

# 生长分化因子-15 在肾脏疾病中的研究进展

郭小云 综述, 李荣 审校

(天津医科大学第二医院肾内科, 天津 300211)

**摘要** 慢性肾脏疾病并发症多预后不良,是困扰我国公共卫生健康的重大问题。因此寻找用于预防和诊断肾脏疾病的生物标志物是迫在眉睫需要解决的问题。生长分化因子-15 与多种疾病的进展和预后相关,近年来发现其不仅是肾脏损伤的生物标志物,在动物实验中还有肾脏保护作用。对生长分化因子-15 生物学结构特点以及其在多种肾脏疾病中的作用进行综述,为早期发现、早期预防肾脏疾病提供新的思路。

**关键词** 生长分化因子-15;肾脏疾病;标记物

**中图分类号** R692.6

**文献标志码** A

慢性肾脏疾病因其预后不良以及相关成本高已成为全球重大的公共卫生问题之一。在我国成年人中慢性肾脏疾病的患病率高达10%左右,且患者死亡率过高,特别是心血管事件的死亡率居高不下。故早期发现肾脏疾病,预防其并发症,特别是心血管并发症,以及延缓疾病进展,预防终末期肾脏病(ESRD)具有重要意义。早期识别肾脏损伤的生物标志物有助于延缓肾病进展。然而在过去的20年里,虽然在生物标志物的发现取得了巨大的进步,但只有少数生物标志物广泛应用于临床实践<sup>[1]</sup>。特别是在肾脏病领域广泛应用于临床实践的生物标志物更是寥寥无几。

生长分化因子-15(GDF-15)是应激反应性细胞因子。GDF-15水平升高与心血管疾病、肿瘤、肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病和慢性肾脏疾病的进展和预后有关<sup>[2]</sup>。GDF-15水平不仅作为肾脏损伤的生物标志物,还在肾脏中起保护作用。本文将介绍GDF-15作为诊断慢性肾脏疾病和判断预后的作用及其对肾脏可能的保护作用。

## 1 GDF-15 的生物学结构特征

GDF-15是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/骨形态发生蛋白(BMP)超家族的远端成员<sup>[3]</sup>。GDF-15最初因发现可抑制巨噬细胞因而命名为巨噬细胞抑制细胞因子-1(MIC-1)<sup>[4-5]</sup>。GDF-15于1997年由澳大利亚 Bootcov 等<sup>[6]</sup>在鉴定与巨噬细胞活化相关的表达基因的过程中,从人U937单核细胞株中分离获得,基因定位于染色体19p13.1-13.2上,由2个外

显子和1个内含子组成。GDF-15蛋白全长35 kD,序列含有7个保守的半胱氨酸残基。成熟GDF-15蛋白在N末端被切割后长25 kD,为二硫键连接的二聚体分泌蛋白,其循环水平容易定量测定<sup>[7]</sup>。正常生理条件下,GDF-15主要在胎盘和前列腺中高度表达,但也在心脏、胰腺、肝脏、肾脏和结肠表达<sup>[8]</sup>。GDF-15对细胞内应激信号敏感。多种信号转导途径可以调控内源性GDF-15的表达、分泌和储存,病理状态下例如缺氧、炎症、急性组织损伤时,巨噬细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、脂肪细胞和内皮细胞所释放的细胞因子如:白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管紧张素II、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和IL-2,均可诱导GDF-15 mRNA的表达<sup>[9-11]</sup>。从而调节其生理和病理状态下的生物功能。

GDF-15启动子含有2个p53转录因子结合位点,当出现氧化应激时,肿瘤抑制蛋白P53被激活,诱导GDF-15基因的高表达,并通过自分泌或旁分泌的方式作用于巨噬细胞及病变部位的TGF- $\beta$ 受体,抑制巨噬细胞的激活,从而参与调控多种细胞功能如增殖、分化、凋亡及细胞外基质蛋白的形成,且在血浆中GDF-15蛋白浓度很容易被测定,故许多研究认为GDF-15是与各种疾病相关的重要血浆生物标志物。研究发现GDF-15是全因死亡率的新颖且有力的预测因子<sup>[12]</sup>。GDF-15水平升高与多种心血管疾病(急性冠脉综合征、心力衰竭、动脉粥样硬化等)的诊断、危险分层和预后密切相关<sup>[13-15]</sup>,是心血管事件(死亡率、复发性心力衰竭、反复发作心肌梗死)的强有力的标志物<sup>[16]</sup>。GDF-15表达增加还是许多肿瘤包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和前列腺癌的一个特征性的标志物。Mullican等<sup>[17]</sup>报道血

**基金项目** 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(2017161)

**作者简介** 郭小云(1980-),女,主治医师,硕士,研究方向:肾脏病学;通信作者:李荣,E-mail:406928562@qq.com。

清GDF-15还可能是鉴别糖尿病和肥胖胰岛素抵抗风险的潜在标志物。最近的临床研究表明,GDF-15还是肾脏损伤的生物标志物之一。

## 2 GDF-15作为肾脏疾病的生物标志物

2.1 GDF-15与急性肾损伤(AKI) 急性心肌梗死(AMI)患者大多需要接受冠状动脉造影(CAG)或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。而造影剂引起的AKI是一种重要且常见的并发症。然而造影剂诱发AKI的病理生理学尚不清楚,因此对于这种疾病的预防很不成功<sup>[18-19]</sup>。近期的研究发现GDF-15可用于预测AMI患者CAG或PCI干预治疗后发生AKI的可能性,这对于预防AKI具有重要意义<sup>[20]</sup>。

在最近的两项关于行冠状动脉旁路移植术患者分析中发现术前GDF-15升高与术后AKI相关<sup>[21-22]</sup>。Heringlake等<sup>[23]</sup>的研究采用变量的逻辑回归模型显示术前血浆GDF-15是心脏手术后肾脏发生AKI的独立预测因子。值得注意的是GDF-15预测心脏手术相关性急性肾损伤(CSA-AKI)的能力在血肌酐正常的患者中尤为明显。其风险预测潜力主要与预测AKI3期的能力有关。为此Heringlake等<sup>[24]</sup>测试了克利夫兰-临床急性肾功能衰竭(CC-ARF)评分,这个分数主要是用于预测患者发展到术后透析即AKI3期的可能。当CC-ARF得分与GDF-15结合使用时,预测AKI尤其是最严重的术后肾功能不全阶段的AKI-3能力明显提高。同时还有研究发现,术前血浆GDF-15升高提示发生术后AKI的判别价值高于目前欧洲心血管手术危险因素评分(EuroSCORE)、氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)和肾小球滤过率(eGFR)比较评估的曲线<sup>[25]</sup>。术前血浆GDF-15水平升高还可能反映了临床无法察觉的亚临床肾损伤。因此,术前GDF-15水平是一项有价值的血液检查,能更好的预测心脏手术后AKI的发生。这种新使用的生物标志物可用于患者未来的预防性治疗。

2.2 GDF-15与糖尿病肾病 糖尿病肾病是一种众所周知的长期糖尿病慢性并发症。研究发现,糖尿病引起的内皮功能障碍或损伤可诱导内皮细胞释放一氧化氮(NO),NO也是增加GDF-15基因表达的原因之一<sup>[26]</sup>。研究发现血浆GDF-15水平与2型糖尿病肾病的mogensen分期密切相关,是增加微量白蛋白尿(mAlb)的独立危险因素。与mAlb和估算的肾小球滤过率(eGFR)显著相关,因此GDF-15可用于早期诊断、评估和预测2型糖尿病肾病<sup>[27]</sup>。在一项前瞻性观察分析中,Frimodt等<sup>[28]</sup>通过8年多的随访发现,与传统的危险因素相比,GDF-15具有独

立预测有和没有糖尿病肾病的1型糖尿病患者的全因死亡率和肾功能下降的能力。另一项451例1型糖尿病伴大量白蛋白尿患者的研究中[测得的平均GFR( $76\pm33$ )mL/(min $\cdot$ 1.72 m<sup>2</sup>)]发现,GDF-15不仅可以预测脑血管病(CVD)和全因死亡率,还可以独立预测CVD死亡率和发病率以及肾功能恶化(dGFR)<sup>[29]</sup>。在一项Framingham参与进行的研究中,糖尿病肾病患者GDF-15水平与慢性肾脏病和肾功能迅速下降相关联,表明高GDF-15水平与eGFR的快速下降有关<sup>[30]</sup>。而在另外一项研究中,Lajer等<sup>[31]</sup>报道循环中GDF-15升高还与1型糖尿病合并大量白蛋白尿患者肾功能恶化的预后显著相关。此外Resl等<sup>[32]</sup>发现在2型糖尿病伴微量白蛋白尿但肾功能正常且无心脏疾病的患者中,较高浓度的GDF-15能预测肾功能下降、心血管事件和全因死亡率。且在患有慢性肾脏病的2型糖尿病患者中,GDF-15的高表达还可以预测肾脏终点事件(包括血清肌酐水平成倍升高、ESRD事件或eGFR持续下降40%)<sup>[33]</sup>。在另外一项对肾功能正常的2型糖尿病患者的病例对照研究中发现,GDF-15的高表达还可以预测肾脏白蛋白尿的进展<sup>[34]</sup>。并指出微量白蛋白尿可能是增加GDF-15与肾脏损伤相关的可能机制。因此,GDF-15不仅是糖尿病患者全因死亡率还是其肾功能衰退的重要预测指标。血浆GDF15水平可能反映早期肾脏损伤,GDF15可作为糖尿病患者早期肾损害的生物标志物。

2.3 GDF-15和原发性肾脏病 肾脏疾病进展为ESRD是慢性肾脏病的主要并发症。近期研究发现慢性肾脏病患者的GDF-15的表达与肾脏病进展(即eGFR下降30%或ESRD的发展)相关,是独立于包括尿微量白蛋白肌酐比值(ACR)在内的其他肾脏疾病进展的风险因素<sup>[35-36]</sup>。Nair等<sup>[37]</sup>表明,在慢性肾脏病的非糖尿病患者中,GDF-15的高循环浓度与肾内GDF-15的表达呈正相关,并且两者均提示慢性肾脏病进展风险增加。Zimmers等<sup>[38]</sup>研究了GDF-15在氯仿注射液诱导肾损伤模型和5/6肾切除术和缺血再灌注后损伤后的模型中发现,组织中GDF-15 mRNA增加,而通过蛋白质印迹法检测肾和肺中GDF-15蛋白表达的水平,发现GDF15的组织表达水平也增加。在一项关于慢性肾脏病患者的研究中发现,血浆GDF-15与肾脏中GDF-15 mRNA的表达显著相关<sup>[39]</sup>,循环GDF-15与肾内GDF-15的基因表达以及慢性肾脏病的纵向进展相关。这些研究结果表明,肾脏GDF-15 mRNA表达可以通过循环水平反映出来,循环中GDF-15水平提示慢性肾

脏疾病的进展<sup>[40]</sup>。而近期一项临床研究发现,老年及贫血的慢性肾脏疾病患者血浆 GDF-15 水平明显升高,GDF-15 浓度的变化不仅与初始肾功能有关,还可以预测肾功能进展<sup>[41]</sup>。在一项关于 IgA 肾病血清 GDF-15 水平与 IgA 肾病患者预后的研究中还发现<sup>[42]</sup>,根据 Kaplan-Meier 生存分析 GDF-15 表达水平高的患者比 GDF-15 表达水平低的患者 eGFR 下降更为显著。GDF-15 可反映 IgA 肾病严重程度并预测 IgA 肾病患者预后。而在另一项关于膜性肾病患者研究发现高 GDF-15 可反映膜性肾病晚期肾脏中的损伤和大量白蛋白尿<sup>[43]</sup>,而这些因素会导致膜性肾病疾病进展迅速,故得认为 GDF-15( $\geq 2.15$  ng/mL)水平不仅与初始肾功能呈显著负相关,且 GDF-15 升高与膜性肾病的进展正相关,并可以预测 IMN 患者疾病的进展风险。因此,GDF-15 是慢性肾脏疾病患者肾脏病进展生物标志物,GDF-15 的升高还能帮助确定哪些 CKD 患者肾脏疾病进展风险最高。

### 3 GDF-15 的肾脏保护作用

虽然高 GDF-15 与严重肾损伤及肾脏疾病的预后不良有关,但是 GDF-15 也可以预防肾脏损伤<sup>[26-27]</sup>。类似的保护作用已在先前心脏疾病的相关研究中得到证实<sup>[44]</sup>。研究发现 GDF-15 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,心肌梗死面积更大,这支持了 GDF-15 激活心脏保护途径的假设<sup>[45]</sup>。研究还发现 GDF-15 不仅可以抑制 c-Jun N 末端激酶、Bcl-2 相关死亡启动子和表皮生长因子受体,还可以激活各种细胞内信号通路,即 Smad、内皮型一氧化氮合成酶、磷脂酰肌醇 3 激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶,从而抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-6 合成,发挥其保护作用,在肾脏中的 GDF-15 也是如此<sup>[46]</sup>。一项研究表明,GDF-15 介导的丝裂原活化蛋白激酶活化可引起肾小管上皮细胞增殖<sup>[47]</sup>,集合管细胞的纵向增殖依赖 GDF-15 的表达,表明 GDF-15 可能通过增强肾小管修复来保持肾小管完整性。此外还有基础研究发现,在 GDF-15 缺陷的 1 型和 2 型糖尿病小鼠模型中<sup>[48]</sup>,GDF-15 的丧失导致尿糖增加,尿量增加, $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)染色增加,1 型胶原 mRNA 表达增加,肾损伤分子-1(KIM-1)表达增加和炎症标志物表达增加。在 db/db 2 型糖尿病小鼠中,GDF-15 的遗传缺失小鼠比野生型尿糖和肌酐升高的更加明显。免疫组化还显示间质  $\alpha$ -SMA 染色和小管中的 KIM-1 染色增加,表明糖尿病 GDF-15 缺陷小鼠比糖尿病野生型小鼠具有显著的肾小管损伤。提示 GDF-15 遗传缺失的重要靶目标是肾小管和间质,并且 GDF-15 的遗传缺失还导致  $\alpha$ -SMA 和 1 型胶原的表达增

加<sup>[49]</sup>。最近的一项研究使用肾纤维化小鼠模型研究了重组 GDF-15 蛋白对肾纤维化的影响。在单侧输尿管梗阻(UUO)手术后,通过腹膜内注射重组 GDF-15 蛋白每周两次处理小鼠。10 d 后,切除肾组织用 Masson's tri-chrome 和 Sirius 染色以评估肾纤维化,并通过  $\alpha$ -SMA 和 1 型胶原蛋白染色情况评估成纤维细胞的活化程度。结果提示 GDF-15 治疗后小鼠肾脏的纤维化和成纤维细胞活化程度显著降低。表明 GDF15 可能通过间接途径调节肾脏的  $\alpha$ -SMA 和 1 型胶原蛋白表达,从而保护 1 型和 2 型糖尿病小鼠的肾间质和肾小管并发挥了抗纤维化作用。证明了 GDF-15 在肾脏有保护作用。此外还有研究证实 GDF-15 不仅可以抑制心肌梗死小鼠中白细胞-整合素的活化,在早期糖尿病肾脏炎症中肾脏 GDF-15 还可以通过控制炎症细胞的聚集来预防器官损伤<sup>[50]</sup>。这些研究显示肾脏损害可能通过 TNF 和 p53 依赖和非依赖性机制刺激肾内 GDF-15 表达,然后引发一系列保护性反应,包括抑制细胞外基质蛋白的积累、激活肾小管上皮细胞增殖、预防炎症细胞募集,从而起到保护肾脏的作用<sup>[51]</sup>。因此尽管流行病学研究清楚地证明了高循环 GDF-15 水平明显与心血管和肾脏疾病之间存在关联,但这与动物模型中所发现的 GDF-15 在心脏和肾脏中所起的保护作用并不矛盾。GDF-15 的上调可能是机体对组织损伤的代偿性反应。当发生肾脏损害后,肾小球表达 GDF-15 增多,GDF-15 可能是由传出小动脉输送到管周毛细血管,以对肾间质和小管发挥保护作用。

综上所述,虽然 GDF-15 是心脏手术治疗后肾损伤的预测因子,可以预测 1 型和 2 型糖尿病肾病的发展和预后,以及检测慢性肾脏疾病预后的生物标志物。同时它也是肾脏保护因素,对肾脏起保护作用。未来的研究方向除了需要建立适当的 GDF-15 参考范围,以确定疾病的严重程度和风险分层疾病。还需进一步了解 GDF-15 的信号通路,以便确定 GDF-15 是否能够改善肾脏疾病。

### 参考文献:

- [1] Lindahl B. The story of growth differentiation factor 15: another piece of the puzzle[J]. Clin Chem, 2013, 59(11):1550
- [2] Wang X, Chen L L, Zhang Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is associated with coronary artery disease[J]. Cardiovasc Ther, 2016,34(3):138
- [3] Baek S J, Eling T. Growth differentiation factor 15 (GDF15):A survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases[J]. Pharmacol Ther, 2019,198(6):46
- [4] Li J, Yang L J, Qin W J, 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
- [5] Emmerson P J, Duffin K L, Chintharlapalli S A. GDF15 and growth control[J]. *Front Physiol*, 2018, 9(9):1712
  - [6] Bootcov M R, Bauskin A R, Valenzuela S M, 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
  - [7] Ramu A, Banerjee S K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:490842
  - [8] Tsai V W, Husaini Y, Sainsbury A, et al. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3):353
  - [9] Preusch M R, Baeuerle M, Albrecht C A, et al. GDF-15 protects from macrophage accumulation in a mouse model of advanced atherosclerosis[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1):19
  - [10] 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
  - [11] Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg K A, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans[J]. *Mol Metab*, 2018, 9(3):187
  - [12] Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, et al. Growth differentiation factor-15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts[J]. *Heart and vessels*, 2014, 29(2):231
  - [13] O'Meara E, Denu S D, Rouleau J L, et al. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10(4):350
  - [14] Rhodes C J, Wharton J, Wilkins M R, et al. Pulmonary hypertension: biomarkers[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 218:77
  - [15] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(6):890
  - [16] Wollert K C, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):140
  - [17] Mullican S E, Rangwala S M. Uniting GDF15 and GFRAL: Therapeutic opportunities in obesity and beyond[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(8):560
  - [18] Gaffney A M, Sladen R N. Acute kidney injury in cardiac surgery[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(1):50
  - [19] Sun L, Zhou X, Jiang J, et al. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective observation study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0197609
  - [20] Zhang W, Chu H C, Xue F. Assessing preoperative plasma growth-differentiation factor-15 for prediction of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):53
  - [21] Guenancia C, Kahli A, Laurent G, et al. Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 197:66
  - [22] Kahli A, Guenancia C, Zeller M A, et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105759
  - [23] Heringlake M, Charitos E I, Gatz N, et al. Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(6):672
  - [24] Heringlake M, Charitos E I, Erber K, et al. Preoperative plasma growth-differentiation factor-15 for prediction of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):317
  - [25] Bidarkosh A, Lambooy S P, Heerspink H J, et al. Predictive properties of biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes with nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(6):784
  - [26] Mazagova M, Buikema H, Landheer S W, et al. Growth differentiation factor 15 impairs aortic contractile and relaxing function through altered caveolar signaling of the endothelium[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(5):H709
  - [27] 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]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34(3):387
  - [28] Frimodt-Møller M, von Scholten B J, Reinhard H, et al. Growth differentiation factor-15 and fibroblast growth factor-23 are associated with mortality in type 2 diabetes—an observational follow-up study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0196634
  - [29] Shin M Y, Kim J M, Kang Y E, et al. Association between growth differentiation factor 15 (GDF15) and cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(9):1413
  - [30] Ho J E, Hwang S J, Wollert K C, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(11):1613
  - [31] Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, et al. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7):1567
  - [32] Resl M, Clodi M, Vila G, et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes [J]. *Heart*, 2016, 102(24):1963
  - [33] Hamon S M, Griffin T P, Islam M N, et al. Defining reference intervals for a serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) assay in a Caucasian population and its potential utility in diabetic kidney disease (DKD)[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(4):510
  - [34] Hellemons M E, Mazagova M, Gansevoort R T, et al. Growth-differentiation factor 15 predicts worsening of albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11):2340
  - [35] Ju W, Nair V, Smith S, et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(316):316ra193
  - [36] Rohatgi A, Patel P, Das S R, et al. Association of growth differentiation-

- tion factor -15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):172
- [37] Nair V, Robinson-Cohen C, Smith M R, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(7):2233
- [38] Zimmers T A, Jin X, Hsiao E C, et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury[J]. Shock, 2005, 23(6):543
- [39] Zimmers T A, Gutierrez J C, Koniaris L G. Loss of GDF -15 abolishes sulindac chemoprevention in the ApcMin/+ mouse model of intestinal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(4):571
- [40] Lee J W, Chou C L, Knepper M A. Deep sequencing in microdissected renal tubules identifies nephron Segment-specific transcriptomes [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(11):2669
- [41] Lukaszuk E, Lukaszuk M, Koc-Zorawska E A, et al. GDF-15, iron, and inflammation in early chronic kidney disease among elderly patients[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(6):839
- [42] Na K R, Kim Y H, Chung H K, et al. Growth differentiation factor 15 as a predictor of adverse renal outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. Intern Med J, 2017, 47(12):1393
- [43] Ham Y R, Song C H, Bae H J, et al. Growth differentiation factor-15 as a predictor of idiopathic membranous nephropathy progression: a retrospective study[J]. Dis Markers, 2018, 2018:1463940
- [44] Bonaterra G A, Zügel S, Thøgersen J, et al. Growth differentiation factor -15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin -6 -dependent inflammatory response to vascular injury[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(6):e002550
- [45] George M, Jena A, Srivatsan V, et al. GDF 15 - A novel biomarker in the offspring for heart failure[J]. Curr Cardiol Rev, 2016, 12(1):37
- [46] Martini S, Nair V, Keller B J, et al. Integrative biology identifies shared transcriptional networks in CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(11):2559
- [47] Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C A, et al. A prospective study of frailty in Nephrology-Referred patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(6):912
- [48] Mazagova M, Buikema H, Van B A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(9):F1249
- [49] Kim Y I, Shin H W, Chun Y S, et al. CST3 and GDF15 ameliorate renal fibrosis by inhibiting fibroblast growth and activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):288
- [50] Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism[J]. Int J Obes, 2014, 38(12):1555
- [51] Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel K V, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(5):822

(2019-05-08 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P>0.05, P<0.05$  和  $P<0.01$  3 种表达方式,无须再细分为  $P<0.001$  或  $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95%可信区间。

本刊编辑部