15 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(11): 876-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.11.011.

[25] Chang WT, Shih JY, Lin YW, *et al*. Growth differentiation factor-15 levels in the blood around the pulmonary artery is associated with hospitalization for heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ, 2020, 10(4): 2045894020962948. DOI: 10.1177/2045894020962948.

[26] Zelniker T, Uhlmann L, Spaich S, *et al*. Novel biomarkers for risk stratification in pulmonary arterial hypertension[J]. ERJ Open Res, 2015, 1(2): 00008-02015. DOI: 10.1183/23120541.00008-2015.

[27] Geenen LW, Baggen VJM, Kauling RM, *et al*. Growth differentiation factor-15 as candidate predictor for mortality in adults with pulmonary hypertension[J]. Heart, 2020, 106(6): 467-473. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315111.

[28] Mirna M, Rohm I, Jirak P, *et al*. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with pulmonary hypertension (PH)[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(3): 337-344. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.004.

[29] 农开旭, 欧宗兴, 曾慈梅. 血清生长分化因子-15水平与慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压力的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(1): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2019.01.006.
Nong KX, Ou ZX, Zeng CM. Correlation between serum level of growth differentiation factor-15 and pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2019, 38(1): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2019.01.006.

[30] 张娟, 杨和银, 胡育英, 等. 血清GDF-15水平与慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压力的相关性[J]. 中国医药导报, 2020, 17(5): 113-116.
Zhang J, Yang HY, Hu YY, *et al*. Correlation between serum level of GDF-15 and pulmonary artery pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Med Herald, 2020, 17(5): 113-116.

[31] 贝雪艳, 李军, 曲忠慧, 等. 左心疾病相关性肺动脉高压患者血浆GDF-15 BNP的水平及意义[J]. 河北医学, 2017, 23(12): 2025-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.12.026.
Bei XY, Li J, Qu ZH, *et al*. Serum level and significant of growth differentiation factor-15, BNP in pulmonary hypertension related with left heart disease[J]. Hebei Med, 2017, 23(12): 2025-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.12.026.

(编辑: 和雨璇)