

血清骨形态发生蛋白 9 与生长分化因子 15 水平在脓毒症诊断及预后评估中的价值

王丹丹¹ 李筱妍² 张丽中³

¹山西医科大学公共卫生学院,山西太原 030001

²上海市浦东新区周浦医院 上海健康医学院附属周浦医院 呼吸与危重症医学科,上海 201318

³山西医科大学第三医院 山西白求恩医院 同济山西医院检验科,山西太原 030032

摘要 目的:探讨血清骨形态发生蛋白 9(BMP9)与生长分化因子 15(GDF15)表达在脓毒症诊断和预后评估中的价值。方法:收集脓毒症患者 30 例作为脓毒症组,非脓毒症重症患者 31 例为非脓毒症组,同期体检的健康成人 23 例为对照组。追踪随访脓毒症组患者 28d 转归,分为存活组 16 例和死亡组 14 例。分析比较 3 组一般资料、临床指标及血清 BMP9 与 GDF15 水平。采用 Logistic 回归分析脓毒症发病及预后的危险因素。通过受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)评估血 BMP9 及 GDF15 在脓毒症诊断及预后预测中的价值。结果:与非脓毒症组和对照组比较,脓毒症组血清 BMP9 表达明显增高(P 均 < 0.05)。与对照组比较,脓毒症组血清 GDF15 表达明显增高($P < 0.05$)。脓毒症死亡组患者血清 BMP9、GDF15 水平显著高于存活组(P 均 < 0.05)。Logistic 回归示血 BMP9、C 反应蛋白(CRP)、序贯器官衰竭评分(SOFA)是脓毒症发病的独立危险因素,GDF15 是脓毒症患者死亡的独立影响因素。BMP9 联合 CRP 诊断脓毒症的 AUC 为 0.845,特异性 83.9%,灵敏度 73.3%,诊断效能与序贯器官衰竭评分相当(AUC 0.809,特异性 83.9%,灵敏度 70.0%)。GDF15 联合中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)对脓毒症患者预后预测的 AUC 为 0.898,特异性 80%,灵敏度 100%,预测效能与急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分相当(AUC 0.687,特异性 93.9%,灵敏度 53.3%)。结论:脓症患者 BMP9 和 GDF15 表达明显增高,BMP9 联合 CRP 对脓毒症诊断价值较高。GDF15 联合 NLR 对脓症患者预后预测效能较高。

关键词 脓毒症;血清骨形态发生蛋白 9;生长分化因子 15

中图分类号 R515.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240405

The value of serum bone morphogenetic protein 9 and growth differentiation factor 15 in diagnosis and prognosis evaluation of sepsis WANG Dan-dan¹, LI Xiao-yan², ZHANG Li-zhong³. ¹School of Public Health, Shanxi Medical University, Shanxi Taiyuan, 030000, China; ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhoupu Hospital in Pudong New Area, Shanghai University of Medicine & Health Sciences Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China.

³Clinical Laboratory, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan, 030032, China

Corresponding author: LI Xiao-yan, E-mail: 2415960869@qq.com

Abstract Objective: To explore the expression of serum bone morphogenetic protein 9 (BMP9) and growth differentiation factor 15 (GDF15) in the sepsis patients and their value in the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis. Methods:

Totally, 30 patients with sepsis were selected as the sepsis group, 31 severe non-septic patients were selected as the non-septic group, and 23 adults undergoing physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The outcome of sepsis patients was followed up for 28 days. Sepsis patients were divided into the survival group (16 cases) and the death group (14 cases). The general data, clinical indicators and BMP9 and GDF15 levels were analyzed and compared. The risk factors of sepsis onset and prognosis were analyzed by Logistic regression. The value of BMP9 and GDF15 in the diagnosis and prognosis of sepsis was evaluated by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. Results: There were statistically significant differences in the levels of BMP9 and GDF15 among the three groups ($P < 0.05$). Compared with the non-sepsis and control groups, BMP 9 expression was significantly increased in the sepsis group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the GDF 15 expression was significantly increased in the sepsis group. The

levels of BMP9 and GDF15 were significantly higher in the death group than those in the survival group ($P < 0.05$). BMP9 was an independent risk factor for sepsis onset, and GDF15 was an independent influencing factor for death in sepsis patients. The AUC of BMP9 combined with C reactive protein (CRP) for the diagnosis of sepsis was 0.845, specificity 83.9%, sensitivity 73.3%, the diagnostic efficacy was comparable to the sequential organ failure (SOFA) score (AUC 0.809, specificity 83.9%, sensitivity 70.0%). The AUC of GDF15 combined with NLR for the prognosis of sepsis patients was 0.898, specificity 80%, sensitivity 100%, the predictive efficacy was comparable to the Acute Physical and Chronic Health Status Assessment (APACHE II) score (AUC 0.687, specificity 93.9%, sensitivity 53.3%). Conclusion: The expression of BMP9 and GDF15 is significantly increased in sepsis patients. BMP 9 combined with CRP has a high value in sepsis diagnosis evaluation. GDF 15 combined with NLR has a high prognosis prediction efficacy in patients with sepsis.

Key words Sepsis; Bone morphogenetic protein 9; Growth differentiation factor 15

骨形态发生蛋白 9 (bone morphogenetic protein 9, BMP9) 是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 家族成员, 是 1 型受体激活素受体样激酶的同源配体^[1], 在机体肝脏和肺中表达^[2], 是一种主要的血管内皮静止因子, 在维持血管系统和内皮细胞稳态、促进血管发育方面发挥作用^[3]。机体在炎症状态下 BMP9 表达增加, 与血管内皮细胞和免疫细胞相互作用, 影响疾病的发生发展^[4]。生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 也是 TGF- β 家族成员^[5], 其受体为胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族受体 α 样 (GDNF-family receptor α -like, GFRAL) 蛋白^[6]。GDF15 参与免疫抑制, 有抗凋亡抗炎作用^[7, 8], 也是一种应激性反应因子, 在缺血缺氧及炎症反应时 GDF15 表达升高^[9]。有研究表明, GDF15 对于保护动物免受脂多糖诱导的脓毒症至关重要^[10]。本研究探讨血清 BMP9 和 GDF15 是否可作为脓毒症发病或预后预测的有效生物标志物。

资料与方法

1. 一般资料: 选取山西白求恩医院重症监护室 2021 年 5 月 10 日-2022 年 5 月 10 日收治的脓症患者 30 例作为脓毒症组, 非脓毒症重症患者 31 例作为非脓毒症组, 同期于体检中心体检的健康成人 23 例作为对照组。根据 28 d 随访结果, 将脓毒症组患者分为存活组 16 例, 死亡组 14 例。纳入标准: 脓毒症组: ①年龄 ≥ 18 岁; ②参照 2016 年国际脓毒症 3.0 诊断标准^[11] 确诊脓毒症。非脓毒症组: ①年龄 ≥ 18 岁; ②不符合上述脓毒症诊断标准, 但病情危重需入住 ICU。健康对照组: 同期进行健康体检的成人。排除标准: ①患自身免疫性疾病、血液系统疾病; ②近期使用过影响凝血功能药物, 包括华法林等; ③慢性、恶性疾病终末期; ④既往有精神疾病史或

认知功能障碍。本研究经医院临床伦理委员会批准 (审批号: SBQLL-2020-009), 患者或家属均知情并签署同意书。

2. 收集患者临床资料: 包括性别、年龄、住院时间、28 d 转归、外周血白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEUT)、淋巴细胞计数 (LY)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、单核细胞计数 (MONO)、嗜酸性粒细胞百分比 (EO%)、总胆红素 (TBil)、血肌酐 (Scr)、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)。对脓毒症组和非脓毒症组患者进行病情严重程度评分, 包括序贯器官衰竭 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分和急性生理与慢性健康状况评估 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分。

3. 血清 BMP9 和 GDF15 测定: 入院 24 h 内采集研究对象外周静脉血 5 mL, 置于促凝采血管, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 留取上清液, EP 管分装, 置于 -80°C 冰箱中保存备用。采用双夹心酶联免疫吸附法检测血清 BMP9 和 GDF15 水平, 试剂盒购自 Andymed 公司 [批号: GDF15 (AD10807Hu)、BMP9 (AD12894Hu)], 实验操作严格按照试剂盒说明书进行。实验结束后, 以标准品浓度作为纵坐标, 对应各孔的光密度值作为横坐标, 绘制标准曲线, 根据各待测样品的光密度值带入标准曲线方程计算获得相应的浓度。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 26.0 统计学软件。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用方差分析比较。非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 描述, 采用 Kruskal Wallis H 检验比较。计数资料采用率或构成比 (%) 进行统计描述, 采用 χ^2 检验比较。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 分析曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异性, 评估指标的检验效能。Logistic 回归分析相关危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料和血 BMP9、GDF15 水平:3 组性别构成和年龄差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与非脓毒症组和对照组比较,脓毒症组 BMP9 表达明显增高(P 均 <0.05)。与对照组比较,脓毒症组 GDF15 表达明显增高($P<0.05$)。脓毒症组患者血 PCT、CRP、BMP9 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分显著高于非脓毒症组(P 均 <0.05);PLT 显著低于非脓毒症组和对照组(P 均 <0.05)。对照组 PLR 显著低于非脓毒症组($P<0.05$),见表 1。

2. 脓毒症不同预后患者临床指标和血 BMP9、GDF15 水平:存活组和死亡组患者年龄和性别构成差异无统计学意义(P 均 >0.05)。死亡组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分及血 BMP9、GDF15 水平显著高于存活组(P 均 <0.05),见表 2。

3. 脓症患者发病危险因素分析:多因素 Logistic 回归分析显示,血 BMP9、CRP 水平及 SOFA 评分是脓症患者发病的独立危险因素(P 均 <0.05)。该模型的灵敏度 73.3%,特异性 83.9%,阳性预测值 73.33%,阴性预测值 83.87%,见表 3。

4. 脓症患者预后影响因素分析:Logistic 分析显示 GDF15 及 NLR 是脓症患者死亡的危险因素($\chi^2=19.279,P<0.05$),该模型能够正确分类 83.3%的研究对象,模型的灵敏度 86.7%,特异性 80.0%,阳

性预测值 86.7%,阴性预测值 80.0%,见表 4。

5. BMP9 对脓毒症诊断效能分析:ROC 曲线提示,BMP9 预测脓毒症的 AUC 为 0.719,低于 SOFA 评分(AUC 为 0.809,95% CI:0.698~0.921, $P<0.05$)。而 BMP9 联合 CRP 预测脓毒症的 AUC 为 0.845(95% CI:0.744~0.947, $P<0.05$)比 SOFA 评分高,见表 5。

6. GDF15 对脓症患者预后预测价值分析:ROC 曲线分析显示,GDF15 对脓症患者预后预测的 AUC 为 0.809,联合 NLR 的 AUC 为 0.898,高于 APACHE II 评分,见表 6。

讨 论

BMP9 通过炎症相关信号因子调节免疫细胞的功能和炎症细胞因子的表达,协同增加 Toll 样受体(toll like receptor,TLRs)特别是 TLR2、TLR4 表达水平,促发脂多糖和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF α)诱导的中性粒细胞和单核细胞向内皮细胞募集^[12,13]。在脓毒症中高水平的 BMP9 可能是通过增强巨噬细胞 M1 特征基因的表达,从而促进巨噬细胞 M1 型极化参与炎症反应的发生^[14]。本研究中脓毒症组患者 BMP9 表达高于非脓毒症组和对照组(P 均 <0.05)。而 2021 年的一项研究表明,脓症患者 BMP9 水平显著降低^[15]。Faiooto 等^[16]研究发现,在严重脓症患者(64.77 pg/mL)、脓毒性

表 1 3 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s/M(Q1,Q3)$]

指标	对照组($n=23$)	脓毒症组($n=30$)	非脓毒症组($n=31$)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
年龄[岁]	57.09 $\pm$ 5.74	60.83 $\pm$ 12.93	58.55 $\pm$ 12.45	0.758	0.472
男性[例(%)]	16(69.9)	21(70.0)	21(67.7)	0.040	0.980
WBC($\times 10^9/L$)	5.62 $\pm$ 1.55 ^b	8.40(5.48,12.30) ^a	7.90 $\pm$ 4.06	11.440	0.003
NEUT($\times 10^9/L$)	2.81(2.60,2.83) ^b	7.21(4.29,10.51) ^a	6.37 $\pm$ 3.84	16.673	<0.001
LY($\times 10^9/L$)	1.76 $\pm$ 0.45 ^b	0.50(0.29,1.00) ^a	0.74(0.36,1.18)	28.286	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	229.00(206.00,262.00)	89.00(58.50,158.25) ^{ab}	202.35 $\pm$ 112.24	19.522	<0.001
NLR	1.67(1.43,2.34) ^b	11.32(4.09,29.17) ^a	6.37(3.08,14.63)	27.361	<0.001
PLR	143.73 $\pm$ 45.38 ^b	159.25(103.57,348.45)	258.33 $\pm$ 180.28	6.125	0.047
MONO	0.40 $\pm$ 0.14	0.46(0.17,0.87)	0.57 $\pm$ 0.38	3.076	0.215
EO%	1.90(1.10,2.60) ^b	0.50(0.06,1.85) ^a	0.50(0.21,1.60)	12.393	0.002
Scr($\mu\text{mol/L}$)	75.63 $\pm$ 11.52	99.45(65.58,179.90)	72.6(53.2,100.15)	4.714	0.095
TBil($\mu\text{mol/L}$)	16.20 $\pm$ 4.68	24.70(9.08,81.02) ^b	12.40(5.90,18.7)	7.389	0.025
PCT(ng/mL)	—	29.50(5.00,64.68) ^b	1.93(0.84,12.62)	−3.556	<0.001
CRP(mg/L)	—	103.71(71.14,176.02) ^b	55.61(27.00,146.20)	−2.612	0.009
GDF15(ng/L)	25.47(22.89,28.46) ^b	44.77 $\pm$ 12.21 ^a	37.45(36.74,45.74)	32.989	<0.001
BMP9(pg/mL)	54.70 $\pm$ 20.38	67.33(53.31,84.62) ^b	50.47 $\pm$ 15.07	9.220	0.010
SOFA 评分(分)	—	8.50 $\pm$ 4.04 ^b	4.16 $\pm$ 2.19	5.188	<0.001
APACHE II 评分(分)	—	15.50(11.75,18.75) ^b	8.00(5.00,13.00)	−3.757	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非脓毒症组比较,^b $P<0.05$

表 2 脓毒症不同预后组患者临床指标和 BMP9 及 GDF15 比较

指标	存活组(<i>n</i> = 16)	死亡组(<i>n</i> = 14)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.88 ± 14.51	68.07 ± 10.52	-1.961	0.060
男性[例(%)]	9(56.3)	12(85.7)	2.984	0.084
WBC(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.91 ± 4.21	11.81 ± 8.90	-1.500	0.151
NEUT[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	7.52(2.60, 9.65)	6.97(4.56, 17.42)	-0.582	0.561
LY[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	0.56(0.28, 1.08)	0.41(0.28, 1.00)	-0.520	0.603
PLT[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	82.50(61.25, 131.25)	120.00(54.50, 242.00)	-1.122	0.262
NLR[<i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	9.31(2.09, 26.34)	13.46(6.68, 63.76)	-1.413	0.158
PLR[<i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	146.75(42.27, 308.34)	166.67(146.71, 727.10)	-1.538	0.124
MONO[<i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	0.40(0.16, 0.83)	0.57(0.18, 0.93)	-0.373	0.709
EO% [<i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	0.55(0.03, 1.58)	0.50(0.05, 2.80)	0.154	0.877
PCT [ng/mL, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	23.92(4.87, 46.40)	39.00(12.54, 97.99)	-0.956	0.339
CRP[mg/L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	103.87(67.05, 187.69)	98.75(74.67, 130.63)	-0.209	0.835
Scr[μmol/L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	81.35(52.08, 129.58)	139.00(78.40, 214.40)	-1.455	0.154
TBil[μmol/L, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	17.85(8.63, 109.83)	24.80(17.20, 46.80)	-0.687	0.492
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.88 ± 3.63	10.36 ± 3.77	-2.573	0.016
APACHEI 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.19 ± 4.59	19.36 ± 7.93	-2.649	0.013
GDF15(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	40.15 ± 10.45	50.04 ± 12.27	-2.385	0.024
BMP9[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q1</i> , <i>Q3</i>)]	56.26(48.22, 74.89)	80.82(58.88, 102.69)	-2.370	0.018

表 3 脓毒症患者发病危险因素分析

影响因素	β 值	<i>SE</i>	Walds χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
CRP	0.014	0.007	3.998	0.046	1.014	1.000 ~ 1.028
SOFA 评分	0.364	0.156	5.477	0.019	1.439	1.061 ~ 1.953
BMP9	0.051	0.025	4.273	0.039	1.053	1.003 ~ 1.105

表 4 脓毒症患者预后影响因素分析

影响因素	β 值	<i>SE</i>	Walds χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常量	-16.163	7.359	4.824	0.028	0.000	-
NLR	0.075	0.034	4.827	0.028	1.078	1.008 ~ 1.153
GDF15	0.330	0.152	4.694	0.030	1.391	1.032 ~ 1.874

表 5 各指标预测脓毒症的 ROC 曲线分析

指标	<i>AUC</i>	特异性(%)	灵敏度(%)	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	约登指数	截断值
BMP9	0.719	93.5	53.5	0.588 ~ 0.851	0.003	0.468	66.36pg/mL
BMP9 联合 CRP	0.845	83.9	73.3	0.744 ~ 0.947	<0.001	0.572	-
SOFA 评分	0.809	83.9	70.0	0.698 ~ 0.921	<0.001	0.539	6.5 分

表 6 脓毒症预后预测 ROC 曲线分析

指标	<i>AUC</i>	特异性(%)	灵敏度(%)	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	约登指数	截断值
GDF15	0.809	73.3	80.0	0.652 ~ 0.966	0.004	0.533	45.06ng/L
GDF15 联合 NLR	0.898	80.0	100	0.777 ~ 1.000	<0.001	0.80	-
APACHEII 评分	0.687	93.9	53.3	0.492 ~ 0.882	0.081	0.466	17.5 分

休克患者(35.66pg/mL)和健康个体(51.46pg/mL)循环中 BMP9 水平没有差异。与既往研究结果不一致,可能是与脓毒症的异质性及样本量等因素有关,尚需要扩大样本量进一步探索。研究表明 CRP 水平对脓毒症休克患者在重症监护治疗的第 1 周具有较高的预测和预后评估价值^[17]。本研究发现 BMP9 联合 CRP 对脓毒症诊断效能不劣于 SOFA 评分,且

方便快捷,避免针对多指标进行评分计算,能够快速辅助识别脓毒症患者,尽早干预,降低患者不良预后。

GDF15 在生理条件下,一般只在胎盘和前列腺中表达,但在炎症等病理条件下,GDF15 在组织和血液中水平显著增高^[5]。研究表明,GDF15 通过调节巨噬细胞的功能,抑制 JAK1/STAT3 通路的激活

和 NF- κ B p65 的核易位,在脓毒症病程的一定阶段发挥保护作用^[18]。本研究中脓毒症组患者 GDF15 表达明显增高,且死亡组患者高于存活组。Logistic 回归分析显示,GDF15 是脓症患者死亡的独立危险因素。研究表明 72h NLR 和 APACHE II 评分是脓症患者 28d 死亡的独立危险因素^[19]。既往研究表明 GDF15 在器官衰竭患者高表达,是 ICU 患者死亡的独立预测因素^[20, 21],GDF15 可能是一个综合性指标,能够反映机体的整体状态和疾病的严重程度^[22],与本研究结果一致。本研究发现 GDF15 联合 NLR 对脓毒症预后的预测性能不劣于 APACHE II 评分。

本研究为回顾性研究,存在一定的局限性,而且总体样本量相对较小。今后需更大前瞻队列进一步明确 BMP9 是否可作为脓毒症诊断的有效生物标志物,以及 GDF15 是否作为脓毒症预后预测的潜在有效标志物,从而改善脓毒症患者的临床结局。

参 考 文 献

1 TaoB,Kraehling JR,Ghaffari S,et al. BMP-9 and LDL crosstalk regulates ALK-1 endocytosis and LDL transcytosis in endothelial cells [J]. J Biol Chem,2020,295(52):18179-18188.

2 Liu W,Deng Z,Zeng Z,et al. Highly expressed BMP9/GDF2 in post-natal mouse liver and lungs may account for its pleiotropic effects on stem cell differentiation, angiogenesis, tumor growth and metabolism [J]. Genes Dis,2020,7(2):235-244.

3 Levet S,Ouarné M,Ciais D,et al. BMP9 and BMP10 are necessary for proper closure of the ductus arteriosus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015,112(25):E3207-E3215.

4 Song T,Huang D,Song D. The potential regulatory role of BMP9 in inflammatory responses[J]. Genes Dis,2022,9(6):1566-1578.

5 Breit SN,Johnen H,Cook AD,et al. The TGF- β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism[J]. Growth Factors,2011,29(5):187-195.

6 Yang L,Chang CC,Sun Z,et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand[J]. Nat Med, 2017,23(10):1158-1166.

7 Unsicker K,Spittau B,Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2013,24(4):373-384.

8 Luan HH,Wang A,Hilliard BK,et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance[J]. Cell,2019,178(5):

1231-1244.

9 Verhamme FM,Freeman CM,Brusselle GG,et al. GDF-15 in pulmonary and critical care medicine[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2019, 60(6):621-628.

10 Pereiro P,Librín-Pérez M,Figueras A,et al. Conserved function of zebrafish (Danio rerio) Gdf15 as a sepsis tolerance mediator[J]. Dev Comp Immunol,2020,109:103698.

11 Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.

12 Mitrofan CG,Appleby SL,Nash GB,et al. Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) and BMP10 enhance tumor necrosis factor- α -induced monocyte recruitment to the vascular endothelium mainly via activin receptor-like kinase 2 [J]. J Biol Chem,2017,292(33):13714-13726.

13 Appleby SL,Mitrofan CG,Crosby A,et al. Bone morphogenetic protein 9 enhances lipopolysaccharide-induced leukocyte recruitment to the vascular endothelium[J]. J Immunol,2016,197(8):3302-3314.

14 Gaitantzi H,Karch J,Germann L,et al. BMP-9 Modulates the Hepatic Responses to LPS[J]. Cells,2020,9(3):617.

15 Li W,Long L,Yang X,et al. Circulating BMP9 protects the pulmonary endothelium during inflammation-induced lung injury in mice[J]. Am J Respir Crit Care Med,2021,203(11):1419-1430.

16 Faiotto VB,Franci D,Enz HR,et al. Circulating levels of the angiogenesis mediators endoglin,HB-EGF,BMP-9 and FGF-2 in patients with severe sepsis and septic shock[J]. J Crit Care,2017,42:162-167.

17 王小军,王海晶. 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):36-39.

18 Tavenier J,Andersen O,Nehlin JO,et al. Longitudinal course of GDF15 levels before acute hospitalization and death in the general population[J]. Geroscience,2021.

19 李兴明,陈佳悦,李晨,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估急诊脓症患者病情及预后的意义[J]. 内科急危重症杂志,2020, 26(6):499-502.

20 Buendgens L,Yagmur E,Bruensing J,et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of mortality in critically ill patients with sepsis [J]. Dis Markers,2017,2017:5271203.

21 Kempf T,Wollert KC. Risk stratification in critically ill patients: GDF-15 scores in adult respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2013,17(4):173.

22 Desmedt S,Desmedt V,De Vos L,et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2019,56(5):333-350.

(2023-03-17 收稿 2024-06-30 修回)