

生长分化因子-15对神经系统作用的研究进展

于彦 段淑荣

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 段淑荣, Email: duanshurongsj@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.01.015

【摘要】 生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 是一种新的转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 超家族的成员, 关于GDF-15的研究目前主要集中在其抗炎、抗细胞增殖以及抑制肿瘤生长方面。在神经系统中, 研究者发现GDF-15是黑质多巴胺能神经元的保护因子、运动和感觉神经元的新的营养因子、脑血管疾病及脑损伤的预测因子。最新研究表明GDF-15还具有调制神经元离子通道的表达、影响突触传递功能的作用。现对GDF-15的生物学特性以及近年来在神经系统疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 生长分化因子-15; 脑梗死; 认知障碍; 帕金森病; 综述

Research progress on the effects of growth differentiation factor-15 on neurological systems Yu Yan, Duan Shurong

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Duan Shurong, Email: duanshurongsj@163.com

【Abstract】 Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a new divergent member of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily. Research on GDF-15 is currently focused on its anti-inflammatory, anti-cell proliferation, and inhibition of tumor growth. In the nervous system, researchers found that GDF-15 is a protective factor for nigral dopaminergic neurons, a new trophic factor for motor and sensory neurons, a predictor of cerebrovascular disease and brain damage. Recent studies have shown that GDF-15 also has the function of modulating the expression of neuronal ion channels and affecting the function of synaptic transmission. This review summarizes the biological characteristics of GDF-15 and its recent advances in neurological diseases.

【Key words】 Growth differentiation factor-15; Cerebral infarction; Cognition disorders; Parkinson disease; Review

生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15), 也称巨噬细胞抑制性细胞因子-1 (MIC-1), 是参与细胞增殖、分化、发育和修复的转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 超家族的成员^[1]。GDF-15是一种应激反应性细胞因子, 参与调节巨噬细胞和炎症的活动, 在抗炎、抗凋亡、抗动脉粥样硬化和保护损伤组织中具有重要的作用^[2-3]。一些流行病学研究显示GDF-15与全因死亡率之间存在相关性^[4]。在神经系统中, 研究发现GDF-15是黑质多巴胺能神经元的保护因子^[1, 5]、运动和感觉神经元的新的营养因子^[6-7]、脑血管疾病及脑损伤的预测因子^[8-9]。GDF-15与衰老, 特别是年龄相关的认知减退和大脑结构变化之间的联系逐渐成为热点, 最近也有报道显示GDF-15与认知功能障碍及神经系统退行性病变相关^[10-11]。故本文

就GDF-15在中枢神经系统疾病中的影响进行重点叙述。

一、GDF-15的合成、分泌与分布

GDF-15基因位于染色体19p12-13.1, 由两个309bp和891bp的外显子组成, 被一个2.9kb的内含子分开, 具有典型的TGF- β 超家族的结构特点^[3], GDF-15蛋白以前肽的形式合成, 在内质网中被同源二聚化, 经酶切后产生成熟的二聚体^[12]。成熟的GDF-15二聚体存在于体液中, 以自分泌形式作用于机体^[13]。近来也有研究显示GDF-15全长位于细胞核内, 有助于调控基因的转录^[14]。

GDF-15在正常情况下仅在少数组织或器官中表达^[15]。在外周神经系统中, 施万细胞似乎是GDF-15的主要来源^[7]; 在中枢神经系统内, 已发现损伤的神经元、小神经胶质细胞和脉络丛内存在

GDF-15 的表达^[16]。

二、GDF-15 与神经系统相关疾病的研究

1. GDF-15 与急性脑梗死: GDF-15 是预测不良中风结果的相对新的生物标志物。在实验性脑损伤动物模型中, Schindowski 等^[8]研究发现, 在脑缺血后 3 h, 同侧海马和顶叶皮质中的 GDF-15 表达水平显著上调, 假手术组与对照组 GDF-15 的表达差异无统计学意义。免疫组化也证实病变区域含有大量的 GDF-15 mRNA 表达, 表明 GDF-15 可能参与调节缺血性损伤的损伤后级联反应。

Worthmann 等^[9]在一项关于急性脑梗死的临床研究中, 对缺血性脑卒中患者进行发病后 6 h~7 d 的血样本检测。经试验分析得出: (1) 在症状发作后 6 h, 68% 的患者血清 GDF-15 水平异常升高 (>1 200 ng/L)。7 d 内 GDF-15 的水平下降了 8% ($P < 0.001$), 说明 GDF-15 与脑组织损伤程度相关。(2) 在缺血事件发生后的前 3 d GDF-15 水平与 IL-6 血清水平显著相关, 提示 GDF-15 可能参与急性脑梗死后的早期炎症反应; 同时颈动脉内膜厚度和 GDF-15 水平也存在明显联系。由于炎症标志物的浓度增加与缺血性卒中患者神经功能预后不良有关^[17], 表明 GDF-15 与炎症反应之间的联系在评估预后中可能发挥重要作用。(3) 血清 GDF-15 水平升高的患者神经功能预后差。这些数据首次显示血清 GDF-15 水平升高与缺血性卒中患者的神经功能缺损结果相关, 提示 GDF-15 可以作为急性脑梗死的血清学诊断及预后指标。一项针对 264 例急性脑梗死患者血清 GDF-15 水平的研究发现, 急性期 GDF-15 水平明显升高, 随着时间推移逐渐降低 ($P < 0.001$)。90 d 后进行 NIHSS 和 mRS 评分, 结果发现 mRS ≥ 2 分患者血清 GDF-15 水平高于 mRS ≤ 1 分患者 (1 372 ng/L 比 1 056 ng/L), 并且 GDF-15 与 NIHSS 呈正相关^[18]。卢昌均与韦冰心^[19]通过对脑卒中患者 3 个月的随访同样发现, 急性缺血性脑卒中患者血清 GDF-15 水平高于健康人且与 NIHSS 相关, 血清 GDF-15 水平高则患者预后差。以上均表明 GDF-15 与脑组织损伤程度相关, 有作为急性脑梗死患者 90 d 预后的独立预测指标的潜力。

近期一项研究显示 GDF-15 水平升高与高血压病患者发生第一次卒中相关, 且独立于年龄、性别以及其他影响卒中的临床因素^[20]。已有研究证实 GDF-15 与动脉粥样硬化斑块的存在密切相关, 影响缺血性脑卒中的发病率^[21]。作为一种自分泌调节因子, GDF-15 参与调节巨噬细胞和炎症的活动^[2],

从而影响动脉粥样硬化的进程。GDF-15 在动脉粥样硬化斑块, 炎症相关疾病和缺血性损伤后的组织中高度表达, 而 GDF-15 水平与疾病进展和预后有关。在这些条件下, GDF-15 似乎通过抗炎、抗凋亡、抑制或激活信号通路来保护组织免受损伤^[22-23]。然而, 缺血性卒中患者血清 GDF-15 异常改变的确切机制仍不清楚, Xiang 等^[24]针对 GDF-15 基因多态性与 GDF-15 血清水平及缺血性卒中风险的关系进行了研究, 发现 GDF-15 基因 rs1804826G/T 多态性与 GDF-15 水平与中国人缺血性脑卒中相关, 表明 GDF-15 基因可能在缺血性脑卒中的发展中起作用。这些发现, 如果在大型队列研究中得到验证, 可能有助于我们理解 GDF-15 基因多态性对缺血性脑卒中病因的确切影响。GDF-15 对急性脑梗死的预后价值和病理生理学作用机制仍值得进一步的研究。

2. GDF-15 与认知障碍: GDF-15 与衰老, 特别是年龄相关的认知衰退和大脑变化之间的联系正成为新兴课题。在对社区老年个体研究中, 发现 GDF-15 浓度及其随时间的变化是全因和特定死亡率的强有力且独立的预测因子。GDF-15 高水平 (约 1 800 ng/L) 个体较低水平 (1 000~1 200 ng/L) 个体死亡风险增加两倍^[4, 11]。而且 Fuchs 等^[25]通过对一个大型社区老年人队列的研究表明, GDF-15 水平与老年人的认知能力和认知能力下降有关, 轻度认知障碍 (MCI) 患者的血清 GDF-15 水平显著高于健康老年人。这项研究首次揭示了 GDF-15 水平与认知功能的横向、前瞻性和纵向负相关; 作者还指出, GDF-15 水平越高, 从认知正常状态转化为 MCI 或痴呆的风险就越大。在影像学方面, Jiang 等^[10]发现 GDF-15 水平与大部分皮层和皮质下结构的灰质体积呈负相关。在先前一项大鼠大脑皮层冷损伤动物研究中, 损伤的皮质神经元 (少数小神经胶质细胞和丘脑) 中 GDF-15 mRNA 表达显著升高^[16, 26]。因此, 综合分析该研究得出结论: GDF-15 可被认为是早期年龄相关性白质变性的标志。GDF-15 与年龄相关的认知衰退和脑结构变性之间的关系尚不明确, 作为巨噬细胞活化的分子, 它可能是由如动脉粥样硬化诱导的全身性炎症的标志物, 并且这种全身性炎症与脑部形态学变化有关^[27-28]。

GDF-15 在痴呆中的作用迄今仅在动物模型中进行了研究, 在阿尔茨海默病的转基因小鼠模型的中, 施用人脐带血间充质干细胞 (hUCB-MSC) 后, GDF-15 作为旁分泌因子促进内源性海马神经发生和增强突触活性, 并显著降低了 A β ⁴² 水平^[29]。在

该研究中,虽然无法确定GDF-15如何在短时间内增强突触活性的确切机制,但推测GDF-15可能通过影响电压门控的Ca²⁺通道,增加Ca²⁺内流,从而增强突触活性;还可能会影响突触小泡融合机器(SNARE复合体)的组装,增加突触小泡释放。这些发现有望作为未来临床试验hUCB-MSCT治疗阿尔茨海默病的基础。另一项研究表明,GDF-15通过促进表皮生长因子受体信号传导来调节发育中的海马的迁移和增殖^[12]。总之,GDF-15可被认为是与年龄相关的认知功能下降和脑结构缺陷的标志物,但仍需要进一步的研究来确定这种关系的病理生理学机制,GDF-15具有成为临床早期干预的有效生物标志物的潜力。

3.GDF-15与帕金森病(PD):PD是一种年龄相关的黑质多巴胺能神经元退化的神经退行性疾病,影响全世界700多万人^[30]。在PD大鼠模型中,发现GDF-15具有保护黑质中神经毒素6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的多巴胺能神经元的凋亡的作用,显著降低多巴胺能神经元损失并消除病理性旋转运动行为^[1]。最近一项报告显示,将6-OHDA注入小鼠内侧前脑束14 d后,GDF-15^{-/-}小鼠黑质纹状体存活的多巴胺能神经元比GDF-15^{+/+}小鼠显著减少(分别为5.5%和24%)^[5],表明内源性GDF-15对黑质纹状体多巴胺能神经元具有保护作用。近期一项临床试验^[31]通过对104例PD患者进行血清GDF-15水平测定,发现PD患者的血清GDF-15水平显著高于健康对照组;在PD患者中,男性血清GDF-15水平明显高于女性。GDF-15水平与年龄、性别、疾病持续时间和UPDRS-III评分相关,且血清GDF-15水平是UPDRS-III评分的独立危险因素($\beta=0.015$, $P=0.001$)。GDF-15可能是诊断和监测PD运动严重程度的潜在生物标志物,可能具有潜在的治疗PD的作用,具有重要的临床意义。

4.GDF-15与精神障碍:近年来GDF-15在精神障碍方面引起人们的关注。Frye等^[32]通过对精神障碍生物标志物的蛋白质组学研究发现,与对照组相比,精神障碍患者血清GDF-15较其他蛋白质水平明显增高,推测GDF-15是精神障碍的潜在生物标志物。为了研究血浆GDF-15水平在精神病患者与健康人相比是否不同,Kumar等^[33]对120例精神病患者进行测试,并评估患者组GDF-15水平与病情和代谢紊乱之间的关系。与健康组对比,GDF-15在精神病患者的血浆中升高,并与精神病严重程度呈负相关($\beta=-0.218$, $P=0.012$),表明严重精神病患

者抗GDF-15介导功能丧失。其作用机制尚不明确,还需进一步研究。

综上所述,在过去的十年中,GDF-15在体外和体内的许多新功能及其作为各种疾病进展的标志物的用途方面已经取得了令人印象深刻的进展^[16,34]。GDF-15表达的调节意味着具有治疗多种人类疾病的显著潜力。目前关于GDF-15在中枢神经系统退行性病变、特别是年龄相关的认知衰退的功能越来越受到关注。未来需要对其生理和病理过程进一步研究以便了解其潜在的分子生物学机制,能更好地提供临床诊断和预后价值,为临床治疗提供新的靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献查阅、资料收集、论文撰写为于彦,论文修订为段淑荣

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Breit SN, Johnen H, Cook AD, et al. The TGF- β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism [J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5): 187-195. DOI: 10.3109/08977194.2011.607137.
- [3] Lawton LN, Bonaldo MF, Jelenc PC, et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta [J]. *Gene*, 1997, 203(1): 17-26.
- [4] 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. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x.
- [5] Machado V, Haas SJ, von Bohlen Und Halbach O, et al. Growth/differentiation factor-15 deficiency compromises dopaminergic neuron survival and microglial response in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 88: 1-15. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.12.016.
- [6] Carrillo-García C, Prochnow S, Simeonova IK, et al. Growth/differentiation factor 15 promotes EGFR signalling, and regulates proliferation and migration in the hippocampus of neonatal and young adult mice [J]. *Development*, 2014, 141(4): 773-783. DOI: 10.1242/dev.096131.
- [7] Strelau J, Strzelczyk A, Rusu P, et al. Progressive postnatal motoneuron loss in mice lacking GDF-15 [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13640-13648. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1133-09.2009.
- [8] Schindowski K, von Bu HO, 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. DOI: 10.1007/s00441-010-1090-5.
- [9] 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. DOI: 10.1007/s00441-010-1090-5.

- [10] Jiang J, Wen W, Brown DA, et al. The relationship of serum macrophage inhibitory cytokine-1 levels with gray matter volumes in community-dwelling older individuals [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123399. DOI: 10.1371/journal.pone.0123399.
- [11] Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, et al. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(7): 1091-1098. DOI: 10.1373/clinchem.2012.201210.
- [12] 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.
- [13] Bauskin AR, Jiang L, Luo XW, et al. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanisms facilitate creation of latent stromal stores [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(6): 389-397. DOI: 10.1089/jir.2009.0052.
- [14] Min KW, Liggett JL, Silva G, et al. NAG-1/GDF15 accumulates in the nucleus and modulates transcriptional regulation of the Smad pathway [J]. *Oncogene*, 2016, 35(3): 377-388. DOI: 10.1038/ncr.2015.95.
- [15] Li PX, Wong J, Ayed A, et al. Placental transforming growth factor-beta is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 20127-20135. DOI: 10.1074/jbc.M909580199.
- [16] Unsicker K, Spittau B, Kriegstein K. The multiple facets of the TGF-β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(4): 373-384. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
- [17] Ovbiagele B, Saver JL. Day-90 acute ischemic stroke outcomes can be derived from early functional activity level [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(1): 50-56. DOI: 10.1159/000255974.
- [18] 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. DOI: 10.1007/s00415-011-6379-0.
- [19] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.09.012.
Lu CJ, Wei BX. Correlation Study Between Serum Growth Differentiation Factor-15 and Acute Ischemic Stroke [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2015, 30(9): 872-874.
- [20] Wang X, Zhu L, Wu Y, et al. Plasma growth differentiation factor 15 predicts first-ever stroke in hypertensive patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4342. DOI: 10.1097/MD.00000000000004342.
- [21] Lind L, Siegbahn A, Lindahl B, et al. Discovery of New Risk Markers for Ischemic Stroke Using a Novel Targeted Proteomics Chip [J]. *Stroke*, 2015, 46(12): 3340-3347. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010829.
- [22] Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 Suppl 3: 39-50. DOI: 10.1111/dom.12155.
- [23] 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: 490842. DOI: 10.1155/2015/490842.
- [24] Xiang Y, Zhang T, Guo J, et al. The Association of Growth Differentiation Factor-15 Gene Polymorphisms with Growth Differentiation Factor-15 Serum Levels and Risk of Ischemic Stroke [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10): 2111-2119. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.031.
- [25] Fuchs T, Trollor JN, Crawford J, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is associated with cognitive impairment and predicts cognitive decline- the Sydney Memory and Aging Study [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 882-889. DOI: 10.1111/ace.12116.
- [26] Schober A, Böttner M, Strelau J, et al. Expression of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain [J]. *J Comp Neurol*, 2001, 439(1): 32-45. DOI: 10.1002/cne.1333.
- [27] Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, et al. Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and brain gray matter volume in healthy elderly subjects [J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(10): 2418-2424. DOI: 10.1002/hbm.22073.
- [28] Wersching H, Duning T, Lohmann H, et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function [J]. *Neurology*, 2010, 74(13): 1022-1029. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b.
- [29] Kim DH, Lee D, Chang EH, et al. GDF-15 Secreted from Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells Delivered via CSF Promotes Hippocampal Neurogenesis and Synaptic Activity in an Alzheimer's Disease [J]. *Model Stem Cells Dev*, 2015, 24(20): 2378-2390. DOI: 10.1089/scd.2014.0487.
- [30] Antony PM, Diederich NJ, Krüger R, et al. The hallmarks of Parkinson's disease [J]. *FEBS*, 2013, 280(23): 5981-5993. DOI: 10.1111/febs.12335.
- [31] Yao X, Wang D, Zhang L, et al. Serum Growth Differentiation Factor 15 in Parkinson Disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(6): 251-260. DOI: 10.1159/000477349.
- [32] Frye MA, Nassan M, Jenkins GD, et al. Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e689. DOI: 10.1038/tp.2015.185.
- [33] Kumar P, Millischer V, Villaescusa JC, et al. Plasma GDF15 level is elevated in psychosis and inversely correlated with severity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7906. DOI: 10.1038/s41598-017-07503-2.
- [34] 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. DOI: 10.5966/sctm.2013-0055.

(收稿日期: 2017-12-10)

(本文编辑: 赵静姝)