

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.014

生长分化因子15在肿瘤化疗耐药中的研究进展

Research progress of growth differentiation factor 15 in tumor chemoresistance

高维怡^{1,2}综述;杨欣²,王闻楚^{1,2,3}审阅(1. 广西医科大学 基础医学院,广西 南宁 530021;2. 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室暨广西医科大学转化医学研究中心,广西 南宁 530021;3. 广西医科大学 基础医学院 广西高校区域性疾病基础研究重点实验室,广西 南宁 530021)

[摘要] 生长分化因子15(GDF15)是介导多种肿瘤耐药的关键因子。它主要通过激活PI3K/AKT-Nrf2等信号通路调控肿瘤细胞凋亡逃逸与代谢重编程并参与诱导EMT和重塑免疫微环境等机制,使肿瘤细胞的耐药能力增强。尽管GDF15相关信号通路的多样性及受体依赖性的差异给精准靶向治疗带来了挑战,但GDF15在肿瘤患者血清中的表达显著升高表明了它作为预后标志物和治疗靶点的较高临床转化潜力。本文整合GDF15与不同信号通路的关联及其在肿瘤耐药中的作用机制后认为,将联合靶向策略、PROTAC技术的应用以及动态监测体系的建立作为未来研究方向,有望为治疗GDF15介导的肿瘤化疗耐药提供有效方案,进而提升相关抗耐药治疗的临床应用价值。

[关键词] 肿瘤;生长分化因子15;化疗耐药;信号通路

[中图分类号] R730.53;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1202-06

生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)作为转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)超家族的新成员。它也被称为药物激活基因-1(nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1, NAG-1)、巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)、前列腺衍生因子(prostate-derived factor, PDF)、胎盘骨形态发生蛋白(placental bone morphogenetic protein, PLAB)和胎盘转化生长因子- β (placental TGF- β , PTGF- β)^[1-3]。在正常生理状态下,GDF15在大多数器官中表达水平较低,但在急性损伤、慢性炎症和恶性肿瘤等病理条件下,其表达会被诱导升高^[4-6]。GDF15与受体胶质细胞源性神经营养因子家族受体 α 样蛋白(glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha-like protein, GFRAL)结合,形成的复合物与转染重排受体(rearranged during transfection receptor, RET)酪氨酸激酶相互作用,激活RET受体的酪氨酸激酶活性^[7]。激活后的RET受体磷酸化下游信号分子,又激活包括真核翻译起始因子2 α /激活转录因子4(eukaryotic initiation factor 2 alpha, eIF2 α /activating transcription factor 4, ATF4)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)和磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase, PI3K/protein kinase B, AKT)在内的多条信号通路^[8],这些通路通常与肿瘤形成以及细胞内机制的改变密切相关^[9-10]。临床数据显示^[11],肿瘤患者血清中GDF15浓度升高往往伴随化疗耐药性增强及生存率下降。例如,在尿路上皮癌中抗GDF15抗体与抗

PD-1疗法联用可产生协同抗肿瘤效应,进一步提高患者生存质量^[12]。但在临床转化中,由于GDF15生物特异性不足,易受药物影响且涉及多重信号通路,导致单一靶点策略疗效有限。本综述系统梳理GDF15在肿瘤化疗耐药中的研究进展,重点探讨GDF15介导的耐药核心分子机制及其对多重信号通路的调控,同时分析当前GDF15临床治疗中面临的瓶颈问题与未来转化方向,旨在将基础研究发现转化为克服临床GDF15介导耐药的有效策略和实践见解。

1 GDF15的生物学功能与耐药机制

1.1 GDF15分子基础与生物学功能

GDF15基因定位于人类第19号染色体的短臂区域(19p13.11),其编码的前体蛋白经内质网加工及蛋白水解酶切割后,形成由两个成熟单体通过二硫键连接的同源二聚体,这是其在生物体内的主要活性形式^[13]。在肿瘤发生与进展中,GDF15发挥着双重调控作用,一方面,GDF15通过与GFRAL受体结合调控PI3K/AKT、MAPK及eIF2 α /ATF4等信号通路促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移能力,提高细胞的生存率^[14-15];另一方面,GDF15在化疗过程中通过招募不同的相关因子改变肿瘤微环境,以自分泌/旁分泌途径形成正反馈循环,促成适应性耐药的产生。因此

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82160448);广西自然科学基金区域高发疾病联合研究项目(No.4GXNSFBA010088)

[作者简介] 高维怡(1998—),女,硕士生,要从事前列腺癌耐药研究

[通信作者] 王闻楚(扫码获取作者通信方式)



GDF15既是调节代谢因子,也是多种肿瘤细胞获得耐药性的重要信号枢纽^[16-17]。

1.2 GDF15介导的耐药机制

化疗治疗肿瘤过程中面临的最大挑战是获得性耐药的发生。目前的研究显示,在耐药发生的过程中GDF15位于关键调控位点,通过调节细胞内外一系列的机制增强肿瘤细胞对多种药物的抗性形成一个以GDF15为核心的多方向耐药调控网络。其主要的机制包括以下四个方面。

(1)DNA修复机制的强化:GDF15表达上调可通过激活AKT-Nrf2显著增强肿瘤细胞对DNA损伤的修复能力,使肿瘤细胞更易修复由药物引起的DNA损伤,诱导BRCA1/2等DNA修复蛋白的表达,显著削弱基于DNA损伤机制的药物疗效^[18]。

(2)EMT:在不同肿瘤类型中,GDF15诱导发生EMT过程,使细胞获得干细胞样特性,增强了细胞侵袭转移能力,同时显著提升了肿瘤细胞对化疗及靶向治疗的抵抗性^[16]。

(3)凋亡抑制机制:GDF15通过PI3K/AKT及ATF4等通路,抑制P53等促凋亡分子的表达,或者上调Bcl-2等抗凋亡因子,从而抑制药物诱导的细胞死亡^[14]。

(4)肿瘤微环境的改变:GDF15能够招募TAM、CAF等细胞,促进如CC基序趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、IL-6等相关因子的分泌,进而使GDF15的表达形成正反馈循环。该肿瘤微环境可以通过降低药物的渗透性、抑制凋亡、提高肿瘤细胞生存率,形成耐药性^[17]。

2 GDF15对不同信号通路的调控作用

2.1 GDF15对AKT信号通路的调控作用

GDF15在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中通过激活PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路促进核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的磷酸化与稳定化。Nrf2进一步结合抗氧化反应元件,上调GDF15表达,形成正反馈环路。体外实验中,GDF15过表达使奥沙利铂的IC₅₀提高了3倍,敲低GDF15后基本恢复到原始水平。临床样本分析中,GDF15高表达的III期CRC患者中位无进展生存期为7.1个月,显著短于低表达组的12.3个月,且p-AKT阳性率升高至78%。在动物模型中,同时抑制GDF15和Nrf2可显著逆转奥沙利铂耐药,证实该通路的治疗靶向价值^[16,18]。在三阴性乳腺癌中,GDF15则通过激活PI3K/AKT/mTOR通路抑制凋亡基因功能。体外实验表明,GDF15过表达导致HER2磷酸化水平升高进而激活PI3K/AKT/mTOR这一信号通路,

进而抑制细胞凋亡过程,提高肿瘤细胞的生存率。小鼠异种移植模型中,GDF15高表达组肿瘤体积增长速率较对照组快2.3倍,而联合PI3K抑制剂alpelisib化疗后肿瘤消退率提高40%^[19]。此外,GDF15通过AKT/FOXO1轴增强肿瘤干细胞特性,进而参与肿瘤细胞的增殖、存活或其他生物学行为的调控^[20-21]。GDF15结合受体GFRAL,招募共受体RET,形成GDF15-GFRAL-RET复合物,激活AKT和ERK1/2信号通路,并抑制JNK-c-Jun-p53依赖的凋亡通路,促进细胞存活^[22-23]。在原位胰腺癌模型中,MAGEA2过表达肿瘤中GFRAL和GDF15表达上调,且对吉西他滨(gemcitabine, GEM)治疗耐药,与疾病进展正相关^[23]。与上述肿瘤类似,GDF15在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中亦通过AKT信号通路介导耐药,GDF15激活生长因子 β 受体2(transforming growth factor-beta receptor type 2, TGFBR2)参与的TGFBR2-AKT信号通路,上调尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A(UDP-glucuronosyltransferase 1A, UGT1A)表达促进化疗药物的解毒,降低药物疗效。在体内实验中,GDF15处理显著降低ESCC细胞对低剂量顺铂的敏感性,抑制凋亡。在移植瘤模型中,抗GDF15抗体联合顺铂治疗显著抑制肿瘤生长,优于单药治疗。在两者中,使用GDF15抗体或TGFBR2/AKT抑制剂都可恢复对顺铂的敏感性^[24-25]。

2.2 GDF15对HIF-1 α 信号通路的调控作用

在CRC细胞中,化疗药物诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累通过HIF-1 α 信号通路直接结合高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)的启动子促进TAM分泌GDF15。GDF15通过增强线粒体脂肪酸 β 氧化,降低奥沙利铂敏感性,并维持ROS-HIF-1 α 正反馈循环^[26-28]。与此机制类似,在胃癌(gastric cancer, GC)中,5-FU诱导ROS积累从而激活HIF-1 α 上调HMGB1表达,HMGB1激活微环境中TAM分泌更多GDF15从而增强线粒体脂肪酸 β 氧化使得GC细胞耐药性增加。在低氧条件下,GC细胞的HIF-1 α 和GDF15表达升高,对5-FU的耐药性增强了3.6倍。在GC的PDX模型中,HMGB1抑制剂(ethyl pyruvate)使TAM浸润减少60%,并提高5-FU疗效^[29]。临床数据^[30-31]显示,HIF-1 α 阳性患者的血清GDF15水平显著升高后,HIF-1 α 和血清GDF15双阳性患者中位总生存期为9.2个月,远低于阴性组的15.6个月。

2.3 GDF15对其他信号通路的调控作用

当GC细胞中的谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平上升及抗氧化剂活性增强时,GDF15的表达量显

著增加。GDF15 过表达时线粒体异常激活调控阻遏蛋白激酶 2 (general control nonderepressible 2, GCN2), GCN2 促进了 eIF2 α 的磷酸化, 从而影响 ATF4 的表达。GDF15 通过 GFRAL-GCN2-eIF2 α -ATF4 信号通路上调胱氨酸转运体 xCT^[32], 最终调控了胱氨酸摄取和促进了 GSH 的生物合成^[33]。在 GDF15 过表达和 GSH 水平提升的 GC 细胞中, 化疗药物疗效不佳, GC 细胞耐药性提升^[34]。体外实验分析显示, 过表达 GDF15 的 GC 细胞的胱氨酸摄取量增加 2.3 倍, 而 xCT 抑制剂 Erastin 可完全阻断此效应^[30]。CRISPR 敲除 GCN2 使 eIF2 α 磷酸化水平降低 80%, GSH 水平下降 55%, 顺铂 IC₅₀ 降低接近 30%。临床队列中, ATF4 高表达组患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 20%, 显著低于低表达组的 45%^[30]。在前列腺癌细胞 LNCaP 中, (IL-6) 刺激骨细胞释放 GDF15, 将 IL-6 敲除后 GDF15 表达被显著抑制^[8, 35]。GDF15 通过上调自分泌和旁分泌的 CCL2 水平募集骨巨噬细胞, 增强了小鼠颅骨成骨细胞的活性。同时激活受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL) 进而激活 NF- κ B 信号通路, 提升成骨细胞诱导破骨细胞分化的潜能^[36]。GDF15 通过调控 RANKL、CCL2 和 IL-6 的水平来改

变骨细胞微环境从而增强了肿瘤细胞在骨环境中的生存能力。在急性淋巴细胞白血病中, 化疗药物诱导的 DNA 损伤激活共济失调毛细血管扩张突变基因进一步促进肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 的形成, TRAF6 激活 NF- κ B, 促进了 GDF15 分泌, 从而增强了肿瘤细胞的耐药性^[37]。在急性髓系白血病中, GDF15 表达升高促进了 CAF 的表达, CAF 又为肿瘤细胞提供了一个有利于其存活和增殖的微环境, 从而增强了肿瘤细胞的化学耐药性。在使用顺铂治疗的卵巢癌 (ovarian cancer, OC) A2780 细胞中, GDF15 mRNA 和蛋白的表达显著上调, 敲低 p53 后则可抑制 GDF15 的表达, 并且在 p53 缺失的 SKOV3 细胞中过表达野生型 p53 可恢复 GDF15 表达, 说明在 OC 中 p53 可调控 GDF15 表达^[38]。在用顺铂治疗携带野生型 p53 的 OC 肿瘤小鼠血清中 GDF15 水平显著升高, 虽然 GDF15 敲除模型肿瘤体积更大, 但其对顺铂的敏感性显著增加^[39]。同样, 在顺铂耐药细胞 A2780cis 中敲低 GDF15 后可恢复 p53 磷酸化水平并增加凋亡标志物, 在体内实验中敲低 GDF15 后虽然 A2780cis 肿瘤生长更快, 但对卡铂的敏感性增强^[40]。

表 1 不同肿瘤类型中 GDF15 调控耐药的关键通路对比

肿瘤类型	信号通路	关键分子	耐药机制	文献
CRC	PI3K/AKT/GSK3 β -Nrf2	Nrf2、p-AKT	抗氧化增强, 奥沙利铂耐药	[16, 18]
TNBC	PI3K/AKT/mTOR-FOXO1	HER2、FOXO1	抑制凋亡, 干细胞特性增强	[20-21]
PC	GFRAL-RET/AKT-ERK	MAGEA2、RET	激活存活信号, 抑制 JNK-p53 凋亡	[22-24]
ESCC	TGFBR2-AKT/UGT1A	TGFBR2、UGT1A	药物解毒能力提升	[25-26]
GC	HIF-1 α /GCN2-eIF2 α -ATF4	HIF-1 α 、xCT	GSH 合成增加, 顺铂耐药	[30-32]
OC	p53-GDF15	p53、Bcl-2	凋亡抑制, 卡铂敏感性降低	[38-40]

3 GDF15 临床转化

GDF15 作为肿瘤耐药的重要调控因子, 已经得到证明, 但是距离真正的临床转化还有一定的距离^[41]。以下从诊断生物标志物的开发、靶向治疗的瓶颈以及临床试验设计的优化三个方面, 详细阐述当前的研究进展及未来的发展方向。

3.1 GDF15 生物标志物的开发

在临床转化层面, GDF15 作为生物标志物的应用受限于生理病理状态的复杂性。一方面 GDF15 在多种生理和病理状态下均可能呈现升高趋势, 如肥胖、炎症及妊娠等, 从而降低了其作为肿瘤诊断标志物的特异性。例如, 在 CRC 患者中, 血清 GDF15 水平与肿瘤负荷密切相关, 但同时也受到患者代谢状

态 (如肥胖) 的干扰^[42]。另一方面, GDF15 的表达水平易受治疗 (如化疗) 的影响, 在不同时间点可能出现波动, 从而增加了动态监测的复杂性和不确定性。在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中, GEM 治疗后 GDF15 水平显著升高, 但其与耐药性的关系尚未完全明确, 这为利用其进行疗效监测带来了不确定性^[43]。为了解决上述问题可尝试采取以下策略优化 GDF15 的检测和应用效果: (1) 多标志物联合检测, 通过结合外泌体 GDF15 与 ctDNA 的检测, 提高诊断和耐药性预测的特异性。例如, 在 PDAC 中, 外泌体 GDF15 与 KRAS 突变的联合检测可更准确地预测耐药性。在 CRC 中, GDF15 与 Nrf2 的共表达可作为奥沙利铂耐药性的预测标志物^[43]。(2) 空间异质性分析, 利用单细胞测序或空间转

录组技术,深入解析肿瘤微环境中GDF15的细胞来源(如TAM、CAF)及其功能异质性,为精准诊断提供有力支持^[44]。

3.2 GDF15临床转化与治疗策略

当前在临床试验设计中存在的问题主要有以下两点:(1)患者分层不足,现有临床试验多基于肿瘤类型进行设计,未充分考虑GDF15表达水平及相关通路状态(如p53、Nrf2)等因素,导致疗效差异显著。例如,在OC中,野生型p53患者对GDF15抑制剂的反应可能优于突变型p53患者^[39]。(2)终点指标单一,多数临床试验以ORR为主要终点指标,未充分评估GDF15对肿瘤微环境(如TAM浸润)或代谢重编程等方面的影响。针对上述问题,改进策略包括:(1)精准分层标志物选择,基于GDF15表达水平及相关通路状态(如Nrf2、p53)进行患者分层。例如,在CRC中,GDF15高表达且Nrf2激活的患者可优先纳入联合治疗试验^[45]。(2)拓展终点指标体系,除ORR外,纳入EMT标志物(如E-cadherin、Twist)或代谢标志物(如GSH水平)等作为次要终点指标,以全面评估GDF15抑制剂的疗效^[16]。(3)动态监测与适应性设计,在临床试验中引入血清GDF15水平、ctDNA突变负荷等动态监测手段,并根据实时数据调整治疗方案,以提高临床试验的效率和准确性^[46]。

3.3 GDF15靶向治疗瓶颈

GDF15多信号通路调控使靶向治疗面临巨大挑战。一是GDF15的多重作用机制,GDF15通过多种信号通路(如PI3K/AKT、Nrf2、HIF1 α)介导耐药性,单一靶点的抑制可能无法完全逆转耐药性。例如,在GC中,GDF15通过GFRAL-GCN2-eIF2 α -ATF4轴调控GSH合成,同时通过HIF1 α -TAM轴维持氧化应激状态,单一抑制剂难以覆盖所有相关通路^[29]。二是受体依赖性的肿瘤差异,GDF15的作用依赖于GFRAL-RET受体复合物,但在某些肿瘤中,GDF15通过非经典通路发挥作用,以三阴性乳腺癌为例,GDF15通过上调ErbB2的磷酸化水平激活了PI3K/AKT/mTOR信号通路从而起到调控作用^[21],这些都限制了GFRAL靶向药物的应用范围。为应对这两大困难,当前研究可以聚焦于三大方向:(1)联合靶向治疗,通过GDF15抑制剂与抗氧化剂(如ML385等Nrf2抑制剂)的联合使用,可显著增强顺铂治疗GC的疗效。在CRC中,GDF15抑制剂与MEK抑制剂的联合应用,可协同抑制GDF15-Nrf2正反馈循环^[16]。(2)蛋白降解靶向嵌合分子(PROTAC)技术,开发基于PROTAC技术的小分子GDF15蛋白降解剂,以克服单抗无法阻断细胞内自分泌GDF15的局限性^[47]。(3)免疫微环境调控,通过靶向TAM或CAF等

免疫细胞,阻断其分泌GDF15。例如,在GC中,抑制HMGB1可减少TAM的浸润,从而逆转GDF15介导的耐药性^[48]。

4 结 语

GDF15是多种疾病的重要预后指标,但现有研究仍主要聚焦于其在肿瘤发展中的作用。在肿瘤早期,GDF15被认为能够抑制肿瘤生长,但在肿瘤晚期,其作用转变为促进肿瘤细胞侵袭、浸润、逃避凋亡以及对化疗药物的耐药性^[17,49]。GDF15通过不同的信号通路在不同肿瘤细胞中影响耐药性,其中许多信号通路与GDF15生物学功能密切相关,即机体在急性损伤和炎症反应中会产生GDF15。而在肿瘤细胞中,GDF15大多数情况下也是通过这些促进炎症或对抗炎症的信号通路来降低细胞对化疗药物的敏感性。

因此,当前已有众多研究提议将血清GDF15水平纳入各类肿瘤的评估体系,作为判断肿瘤进展、化学耐药性及预后情况的重要参考指标。然而,这一提议的具体实施尚需后续更为深入的研究探索加以支撑。GDF15所牵涉的信号通路庞大且错综复杂,涵盖了多种生物学过程。关于GDF15在肿瘤中的角色,究竟是作为抑癌因子还是促癌因子,当其作为促癌因子时如何引发化学耐药如何与肿瘤进展及上下游信号产生紧密联系,这些问题均需通过深入探究相关的信号转导机制解答。因此进一步研究GDF15与肿瘤耐药之间的关系,不仅将为研究GDF15在肿瘤中的作用提供新的视角,更有望为未来的临床肿瘤治疗提供新的精准靶点和治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] TOWNSEND L K, WANG D D, KNUTH C M, *et al.* GDF15 links adipose tissue lipolysis with anxiety[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(5): 1004-1017. DOI: 10.1038/s42255-025-01264-3.
- [2] SIDDIQUI J A, POTHURAJU R, KHAN P, *et al.* Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and Cachexia[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 64: 71-83. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.002.
- [3] MUNIYAN S, POTHURAJU R, SESHACHARYULU P, *et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer: beyond the cellular phenotype[J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 536: 215664[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35351601/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215664.
- [4] LI X L, HUAI Q, ZHU C, *et al.* GDF15 ameliorates liver fibrosis by metabolic reprogramming of macrophages to acquire anti-inflammatory properties[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(5): 711-734. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.07.009.
- [5] WANG Z W, HE L, LI W N, *et al.* GDF15 induces immunosuppression via CD48 on regulatory T cells in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J*

- Immunother Cancer, 2021, 9(9): e002787[2025-05-20].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489334/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002787.
- [6] WANG C X, OU Z J, DENG H M, *et al.* GDF15 drives *de novo* lipogenesis and contributes to ovarian cancer metastasis[J/OL]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(6): 167868[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40280199/>. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167868.
- [7] MAHATO A K, SAARMA M. Biology of RET receptor and its ligands: focus on the nervous system[J/OL]. Endocr Relat Cancer, 2025, 32(6): e240174[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40272927/>. DOI: 10.1530/ERC-24-0174.
- [8] SIDDIQUI J A, SESHACHARYULU P, MUNIYAN S, *et al.* GDF15 promotes prostate cancer bone metastasis and colonization through osteoblastic CCL2 and RANKL activation[J/OL]. Bone Res, 2022, 10(1): 6[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058441/>. DOI: 10.1038/s41413-021-00178-6.
- [9] RYBICKI B A, SADASIVAN S M, CHEN Y L, *et al.* Growth and differentiation factor 15 and NF- κ B expression in benign prostatic biopsies and risk of subsequent prostate cancer detection[J]. Cancer Med, 2021, 10(9): 3013-3025. DOI: 10.1002/cam4.3850.
- [10] RAI A B, CODI J A K, SUCHITHA G P, *et al.* Mapping growth differentiation factor-15 (GDF15)-mediated signaling pathways in cancer: insights into its role across different cancer types[J/OL]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 386[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40128491/>. DOI: 10.1007/s12672-025-02121-1.
- [11] DENG J J, ZHANG M, ZHANG H L, *et al.* Value of growth/differentiation factor 15 in diagnosis and the evaluation of chemotherapeutic response in lung cancer[J]. Clin Ther, 2021, 43(4): 747-759. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.02.001.
- [12] MASONE M C. GDF15 blockade can reduce immunotherapy resistance in urothelial cancer[J/OL]. Nat Rev Urol, 2025, 22(3): 129[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39934362/>. DOI: 10.1038/s41585-025-01005-x.
- [13] WANG D D, DAY E A, TOWNSEND L K, *et al.* GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(10): 592-607. DOI: 10.1038/s41574-021-00529-7.
- [14] GROARKE J D, CRAWFORD J, COLLINS S M, *et al.* Ponesegromab for the treatment of cancer Cachexia[J]. N Engl J Med, 2024, 391(24): 2291-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa2409515.
- [15] CRAWFORD J, CALLE R A, COLLINS S M, *et al.* A phase Ib first-in-patient study assessing the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ponesegromab in participants with cancer and Cachexia[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(3): 489-497. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1631.
- [16] YAMASHITA S, OKUGAWA Y, HIGASHI K, *et al.* Direct triangular comparison of tissue and serum growth differentiation factor 15 with host factors in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2025, 15(3): 1174-1188. DOI: 10.62347/WTCF3616.
- [17] MELERO I, KLAR K, LEO E. GDF-15 blockade: a multi-directional approach to potentiate cancer immunotherapy and alleviate cancer Cachexia[J/OL]. Clin Transl Med, 2025, 15(4): e70280[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40159463/>. DOI: 10.1002/ctm2.70280.
- [18] LIN H P, LUO Y, GONG T Y, *et al.* GDF15 induces chemoresistance to oxaliplatin by forming a reciprocal feedback loop with Nrf2 to maintain redox homeostasis in colorectal cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2024, 47(4): 1149-1165. DOI: 10.1007/s13402-024-00918-w.
- [19] DENG J H, PAN T, WANG D, *et al.* The MondoA-dependent TXNIP/GDF15 axis predicts oxaliplatin response in colorectal adenocarcinomas[J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(9): 2080-2108. DOI: 10.1038/s44321-024-00105-2.
- [20] MODI A, PUROHIT P, ROY D, *et al.* FOXM1 mediates GDF-15 dependent stemness and intrinsic drug resistance in breast cancer[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 2877-2888. DOI: 10.1007/s11033-021-07102-5.
- [21] HE Y L, ZHANG X Y, ZHANG Y L, *et al.* Growth differentiation factor 15 is required for triple-negative breast cancer cell growth and chemoresistance[J]. Anticancer Drugs, 2023, 34(3): 351-360. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001434.
- [22] PERMUTH J, PARK M, DAVIS E, *et al.* Race-based differences in serum biomarkers for cancer-associated Cachexia in a diverse cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. Res Sq, 2025: rs.3.rs-5690506[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39989973/>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-5690506/v1.
- [23] LI X Q, LIU Y Z, ZHOU F H, *et al.* Decipher the single-cell level responses to chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma by a cross-time context graph model[J/OL]. Cancer Lett, 2025, 626: 217751[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40294840/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217751.
- [24] QIN H Q, CHEN J L, BOUCHEKIOUA-BOUZAGHOU K, *et al.* Immunization with a multi-antigen targeted DNA vaccine eliminates chemoresistant pancreatic cancer by disrupting tumor-stromal cell crosstalk[J/OL]. J Transl Med, 2023, 21(1): 702[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814317/>. DOI: 10.1186/s12967-023-04519-3.
- [25] DU Y X, MA Y R, ZHU Q, *et al.* GDF15 negatively regulates chemosensitivity via TGFBR2-AKT pathway-dependent metabolism in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Med, 2023, 17(1): 119-131. DOI: 10.1007/s11684-022-0949-7.
- [26] OKAMOTO M, KOMA Y I, KODAMA T, *et al.* Growth differentiation factor 15 promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma via TGF- β type II receptor activation[J]. Pathobiology, 2020, 87(2): 100-113. DOI: 10.1159/000504394.
- [27] ZHENG H T, YU S, ZHU C C, *et al.* HIF1 α promotes tumor chemoresistance via recruiting GDF15-producing TAMs in colorectal cancer[J/OL]. Exp Cell Res, 2021, 398(2): 112394[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242463/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112394.
- [28] KOTSONI A, KOZAKI L V, STYLIANOU A, *et al.* Interdependent roles for growth differentiation factor-15 (GDF15) and LIMS1 in regulating cell migration: implications for colorectal cancer metastasis[J/OL]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2025, 1872(3): 119904[2025-05-20]. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2025.119904>. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2025.119904.
- [29] YU S, LI Q, YU Y Y, *et al.* Activated HIF1 α of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(10): 1973-1987. DOI:

- 10.1007/s00262-020-02598-5.
- [30] WANG S F, CHANG Y L, FANG W L, *et al.* Growth differentiation factor 15 induces cisplatin resistance through upregulation of xCT expression and glutathione synthesis in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3301-3317. DOI: 10.1111/cas.15869.
- [31] XUE Y Q, ZHANG Y, SU Y L, *et al.* The implicated role of GDF15 in gastrointestinal cancer[J/OL]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(11): e14290[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044314/>. DOI: 10.1111/eci.14290.
- [32] WU X Y, JIN Z J, LI B L, *et al.* Deciphering of intra-tumoural heterogeneity and the interplay between metastasis-associated meta-program and myofibroblasts in gastric cancer[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(5): e70319[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40292733/>. DOI: 10.1002/ctm2.70319.
- [33] TANG C P, CLARK O, FERRARONE J R, *et al.* GCN2 kinase activation by ATP-competitive kinase inhibitors[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(2): 207-215. DOI: 10.1038/s41589-021-00947-8.
- [34] WANG S F, CHANG Y L, LIU T Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction decreases cisplatin sensitivity in gastric cancer cells through upregulation of integrated stress response and mitokine GDF15[J]. *FEBS J*, 2024, 291(6): 1131-1150. DOI: 10.1111/febs.16992.
- [35] MAHON K L, SUTHERLAND S I, LIN H M, *et al.* Clinical validation of circulating GDF15/MIC-1 as a marker of response to docetaxel and survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2024, 84(8): 747-755. DOI: 10.1002/pros.24691.
- [36] ZENG W J, ZHANG Y, WANG X Y, *et al.* Chemical affinity capture of plasma extracellular vesicles enables efficient and large-scale proteomic identification of prostate cancer biomarkers[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(16): 15896-15911. DOI: 10.1021/acsnano.5c01564.
- [37] ZHOU L, SHAN Z, FAN J S. Extracellular vesicles derived from human bone marrow stem cells inhibit acute lymphoblastic leukemia cell growth by inhibiting MAPK pathway *via* the miR-29b-3p/GDF15 axis[J]. *Acta Haematol*, 2023, 146(6): 505-517. DOI: 10.1159/000527456.
- [38] YU M Q, WU M T, SHEN T, *et al.* CircMETTL6 suppresses ovarian cancer cell growth and metastasis through inhibition of GDF15 transcription by disrupting the NONO-POLR2A complex [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(12): e2411717[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39899667/>. DOI: 10.1002/advs.202411717.
- [39] CHANG C, CHENG Y Y, KAMLAPURKAR S, *et al.* GPX3 supports ovarian cancer tumor progression *in vivo* and promotes expression of GDF15[J/OL]. *bioRxiv*, 2024: 2024.01.24.577037 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38352432/>. DOI: 10.1101/2024.01.24.577037.
- [40] WANG D D, TOWNSEND L K, DESORMEAUX G J, *et al.* GDF15 promotes weight loss by enhancing energy expenditure in muscle[J]. *Nature*, 2023, 619(7968): 143-150. DOI: 10.1038/s41586-023-06249-4.
- [41] MEI Y F, LI W Z, CHEN Z N, *et al.* The association between serum growth differentiation factor 15 and insulin resistance in women diagnosed with polycystic ovary syndrome[J/OL]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 13824[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40263510/>. DOI:10.1038/s41598-025-98028-6.
- [42] OH H J, LEE J H, KIM S M. Growth differentiation factor 15: a promising biomarker in oral cancer[J]. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2025, 51(2): 123-125. DOI: 10.5125/jkaoms.2025.51.2.123.
- [43] AKDOGAN O, OGUT B, SUTCUOGLU O, *et al.* The impact of the expression level of growth differentiation factor 15 in tumor tissue on the response to immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 954[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39103762/>. DOI: 10.1186/s12885-024-12727-3.
- [44] KHIJMATGAR S, YONG J, RÜBSAMEN N, *et al.* Salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and head/neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review and network meta-analysis[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2024, 60: 32-39. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.10.003.
- [45] CHENG L Y, DESAI J, NEESON P J. Targeting GDF-15 in cancer Cachexia and immunity[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1069-1070. DOI: 10.1038/s41591-025-03557-2.
- [46] PAN T, DUAN R, XU Z H, *et al.* GDF-15 as a biomarker for diagnosis and prognosis of lung cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1447990[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40144214/>. DOI:10.3389/fonc.2025.1447990.
- [47] ZHU M J, HONG J W, LIU X F, *et al.* Comprehensive analysis of GDFs as therapeutic targets and prognosis biomarkers in gastric cancer[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(13): e41976[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40153751/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000041976.
- [48] CHEN M C, FANG H M, GAO S, *et al.* Establishment of GDF15 time-resolved fluorescence immunoassay and its clinical application in colorectal cancer[J/OL]. *Anal Biochem*, 2025, 702: 115848[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118237/>. DOI:10.1016/j.ab.2025.115848.
- [49] LEE J, KIM I, RYU J, *et al.* NAG-1/GDF15 as a tumor suppressor in colorectal cancer: inhibition of beta-catenin and NF-kappaB pathways *via* interaction with EpCAM[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 355[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40316530/>. DOI:10.1038/s41419-025-07695-w.

[收稿日期] 2025-02-15

[修回日期] 2025-11-10

[本文编辑] 苏念, 黄静怡