

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.034>

生长分化因子-15的研究进展

寇静恬 综述 郝丽荣 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的一员,是一种应激反应蛋白。GDF-15可由巨噬细胞、心肌细胞、脂肪细胞及内皮细胞等释放,在心血管疾病、肿瘤、肥胖、肾脏疾病及炎症反应等组织病理性损伤状态下发挥多种作用。血清GDF-15水平与病情严重程度相关,并且GDF-15是疾病进展的一个高度可靠的预测指标,在多种疾病中具有作为疾病生物标志物的潜在价值。

[关键词] 生长分化因子-15; 心血管疾病; 肿瘤; 肾脏疾病

Research progress in growth differentiation factor-15

KOU Jingtian, HAO Lirong

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Growth differentiation factor-15 (GDF-15), a member of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily, is a stress response protein. GDF-15 can be released by macrophages, cardiomyocytes, adipocytes and endothelial cells, it has been shown to play multiple roles in various histopathological damages, including cardiovascular diseases, tumor, obesity, kidney diseases and inflammation. Circulating level of GDF-15 is correlated with severity of disease. In addition, GDF-15 is a highly reliable predictor of disease progression, and it possesses potential value as a disease biomarker in various diseases.

Keywords growth differentiation factor-15; cardiovascular disease; tumor; kidney disease

生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种应激反应蛋白,在机体中发挥抗细胞凋亡、抗炎及保护血管内皮等作用,主要参与组织修复和调节器官生长、分化等各种生物学进程,并参与多种疾病的进展。研究^[1]表明GDF-15作为重要的心血管保护因子,与多种心血管疾病的诊断及预后判断有密切关系;

在肿瘤的发生发展中,GDF-15既可促进肿瘤细胞凋亡,也有促进肿瘤转移的潜能,这种相互矛盾的复杂作用及其具体机制尚未完全阐明;在肾病中,GDF-15与蛋白尿、肾小球硬化及肾功能受损密切相关;GDF-15与肥胖及新陈代谢也有明显的相关性,可作为预防及治疗肥胖的潜在靶点。

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-04

通信作者 (Corresponding author): 郝丽荣, Email: hao_lirong@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570638)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81570638).

1 GDF-15的一般特点

GDF-15, 也称巨噬细胞抑制因子-1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1), 是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员的一个远支, 由Bootcov等^[2]首次于1997年从激活的巨噬细胞中发现。GDF-15基因定位于19p12.1~13.1, 由2个外显子和1个内含子构成, 它的开放读码框长度为927 bp。细胞内刚翻译成的GDF-15是一个无活性的含308个氨基酸的前体蛋白, N端为包含12个氨基酸的疏水性信号肽, 中间(193~196位氨基酸, PXXR)是保守的蛋白酶水解位点, C端含有保守的胱氨酸结构域。GDF-15前体蛋白经过酶切后, 成为含有112个氨基酸的成熟蛋白, 并以同源二聚体的活性形式分泌到细胞外, 通过自分泌或旁分泌途径作用于自身或周围细胞, 执行复杂的生物学功能^[3]。

生理情况下, GDF-15仅在胎盘组织中高表

达, 在胰腺、肝、肾等组织器官中微量表达; 病理情况下, 如炎症、缺血缺氧、器官损害时, GDF-15表达水平升高, 可由巨噬细胞、心肌细胞、脂肪细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞等释放, 在血液循环中作为内分泌因子发挥作用。此外还发现前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌患者循环血中GDF-15水平升高^[4], 提示这些不同部位的癌组织均大量合成GDF15并释放入血。研究^[5]表明: 作为TGF- β 超家族的一员, GDF-15受体可使Smad蛋白磷酸化, 介导胞内信号通路; 同时, GDF-15也可激活胞内其他非Smad依赖的信号通路, 如Ras-ERK, p38, c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinaseB, PKB, Akt)等(图1)。因此, GDF-15的作用机制涉及了多种信号通路, 它作为一种应激反应蛋白, 广泛参与到各种疾病进程中。

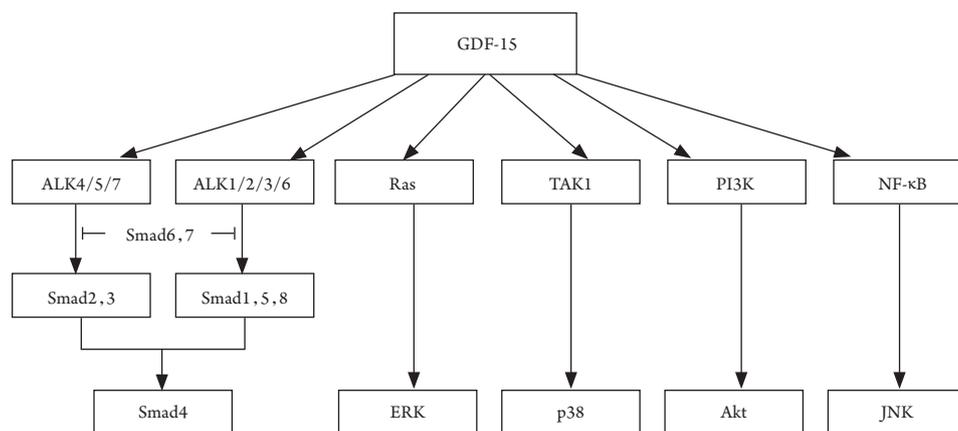


图1 GDF-15介导的Smad信号通路和非Smad信号通路

Figure 1 GDF-15 mediated Smad and non-Smad signal pathways

2 GDF-15与多种疾病的关系

2.1 GDF-15与心血管疾病

GDF-15在心血管疾病的发生发展中具有一定的生理作用和临床意义。在动脉粥样硬化患者中GDF-15水平升高, 并通过抑制TGF- β 信号转导和增强化学趋化因子受体(chemokine receptor 2, CCR-2)依赖的巨噬细胞迁移和聚集两种途径发挥心脏保护作用, 延缓动脉粥样硬化的进展^[6]。在可疑心肌梗死的患者中, GDF-15是心血管事件的独立预测因子, 并与冠心病的严重程度相关, 可帮助识别需要冠状动脉血运重建术的患者, 并进行

风险分层^[1]。心肌梗死后的炎症细胞募集增多会阻止梗死愈合, 进而发生致命的并发症, 如心脏破裂。研究^[7]表明: 在冠状动脉结扎后, GDF-15缺陷的小鼠梗死心肌中白细胞增加, 心脏破裂发生率增加。相反, 注入重组GDF-15后, 心肌梗死后的白细胞招募被抑制。因此, GDF-15作为一种抗炎细胞因子在心肌梗死局部被诱导, 通过直接干扰白细胞整合素的激活, 抑制白细胞黏附、渗出及跨内皮迁移, 从而控制炎症细胞募集, 降低致命并发症心脏破裂的风险。

在心肌肥厚和缺血再灌注等病理条件下, GDF-15也起保护受损心肌的作用。研究^[8]表明:

GDF-15过表达的小鼠可以拮抗压力超负荷诱导的心肌肥大, 这是通过GDF-15激活Smad2/3和激酶(PI3K和ERK)信号通路实现的。因此, GDF-15是一种抗心肌肥厚的保护调节因子。而在心肌细胞受缺血再灌注刺激时, 一氧化氮合酶2-NO-过氧亚硝酸盐依赖的信号途径被激活, 进而GDF-15表达上调, 并通过PI3K-PKB信号途径实现抗心肌细胞凋亡作用, 以减轻缺血再灌注对心肌造成的损伤^[9]。也有研究^[10]发现GDF-15通过抑制中性粒细胞浸润和跨内皮迁移以抑制炎症反应, 从而保护缺血-再灌注损伤的心肌。

以上的研究说明: 虽然GDF-15在正常生理条件下在心脏中不表达, 但在心血管损伤如冠状动脉疾病、压力过载和缺血再灌注等病理状态下迅速增加。因此, GDF-15是一个在心血管系统疾病中非常有前景的生物诊断分子, 并且有可能作为一个预后生物标志物指导不同心血管疾病的治疗。

2.2 GDF-15 与肿瘤

对GDF-15的早期研究^[3]已发现: GDF-15是编码高水平肿瘤相关蛋白的基因之一, GDF-15浓度在多种癌症患者的血清中显著升高。GDF-15在结直肠癌患者血清及肿瘤组织中明显升高, 它通过与TGF- β 受体结合, 激活Smad2和Smad3通路, 增强上皮-间质转化, 从而促进结直肠癌细胞的转移^[11]。同时, 血清GDF-15对结直肠癌的早期诊断有相对较高的敏感性和特异性, 并认为GDF-15可以联合CEA作为筛选早期结直肠癌的补充生物标志物^[12]; 在乳腺癌患者中, GDF-15与肿瘤高分级, 阴性雌激素受体及HER2过表达相关。GDF-15通过胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)信号通路及上调转录因子FoxM1促进乳腺癌上皮间质转化及肿瘤侵袭^[13]。在多发骨髓瘤患者中, GDF-15以AKT和SOX2依赖的方式增强了肿瘤细胞的自我更新与克隆^[14]。临床资料^[15]显示GDF-15在肝癌组织中过表达, 并且与肝癌的病理分级呈正相关, GDF-15通过激活AKT/GSK-3 β / β 连环素信号通路促进肝癌细胞的生长与转移。在子宫颈癌患者中, GDF-15与ErbB2形成蛋白复合物, 激活PI3K/Akt及MAPK/ERK信号通路以上调CyclinD1, CyclinE1及下调p21的表达, 从而促进子宫颈癌细胞的增殖^[16]。在胃癌组织中, GDF-15mRNA水平与对照组相比明显升高, 而且GDF-15水平与胃癌患者化疗后的恢复程

度密切相关, 化疗后恢复程度好的患者GDF-15水平明显下降^[17]。口腔鳞状细胞癌患者血清GDF-15水平显著升高, 并与患者预后密切相关。同时, 体外实验^[18]显示了GDF-15在口腔鳞状细胞癌细胞系中的抗凋亡作用。也有研究^[19]表明GDF-15对于肿瘤细胞在肿瘤发生早期逃避巨噬细胞免疫监测具有重要意义, GDF-15通过抑制TAK1活化以抑制NF- κ B信号通路, 从而抑制巨噬细胞激活, 促进肿瘤免疫逃逸。

然而, 也有研究^[20-23]报道 GDF-15有抗肿瘤及促凋亡的活性。研究^[20]表明: 抑癌基因p53基因可激活GDF-15启动子, 而GDF-15过表达可诱导乳腺癌细胞G1细胞周期停滞和凋亡。也有研究^[21]认为GDF-15的抗肿瘤特性部分归因于其由抑癌基因EGR-1调控。过表达GDF-15的转基因小鼠直接证明了GDF-15的抑癌作用。无论与自发肠腺瘤Apcmin小鼠杂交遗传或是肠内致癌物AOM诱导, GDF-15过表达小鼠肠内病灶数或息肉数都低于野生型小鼠, 发生肠道肿瘤的风险更低^[22]。其他研究^[23]发现: Apcmin小鼠只有在接受COX抑制剂治疗引起GDF-15表达后, 肠息肉的生成才能被抑制。

以上研究表明: GDF-15在癌症的发生发展中扮演着复杂的角色, GDF-15在癌变的早期和晚期可能具有多效性的功能。在癌症早期, GDF-15通过促进肿瘤细胞凋亡以抑制癌症发展, 而在癌症晚期, GDF-15则会通过促进肿瘤细胞增殖及转移以推动癌症发展。因此, GDF-15可能成为癌症诊断和预后的潜在生物标志物以及抑制癌症进展的潜在治疗靶点。

2.3 GDF-15 与肥胖

在现代社会, 肥胖已经成为影响健康的一个主要慢性负担。体重与食物摄入是由多因素控制的, 具体机制尚未完全阐明。研究^[24]表明GDF-15mRNA在脂肪组织中表达, GDF-15可从脂肪细胞分泌, 与脂联素和瘦素一样发挥脂肪因子的作用, 是一种新的脂肪因子和能量稳态调节因子。肥胖者血清GDF-15水平升高, 并与BMI、体脂量、血糖和C反应蛋白相关^[24]。在长期高脂饮食的条件下, 与野生型小鼠相比, GDF-15基因敲除的小鼠更易发生肥胖, 运动能力减低, 新陈代谢率减低, 并且葡萄糖耐受能力更差^[25]。重组GDF-15治疗减少了肥胖小鼠的食物摄入量及体重^[26]。

Mullican等^[27]探讨了GDF-15减轻体重的机

制: GDF-15与GDNF家族受体 α 样蛋白(GDNF family receptor α -like protein, GFRAL)有高亲和力, GFRAL是TGF- β 超家族不同类型配体的受体的远亲, 表达于小鼠和人的末梢神经元与孤束核, GFRAL基因的敲除使GDF-15丧失了减少肥胖小鼠食物摄入和减轻体重的能力, 同时加重了胰岛素抵抗。因此GDF-15减轻体重的能力是由于GDF-15与GFRAL高度结合, 且此信号通路需要GFRAL-RET共受体的参与。同时, GDF-15通过增加棕色脂肪组织和白色脂肪组织中关键的产热基因和脂解基因的表达, 通过增加产热, 促进脂肪分解及调节代谢活动以预防和治疗肥胖^[28]。另有研究^[29]表明: 晚期癌症患者体内GDF-15水平升高与癌症相关的厌食症和体重减轻有直接关系, 并阐述了GDF-15通过下丘脑转化生长因子- β 受体II、细胞外信号调节激酶1和2、信号转导和转录激活因子-3、神经肽Y和前阿片皮质素等中枢机制介导其作用。

以上研究结果指出GDF-15与肥胖及新陈代谢之间存在明显的相关性。GDF-15可通过延迟胃排空, 激活末梢区神经元及促进脂肪分解的方式预防及治疗肥胖。同时, 作为一种中枢食欲调节因子, GDF-15也是治疗癌症厌食及体重减轻的潜在靶点。厌食症及体重减轻为晚期癌症的常见并发症, 过表达GDF-15的癌症小鼠表现为食物摄入量减少及体重减轻, 使用特异性GDF-15单克隆抗体成功逆转了实验小鼠的体重减轻^[30], 将来可应用此法实现对癌症相关厌食症患者的有效治疗。

2.4 GDF-15与肾病

GDF-15与肾病也有联系。血液中高水平的GDF-15与慢性肾病(chronic kidney diseases, CKD)相关, 并提示肾功能的迅速下降^[31]。在CKD患者中, 循环GDF-15水平与肾脏组织中GDF-15mRNA的表达密切相关, 并与CKD进展风险的增加显著相关。因此, 循环中GDF-15水平可能是与CKD进展相关的肾内GDF-15相关信号通路的标志物^[32]。针对肾损伤动物模型的研究^[33-34]表明: 肾病中GDF-15水平升高的原因可能是肾对GDF-15的清除减少或肾病中GDF-15的合成增加, 或两者皆有。在糖尿病肾病动物模型中, 升高的尿GDF-15水平与近端小管损伤相关^[35]。因此, 肾对GDF-15的清除减少的假设不成

立。在代谢性酸中毒或肾损伤时, 肾GDF-15的表达也出现上调^[34]。

GDF-15对肾病预后的评估也有一定价值。2型糖尿病肾病患者血浆GDF-15水平随mogensen分期升高, 并与肾小球滤过率显著相关, 这证明了GDF-15是微量白蛋白尿(mALB)增加的独立危险因素, 因此GDF-15可用于2型糖尿病肾病的早期诊断及预后评估^[36]。研究^[34]发现: 除NT-proBNP和肾小球滤过率等众所周知的心血管危险因素外, 高水平GDF-15是糖尿病肾病患者心血管病死率的预测指标。GDF-15水平升高也与原发性膜性肾病的不良预后相关^[37]。

与正常人群相反, 在CKD患者中体重指数降低及蛋白质能量消耗与患者病死率相关。GDF-15可能介导CKD患者的蛋白质能量消耗。血清高GDF-15水平可识别出在透析前3年死亡的有蛋白质能量消耗的患者, 故GDF-15水平的测定可以提高CKD患者透析前3年病死率的预测^[38]。

因此, GDF-15不仅参与肾功能的进展, 也可用于肾病的预后评估。同时, 慢性肾病的发病率逐年上升, 对肾移植的需求持续超出器官可用性, 导致等待肾移植的透析患者病死率升高。GDF-15可识别出不能耐受长期血液透析的患者, 并提供了一种合理分配器官的方法。如果与长期透析相关的风险能够降低, 那么对通过肾移植来降低终末期肾病病死率的依赖也可能减少。

3 结语

GDF-15在心血管疾病、肿瘤、肥胖及肾病中其具有生物多效性。值得注意的是, 年龄、人种、吸烟史及环境因素是可能导致GDF-15水平增加的其他危险因素。因此, 利用GDF-15水平进行疾病的临床诊断及预测时, 需要结合其他生物标志物的检测。GDF-15可为心血管疾病的危险分级提供依据, 但仍需要做大量临床试验来验证其可靠性及稳定性; GDF-15可促进肿瘤细胞凋亡, 可能成为抑制癌症的药物, 但其在抑癌及促癌的交叉路口中的作用机制尚未完全阐明; 重组GDF-15治疗在动物模型中可减轻体重, 改善胰岛素抵抗, 但尚未有临床研究确定其在人类代谢性疾病中的安全性及治疗价值。GDF-15在病理进程中的功能及潜在分子机制仍需进一步明确, 尤其是其受体及下游信号通路需进一步研究。

参考文献

1. Tzikas S, Palapies L, Bakogiannis C, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182314.
2. 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.
3. Böttner M, Laaff M, Schechinger B, et al. Characterization of the rat, mouse, and human genes of growth/differentiation factor-15/macrophage inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1)[J]. *Gene*, 1999, 237(1): 105-111.
4. Welsh JB, Sapinoso LM, Kern SG, et al. Large-scale delineation of secreted protein biomarkers overexpressed in cancer tissue and serum[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(6): 3410-3415.
5. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3): 351-360.
10. Zhang M, Pan K, Liu Q, et al. Growth differentiation factor 15 may protect the myocardium from no-reflow by inhibiting the inflammatory-like response that predominantly involves neutrophil infiltration[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 623-632.
11. Li C, Wang J, Kong J, et al. GDF15 promotes EMT and metastasis in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 860-872.
12. Wang X, Yang Z, Tian H, et al. Circulating MIC-1/GDF15 is a complementary screening biomarker with CEA and correlates with liver metastasis and poor survival in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24892-24901.
13. Peake BF, Eze SM, Yang L, et al. Growth differentiation factor 15 mediates epithelial mesenchymal transition and invasion of breast cancers through IGF-1R-FoxM1 signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94393-94406.
14. Tanno T, Lim Y, Wang Q, et al. Growth differentiating factor 15 enhances the tumor-initiating and self-renewal potential of multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2014, 123(5): 725-733.
15. Xu Q, Xu HX, Li JP, et al. Growth differentiation factor 15 induces growth and metastasis of human liver cancer stem-like cells via AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16972-16987.
16. Li S, Ma YM, Zheng PS, et al. GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 80.
17. Lu L, Ma GQ, Liu XD, et al. Correlation between GDF15, MMP7 and gastric cancer and its prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 535-541.
18. Schiegnitz E, Kämmerer PW, Koch FP, et al. GDF 15 as an anti-apoptotic, diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(7): 608-614.
19. Ratnam NM, Peterson JM, Talbert EE, et al. NF- κ B regulates GDF-15 to suppress macrophage surveillance during early tumor development[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3796-3809.
20. 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.
21. Baek SJ, Kim JS, Moore SM, et al. Cyclooxygenase inhibitors induce the expression of the tumor suppressor gene EGR-1, which results in the up-regulation of NAG-1, an antitumorigenic protein[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(2): 356-364.
22. Baek SJ, Okazaki R, Lee SH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 over expression in transgenic mice suppresses intestinal neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(5): 1553-1560.
23. Zimmers TA, Gutierrez JC, Koniaris LG. Loss of GDF-15 abolishes sulindac chemoprevention in the Apc Min/+, mouse model of intestinal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4): 571-576.
24. Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4): 1688-1696.
25. Tran T, Yang J, Gardner J. GDF15 deficiency promotes high fat diet-induced obesity in mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201584
26. Xiong Y, Walker K, Min X, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(412): eaan8732.
27. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1150-1157.

28. Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, et al. NAG-1/GDF15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(12): 1555-1564.
29. Johnen H, Lin S, Kuffner T, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1333-1340.
30. Tsai VWW, Husaini Y, Manandhar R, et al. Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF- β family cytokine MIC-1/GDF15[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012, 3(4): 239-243.
31. Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(11): 1613-1620.
32. Nair V, Robinsoncohen C, Smith MR, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2233-2240.
33. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury[J]. *Shock*, 2005, 23(6): 543-548.
34. Duong Van Huyen JP, Cheval L, Blochfaure M, et al. GDF15 triggers homeostatic proliferation of acid-secreting collecting duct cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(10): 1965-1974.
35. Simonson MS, Tiktin M, Debanne SM, et al. The renal transcriptome of db/db mice identifies putative urinary biomarker proteins in patients with type 2 diabetes: a pilot study[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(7): F820-F829.
36. Li H, Gao F, Xue Y, et al. Value of plasma growth differentiation factor-15 in diagnosis and evaluation of type 2 diabetic nephropathy[J]. *J South Med Uni*, 2014, 34(34): 387-390.
37. Ham YR, Song CH, Bae HJ, et al. Growth differentiation factor-15 as a predictor of idiopathic membranous nephropathy progression: a retrospective study[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1463940.
38. Breit SN, Carrero JJ, Tsai WW, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 70-75.

本文引用：寇静恬, 郝丽荣. 生长分化因子-15 的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1356-1361. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.034

Cite this article as: KOU Jingtian, HAO Lirong. Research progress in growth differentiation factor-15[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1356-1361. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.034