

• 论 著 •

血清生长分化因子-15 用于重度 AECOPD 患者短期预后评估的临床价值研究^{*}

杨 俊¹, 向礼芳², 罗亚东³, 杨红燕³, 王婷婷³, 宋玉燕^{3△}

(1. 重庆市人民医院中山院区呼吸与危重症科, 重庆 400020; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心歌乐山院区急诊科, 重庆 400036; 3. 重庆市公共卫生医疗救治中心歌乐山院区重症医学科, 重庆 400036)

摘 要:目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)用于重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者短期预后评估的临床价值。方法 选取 2017 年 4 月至 2019 年 10 月入住重症监护室(ICU)的重度 AECOPD 患者 115 例作为研究对象, 根据 30 d 病死情况分为生存组(69 例)和病死组(46 例)。患者入住 ICU 后 24 h 内收集一般资料及常规实验室指标, 计算急性生理功能与慢性健康状况评估 II (APACHE II)评分及序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。采集外周静脉血检测 GDF-15 水平, 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 GDF-15 的预后价值。结果 病死组血清 GDF-15 水平[(2 199.01±471.59)pg/mL]明显高于生存组[(1 656.63±342.78)pg/mL], 差异有统计学意义($P<0.05$); 病死组 C 反应蛋白(CRP)水平[(491.82±131.47)ng/mL]明显高于生存组[(389.29±109.29)ng/mL], 差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 GDF-15 水平单独预测重度 AECOPD 患者 30 d 病死的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.817, CRP 的 AUC 为 0.811, APACHE II 评分的 AUC 为 0.791, SOFA 评分的 AUC 为 0.782。GDF-15 联合 CRP 预测 30 d 病死的 AUC 为 0.859, GDF-15 联合 APACHE II 评分的 AUC 为 0.855, GDF-15 联合 SOFA 评分的 AUC 为 0.857。年龄($OR=1.078$)、CRP ($OR=1.014$)、APACHE II 评分($OR=1.016$)、GDF-15($OR=1.083$)是 30 d 病死的危险因素, 血氧分压($OR=0.830$)是 30 d 内病死的保护因素。结论 血清 GDF-15 检测用于重度 AECOPD 患者的短期预后评估具有较高临床价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 生长分化因子-15; C 反应蛋白; 序贯器官衰竭评分; 急性生理功能及慢性健康状况评估 II 评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.016

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2020)21-2628-05

文献标识码:A

The short-term prognosis value of serum growth differentiation factor-15 in patients with severe AECOPD^{*}

YANG Jun¹, XIANG Lifang², LUO Yadong³, YANG Hongyan³, WANG Tingting³, SONG Yuyan^{3△}

(1. Department of Respiratory and Critical Diseases, Zhongshan Hospital of Chongqing General Hospital, Chongqing 400020, China; 2. Department of Emergency, Geleshan Hospital District, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China; 3. Department of Critical Medicine, Geleshan Hospital District, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China)

Abstract: Objective To investigate the value of the serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 115 patients with AECOPD from April 2017 to October 2019 were enrolled in the study, and they were divided into survival group (69 cases) and death group (46 cases) according to the 30-day mortality. The general information and laboratory parameters were recorded, assessment of acute physiological function and chronic health status II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores were calculated. The GDF-15 level from perioheral verous blood was tested, and the receiver operating characteristic (ROC) was used to evaluated the prognostic value of GDF-15. **Results** The baseline serum GDF-15 level in death group was higher than that in the survival group, and the difference was statistically significant [(2 199.01±

^{*} 基金项目: 十三五国家重大科技专项(2017ZX10202101)。

作者简介: 杨俊, 男, 主治医师, 主要从事呼吸与危重症方面的研究。△ 通信作者, E-mail: gwzxxzyxksyy@163.com。

本文引用格式: 杨俊, 向礼芳, 罗亚东, 等. 血清生长分化因子-15 用于重度 AECOPD 患者短期预后评估的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2628-2632.

471.59)pg/mL vs. (1 656.63±342.78)pg/mL, $P<0.05$]. The CRP level in death group was also significantly higher than that in the survival group, and the difference was statistically significant [(491.82±131.47)ng/mL vs. (389.29±109.29)ng/mL, $P<0.05$]. The area under curve (AUC) of GDF-15, CRP, APACHE II and SOFA score in predicting 30-day mortality alone in patients with AECOPD were 0.817, 0.811, 0.791, and 0.782 respectively. The AUC of GDF-15 combined with CRP in predicting 30-day mortality was 0.859, the AUC of GDF-15 combined with APACHE II was 0.855, and the AUC of GDF-15 combined with SOFA was 0.857. Age ($OR=1.078$), CRP ($OR=1.014$), APACHE II ($OR=1.016$) and GDF-15 ($OR=1.083$) were risk factors for the 30-day mortality, and partial pressure of oxygen ($OR=0.830$) was the protective factor.

Conclusion There is a well prognostic value of serum GDF-15 level in patients with severe AECOPD.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; growth differentiation factor-15; C reactive protein; sequential organ failure assessment score; assessment of acute physiological function and chronic health status II score

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是在慢性阻塞性肺疾病(COPD)基础上出现的呼吸系统症状急性加重,也是导致 COPD 患者病死的最重要原因。流行病学资料显示,COPD 患者平均每年可发生 0.5~3.5 次的急性加重,且超过 78% 的 AECOPD 是由感染(主要为细菌及病毒)导致的^[1]。重度 AECOPD 患者由于起病急骤、症状重(严重呼吸困难、意识改变等)及容易出现严重并发症(休克、呼吸衰竭等),常需入住重症监护室(ICU)治疗^[2]。对于入住 ICU 的 AECOPD 患者的准确预后评估有助于临床采取针对性治疗措施,从而提高患者生存率。临床上也在寻找更为准确、特异的无创生物学指标来改进对重度 AECOPD 的预后评估。生长分化因子-15(GDF-15)属于转化生长因子 β (TGF- β)超家族蛋白,生理状态下其在肺组织中表达水平极低,但在炎症损害时其表达水平可明显升高^[3]。既往研究显示,脓毒症、急性肺功能损害及缺氧性心功能损害患者外周血及肺组织中均存在 GDF-15 表达水平升高,且与疾病的严重程度存在一定相关性^[3-4]。本研究通过检测不同预后的重度 AECOPD 患者血清 GDF-15 水平,对 GDF-15 单项或联合其他指标用于重度 AECOPD 患者预后评估的临床价值进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 4 月至 2019 年 10 月入住 ICU 的重度 AECOPD(Ⅲ级)患者 115 例作为研究对象,根据入住 ICU 后 30 d 内是否病死分为生存组(69 例)和病死组(46 例)。重度 AECOPD(AECOPD Ⅲ级)参考最新的中国指南^[5]诊断标准确定:呼吸频率 >30 次/分,使用辅助呼吸肌群;精神意识状态急剧改变;低氧血症且不能通过文丘里(Venturi)面罩吸氧(或吸氧浓度 $>40\%$)而得到改善;动脉血二氧化碳分压较基础值升高或 >60 mm Hg 或存在酸中毒(pH 值 <7.25);需要入住 ICU 治疗。

1.2 实验室检查 患者入住 ICU 后记录一般情况及基础疾病,24 h 内常规检测白细胞计数(WBC)、血小

板计数(PLT)、肝肾功能、血清乳酸、C 反应蛋白(CRP)等指标。抽取患者动脉血进行血气分析。动脉血气分析使用美国实验公司生产的 GEM Primer 3000 血气分析仪,试剂为仪器配套试剂。序贯器官衰竭评估(SOFA)评分标准参考文献[6],综合相关指标后使用在线评分工具(<http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx>)进行计算。急性生理功能与慢性健康状况评估 II (APACHE II)评分参考文献[7],综合相关指标后使用在线评分工具(<http://clincalc.com/IcuMortality/APACHEII.aspx>)进行计算。患者入住 ICU 后采用常规内科支持治疗(心电监护、呼吸机支持),存在感染时给予抗菌药物治疗(并根据药敏试验结果调整抗菌药物),存在呼吸衰竭、脓毒症休克等并发症时采取针对性治疗,记录患者入住 ICU 后 30 d 内的病死情况。

1.3 血清 GDF-15 检测 患者入住 ICU 后 24 h 内采集静脉血 5 mL,离心分离血清后分装冻存于 -20 °C 冰箱。检测前提前将待测标本取出置于室温下复融,GDF-15 使用商品化酶联免疫试剂盒(上海北诺生物科技有限公司,型号:Human GDF-15 ELISA Kit)检测,按照试剂盒说明书进行操作,使用酶标仪(型号:Thermo Multiskan FC 酶标仪)检测待测标本的 A 值(检测波长为 450 nm)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估预后价值,选取约登指数的最高值作为 cut off 值,计算灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,ROC 曲线下面积(AUC) ≥ 0.750 提示价值较高。危险因素分析采用二元 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况、GDF-15 水平、CRP 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分比较 病死组血清

GDF-15、CRP 水平,年龄,COPD 病程,WBC,血清乳酸水平,SOFA 评分及 APACHE II 评分均明显高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而病死组 PLT、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)和血氧分压(PO_2)均低于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 GDF-15、CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分的预后价值 血清 GDF-15 单项检测预测重度 AE-COPD 患者 30 d 病死的 AUC 为 0.817,95%CI 为

0.732~0.902;CRP 的 AUC 为 0.811,95%CI 为 0.720~0.902;APACHE II 评分的 AUC 为 0.791,95%CI 为 0.699~0.883;SOFA 评分的 AUC 为 0.782,95%CI 为 0.700~0.864,见表 2、图 1。GDF-15 联合 CRP 预测 30 d 病死的 AUC 为 0.859(95%CI:0.786~0.933);GDF-15 联合 APACHE II 评分的 AUC 为 0.855(95%CI:0.776~0.933);GDF-15 联合 SOFA 评分的 AUC 为 0.857(95%CI:0.782~0.932),见图 2。

表 1 两组患者一般情况、GDF-15 水平、CRP 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	COPD 病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	WBC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	PLT ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	血清乳酸 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
生存组	69	39/30	46.57 $\pm$ 11.02	32(46.4)	9.62 $\pm$ 3.61	10.43 $\pm$ 2.77	167.06 $\pm$ 67.80	2.90 $\pm$ 0.84
病死组	46	25/21	55.02 $\pm$ 13.10	40(87.0)	11.52 $\pm$ 3.03	11.81 $\pm$ 3.21	123.48 $\pm$ 72.56	4.31 $\pm$ 1.18
<i>t</i> / χ^2		0.053	3.737	1.585	2.943	2.444	3.283	6.398
<i>P</i>		0.818	<0.001	0.208	0.004	0.016	0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	FEV1 ($\bar{x}\pm s$,%)	PO_2 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	SOFA 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	CRP ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	GDF-15 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)
生存组	69	48.84 $\pm$ 13.88	58.75 $\pm$ 14.67	9.10 $\pm$ 2.97	18.48 $\pm$ 2.17	389.29 $\pm$ 109.29	1 656.63 $\pm$ 342.78
病死组	46	42.81 $\pm$ 15.30	51.33 $\pm$ 17.35	13.00 $\pm$ 3.88	22.26 $\pm$ 3.87	491.82 $\pm$ 131.47	2 199.01 $\pm$ 471.59
<i>t</i> / χ^2		5.714	6.617	6.099	6.700	7.298	7.140
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 GDF-15、CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分的预后价值

项目	AUC	95%CI	cut off	约登指数	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
GDF-15(pg/mL)	0.817	0.732~0.902	1 944.35	0.529	0.717	0.812	0.717	0.812
CRP(ng/mL)	0.811	0.720~0.902	411.84	0.601	0.804	0.797	0.725	0.859
APACHE II 评分(分)	0.791	0.699~0.883	20.50	0.478	0.652	0.826	0.714	0.781
SOFA 评分(分)	0.782	0.700~0.864	10.50	0.341	0.674	0.667	0.574	0.754

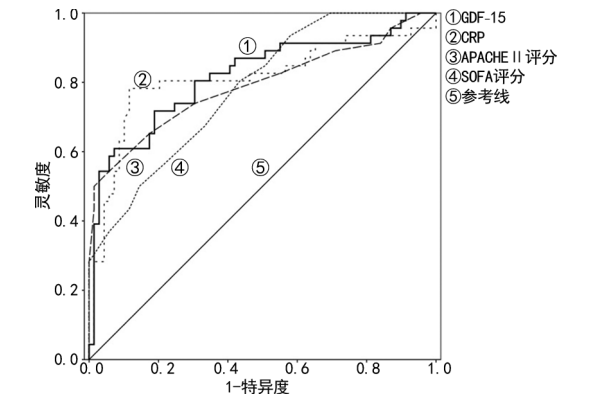


图 1 GDF-15、CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分单项预测 AECOPD 患者 30 d 病死的 ROC 曲线

2.3 影响重度 AECOPD 患者短期预后的因素分析 根据患者 30 d 内病死与否分别赋值(病死=1,生存=0),采用二元 Logistic 回归分析,纳入年龄、性别、吸烟史、COPD 病程、WBC、PLT、 PO_2 、FEV1、血清乳

酸、SOFA 评分、APACHE II 评分、CRP 及 GDF-15 等指标,结果显示,年龄($OR=1.078$,95%CI:1.028~1.131)、CRP($OR=1.014$,95%CI:1.006~1.023)、APACHE II 评分($OR=1.016$,95%CI:1.009~1.027)、GDF-15($OR=1.083$,95%CI:1.035~1.157)是 30 d 病死的危险因素, PO_2 ($OR=0.830$,95%CI:0.737~0.934)是 30 d 内病死的保护因素,见表 3。

表 3 影响 AECOPD 患者短期预后的因素分析

因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	0.075	0.024	9.531	0.012	1.078	1.028~1.131
PO_2	-0.187	0.060	9.593	0.017	0.830	0.737~0.934
CRP	0.014	0.004	10.730	0.003	1.014	1.006~1.023
APACHE II 评分	0.016	0.005	11.060	0.003	1.016	1.009~1.027
GDF-15	0.032	0.011	15.201	0.001	1.083	1.035~1.157

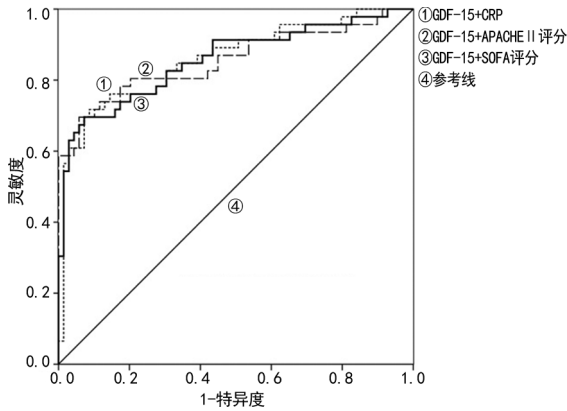


图2 GDF-15 分别与 CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分联合预测 AECOPD 患者 30 d 病死的 ROC 曲线

3 讨 论

由于吸烟、空气污染等因素,我国存在大量的 COPD 患者人群,40 岁以上人群 COPD 的患病率高达 8.2%,因为 COPD 及其相关并发症病死的患者比例为全球最高^[8]。COPD 是一种常见的以气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,该病病死率较高,给患者及家庭、社会带来沉重的负担^[9]。重度 AE-COPD 起病急,患者呼吸功能受损严重,且容易出现(如呼吸衰竭、休克等)致死性并发症,临床预后较差,需要入住 ICU 进行监护及治疗。导致 AECOPD 最常见的原因是呼吸道感染(细菌或病毒)。上呼吸道感染是 AECOPD 最早、最常见的诱发因素,占 50%左右^[10],对重度 AECOPD 患者进行准确预后评估有助于临床采取更具有针对性的治疗措施(包括更强效的抗菌药物、机械通气、纤维支气管镜吸痰、血浆置换等),从而避免患者呼吸功能进一步恶化,降低致死性并发症发生的概率^[11]。临床上常用的评估指标(如降钙素原、CRP 等)的评估效能还需进一步改进,尤其是多项指标联合(包括联合一些临床评分模型)检测的应用。GDF-15 的编码基因定位于染色体 19p13.11,相对分子质量约为 12×10^3 ,生理条件下在肺组织中表达水平极低,而在肺部炎症损伤时表达水平可明显升高,且与外周血水平升高程度一致,具有作为 AECOPD 诊断及评估指标的潜在价值^[12]。因此,筛选更为优良的用于重度 AECOPD 预后评估的无创生物学指标具有重要临床意义。

本研究结果显示,入住 ICU 后短期内病死的 AE-COPD 患者血清 GDF-15 水平较生存患者明显升高,且血清 GDF-15 水平升高是患者短期病死的独立危险因素。FREEMAN 等^[13]对 33 例 AECOPD 患者的相关研究显示,与稳定期 COPD 患者比较,AECOPD 患者外周血中 CRP 及 GDF-15 水平均明显升高($P < 0.01$),而外周循环中 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ T 细胞计数却明显下降(可能 T 细胞被募集到炎症部位)。KIM 等^[14]完成的临床研究探讨了血清 GDF-15 用于重度 AE-COPD 患者预后评估的价值,结果显示,住院 30 d 内

病死患者血清 GDF-15 水平升高($>1\ 600\text{ pg/mL}$),较未病死者更为常见(80% vs. 43%, $P=0.041$)。多因素回归分析显示,GDF-15 水平升高是影响重度 AECOPD 患者短期不良预后的独立危险因素($OR=25.8$,95%CI 为 2.7~243.8)。HUSEBO 等^[15]的研究发现,高 GDF-15 水平的 COPD 患者更容易出现急性加重($RR=1.39$,95%CI:1.10~1.74),同时高 GDF-15 水平与更高的住院病死率呈正相关($HR=2.07$,95%CI:1.40~3.10)。另外,DIEPLINGER 等^[16]也对血清 GDF-15 用于入住 ICU 的急重症患者($n=530$)的临床预后价值进行了研究,结果显示,白细胞介素-6、GDF-15 及半乳糖凝集素-3 水平在重症患者中明显升高,且与简化急性生理功能评分 II 呈正相关。上述结果均与本研究相似,提示 GDF-15 水平升高在 AECOPD 患者,尤其是重度 AECOPD 患者中较为常见,且具有一定的临床预后价值。

此外,本研究还对 GDF-15 单项及联合 CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分等指标的短期预后价值进行了分析,结果显示,指标联合检测时预测的准确度较单项更高。现有的研究虽然提示了 GDF-15 检测用于 AECOPD 患者预后的价值,但较少探讨 GDF-15 联合临床评分的应用价值。BUENDGENS 等^[4]的研究纳入了入住 ICU 的重症患者 219 例(包含脓毒症 146 例),结果显示,ICU 患者血清 GDF-15 水平较健康对照者明显升高,且升高程度与 APACHE II 评分及 SOFA 评分均呈明显正相关。多因素分析显示,高 GDF-15 水平是不良预后的独立危险因素($HR=2.02$,95%CI:1.02~3.88)。CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分均是临床上经常使用的用于评估重症患者的指标或模型,随着临床研究的不断深入,更多指标将被引入来改进这些常规指标(评分)的价值,尤其是多项指标(评分)的联合模型也显示出更优良的临床价值^[17-18]。本研究初步探讨了 GDF-15 与上述指标的联合应用价值,显示出较单项指标更高的准确度,但还需要在更为前瞻性和大样本的队列研究中加以验证。

4 结 论

综上所述,本研究结果显示,血清 GDF-15 水平检测用于重度 AECOPD 患者短期预后的临床价值较高,与 CRP、APACHE II 评分及 SOFA 评分等联合检测的预测价值更高。然而本研究也存在一定的不足之处,如总体样本量偏小,缺少对指标随病程的动态变化。下一步的研究还需要在更为前瞻性的临床队列中深入探讨 GDF-15 的临床诊断及预后价值,特别是多指标(评分)联合应用的价值,从而使 AECOPD 患者更好地从中获益。

参考文献

[1] JOUNEAU S, DRES M, GUERDER A, et al. Manage-

- ment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the societe de pneumologie de langue francaise (summary)[J]. Rev Mal Respir, 2017, 34(4):282-322.
- [2] ZHOU A, ZHOU Z, ZHAO Y, et al. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12:1009-1018.
- [3] WOLLERT K C, KEMPF T, WALLENTIN L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. Clin Chem, 2017, 63(1):140-151.
- [4] 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.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.
- [6] INNOCENTI F, TOZZI C, DONNINI C, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity[J]. Intern Emerg Med, 2017, 13(3):405-412.
- [7] AMINIAHIDASHTI H, BOZORGI F, MONTAZER S H, et al. Comparison of APACHE II and saps II scoring systems in prediction of critically ill patients' outcome[J]. Emerg (Tehran), 2017, 5(1):e4.
- [8] YIN P, WANG H, VOS T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013[J]. Chest, 2016, 150(6):1269-1280.
- [9] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11):856-870.
- [10] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17):1281-1296.
- [11] KIM D K, LEE J, PARK J H, et al. What can we apply to manage acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2018, 81(2):99-105.
- [12] WU Q, JIANG D, SCHAEFER N R, et al. Overproduction of growth differentiation factor 15 promotes human rhinovirus infection and virus-induced inflammation in the lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(3):514-527.
- [13] FREEMAN C M, MARTINEZ C H, TODT J C, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4⁺ & CD8⁺ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood[J]. Respir Res, 2015, 16(1):94-99.
- [14] KIM M, CHA S I, CHOI K J, et al. Prognostic value of serum growth differentiation factor-15 in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2014, 77(6):243-250.
- [15] HUSEBO G R, GRONSETH R, LERNER L, et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3):1601298.
- [16] DIEPLINGER B, EGGER M, LEITNER I, et al. Interleukin 6, galectin 3, growth differentiation factor 15, and soluble ST2 for mortality prediction in critically ill patients[J]. J Crit Care, 2016, 34:38-45.
- [17] CHURPEK M M, SNYDER A, HAN X, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(7):906-911.
- [18] KWAK H, SUH G J, KIM T, et al. Prognostic performance of Emergency Severity Index (ESI) combined with qSOFA score[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(10):1784-1788.
- (收稿日期:2020-02-23 修回日期:2020-06-29)
- (上接第 2627 页)
- [16] 曹大勇, 闫振, 孙炳一, 等. 抑制胰岛素样生长因子-I 受体表达对肝癌细胞 HepG2 放射敏感性的影响和机制[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(11):855-859.
- [17] 刘艳, 吴彤, 汪晓强, 等. mu 阿片受体活化促进胰岛素样生长因子 I 致乳腺癌细胞增殖[J]. 上海医学, 2018, 41(10):607-611.
- [18] 李秀青, 刘立新. 胰岛素样生长因子结合蛋白相关蛋白 1 与疾病关系的新进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2018, 8(2):79-82.
- [19] 林豫蓉, 韩小兵, 宋雅洁. 乳腺癌组织中 IGF1R、ER 表达与新辅助化疗疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(7):1028-1031.
- [20] 何敏, 邓丽聪. 赫赛汀联合紫杉醇新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌细胞增殖活力的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(17):1603-1606.
- [21] HDAD M, OH H, PFEIFFER R M, et al. Relationship of circulating insulin-like growth factor- I and binding proteins 1-7 with mammographic density among women undergoing image-guided diagnostic breast biopsy[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(5):81.
- (收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-06-08)