

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.1155.018.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.1155.018.html(2020-08-27))

## 老年人外周血 GDF15 水平与认知功能的相关性研究\*

曹玲玲<sup>1</sup>,李婷婷<sup>1</sup>,王 忆<sup>2</sup>,巫开文<sup>1</sup>,李国春<sup>1△</sup>

(江苏省南京市中心医院;1.检验科;2.神经内科 210018)

**[摘要]** **目的** 研究老年人外周血生长分化因子 15(GDF15)与认知功能的关系。**方法** 选取该院神经内科住院老年人 100 例,以简易精神状态量表(MMSE)筛查研究对象认知功能,根据筛查结果分为认知障碍组( $n=50$ )和认知正常组( $n=50$ )。比较两组生化指标及 GDF15 水平等,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 GDF15 筛查认知障碍的效能。**结果** 认知障碍组 GDF15 水平 $[(1\ 284.83\pm 695.54)\text{pg/mL}]$ 高于认知正常组 $[(773.69\pm 378.84)\text{pg/mL}]$ ,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。GDF15 与老年人群认知障碍独立负相关( $P<0.01$ )。GDF15 筛查认知障碍的曲线下面积(AUC)为 0.729,95%CI 为 0.632~0.827( $P<0.01$ ),cut-off 值为 765.18 pg/mL 时,灵敏度和特异度分别为 82%和 52%。**结论** GDF15 可作为老年人群认知障碍的筛查指标。

**[关键词]** 认知障碍;老年人;生长分化因子 15;简易精神状态量表;诊断效能

**[中图分类号]** R466.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3951-04

## Relationship between level of GDF15 in peripheral blood and cognitive impairment in elderly people\*

CAO Lingling<sup>1</sup>,LI Tingting<sup>1</sup>,WANG Yi<sup>2</sup>,WU Kaiwen<sup>1</sup>,LI Guochun<sup>1△</sup>

(1. Clinical Laboratory;2. Department of Neurology, Nanjing Central Hospital, Nanjing, Jiangsu 210018, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between growth differentiation factor 15 (GDF15) in peripheral blood and cognitive impairment in elderly people. **Methods** A total of 100 hospitalized elderly patients in the department of neurology were selected and divided into the cognitive impairment group ( $n=50$ ) and the normal group ( $n=50$ ) according to the score of mini-mental state examination (MMSE) for cognitive function. The biochemical indicators and GDF15 were measured, and Receiver Operating Characteristic Curve (ROC curve) was used to analyze the efficacy of GDF15 in screening cognitive impairment. **Results** The level of GDF15 in the cognitive impairment group  $[(1\ 284.83\pm 695.54)\text{pg/mL}]$  was higher than normal group  $[(773.69\pm 378.84)\text{pg/mL}]$  ( $P<0.01$ ). GDF15 was independently negatively correlated with cognitive impairment in the elderly people ( $P<0.01$ ). The area under ROC curve (AUC) of GDF15 for diagnosing cognitive impairment was 0.729, 95%CI was 0.632-0.827 ( $P<0.01$ ). When the cut-off value was 765.18 pg/mL, the sensitivity and specificity was 82% and 52%, respectively. **Conclusion** GDF15 may be used as a screening biomarker for cognitive impairment in elderly people.

**[Key words]** cognition disorders; aged; growth differentiation factor 15; mini mental state examination; diagnostic efficacy

我国进入老龄化后,老年痴呆成了严重的社会负担<sup>[1]</sup>,以记忆和认知功能受损为主的阿尔兹海默症(alzheimer's disease, AD)占老年痴呆的 50%~70%,其他包括路易体病、额颞叶痴呆、血管性痴呆、帕金森病等。虽然不同类型的老年痴呆各有其诊断标准,但临床诊断思路的第一步骤均为明确是否为痴呆,由于

老年痴呆起病隐匿,在临床确诊前其病理生理过程已经开始,临床实施干预措施时,可能已经积累了相当大的神经病理负担,在痴呆的临床前阶段能早期识别认知功能障碍、及时进行干预至关重要<sup>[2]</sup>。目前拟诊痴呆依靠认知功能下降或精神行为异常等临床表现,缺乏客观的痴呆诊断生化指标<sup>[3]</sup>。

\* 基金项目:江苏省干部保健科研课题项目(BJ16002)。 作者简介:曹玲玲(1993-),初级检验师,本科,主要从事生化检验研究。

△ 通信作者 E-mail: njlgc@126.com。

外周血转化生长因子- $\beta$  超家族成员生长分化因子 15(growth differentiation factor15, GDF15), 也称为巨噬细胞抑制因子 1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1), 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。既往研究表明, GDF15 与心肌肥厚、心力衰竭、粥样斑块形成、内皮功能紊乱、肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等相关<sup>[4]</sup>。近期有研究表明, GDF15 与老龄化及老龄引起的疾病相关<sup>[5]</sup>, 提出 GDF15 可能是人类能量稳态的重要生理调节因子<sup>[6]</sup>, 其水平升高可增加全因致死率<sup>[7]</sup>。本研究分析 GDF15 与老年人认知功能的相关性, 寻找评价老年人认知功能的血液学指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2016 年 11 月至 2017 年 10 月在南京市中心医院神经内科住院患者 100 例为研究对象, 年龄 60~84 岁, 中位年龄 74 岁。入选标准: (1) 年龄 60 岁及以上, 入院主诉包含记忆及认知受损; (2) 能配合神经心理认知量表评估。排除标准: (1) 急慢性脑梗, 急慢性心梗; (2) 颅脑外伤; (3) 神经系统恶性肿瘤; (4) 中毒, 严重的心、肝、肾功能不全, 严重感染。按照简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE) 结果分为认知正常组和认知障碍组, 每组 50 例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

详细询问研究对象病史, 收集年龄、性别、既往史、家族史、吸烟、饮酒情况等。

#### 1.2.2 评定精神心理状态

汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD) 评定受试者抑郁状态,  $\leq 8$  分为无抑郁症状,  $> 8 \sim 20$  分为可能抑郁,  $> 20 \sim 35$  分为轻或中度抑郁,  $> 35$  分为严重抑郁。汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA) 评定受试者焦虑状态,  $> 29$  分为可能有严重焦虑,  $> 21 \sim 29$  分为肯定有明显焦虑,  $> 14 \sim 21$  分为肯定有焦虑,  $> 7 \sim 14$  分为可能有焦虑,  $< 7$  分为无焦虑状态。

#### 1.2.3 生化指标检查

所有研究对象至少空腹 8 h, 次日清晨空腹抽静脉血 5 mL, 自然凝固后, 3 000 r/min 离心 5 min, 制备血清, 检测肝、肾功能等生化指标。使用日立 RL7180 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素氮(BUN)。FBG 采用葡萄糖氧化酶法, TC、TG 检测方法为酶试剂法, HDL 采用免疫抑制直接法, LDL 选择算法, ALT 采用连续监测法, BUN 采用酶偶

联速率法, 试剂均购自德国 Diasys 公司。

### 1.2.4 检测 GDF-15 水平

检测生化指标后 2 h 内吸取血清, 留存于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱内待测。采用酶联免疫法检测 GDF15 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司(货号 DGD150)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验; 线性回归进行多因素分析; 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 计算曲线下面积(AUC), 求得最佳 cut-off 值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析

认知障碍组患者 GDF15 水平高于认知正常组 ( $P < 0.05$ ), T2DM 患病率高于认知正常组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 研究对象临床特征

项目	认知正常组 ( $n=50$ )	认知障碍组 ( $n=50$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67.98 $\pm$ 9.16	70.42 $\pm$ 9.26	-1.325	0.188
男(%)	56	44	0.340	0.560
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.68 $\pm$ 3.10	23.72 $\pm$ 3.28	-0.060	0.952
FBG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.34 $\pm$ 1.26	5.56 $\pm$ 1.61	-0.767	0.445
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.22 $\pm$ 0.99	4.20 $\pm$ 0.86	0.915	0.107
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.74	1.48 $\pm$ 1.00	-0.525	0.601
HDL( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.35	1.31 $\pm$ 0.36	1.922	0.058
LDL( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.20 $\pm$ 0.81	2.19 $\pm$ 0.71	0.065	0.949
ALT( $\bar{x} \pm s$ , IU/L)	17.03 $\pm$ 8.33	17.16 $\pm$ 8.60	-0.078	0.938
BUN( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.30 $\pm$ 1.47	5.16 $\pm$ 1.43	0.469	0.640
HBP(%)	60	68	0.694	0.405
CHD(%)	14	18	1.180	<0.01
T2DM(%)	26	64	14.586	<0.01
HAMD>8分(%)	32	42	1.073	0.300
HAMA>7分(%)	50	58	0.644	0.442
GDF15( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	773.69 $\pm$ 378.84	1 284.83 $\pm$ 695.54	-4.745	<0.01

HBP: 高血压; CHD: 冠心病; T2DM: 2 型糖尿病。

### 2.2 多因素分析

以 GDF15 水平作为自变量, 认知功能为因变量, 进行线性回归分析。GDF15 与老年人群认知障碍独立负相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 GDF15 对认知障碍的线性回归分析

项目	$B$	$SE$	标准化 $B$	$t$	95%CI	$P$
调整前	-0.004	0.001	-0.550	-6.523	-0.005~-0.002	<0.01
调整后*	-0.003	0.001	-0.481	-5.264	-0.004~-0.002	<0.01

\*: 调整因素为年龄、性别、糖尿病病史。

### 2.3 ROC 曲线

GDF15 筛查认知障碍 AUC 为 0.729,95%CI 为 0.632~0.827( $P<0.01$ )。Cut-off 值为 765.18 pg/mL 时,灵敏度和特异度分别为 82%和 52%,见图 1。

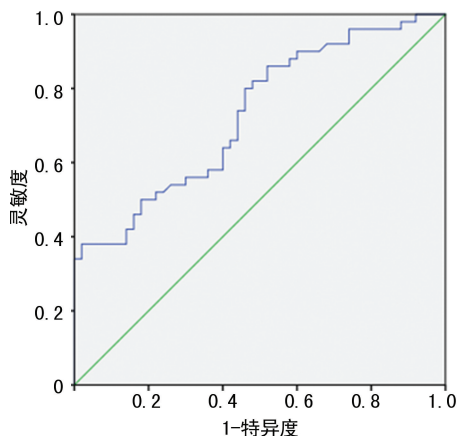


图 1 GDF15 筛查认知障碍的 ROC 曲线

### 3 讨论

动物研究发现 GDF-15 的 mRNA 和蛋白广泛分布于发育中及成熟的中枢神经系统和周围神经系统,如脉络丛和脑脊液<sup>[8]</sup>,GDF15 水平极可能与神经系统疾病有重要的关联。

痴呆是一种以认知功能损害为核心导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社会交往能力明显减退的综合征。老年时期发病的老年痴呆以认知功能障碍为主要表现,本研究选用 MMSE 作为总体认知功能的评估,MMSE 内容覆盖定向力、记忆力、注意力、计算力、语言能力和视空间能力,MMSE 区别健康老人和痴呆的灵敏度为 87%和特异度为 82%<sup>[9]</sup>,是最常用的认知筛查量表。本研究发现老年人认知功能障碍组 GDF15 水平高于认知功能正常组( $P<0.01$ ),多因素线性回归分析发现 GDF15 与认知功能独立负相关( $P<0.01$ )。

引起老年认知功能下降的疾病众多,导致认知下降的机制复杂,炎症因子在认知功能下降中有重要作用。在 AD 病程中,轻度认知功能障碍患者脑脊液中可发现明显的炎症改变<sup>[2]</sup>。随着 AD 的进展,GDF15 受调节增加分泌,通过特异性增加胰岛素降解酶表达而加速小胶质细胞对 A $\beta$  的清除,并激活小胶质细胞对神经退化性疾病起到积极的修复作用<sup>[10-11]</sup>;GDF15 及其他炎症因子水平与路易体认知障碍及帕金森病均有相关性<sup>[12-13]</sup>。

认知障碍人群 GDF15 水平升高,可能与 GDF15 在神经修复中起作用有关。GDF15 对胚胎大鼠中脑底培养的多巴胺能神经元具有较强的存活促进和保护作用,对 6-羟基多巴胺(6-OHDA)损伤的黑纹状体多巴胺能神经元也有保护作用,推测 GDF15 在实验动物脑部相应区域的表达可能是神经保护的反应,甚

至能诱导神经修复<sup>[8]</sup>。最近研究发现,GDF15 与焦虑、认知和感觉运动及精神性疾病相关<sup>[14-15]</sup>。GDF15 作为线粒体功能障碍的标志,可反映衰老和年龄相关疾病的线粒体功能障碍疾病<sup>[5]</sup>,如帕金森病等<sup>[16-17]</sup>。

本研究绘制 ROC 曲线,发现 GDF15 水平 765.18 pg/mL 时,灵敏度和特异度分别为 82%和 52%。GDF15 可作为老年高危认知障碍的外周血筛查指标,而特异度较低,说明在老年认知障碍的诊断中,仍需要更强的标志物进一步分类。认知障碍组的 T2DM 患病比例高于认知正常组( $P<0.01$ ),有研究发现糖化血红蛋白和血糖水平与认知下降相关<sup>[4]</sup>,但是本研究中多因素线性回归分析 T2DM 病史并未进入方程,这或许与研究人群有关。

本研究显示,外周血 GDF15 可作为老年人认知障碍的筛查指标,在预警疾病、监测病情中可能起到重要作用。本研究样本小,且为横断面研究,需进一步扩大样本量及对老年认知功能障碍人群的纵向追踪研究。

### 参考文献

- [1] JIA J,WEI C,CHEN S,et al. The cost of alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*,2018,14(4):483-491.
- [2] NEWCOMBE E A,CAMATS-PERNA J,SILVA M L,et al. Inflammation;the link between comorbidities,genetics,and alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*,2018,15(1):276.
- [3] 中国痴呆与认知障碍写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J]. *中华医学杂志*,2018,98(13):971-977.
- [4] SCHERNTHANER-REITER M H,ITARIU B K,KERBS M,et al. GDF15 reflects beta cell function in obese patients independently of grade on impairment of glucose metabolism [J]. *Nure Metab Cardiovasc Dis*,2019,29(4):334-342.
- [5] LUISA C A,ADELAIDE F,ANTONIO A P J,et al. Towards frailty biomarkers; candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*,2018,47(2):214-277.
- [6] TSAI V W 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):353-368.

- [7] DE J H, HAITJEMA S, DEN H R, 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.
- [8] 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.
- [9] VELAYUDHAN L, RYU S H, RACZEK M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia[J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(8):1247-1262.
- [10] KIM D H, LEE D, LIM H, et al. Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in in vitro and in vivo models of alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4):933-940.
- [11] MAETZLER W, DELEERSNIJDER W, HANSENSENS V, et al. GDF15/MIC1 and MMP9 cerebrospinal fluid levels in parkinson's disease and lewy body dementia [J]. *PLoS One*, 2016, 11

(3):e0149349.

- [12] 于彦, 段淑荣. 生长分化因子-15 对神经系统作用的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(1):66-69.
- [13] KEE L J, ANANTHAN A, KANI S, et al. First behavioural characterisation of a knockout mouse model for the transforming growth factor (TGF)- $\beta$  superfamily cytokine, MIC-1/GDF15[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168416.
- [14] KUMAR P, MILLISCHER V, VILLAESCU SA J C, et al. Plasma GDF15 level is elevated in psychosis and inversely correlated with severity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7906.
- [15] YAO X, WANG D, ZHANG L, et al. Serum growth differentiation factor 15 in parkinson disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(6):251-260.
- [16] MIYAUUE N, YABE H, NAGAI M. Serum growth differentiation factor 15, but not lactate, is elevated in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409:116616.
- [17] TANAKA T, BIANCOTTO A, MOADDEL R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans [J]. *Aging Cell*, 2018, 17:e12799.

(收稿日期:2020-03-08 修回日期:2020-08-03)

(上接第 3950 页)

- [22] 徐卓亚, 宋清华. 长期集体智力类体育活动对老年人认知功能及日常情绪的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15):3693-3696.
- [23] KARP A, ANDEL R, PARKER M G, et al. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(3):227-236.
- [24] 方柳絮, 沈勤. 社区老人智力活动与认知功能状况研究[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(13):84-86.
- [25] TANIGUCHI Y, KOUSA Y, SHINKAI S, et al. Increased physical and intellectual activity and changes in cognitive function in elderly dwellers: lessons from a community-based de-

mentia prevention trial in Sugunami Ward, Tokyo [J]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*, 2009, 56(11):784-794.

- [26] IHLE A, ORIS M, BAERISWYL M, et al. The relation of close friends to cognitive performance in old age: the mediating role of leisure activities [J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(12):1753-1758.
- [27] MAO C, LI Z H, LV Y B, et al. Specific leisure activities and cognitive functions among the Oldest-Old: the Chinese longitudinal healthy longevity survey [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(4):739-746.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-08-02)