

GDF-15 与动脉粥样硬化

吴剑锋^{1,2}, 张 敏¹, 李 元¹ 综述, 曾高峰², 唐朝克¹ 审校

(1. 南华大学心血管病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心;

2. 南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南 衡阳 4210012)

摘要: 生长分化因子-15(GDF-15)具有抑制巨噬细胞活性, 缓解动脉粥样硬化病变作用, 并参与心肌细胞缺血与再灌注损伤保护过程, 其机制可能与调节脂质代谢和炎症反应有关。本文主要针对 GDF-15 与动脉粥样硬化之间相互作用的研究进展做一综述, 以期进一步明确 GDF-15 在心血管疾病尤其动脉粥样硬化发生发展中的重要作用和意义。

关键词: 生长分化因子-15; 胆固醇蓄积; 炎症; 动脉粥样硬化

中图分类号: R363

文献标识码: A

生长分化因子-15(Growth differentiation factor-15, GDF-15)属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员之一, 又称为巨噬细胞抑制因子-1(Macrophage inhibiting cytokine-1, MIC-1), 或者胎盘转化生长因子 β (placental transforming growth factor beta, PTGF- β), 或称非甾体类抗炎药物活化基因-1(Non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene, NAG-1)。流行病学调查及实验室研究发现, 循环中 GDF-15 不仅与调控细胞凋亡、调节炎症反应^[1]等密切相关, 同时在心血管疾病, 如心衰、缺血/再灌注损伤^[2]、动脉粥样硬化^[3,4]等的发生发展过程中发挥重要作用, 是心血管系统疾病中极具研究前景的生物标志物。随着人类生活水平的提高, 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)等缺血性心脏病发病逐年增加, 严重危害人类身心健康。动脉粥样硬化是一种多因素参与的慢性复杂性疾病^[5,6], 其中巨噬细胞胆固醇超负荷和血管壁炎症反应是其发生发展的两个重要环节, 并且两者之间可相互促进^[7], 引起细胞发生一系列病理生理改变并最终促进动脉粥样硬化斑块形成。因此, 降低巨噬细胞内脂质过量蓄积和抑制血管壁炎

症反应是防治动脉粥样硬化的重要措施。基于 GDF-15 在动脉粥样硬化进展中的复杂作用, 本文重点就 GDF-15 结构、功能、信号转导通路及其与动脉粥样硬化关系的最新研究做一综述, 以为动脉粥样硬化治疗提供新的理论依据和药物作用靶点, 推动动脉粥样硬化治疗策略的发展。

1 GDF-15 的生物学特征

1.1 GDF-15 的结构与表达

GDF-15 于 1997 年由澳大利亚研究人员^[1]在人 U937 单核细胞株中分离获得, 基因定位于染色体 19p12-13.1, 由 2 个外显子和 1 个内含子组成, 成熟的 GDF-15 蛋白分子量约 25 kDa, 是一种二硫键连接的二聚体分泌蛋白。多种信号转导途径调控内源性 GDF-15 的表达、分泌和储存, 从而调节其生理和病理状态下的生物功能, 正常生理条件下, GDF-15 在胎盘和前列腺组织高表达, 而其他组织器官, 例如心脏仅少量表达^[1,8], 但对细胞内应激信号敏感, 如缺氧、炎症、急性组织损伤、光信号等, 会刺激 GDF-15 大量表达^[9,10]。

1.2 GDF-15 信号转导途径

GDF-15 在心血管疾病、炎症应答以及调控细胞凋亡等多方面发挥生物学效应, 有关的信号传导通路有 PI3K/Akt, ERK1/2 以及 SMAD2/3 等^[11]。早在 2004 年, 研究人员发现动脉硬化斑块中有大量 GDF-15 表达, 可能参与氧化应激及慢性炎症反应调

收稿日期: 2013-11-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170278, 81370377)。

作者简介: 吴剑锋, 硕士研究生, 研究方向: 冠心病防治。通讯作者曾高峰, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 冠心病防治, E-mail: qiching-nudou@tom.com; 通讯作者唐朝克, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动脉粥样硬化病因学与发病机制, E-mail: tangchaoke@qq.com。

控^[12],但具体作用分子机制不清楚^[13,14]。Kempf T. 等研究发现,在心肌缺血/再灌注过程中主要通过依赖氮氧亚硝酸盐类化合物促进 GDF-15 表达上调,从而减少心肌细胞凋亡^[2]。在急性心肌梗死后小鼠动物实验研究中发现,GDF-15 可抑制白细胞整合素激活或干扰趋化因子信号传导改善小鼠预后^[15]。在心力衰竭患者,心脏超负荷条件下可诱导 GDF-15 表达,通过 SMAD2/3 蛋白信号途径,可保护心肌细胞在压力超负荷时的心肌重构^[16],而另一方面,GDF-15 水平持续升高,会增加心力衰竭患者死亡的风险^[17]。

2 GDF-15 在动脉粥样硬化中的作用

2.1 GDF-15 可作为心血管疾病新的生物标志物

细胞因子在动脉粥样硬化等病变的发生发展中扮演重要角色^[18],GDF-15 作为 TGF- β 超家族成员之一,具有多重生物学功能,参与心血管疾病、炎症反应等方面,其血清水平有望作为在心血管疾病尤其在冠心病等诊断和预后的判断指标^[19,20]。临床上,GDF-15 可作为预测急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)患者发病过程及预后的判断指标,ACS 患者外周循环血中 GDF-15 浓度低于 1200 ng/L 相对危险较低,而当浓度超过 1800 ng/L 则与增加死亡率、心肌梗死再发生相关^[21,22]。

2.2 GDF-15 的抗动脉粥样硬化效应

血管壁的慢性炎症反应与脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化发生和发展过程中的两个重要特征^[23-25]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病的观点越来越受到重视^[26-28],首先富含脂质的脂蛋白经氧化修饰后沉积在动脉血管壁内,促进炎症细胞如巨噬细胞、淋巴细胞等趋附并释放炎症因子,损伤血管内皮,血管内皮损伤导致局部炎症细胞如巨噬细胞等的浸润、活化,释放多种生物活性因子,启动炎症反应,另一方面巨噬细胞吞噬、降解修饰的脂蛋白,产生巨噬细胞源性泡沫细胞,最终导致动脉粥样硬化斑块形成。但是动脉粥样硬化斑块的形成受多种因素影响,机制很复杂,目前尚无确切学说能全部解释这些病理因素。

随着对动脉粥样硬化发病机理认识的逐渐深入,越来越多的研究指向细胞因子,发现其在动脉粥样硬化斑块微环境中发挥重要调节作用。在这些细胞因子中,TGF- β 超家族成员与血管炎症反应密切

相关^[29]。GDF-15 是 TGF- β 超家族中的一员,活化的巨噬细胞分泌的促炎因子,如白介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 以及巨噬细胞集落刺激因子 (Macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 等,可诱导 GDF-15 快速表达,GDF-15 作为自分泌调控因子,参与调节巨噬细胞活性和炎症反应,影响动脉粥样硬化进程^[1],但相应膜受体蛋白及信号转导通路至今未明确,可能通过利用 TGF- β 受体 II (TGF- β R II) 抑制 CCR2 介导的巨噬细胞趋化,减缓血管壁炎症反应^[30]。Fairlie WD 等研究发现,重组 GDF-15 能抑制脂多糖诱导的巨噬细胞 TNF- α 的产生,提示 GDF-15 参与调节细胞炎症反应^[31]。在低密度脂蛋白受体敲除动脉粥样硬化小鼠模型中,GDF-15 表达缺陷的小鼠动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞蓄积增多,导致斑块不稳定以及细胞粘附分子表达增多,从另一角度揭示了 GDF-15 可能通过减少巨噬细胞蓄积以及黏附分子的表达,从而发挥抑制动脉粥样硬化作用。颜毅等^[4]研究发现,在冠状动脉扩张与冠状动脉粥样硬化不同病理阶段,GDF-15 水平存在显著差异,提示 GDF-15 可能是冠状动脉扩张抵抗动脉粥样硬化分泌的保护性因子。氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)能够加速细胞的凋亡,体外培养的巨噬细胞经 ox-LDL 处理后显著促进 GDF-15 表达,免疫组织化学分析显示颈动脉粥样硬化斑块中同样有 GDF-15 的表达^[12]。靶向敲除小鼠 GDF-15 基因表达可提高心肌梗死后心脏破裂发生的几率,同时增加梗死区域多形核白细胞的聚集^[15],GDF-15 表达缺陷会促进炎症反应的发生,其作为活化巨噬细胞的产物之一,提示其在动脉粥样硬化病变发生发展过程中发挥调节作用。

外周血中脂质过高尤其是胆固醇蓄积增多,沉积在动脉血管壁,影响血管内皮细胞功能,诱发单核/巨噬细胞趋化并吞噬过量脂质形成泡沫细胞,内皮细胞功能紊乱在动脉粥样硬化斑块形成中起重要作用。GDF-15 通过激活 PI3K/Akt/eNOS 通路抑制高糖诱导的内皮细胞凋亡,改善内皮细胞功能,因而维持血管内皮细胞的正常生理功能对抑制动脉粥样硬化的发生具有重要作用^[32]。Johen H. 等研究发现,高脂喂养的载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化模型小鼠,过表达 GDF-15 水平后,观察到动脉粥样硬化斑块面积较前缩小,而斑块复合物中的促炎或抗炎因子生成,血脂水平等无统计学差异^[3,4],提示

GDF-15 参与动脉粥样硬化保护作用。De Jager S. C. 等研究证实,敲除低密度脂蛋白受体的高脂喂养小鼠模型,GDF-15 在动脉粥样硬化病变的不同时期所起的作用不同,从而影响动脉粥样硬化斑块的稳定性^[30]。在缺血/再灌注心肌梗死动物模型实验中,与野生型正常小鼠相比,GDF-15 表达缺陷的小鼠心肌梗死面积扩大,心肌细胞凋亡数增加,而加入重组的 GDF-15 处理后可减少心肌细胞的凋亡,说明 GDF-15 具有保护心肌细胞防止细胞缺血/再灌注损伤的作用^[2]。总之,GDF-15 在动脉粥样硬化方面具有抑制作用,可能通过抑制巨噬细胞活性,缓解血管壁炎症反应,改善内皮细胞功能,延缓动脉粥样硬化进程,但 GDF-15 在脂质代谢方面的研究甚少,有待更多更进一步的深入研究。

3 问题与展望

目前关于 GDF-15 作用的研究大多集中在调节细胞凋亡,抑制肿瘤增生等领域,而其在心血管疾病领域尤其动脉粥样硬化的研究进展缓慢,GDF-15 在抑制巨噬细胞蓄积,调节炎症反应以及可能参与脂质代谢平衡等方面的作用,有可能作为防治心血管疾病特别是动脉粥样硬化的潜在靶点。对作为一个评估与管理心血管系统疾病的生化指标,尽管现在已有部分动物实验证实其在 As 斑块中的有益作用,但具体作用机制仍未明确。随着研究的进一步深入,我们必将更加全面、更加准确地了解 GDF-15 的生理及各种病理状态下所表现的功能调控机制,并最终为动脉粥样硬化等心脑血管疾病的临床诊断、预防和治疗提供新的策略和药物靶点。

参考文献:

- [1] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(21): 11514-11519.
- [2] 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.
- [3] Johnen H, Kuffner T, Brown DA, et al. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE(-/-) mice from the development of atherosclerosis [J]. Cardiovasc Pathol, 2012, 21(6): 499-505.
- [4] 颜毅, 张抒扬, 陈连凤. 生长分化因子-15 与冠状动脉扩张及粥样硬化的关系研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2010, 4(9): 1595-1598.
- [5] Yu XH, Jiang HL, Chen WJ, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 together downregulate ATP-binding cassette transporter A1 expression through the interleukin-18R/nuclear factor-kappaB signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. Circ J, 2012, 76(7): 1780-1791.
- [6] Gu HF, Tang CK, Yang YZ. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2012, 223(1): 69-77.
- [7] Lusis AJ. Atherosclerosis [J]. Nature, 2000, 407(6801): 233-241.
- [8] Tan M, Wang Y, Guan K, et al. PTGF-beta, a type beta transforming growth factor (TGF-beta) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(1): 109-114.
- [9] 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.
- [10] Krieg AJ, Rankin EB, Chan D, et al. Regulation of the histone demethylase JMJD1A by hypoxia-inducible factor 1 alpha enhances hypoxic gene expression and tumor growth [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(1): 344-353.
- [11] Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside, and back [J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(5): 412-415.
- [12] Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions [J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(2): 325-333.
- [13] Bauskin AR, Brown DA, Junankar S, et al. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2330-2336.
- [14] Vanhara P, Lincova E, Kozubik A, et al. Growth/differentiation factor-15 inhibits differentiation into osteoclasts—a novel factor involved in control of osteoclast differentiation [J]. Differentiation, 2009, 78(4): 213-222.
- [15] Kempf T, Zarbock A, Widera C, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice [J]. Nat Med,

- 2011,17(5):581-588.
- [16] 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.
- [17] Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure; relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(14):1387-1395.
- [18] Girn HR, Orsi NM, Homer-Vanniasinkam S. An overview of cytokine interactions in atherosclerosis and implications for peripheral arterial disease [J]. *Vasc Med*, 2007, 12(4):299-309.
- [19] Kempf T, Sinning JM, Quint A, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease; results from the AtheroGene study [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(3):286-292.
- [20] 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(14):1540-1548.
- [21] Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, et al. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(1):88-96.
- [22] 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.
- [23] Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2):361-370.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 唐朝克. 以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11):879-884.
- [27] Nidorf SM, Eikelboom JW, Thompson PL. Targeting Cholesterol Crystal-Induced Inflammation for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013.
- [28] Dessi M, Noce A, Bertucci P, et al. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids [J]. *ISRN Inflamm*, 2013, 2013:191823.
- [29] Robertson AK, Rudling M, Zhou X, et al. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9):1342-1350.
- [30] de Jager SC, Bermudez 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.
- [31] Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR et al. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65(1):2-5.
- [32] 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.

(此文编辑:秦旭平)