

## · 专家共识 ·

# 生长分化因子-15 在急性冠状动脉综合征中急诊临床应用的专家共识

中国医师协会急诊医学专业委员会 中国女医师协会急诊医学专业委员会

通信作者: 朱海燕, Email: xiaoyanzibj301@163.com; 赵晓东, Email:

zxd63715@126.com; 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn

基金项目: 科技部国家重点研发计划(2019YFC0119600); 海南省重大科技计划项目(ZDKJ202004);

联勤保障部队战勤局重大项目(BLB19C004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.004

心血管疾病是导致人类死亡和健康寿命缩短的主要原因之一。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)<sup>[1]</sup>是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,涵盖了 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定性心绞痛(unstable angina, UA),是最重要的心血管急症之一,其中 NSTEMI 与 UA 合称非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)。ACS 常以胸痛起病,在数小时或数天内致死,是一种严重威胁人类健康的多因素疾病。早期诊断对于及时缓解心肌损伤、指导最佳药物治疗及血运重建方面具有重要意义,早期干预也有助于减少严重并发症(如猝死、再次梗死以及心衰)的发生。

心脏生物标志物在 ACS 的诊断、治疗和预后评估中起着非常重要的作用。B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、D-二聚体(D-Dimer)、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、肌红蛋白(Myo)则是目前较为常见的主要检测指标。然而,随着研究的不断深入,现有检测项目的不足之处也日益凸显:首先,传统的心肌损伤标志物 cTn 是心肌组织损伤时可在血液中检测到的标志物,曾被誉为判断心肌损伤的“金标准”。但应激性心肌病、病毒性心肌炎、脓毒症心肌损害等各种原因引起的心肌受损, cTn 均有不同程度升高,其灵敏度和特异度有待进一步提高;其次, CK-MB 是一种与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)密切相关的酶类,但其在严重感染等情况,也可非特异性升高,并且对心肌微小损伤不敏感,在早期预测中的效能具有一定局限性;再次, Myo 是一种低相对分子质量的细胞质血红蛋白,对心脏坏死的特异性较 cTn 低,在骨骼肌疾病或慢性肾脏疾病等非心脏疾病<sup>[2-3]</sup>中,其表达也可能上

调;除此之外,传统心肺功能五项(纤维蛋白降解物 D-二聚体的定量检测、cTn 检测、BNP、Myo 以及 CK-MB 检测)对于心源性猝死的风险预测效果不理想,临床亟需补充新型的生物标志物以提高诊断能力。炎症在诱导和促进动脉粥样硬化的发生中发挥着关键作用,其可能通过诱导斑块不稳定而导致 ACS 疾病的发生<sup>[4-7]</sup>。综上,对 ACS 新型分子标志物的研究已成为临床学家和科技工作者的研究热点。

生长分化因子-15<sup>[8]</sup>(growth differentiation factor 15, GDF-15)是转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的细胞因子超家族成员,是一种能够反映心血管功能和疾病的独立炎症生化标志物,与 ACS 的发生、发展密切相关。2017 年《Circ: Cardiovascular Interventions》<sup>[9]</sup>报道, GDF-15 在 ACS 的风险预测中的价值甚至超过了 cTnI,能稳定地展示出 cTnI 水平以外附加的预后价值。同年,心血管疾病领域权威杂志 JAMA 的一篇研究文章<sup>[10]</sup>指出, ACS 发生后 1 月 GDF-15 水平与双重抗血小板治疗期间出血的风险相关,认为 GDF-15 水平可为 ACS 后患者长期抗血栓治疗提供决策支持。2019 年,心血管领域另一权威杂志《International Journal of Cardiology》<sup>[11]</sup>指出,在 AMI 患者中, GDF-15 对于 2 年死亡的敏感性优于 hs-cTnT,对疑似 AMI 患者的全因死亡预测具有较高的准确性。

目前,在我国尚无 GDF-15 在 ACS 中急诊应用的相关共识。为此,我们组织多学科临床专家,参考国内外最新发表的相关共识、指南以及多项研究成果,以临床问题和需求为导向,凝练出针对 GDF-15 急诊应用的系列问题,并通过德尔菲(Delphi)法投票,推动推荐意见共识制定完成,以期临床合理使用 GDF-15 检测,为 ACS 诊治提供帮助。本共识注册编号:IPGRP-2022CN363。

## 1 制定过程与推荐依据

本共识是由来自全国急诊医学、重症医学、心血管等相

关领域的专家所组成的多学科团队共同讨论制定,应用分级系统确定推荐级别,根据对共识推荐意见的证据级别、获益、风险、负担和费用的综合判断,分为强推荐与弱推荐(表1)。

表 1 推荐分级

推荐强度	等级释义及临床建议
强推荐	强。能够改善健康结局,获益显著超过风险或负担
弱推荐	弱。无法明确利弊,但可能改善健康结局。获益与风险或负担接近

采用德尔菲投票方法,通过函审、线上及现场讨论会的方式反复讨论、修改,充分采纳专家意见,于2022年7月由各方达成共识,完成第3轮讨论,8月份定稿。专家成员对推荐意见逐一表决并提出意见,在最终轮投票进行表决时达成一致,形成共识。

## 2 什么是 GDF-15?

20世纪90年代末,不同研究团队发现并鉴定了一个来自TGF- $\beta$ 超家族的新成员,该成员在人类胎盘及前列腺中高度表达,能够调节被脂多糖激活的巨噬细胞,抑制肿瘤坏死因子的产生,对细胞、组织的生长发育及炎症的发生发展等有着重要作用,是一种重要的转化因子。根据组织来源及功能不同,不同实验室分别将其命名为胎盘转化生长因子- $\beta$ (placental transforming growth factor- $\beta$ , PTGF- $\beta$ )、胎盘骨形态发生蛋白(placental bone morphogenetic protein, PLAB)、前列腺衍生因子(prostate-derived factor, PDF)及巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)<sup>[12-15]</sup>。随后,Böttner等<sup>[8]</sup>经人类胎盘cDNA文库比对后,证实这4种基因序列相同,将其统一命名为GDF-15。研究表明<sup>[16]</sup>,人类GDF-15基因位于19p12-13.1,其编码的前体蛋白含308个氨基酸,经酶切后成为112个氨基酸的成熟蛋白,通过二硫键连接成具有生物活性的同源二聚体,相对分子质量为25 000。其命名的多样性反映了该蛋白的多效性,对细胞、组织的生长发育及炎症的发生发展等有着重要作用。

生理状态下,GDF-15mRNA仅在人胎盘末端绒毛细胞和前列腺上皮细胞中高表达,在膀胱、胰脏、肾和肺等其他组织中低表达,在心肌组织表达量微乎其微<sup>[17]</sup>。炎症、急性组织损伤和氧化应激等病理条件可诱导其表达。其中在氧化应激条件下,巨噬细胞被激活,促炎细胞因子如肿瘤坏死因子、白介素6诱导GDF-15mRNA大量表达<sup>[18]</sup>,使得GDF-15水平在相应状态下显著增高。

在病理条件下,GDF-15在心肌细胞中大量表达,在心肌细胞结构和凋亡过程中发挥调节作用<sup>[19]</sup>。细胞实验<sup>[20]</sup>显示培养的鼠心肌细胞在缺血或者缺血-再灌注损伤下以及在受到机械拉伸刺激后均高表达GDF-15。对其涉及的具体信号转导通路的初步研究<sup>[21]</sup>发现,缺血-再灌注损伤后细

胞内诱导生成一氧化氮(NO)合酶,进而导致了NO和过氧化亚硝酸盐的形成,这些物质可以诱导GDF-15的表达。与上述体外研究结果一致,冠状动脉结扎小鼠缺血风险区的心肌细胞GDF-15表达上调<sup>[22]</sup>。

## 3 GDF-15对于早期诊断ACS有什么价值?

研究表明AMI患者血清GDF-15浓度增高。Wollert等<sup>[23]</sup>研究了2081例非ST段抬高型心肌梗死患者,结果表明约2/3的患者GDF-15水平高于1 200 ng/L(健康老年人的正常上限<sup>[24]</sup>),其中1/3患者GDF-15水平>1 800 ng/L。Stiermaier等<sup>[25]</sup>研究了22例ST段抬高型急性心肌梗死患者,结果发现患者发生心肌梗死后,GDF-15的浓度迅速升高,在90 min达到峰值,并在发病后以高浓度持续长达52 h。幸红军等<sup>[26]</sup>研究了60例急性心肌梗死患者,研究结果显示,在急性心肌梗死患者中,血清GDF-15表达明显升高,与心肌梗死3项指标(cTnI、肌红蛋白Myo、CK-MB)呈正相关,并且是急性心肌梗死发病的独立危险因素。在SCHAUB等<sup>[27]</sup>的研究中也获得了一致的结果。这表明GDF-15可以作为AMI的检查指标,为临床早期诊断提供更多信息,提高诊断的准确率。

## 4 GDF-15检测对于ACS的风险分层及治疗是否有指导意义?

ACS患者风险评估是一个连续的过程,需根据临床情况动态考量。GDF-15已被确定为急性冠脉综合征风险分层过程中有前途的生物标志物,有助于判断预后,辅助指导医师采取合理的治疗策略。

GDF-15水平可以反映心血管功能从而提示ACS的发生。研究<sup>[28]</sup>发现,GDF-15浓度与心脏射血分数负相关,与Gensini评分正相关,与植入支架个数正相关,与住院天数正相关。此外,植入支架数越多,GDF-15的浓度越高。这从侧面反映GDF-15在一定程度上能体现心脏的病变程度,能够早期排除低危患者、识别高危患者,尽早采取相应措施。Bonaca等<sup>[29]</sup>开展了一项普伐他汀/阿托伐他汀疗效评估及抗炎治疗研究(PROVE IT-TIMI 22)。试验招募了3 501名病情稳定的ACS患者,分别接受中度或强化他汀类药物治疗。研究者们对其进行了随访,平均随访时间为24个月。根据GDF-15临界点(<1 200 ng/L、1 200~1 800 ng/L和>1 800 ng/L)进行分组分析,结果显示GDF-15水平与病死率或心肌梗死(3个截点累计发生率分别为5.7%、8.1%和15.1%)显示出强烈的分级关系,GDF-15升高的患者在ACS后2年内死亡或心肌梗死的风险更高。这与一项针对950名NSTE-ACS患者的小型研究<sup>[30]</sup>结果相似。该研究表明,在病情稳定后6周、3个月、6个月测量的GDF-15浓度与长期随访期间内死亡或缺血事件的发生风险相关。这表明GDF-15有望成为评估病情稳定的ACS患者复发风险

的重要新型生物标志物。

血清 GDF-15 水平还可以为 ACS 的治疗提供参考依据。一项针对不稳定冠状动脉疾病中侵入性治疗与非侵入性治疗比较的研究<sup>[31]</sup>发现, 侵入性治疗组患者的 GDF-15 水平轻度下降, 这表明 GDF-15 可在一定程度上反映侵入性治疗的有效性。Wollert 等<sup>[23]</sup>研究了 2 079 例 NSTEMI-ACS 患者, 随访时间为两年, 结果发现 GDF-15  $\geq 1\ 200$  ng/L 的患者早期介入治疗能获得最大效益, 而在 GDF-15 低于 1 200 ng/L 时行介入治疗并不能获益, 应考虑行无创治疗策略, 但由于缺乏充足的循证医学证据支持, 目前此检测数据仅供临床医生参考。

Hagstrom 等<sup>[32]</sup>在血小板抑制和患者预后研究(PLATO)中, 对 16 876 名随机接受替格瑞洛或氯吡格雷治疗的 ACS 患者的 GDF-15 基线水平进行了检测。结果发现在 ACS 患者中, 高水平 GDF-15 提示非冠状动脉旁路移植术后相关大出血风险增加、复发性自发性心肌梗死和卒中风险增加, 这表明 GDF-15 水平可为 ACS 患者长期抗血小板治疗提供信息。但治疗策略的制定都应该建立在临床对潜在病因的分析, 详尽的病史采集、体格检查和影像学检查及实验室检查的基础上, GDF-15 起到辅助决策的作用。

## 5 GDF-15 是否有助于预测 ACS 患者不良心血管事件的发生?

ACS 常常会合并严重并发症, 早期干预有助于减少严重并发症(如猝死、再次心肌梗死以及心力衰竭)的发生。血清 GDF-15 水平可预测 ACS 的不良结局, 高水平 GDF-15 提示复发性自发性心肌梗死和卒中风险增加<sup>[32-33]</sup>。Kim 等<sup>[34]</sup>研究发现血清 GDF-15 水平升高与发病 24 h 内心脏猝死风险增加有关。李平珍等<sup>[35]</sup>研究发现老年不稳定性心绞痛患者血清 GDF-15 水平升高是不良心血管事件的危险因素。在稳定性心绞痛中, GDF-15 同样是冠心病病死率的独立预测标志物<sup>[36]</sup>。Wollert 的研究<sup>[23]</sup>表明, 在缺血/再灌注后, 心肌细胞释放 GDF-15 入血。血清 GDF-15 水平是预测 NSTEMI 患者 1 年病死率的指标, 高浓度的 GDF-15 水平预示着死亡和复发性心肌梗死风险更高。与 Wollert 研究结果相类似, Eggers 等<sup>[30]</sup>发现在 NSTEMI-ACS 患者病情达到临床稳定后 6 个月, 血清 GDF-15 水平与致死率以及复合原因导致的死亡、复发心肌梗死等都明显相关。

与此同时, 血清 GDF-15 水平增高与舒张末内径的增加和左室射血分数的减少明显相关<sup>[37]</sup>, 并且与心力衰竭患者年龄、NYHA 心功能分级、肾功能损害程度、尿酸水平(可识别心衰患者的代谢异常)<sup>[38-39]</sup>呈现很好的独立相关性。Raoul 等<sup>[40]</sup>研究发现, 血清 GDF-15 水平与显示收缩功能的多个超声心动图标志有关并且与 6 min 行走试验

以及 SF-36 物理评分独立相关。对于左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常心力衰竭患者的诊断, GDF-15 优于 NT-proBNP<sup>[40]</sup>; 对于病态肥胖的个体, 与 NT-proBNP 相比, GDF-15 与舒张功能不全有更好的相关性<sup>[41]</sup>。Kempf 等<sup>[24]</sup>的研究显示, 血清 GDF-15 水平在心力衰竭患者中显著升高, 并与全因病死率呈一定的等级关系; 多重 COX 回归分析显示 GDF-15 和 LVEF 是预测慢性心力衰竭患者死亡的最强因素。与前面的结果相似, Khan 等<sup>[42]</sup>研究了 1 142 例急性心肌梗死后的患者, 平均随访时间为 505 d, 结果表明 GDF-15 增高与 Killip 分级和血清氨基末端钠尿肽前体(NT-proBNP)的增高明显相关, 证实了 GDF-15 是急性心肌梗死后发生死亡和心衰的预后标志物。心力衰竭的诊断主要依据病史、临床表现、超声心动图、胸片等各项检测的综合评价结果, 而 GDF-15 水平提供的预后信息结合临床判断和其他参数, 可以进一步提升对 ACS 患者发生心力衰竭的判断能力。

**推荐意见 1:** 对于胸痛患者, 建议早期检测并动态观察 GDF-15 水平, 以便早期发现 ACS 患者, 评估疾病严重程度及预后, 辅助指导临床治疗, 降低不良心血管事件的发生率。(推荐强度: 强推荐 97.9%)

## 6 在 ACS 诊治过程中, GDF-15 是否可以替代传统心血管标志物(如 BNP/NT-proBNP、CK-MB、cTnT/cTnI、D-二聚体等)?

在心血管疾病中, 从应激性心肌病、急性冠状动脉综合征到心衰, 循环中 GDF-15 的水平增高被认为是心血管事件发生的高风险因素, 大量实验证实 GDF-15 是 ACS 的新型标志物。多种生物标志物联合检测能够从多方位、多角度评估疾病进展。GDF-15 与传统生物标志物(如 BNP/NT-proBNP、CK-MB、cTnT/cTnI、D-二聚体等)相结合, 对于 ACS 的诊治具有较好的临床参考价值。

国内相关研究<sup>[28, 43]</sup>通过进行 ROC 曲线分析, 评价 cTnT、BNP 和 GDF-15 单独或者联合对 ACS 相关性胸痛的诊断价值(表 2)。结果表明与单独检测传统的诊断标志物的方式相比较, GDF-15 联合 cTnT 或 BNP 具有更好的诊断价值。Davis 等<sup>[44]</sup>研究发现血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合诊断能显著提高急性心肌梗死患者预后评估的灵敏度。与前面的结果相类似, 莫秋萍等<sup>[45]</sup>探讨了血清 Gal-3、GDF-15、CK-MB 水平联合检测在急性心肌梗死并发恶性室性心律失常(malignant ventricular arrhythmia, MVA)诊断和预后评估中的应用, 结果表明 GDF-15+Gal-3+CK-MB 联合检测可显著提高 AMI 并发 MVA 的诊断和预后评估效果。由此可见, 在 ACS 诊治过程中, GDF-15 联合传统心血管标志物, 有助于指导 ACS 的预后评估。

表 2 cTnT、BNP 和 GDF-15 单独或者联合对 ACS 相关性胸痛的诊断价值

生物标志物	cTnT	BNP	GDF-15	cTnT+GDF-15	BNP+GDF-15
AUC 值	0.739	0.652	0.709	0.863	0.762

**推荐意见 2:** GDF-15 不能替代传统心血管生物标志物, 建议将 GDF-15 与传统标志物联合检测, 以助临床医生提高 ACS 快速诊断的灵敏度, 指导预后评估。(推荐强度: 强推荐 97.9%)

### 7 GDF-15 推荐界值 / 界值范围是什么?

目前, 已经公认在 ACS 发展的进程中 GDF-15 浓度升高。随着 GDF-15 浓度的增加, 不良事件风险也增加, 病死率升高<sup>[46]</sup>, 但目前仍缺乏用于常规临床应用的参考值范围。

影响正常人血清 GDF-15 水平的非心源性因素包括年龄、代谢和肾功能<sup>[34, 39, 47-51]</sup>。除此之外, GDF-15 在神经元损伤、慢性肾病、糖尿病、非酒精性脂肪肝等应激及病理改变中可迅速升高, 在各种肿瘤中表达并不一致<sup>[47, 52-59]</sup>。这些影响因素在 GDF-15 用于 ACS 的临床诊断、预后判断以及指导治疗时必须加以考虑。

目前较为公认的 GDF-15 水平标准<sup>[60]</sup>: < 1 200 ng/L 为正常范围, 1 200 ng/L~1 800 ng/L 为轻度升高, > 1 800 ng/L 为明显升高。其中, 国外文献所使用的 GDF-15 的正常浓度范围为 < 1 200 ng/L (90% 百分位数界点), 该结论来自于 Kempf 等<sup>[24]</sup> 报道 429 名平均年龄为 65 岁的健康个体血清 GDF-15 水平。研究测得的 1 200 ng/L 为老年人的正常上限参考值。之后 Wollert 等<sup>[23]</sup> 的研究证实了此观点, 他在 2 081 名非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者中发现, 约 2/3 的患者血清 GDF-15 水平高于正常上限 1 200 ng/L (健康老年人的正常上限<sup>[24]</sup>), 约 1/3 的患者 GDF-15 水平 > 1 800 ng/L。考虑不同种族、不同年龄患者血清 GDF-15 水平可能有所差异, 国内也进行了相应研究。顾宇英等<sup>[61]</sup> 测定上海地区 205 例汉族健康体检者的血清 GDF-15 水平, 结果显示男女间 GDF-15 水平差异无统计学意义, 随着年龄增长, 血清 GDF-15 呈上升趋势。以 90% 为正常值参考上限, 青年组 (20~39 岁) GDF-15 水平为 598.23 ng/L、中年组 (40~59 岁) GDF-15 水平为 817.75 ng/L、老年组 (≥ 60 岁) GDF-15 水平为 1 208.23 ng/L, 与国外研究接近。第二十一次全国心血管年会提出, 在正常生理条件下, 健康人群 GDF-15 水平为 200~1 200 ng/L, 这为 GDF-15 的推荐界值提供了参考依据。

**推荐意见 3:** 随着 GDF-15 浓度增加, ACS 发生、病死率也随之升高。建议 GDF-15 的推荐界值 / 界值参考范围为: < 1 200 ng/L 为正常范围, 1 200 ng/L~1 800 ng/L 为轻度升高, > 1 800 ng/L 为明显升高。(推荐强度: 强推荐 93.8%)

### 8 GDF-15 的检测时效性是什么?

GDF-15 与其他心肌坏死生物标志物水平变化特点不同 (表 3), 其性质相对稳定, 反映了机体处于慢性疾病的应激状态<sup>[36]</sup>。研究表明, 患者发生心肌梗死后, GDF-15 的浓度迅速升高, 在 90 min 达到峰值, 其高浓度持续长达 52h<sup>[25]</sup>。动态观察可疑心肌梗死患者 GDF-15 增高或降低的变化有助于提高诊断准确率。但由于 GDF-15 的血清水平存在个体差异性, 并且不同疾病进展的不同时期 GDF-15 水平不同, 因此对 GDF-15 血清水平进行动态监测的时间点不好掌握。

表 3 GDF-15 与传统心肌损伤生物标志物动力学变化比较<sup>[25, 62-66]</sup>

标志物	升高时间	达峰时间	恢复正常时间
GDF-15	迅速升高 (10 min 内)	90 min 内	52 h 后
cTnT	3~4 h	12~16 h	5~10 d
CK-MB	3~8 h	8~24 h	48~72 h
Myo	1~3 h	4~8 h	20~36 h

在所有急诊接诊的患者中, 如果存在急性胸痛的危险因素及发病特征, 需迅速进行 GDF-15 及传统心血管生物标志物的联合检测, 并根据不同检测结果, 进入相应诊断路径 (图 1)。

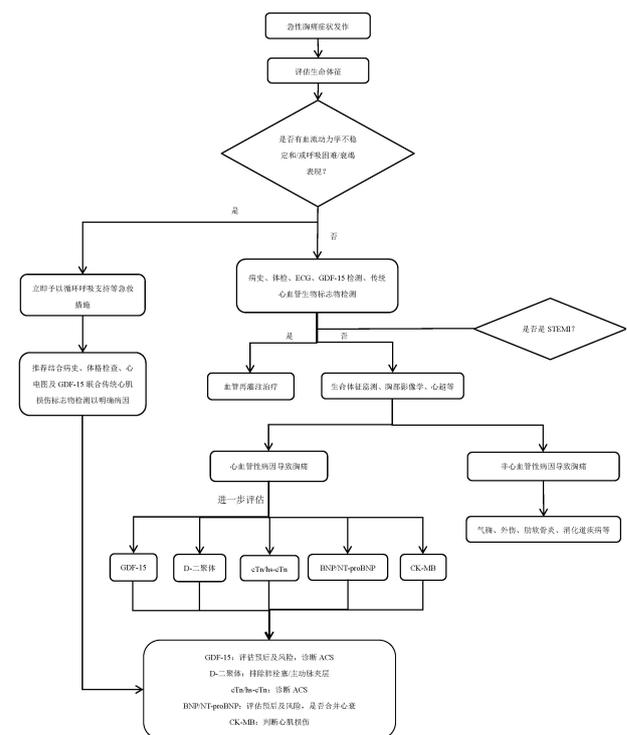


图 1 急性胸痛患者 GDF-15 联合传统心肌损伤标志物应用流程图<sup>[65-66]</sup>

GDF-15 对诊断急性心肌梗死格外重要, 其检测时间必须满足临床实际需求。因此, 本共识建议 GDF-15 从标本采集、检测到报告临床医生的急诊检验结果回报时间 (TAT)

应控制在 20 min 之内。采用即时检验 (point-of-care testing, POCT) 方式检测 GDF-15 有助于临床医生早期诊治急性心肌梗死患者。需要注意的是, 部分 POCT 检测 GDF-15 的结果为“阴性”时, 存在假阴性的可能, 应尽可能选择分析敏感性高的仪器进行检测。

**推荐意见 4:** 患者发生心肌梗死后, GDF-15 的浓度迅速升高, 在 90 min 达到峰值, 其高浓度持续长达 52 h。GDF-15 早期升高及短时间内达峰的特点使其可以作为其他心肌梗死标志物的补充, 有助于临床早期诊断急性心肌梗死。(推荐强度: 强推荐 95.9%)

**推荐意见 5:** 建议 GDF-15 从标本采集、检测到报告临床医生的急诊检验结果回报时间 (TAT) 应控制在 20 min 之内。(推荐强度: 强推荐 96.9%)

总之, GDF-15 具有高敏感性。在心肌梗死的早期即可在外周血中检测到 GDF-15 的升高, 其与传统心肌梗死标志物联合检测可提高对 ACS 的诊断能力。不仅如此, 动态观察 GDF-15 水平更有利于对 ACS 患者进行快速风险分层, 并为治疗决策提供信息, 降低不良心血管事件的发生率及复发风险。创中国规范, 举“防、治”并进, 促进医疗模式由单纯治疗向预防保健、治疗和康复转变。

心肌梗死标志物的研究已走过六十余年, 探索新型生物标志物是一种必然趋势。GDF-15 凭其高敏感性和高特异性, 成为当下的研究热点。本共识结合最新的研究进展及临床调研, 系统性地总结了 GDF-15 在急性冠状动脉综合征中急诊临床应用的相关内容。针对中国人的临床研究正在进行中, 其研究结果将对后续的相关指南提供指导作用。

**执笔者:** 黄晶晶、马唯一

**专家组成员 (按姓名拼音顺序, 排名不分先后):** 宾建平 蔡笑 曹戊 曹钰 柴艳芬 陈锋 陈凤 陈凤英 陈泥 陈新 陈旭峰 陈旭岩 陈玉国 邓颖 丁邦哈 董新玲 封启明 傅爱红 关键 郭军 郭杨 何春来 何小军 贺明轶 蒋龙元 金桂云 金红旭 李晨 李湘民 李晓晶 李亚娜 林志鸿 刘丹平 刘峰 刘红升 刘莉 刘明华 刘世明 刘笑然 刘严 吕菁君 卢中秋 陆一鸣 吕传柱 马剌芳 马岳峰 聂时南 彭娜 彭鹏 戚振云 钱孝贤 秦历杰 区文超 单鸿伟 沈洪 沈密 寿松涛 宋海晶 苏晞 田英平 汪茜 王海涛 王晶 王涛 王宇新 王玉红 魏捷 伍贵富 向定成 邢吉红 邢绣荣 熊艳 徐玢 徐嘉 徐军 许硕贵 杨建中 殷文鹏 孙璇 尹文 于学忠 曾红 翟文慧 詹红 张国强 张红 张剑锋 张娟 张玮 张新超 张蕴 赵丽 赵晓东 钟森 周人杰 朱海燕 朱华栋 朱立群 朱长举

**利益冲突** 所有作者均声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.04.001.
- [2] Rebalka IA, Hawke TJ. Potential biomarkers of skeletal muscle damage[J]. Biomark Med, 2014, 8(3): 375-378. DOI:10.2217/bmm.13.163.
- [3] Zager RA. Marked protection against acute renal and hepatic injury after nitrated myoglobin+ tin protoporphyrin administration[J]. Transl Res, 2015, 166(5): 485-501. DOI:10.1016/j.trsl.2015.06.004.
- [4] Ross R. Cell biology of atherosclerosis[J]. Annu Rev Physiol, 1995, 57: 791-804. DOI:10.1146/annurev.ph.57.030195.004043.
- [5] Krintus M, Kozinski M, Kubica J, et al. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(5): 263-279. DOI:10.3109/10408363.2014.913549.
- [6] 杨胜利, 刘惠亮, 何作云. 炎症和急性冠状动脉综合征 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(9): 570-573. DOI:10.3760/j.issn.1003-0603.2004.09.031.
- [7] 陈纪林. 防治动脉粥样硬化的新动向 [J]. 中国循环杂志, 2001, 16(3): 163.
- [8] Böttner M, Suter-Crazzolaro C, Schober A, et al. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues[J]. Cell Tissue Res, 1999, 297(1): 103-110. DOI:10.1007/s004410051337.
- [9] Kim JB, Kobayashi Y, Moneghetti KJ, et al. GDF-15 (growth differentiation factor 15) is associated with lack of ventricular recovery and mortality after transcatheter aortic valve replacement[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10(12): e005594. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005594.
- [10] Lindholm D, Hagström E, James SK, et al. Growth differentiation factor 15 at 1 month after an acute coronary syndrome is associated with increased risk of major bleeding[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): e005580. DOI:10.1161/JAHA.117.005580.
- [11] Walter J, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Growth differentiation factor-15 and all-cause mortality in patients with suspected myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2019, 292: 241-245. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.04.088.
- [12] Hromas R, Hufford M, Sutton J, et al. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1354(1): 40-44. DOI:10.1016/s0167-4781(97)00122-x.
- [13] 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. DOI:10.1016/s0378-1119(97)00485-x.
- [14] Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth

- factor-beta/bone morphogenetic protein family[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 13760-13767. DOI:10.1074/jbc.273.22.13760.
- [15] Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(3): 626-635. DOI:10.1002/jcp.22196.
- [16] 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 USA*, 1997, 94(21): 11514-11519. DOI:10.1073/pnas.94.21.11514.
- [17] Breit SN, Johnen H, Cook AD, et al. The TGF- $\beta$  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.
- [18] Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(12): 4781-4788. DOI:10.1210/jcem.85.12.7007.
- [19] Barma M, Khan F, Price RJG, et al. Association between GDF-15 levels and changes in vascular and physical function in older patients with hypertension[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(5): 1055-1059. DOI:10.1007/s40520-016-0636-0.
- [20] 朱园园. 冠心病患者血浆 GDF-15 水平与三年预后的关系研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2010.
- [21] 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. DOI:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
- [22] 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. DOI:10.1038/nm.2354.
- [23] 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846.
- [24] Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(2): 284-291. DOI:10.1373/clinchem.2006.076828.
- [25] Stiermaier T, Adams V, Just M, et al. Growth differentiation factor-15 in Takotsubo cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3): 424-429. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.03.014.
- [26] 幸红军, 朱明路. 血清 RBP4、GDF-15、LTB4 在急性心肌梗死患者中的表达及意义 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(7): 991-993. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.038.
- [27] Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain[J]. *Clin Chem*, 2012, 58 (2): 441-449. DOI:10.1373/clinchem.2011.173310.
- [28] 昌上清, 盛云婧, 邢沁蕊, 等. 生长分化因子 15 对急性胸痛早期诊断价值分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(6): 694-698. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.010.
- [29] Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 203-210. DOI:10.1161/ATVBAHA.110.213512.
- [30] 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. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.877456.
- [31] Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators[J]. *Lancet*, 1999, 354(9180): 708-715.
- [32] Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(16): 1325-1333. DOI:10.1093/eurheartj/ehv491.
- [33] Zhang SS, Dai DJ, Wang X, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 82. DOI:10.1186/s12872-016-0250-2.
- [34] Kim JS, Kim S, Won CW, et al. Association between plasma levels of growth differentiation factor-15 and renal function in the elderly: Korean frailty and aging cohort study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(3): 405-414. DOI:10.1159/000498959.
- [35] 李平珍, 张永, 谭锋. 生长分化因子 15 在老年不稳定性心绞痛患者中的表达和预测作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(7): 718-721. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2020.07.012.
- [36] 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. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.108.824870.
- [37] 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehp261.
- [38] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging[J]. *Circulation*, 2003, 107(15): 1991-1997. DOI:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
- [39] Bao X, Borné Y, Muhammad IF, et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the

- Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 78-86. DOI:10.1007/s00125-018-4751-7.
- [40] Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(12): 1309-1316. DOI:10.1093/eurjhf/hfq151.
- [41] Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(11): 1240-1248. DOI:10.1093/eurjhf/hfs116.
- [42] Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1057-1065. DOI:10.1093/eurheartj/ehn600.
- [43] 潘广杰. 联合检测血清 Myo、cTnI、GDF-15 及 miRNA-499 对 AMI 的诊断价值 [J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(4): 728-730, 739. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2019.04.055.
- [44] Davis RL, Liang C, Sue CM. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases[J]. *Neurology*, 2016, 86(21): 2010-2015. DOI:10.1212/WNL.0000000000002705.
- [45] 莫秋萍, 卓柳安, 廖致红, 等. 血清 Gal-3、GDF-15、CK-MB 水平联合检测在急性心肌梗死并发恶性室性心律失常诊断和预后评估中的应用 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(6): 1128-1132. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.06.003.
- [46] Xie SH, Lu LP, Liu LW. 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. DOI:10.1002/clc.23159.
- [47] Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2233-2240. DOI:10.1681/ASN.2016080919.
- [48] Scherthner-Reiter MH, Itariu BK, Krebs M, et al. GDF15 reflects beta cell function in obese patients independently of the grade of impairment of glucose metabolism[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(4): 334-342. DOI:10.1016/j.numecd.2018.12.008.
- [49] Scherthner-Reiter MH, Kasses D, Tugendsam C, et al. Growth differentiation factor 15 increases following oral glucose ingestion: effect of meal composition and obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(6): 623-631. DOI:10.1530/EJE-16-0550.
- [50] 胡斌, 郭展宏, 郭青玉, 等. 2 型糖尿病患者生长分化因子 15 水平与内脏脂肪面积的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(8): 587-591. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2019.08.006.
- [51] 麦云妮, 李骄阳, 张卓, 等. 代谢综合征患者血清生长分化因子 15 与炎症、血脂谱的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 400-404. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2021.05.007.
- [52] Budi EH, Duan DN, Derynck R. Transforming growth factor- $\beta$  receptors and smads: regulatory complexity and functional versatility[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 658-672. DOI:10.1016/j.tcb.2017.04.005.
- [53] de Haan JJ, Haitjema S, den Ruijter HM, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with major amputation and mortality in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006225. DOI:10.1161/JAHA.117.006225.
- [54] Duan L, Pang HL, Chen WJ, et al. The role of GDF15 in bone metastasis of lung adenocarcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2379-2388. DOI:10.3892/or.2019.7024.
- [55] Poulsen NS, Madsen KL, Hornslyd TM, et al. Growth and differentiation factor 15 as a biomarker for mitochondrial myopathy[J]. *Mitochondrion*, 2020, 50: 35-41. DOI:10.1016/j.mito.2019.10.005.
- [56] Selander KS, Brown DA, Sequeiros GB, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentrations correlate with the presence of prostate cancer bone metastases[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(3): 532-537. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0841.
- [57] Thomas R, True LD, Lange PH, et al. Placental bone morphogenetic protein (PLAB) gene expression in normal, pre-malignant and malignant human prostate: relation to tumor development and progression[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(1): 47-52. DOI:10.1002/ijc.1291.
- [58] Wang K, Zelnick LR, Anderson A, et al. Cardiac biomarkers and risk of mortality in CKD (the CRIC study)[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(11): 2002-2012. DOI:10.1016/j.ekir.2020.08.028.
- [59] Welsh JB, Sapinoso LM, Su AI, et al. Analysis of gene expression identifies candidate markers and pharmacological targets in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 5974-5978.
- [60] Tong S, Marjono B, Brown DA, et al. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403): 129-130. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15265-8.
- [61] 顾宇英, 赵荫涛, 宗明, 等. 上海地区汉族健康人群血清 GDF-15 水平分析 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2010, 31(3): 96-99, 106. DOI:10.3969/j.issn.1008-0392.2010.03.024.
- [62] Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67(16): 1360-1367. DOI:10.1016/0002-9149(91)90466-x.
- [63] Kemp M, Donovan J, Higham H, et al. Biochemical markers of myocardial injury[J]. *Br J Anaesth*, 2004, 93(1): 63-73. DOI:10.1093/bja/ae148.
- [64] 曹永彤. 医学检验大百科 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [65] 急诊胸痛心血管标志物联合检测共识专家组, 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会. 急诊胸痛心血管标志物检测专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(04): 448-458. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.04.005.
- [66] 杨振华, 潘柏申, 许俊堂. 中华医学会检验学会文件心肌损伤标志物的应用准则 [J]. *中华检验医学杂志*, 2002(3): 56-60. DOI:10.3760/j.issn.1009-9158.2002.03.022.

(收稿日期: 2022-08-28)

(本文编辑: 何小军)