

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.007

GDF-15 对 COPD 患者严重程度评估及再次入院的诊断价值分析^{*}

魏小婉,鲁美霞,楚荷莹[△]

郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科一,河南郑州 450052

摘要:目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)水平在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的临床意义。**方法** 选取 2020 年 8—10 月该院 COPD 急性加重期(AECOPD)患者 28 例为 AECOPD 组,稳定期 COPD 患者 15 例为稳定期 COPD 组和体检健康者 26 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测 GDF-15 水平,并对 AECOPD 患者进行为期 1 年的随访。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 GDF-15 水平对 AECOPD 患者再次入院的诊断价值。**结果** 与对照组比较,稳定期 COPD 组和 AECOPD 组患者 GDF-15 水平升高($P<0.05$),且 AECOPD 组患者 GDF-15 水平高于稳定期 COPD 组($P<0.05$)。COPD 患者 GDF-15 水平与 COPD 评估测试问卷(CAT)评分、C-反应蛋白、降钙素原均呈正相关($P<0.05$)。AECOPD 患者 GDF-15 水平与住院时长呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线结果表明,GDF-15 诊断 AECOPD 患者再次入院的最佳临界值为 51.34 pg/mL,曲线下面积为 0.718,灵敏度和特异度分别为 69.23%、86.67%。再次入院患者 GDF-15 水平明显高于未再次入院者($P<0.05$)。**结论** GDF-15 水平与 COPD 的严重程度和全身炎症反应有关。此外,GDF-15 对 AECOPD 患者再次入院具有一定的诊断价值。

关键词:生长分化因子-15; 慢性阻塞性肺病; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 再次入院

中图法分类号:R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2331-05

Analysis of the diagnostic value of GDF-15 in the severity assessment and readmission of COPD patients^{*}

WEI Xiaowan, LU Meixia, CHU Heying[△]

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 28 patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) in this hospital from August to October 2020 were selected as the AECOPD group, 15 patients with stable COPD were selected as the stable COPD group, and 26 healthy subjects were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the level of GDF-15, and AECOPD patients were followed up for 1 year. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of GDF-15 level in patients with AECOPD who had acute exacerbation and readmission. **Results** Compared with the control group, the levels of GDF-15 in the stable COPD group and AECOPD group were increased ($P<0.05$), and the GDF-15 level in the AECOPD group was higher than that stable COPD group ($P<0.05$). The level of GDF-15 in COPD patients was positively correlated with COPD assessment test questionnaire (CAT) score, C-reactive protein, and procalcitonin ($P<0.05$). GDF-15 was positively correlated with the length of hospital stay in AECOPD patients ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the optimal cut-off value of GDF-15 for the diagnosis of AECOPD patients readmission was 51.34 pg/mL, the area under the curve was 0.718, and the sensitivity and specificity were 69.23% and 86.67%, respectively. The level of GDF-15 in readmission patients was significantly higher than that in non-rehospitalized patients ($P<0.05$). **Conclusion** The level of GDF-15 is related to the severity of COPD and systemic inflammatory response. In addition, GDF-15 has certain diagnostic value for readmission of AECOPD patients.

Key words: growth differentiation factor-15; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; readmission

^{*} 基金项目:河南省高等学校重点科研项目(19A320065)。

作者简介:魏小婉,女,研究生在读,主要从事慢性阻塞性肺疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: chuheyang@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220830.1641.004.html\(2022-08-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220830.1641.004.html(2022-08-31))

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统最常见的慢性气道炎症性疾病,在全球死亡病因中排名第 3^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)通常是由于受凉、病毒和细菌入侵或其他原因引起呼吸道症状的短期内迅速加重,且需要住院等额外治疗。AECOPD 常常导致患者肺功能急剧恶化,生活质量严重降低,以后更频繁地发生病情急性加重及再次住院的情况^[2]。研究表明,COPD 患者病死率和发生并发症的风险随着每一次再次入院而增加^[3]。因此,降低再次入院概率是 COPD 系统化管理的重要目标^[1-2]。

生长分化因子-15(GDF-15)又称巨噬细胞抑制因子-1,是转化生长因子 β 超家族成员之一^[4]。GDF-15 在正常生理条件下正常表达,但在炎症、衰老、吸烟、癌症^[5]、氧化应激^[6]和缺氧等病理条件下水平升高。然而,GDF-15 水平与 COPD 患者因急性加重而再次入院之间的关系研究较少。本研究探讨 GDF-15 与 COPD 严重程度的关系及对 AECOPD 患者再次入院的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 8—10 月收治的 AECOPD 患者 28 例为 AECOPD 组,稳定期 COPD 患者 15 例为稳定期 COPD 组,同期在本院进行体检的体检健康者 26 例为对照组。纳入标准:(1)按照相关标准诊断为 COPD 的患者^[1];(2)AECOPD 患者来自本院呼吸与危重症医学科住院患者,有明显胸闷、气喘等临床症状;(3)稳定期 COPD 患者无短期内呼吸道症状,且 3 个月以上未口服糖皮质激素或抗菌药物。

排除标准:(1)有其他呼吸系统疾病者(如哮喘、活动性肺结核、肺脓肿、肺间质纤维化);(2)严重肝功能衰竭、肾功能损伤、心脑血管疾病、恶性肿瘤患者;(3)年龄大于 85 岁或小于 15 岁者。本研究经本院医学伦理委员会批准(伦理编号 2021-KY-0472-003),所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的收集和处理 采用乙二胺四乙酸抗凝管采集 COPD 患者(入院 24 h 内)和体检健康者外周静脉血 3~5 mL。所有标本均在收集 6 h 内处理,将血标本放在大型台式高速冷冻离心机(德国 Eppendorf)上以 4℃、250×g 离心 10 min,得到的上清液转移到无菌无酶的小型离心管中,于-80℃超低温冰箱中保存。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA) 血清中 GDF-15 水平采用人 GDF-15 ELISA 试剂盒检测。按照厂家说明书,采用梯度稀释标准(1.25、2.50、10.00、20.00、40.00 ng/mL)稀释待测样品。在孵育、洗涤、显色、终止后,将空白孔清零,用分光光度计在波长为 450 nm 处测量每个孔的吸光度(A)。用标准浓度(横坐标)和吸光度(纵坐标)绘制标准曲线,并计算函数

方程。根据公式和 A 值计算样品中 GDF-15 的血浆水平。

1.3 资料收集与随访 患者性别、年龄等基本信息于入院当天采集,各实验室检查结果于患者入院 24 h 内在检验报告中查询。并依据相关标准:降钙素原(PCT)<0.05 mg/dL、C-反应蛋白(CRP)<5 mg/L 评估疾病严重程度。收集 COPD 评估测试问卷(CAT)评分,于入院 24 h 内对患者进行问卷调查,并分为<20 分、≥20 分两类^[1];通过医院电子病历系统及检查报告收集患者入院 24 h 内肺功能相关指标结果、住院时长等,并根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议指南(GOLD)将其分为 4 个等级,第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)≥80%(GOLD 1 级)、FEV₁ 在 50%~<80%(GOLD 2 级)、FEV₁ 在 30%~<50%(GOLD 3 级)、FEV₁<30%(GOLD 4 级)。采用电话访谈的方式,随访 AECOPD 患者,随访时间截止 2021 年 10 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 GraphPad Prism 7.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;不呈正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M(IQR)]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 GDF-15 与临床指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线检测 GDF-15 的诊断价值;采用单因素或多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者的影响因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较 与稳定期 COPD 组和对照组比较,AECOPD 组患者年龄较大,男性占比较多,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 各组实验室检查、肺功能、CAT 评分及 GOLD 分级比较 AECOPD 组 CRP 水平明显高于稳定期 COPD 组及对照组(*P*<0.05),但 PCT 水平在 AECOPD 组与稳定期 COPD 组中比较,差异无统计学意义(*P*=0.302)。AECOPD 组患者肺功能检查指标结果低于稳定期 COPD 组及对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 各组 GDF-15 水平比较 AECOPD 组患者血清 GDF-15 水平为(53.71±17.37) pg/mL,稳定期 COPD 组血清 GDF-15 水平为(34.81±10.51) pg/mL,对照组血清 GDF-15 水平为(28.65±9.05) pg/mL,AECOPD 组患者血清 GDF-15 水平明显高于稳定期 COPD 组和对照组(*P*=0.033)。在 COPD 患者中,吸烟者血清 GDF-15 水平高于非吸烟者(*P*=0.005)。将评估 COPD 患者严重程度的各指标如 GOLD、CAT 评分、CRP、PCT 等分级,比较 GDF-15 水平,结果发现 GOLD 1~2 级患者的 GDF-15 水平较低,但差异无统计学意义(*P*>0.05),CAT 评分<20 分、CRP≤5 mg/dL、PCT≤0.05 g/L、FEV₁≥

80%、FEV₁/FVC≥70% 的患者 GDF-15 水平较低 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 各组基线资料比较

项目	AECOPD 组($n=28$)	稳定期 COPD 组($n=15$)	对照组($n=26$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	70.79±8.08 ^{ab}	57.87±11.72	62.27±7.56	<0.001
男性[n (%)]	27(96.43) ^{ab}	11(73.33)	15(57.69)	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.60±3.71 ^{ab}	25.60±4.74	25.10±4.02	0.028
吸烟[n (%)]	25(89.29) ^a	9(60.00) ^a	5(19.23)	<0.001
吸烟数目[M (IQR), 支]	81 000(345 600)	64 800(297 000)	—	<0.001

注: BMI 为体质量指数; 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与稳定期 COPD 组比较, ^b $P<0.05$; —为该项无数据。

表 2 各组实验室检查、肺功能、CAT 评分及 GOLD 分级比较

项目	AECOPD 组($n=28$)	稳定期 COPD 组($n=15$)	对照组($n=26$)	P
实验室检查				
CRP[M (IQR), mg/dL]	11.9(34.2) ^{ab}	2.2(1.5) ^b	1.2(3.0)	<0.001
PCT[M (IQR), g/L]	0.06(0.10)	0.02(0.06)	—	0.302
肺功能检查				
FEV ₁ ($\bar{x}\pm s$, %)	40.50±10.81 ^{ab}	75.53±7.27 ^{ab}	108.26±11.96	<0.001
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$, %)	45.23±13.35 ^{ab}	61.56±4.15 ^{ab}	82.71±4.87	0.004
PEF($\bar{x}\pm s$, L/s)	3.57±1.20 ^{ab}	5.97±0.72 ^{ab}	8.11±2.16	0.007
CAT 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	24.96±6.68	14.60±1.35	—	<0.001
GOLD 分级[n (%)]				
缺失数据	11(39.29)	1(6.67)	—	—
GOLD 1 级	0(0.00)	8(53.33)	—	—
GOLD 2 级	6(21.43)	3(20.00)	—	0.001
GOLD 3 级	4(14.29)	3(20.00)	—	0.053
GOLD 4 级	7(25.00)	0(0.00)	—	—
应用呼吸机[n (%)]	6(21.43)	0(0.00)	—	—

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与稳定期 COPD 组比较, ^b $P<0.05$; —为该项无数据。

表 3 各组 GDF-15 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 M (IQR), pg/mL]

项目	GDF-15	t/Z	P
GOLD 分级			
1~2 级	38.59±18.85	2.654	0.114
3~4 级	51.59±15.56		
CAT 评分(分)			
<20	29.60(10.91)	2.593	0.010
≥20	47.98(40.81)		
CRP(mg/dL)			
≤5	29.75±10.68	4.107	<0.001
>5	56.43±20.12		
PCT(g/L)			
≤0.05	36.93±14.45	1.865	0.071
>0.05	50.53±19.75		
FEV ₁ (%)			
<80	49.75±12.52	3.955	<0.001
≥80	29.85±10.51		
FEV ₁ /FVC(%)			
<70	46.43±12.24	3.157	0.003
≥70	30.10±10.37		

续表 3 各组 GDF-15 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 M (IQR), pg/mL]

项目	GDF-15	t/Z	P
是否吸烟			
吸烟	49.92±15.63	2.929	0.005
不吸烟	28.65±10.10		
是否使用呼吸机			
是	75.50±10.30	1.704	0.080
否	70.20±9.40		

2.4 GDF-15 水平与各临床指标的相关性分析
COPD 患者血清 GDF-15 水平与吸烟数目、CAT 评分、CRP 和 PCT 均呈正相关($P<0.05$)。此外, AECOPD 组患者血清 GDF-15 水平与住院时长呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 GDF-15 对 AECOPD 患者再次入院的诊断价值
28 例 AECOPD 患者中有 1 例住院期间死于心搏骤停。因此, 对 27 例患者进行为期 1 年的随访, 结果显示 13 例患者因病情急性加重再次入院(再次入院率为 48.15%), 其中 2 例患者死亡(病死率为 7.41%)。应用 ROC 曲线分析 GDF-15 诊断 AECO-

PD 患者再次入院的最佳临界值为 51.34 pg/mL,曲线下面积(AUC)为 0.718(95%CI 0.510~0.930),灵敏度和特异度分别为 69.23%、86.67%。

表 4 GDF-15 水平与各临床指标的相关性		
项目	<i>r</i>	<i>P</i>
COPD 患者		
CAT 评分	0.35	0.022
CRP	0.51	0.001
PCT	0.53	0.001
吸烟数目	0.38	0.001
AECOPD 患者		
住院时长	0.38	0.046

2.6 再次入院组和未再次入院组各项指标比较 将 AECOPD 患者根据是否再次入院分组,再次入院组 14 例,未再次入院组 14 例,结果发现再次入院组患者血清 GDF-15 水平明显高于未再次入院组患者($P=0.007$),再次入院组患者 CAT 评分 >20 分、GOLD 分级 3~4 级及使用呼吸机占比高于未再次入院组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 再次入院组和未再次入院组各项指标比较				
项目	再次入院组 (<i>n</i> =14)	未再次入院组 (<i>n</i> =14)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.64 $\pm$ 6.86	64.57 $\pm$ 7.39	1.14	0.265
吸烟[<i>n</i> (%)]	11(78.57)	12(85.71)	0.09	0.622
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.54 $\pm$ 3.33	24.99 $\pm$ 3.03	1.21	0.238
住院时长($\bar{x}\pm s$,d)	9.14 $\pm$ 1.61	9.71 $\pm$ 3.85	0.51	0.615
CAT 评分[<i>n</i> (%)]				
<20 分	2(14.29)	5(35.71)	8.29	0.040
≥ 20 分	12(85.71)	9(64.29)		
GOLD 分级[<i>n</i> (%)]				
1~2 级	1(7.14)	5(35.71)	11.43	0.010
3~4 级	13(92.86)	9(64.29)		
是否使用呼吸机[<i>n</i> (%)]				
是	5(35.71)	1(7.14)	11.43	0.010
否	9(64.29)	13(92.86)		
CRP[<i>M</i> (IQR),mg/dL]	14.45(85.70)	9.55(85.60)	1.01	0.312
PCT[<i>M</i> (IQR),g/L]	0.097(0.050)	0.045(0.210)	1.27	0.210
FEV ₁ ($\bar{x}\pm s$,%)	36.66 $\pm$ 10.75	43.91 $\pm$ 10.99	0.84	0.416
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$,%)	44.41 $\pm$ 10.19	45.95 $\pm$ 10.25	0.24	0.816
GDF-15($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	71.91 $\pm$ 24.89	35.49 $\pm$ 10.08	2.91	0.007

2.7 影响因素分析 单因素 Logistic 回归分析显示,GDF-15($OR=1.063,95\%CI 1.007\sim 1.123,P=0.027$)是 AECOPD 患者再次入院的影响因素,然而将 GOLD 分级、CAT 评分、是否使用呼吸机、GDF-15 等纳入多因素 Logistic 回归分析,差异却无统计学意

义($P>0.05$)。

3 讨论

本研究发现 GDF-15 在 COPD 患者中水平升高,并与 COPD 患者的严重程度、吸烟数目、全身炎症反应水平和肺功能指标有关。而且因急性加重而再次入院患者的血清 GDF-15 水平明显高于未再次入院者。表明 GDF-15 对 AECOPD 患者再次入院有一定的诊断价值。

COPD 是一种慢性呼吸系统炎症性疾病,AECOPD 是 COPD 患者入院和再次入院的主要原因之一,主要表现为 COPD 患者呼吸系统症状出现急性加重(呼吸困难、咳嗽加剧、咳痰量较日常增多,或者痰液变为脓性),需要改变药物甚至住院治疗^[1-3]。对于 AECOPD 患者,因急性加重而再住院十分常见,接近 60%的患者在病情急性加重后的一年内其病情会再次急性加重^[7]。SUISSA 等^[8]对首次因 COPD 住院的 73 106 例患者进行了长期随访,发现 COPD 患者在第 2 次急性加重后健康状况迅速下降,并且每一次需要住院治疗后都会增加病情恶化和死亡的风险。预防 COPD 患者的频繁急性加重和再住院已经成为国际公认的 COPD 系统化管理和降低相关医疗费用的首要目标^[9]。因此,寻找 COPD 患者再次入院的潜在预测因素,对高危患者进行针对性治疗,成为降低 COPD 患者再住院率的有效措施。先前的研究已经确定一些社会经济因素和临床因素是 COPD 患者再次入院的潜在预测因素^[10-13],然而关于 GDF-15 对 COPD 患者再次入院的研究报道较少。

GDF-15 是一种相对分子质量大小约为 25×10^3 的蛋白质,最初在巨噬细胞中发现。后来发现其在多种组织中均广泛表达,在前列腺和胎盘中表达较高,在心肌、肺、肾、脑、肝和肠中表达较低^[11]。研究表明,GDF-15 是巨噬细胞、上皮细胞、心血管细胞等在受到不良刺激后迅速产生的一种细胞因子,可调节细胞衰老和凋亡^[4]。它也是不良心血管事件、肾功能衰竭^[12]、全身多器官功能衰竭^[13]、糖尿病^[14]等的预测生物标志物。在本研究中发现 GOLD 分级 1~2 级的患者 GDF-15 水平较低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。CRP ≤ 5 mg/dL 的患者 GDF-15 水平较低($P<0.05$),而 FEV₁ $<80\%$ 、FEV₁/FVC $<70\%$ 较低的患者 GDF15 水平较高,并且 GDF-15 水平与 CRP、PCT 及 CAT 评分均呈正相关($P<0.05$)。表明 GDF-15 与 COPD 的严重程度和全身炎症反应有关。血清 GDF-15 水平在吸烟者中高度表达,并与吸烟数目呈正相关,这与先前的研究一致^[15]。在 AECOPD 患者中,GDF-15 水平与住院时长呈正相关。这些结果表明,GDF-15 水平较高的患者临床症状更明显,病情更严重,肺功能更差,全身炎症反应更重,需要更积极的治疗。

本研究发现再次入院患者血清 GDF-15 水平明显

较高,且 CAT 评分 ≥ 20 分、GOLD 分级 3~4 级及使用呼吸机的人数多于未再次入院者,应用 ROC 曲线分析 GDF-15 诊断 AECOPD 患者再次入院的最佳临界值为 51.34,曲线下面积(AUC)为 0.718,灵敏度和特异度分别为 69.23%、86.67%。单因素 Logistic 回归分析发现 GDF-15 是 COPD 患者再次入院的影响因素,然而将 GOLD 分级、CAT 评分、是否使用呼吸机、GDF-15 等纳入多因素 Logistic 回归分析,差异却无统计学意义($P>0.05$),可能与纳入样本量较少、随访时间较短,影响患者再次住院的混杂因素较多有关。GDF-15 在 COPD 中的具体机制尚不清楚。WU 等^[16]研究表明,在香烟烟雾刺激下,GDF-15 通过激活磷酸肌醇-3-激酶通路促进黏蛋白表达,从而导致 COPD 患者气道中黏液过量产生。WU 等^[17]进一步发现 GDF-15 蛋白与激活素样激酶受体 1 结合,并通过激活 Smad1 通路促进气道上皮细胞衰老。这些发现可能有助于解释本研究结果,即 GDF-15 水平高的 COPD 患者临床症状更严重,肺功能指标更差,且更有可能因 COPD 急性加重而再次入院。检测 COPD 患者 GDF-15 水平有助于评估疾病严重程度,指导治疗决策。GDF-15 水平较高的 AECOPD 患者由于病情急性加重,再次入院风险增加,应加大治疗力度,加强随访,降低再次入院风险。

本研究有一定的局限性。(1)本研究为横断面研究,无法验证 GDF-15 与 COPD 急性加重的因果关系;(2)没有探讨 GDF-15 在 COPD 中的具体机制;(3)该研究的样本量相对较少,从同一个中心招募,随访时间较短。因此,需要一个多中心、大样本的长期随访研究来验证当前的结果。

综上所述,GDF-15 水平升高与 COPD 的严重程度和全身炎症反应有关。此外,GDF-15 水平对 AE-COPD 患者再次入院具有一定的诊断价值。

参考文献

- [1] HALPIN D,CRINER G J,PAPI A,et al. Global initiative for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2021,203(1):24-36.
- [2] GUDMUNDSSON G,ULRIK C S,GISLASON T,et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2012,7:571-576.
- [3] JANSON C,NWARU B I,WIKLUND F,et al. Management and risk of mortality in patients hospitalised due to a first severe COPD exacerbation[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2020,15:2673-2682.

- [4] 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):11514-11519.
- [5] WANG X,BAEK S J,ELING T E. The diverse roles of nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1/GDF15) in cancer [J]. Biochem Pharmacol,2013,85(5):597-606.
- [6] HAN E S,MULLER F L,PÉREZ V I,et al. The in vivo gene expression signature of oxidative stress[J]. Physiol Genomics,2008,34(1):112-126.
- [7] GARCIA-AYMERICH J,BARREIRO E,FARRERO E,et al. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFram study)[J]. Eur Respir J,2000,16(6):1037-1042.
- [8] SUISSA S,DELL'ANIELLO S,ANIELLO S,et al. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality[J]. Thorax,2012,67(11):957-963.
- [9] Reducing COPD readmissions-a personal and political priority[J]. Lancet Respir Med,2013,1(5):347.
- [10] WONG A W,GAN W Q,BURNS J,et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates[J]. Can Respir J,2008,15(7):361-364.
- [11] DE COS GOMEZ M,BENITO H A,GARCIA U M T,et al. Growth differentiation factor 15: a biomarker with high clinical potential in the evaluation of kidney transplant candidates[J]. J Clin Med,2020,9(12):4112.
- [12] BEREZIN A E. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15[J]. Diabetes Metab Syndr,2016,10(1):154-157.
- [13] VERHAMME F M,FREEMAN C M,BRUSSELLE G G,et al. GDF-15 in pulmonary and critical care medicine [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2019,60(6):621-628.
- [14] ADELA R,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.
- [15] HUSEBØG R,GRØNSETH 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] WU Q,JIANG D,CHU H W. Cigarette smoke induces growth differentiation factor 15 production in human lung epithelial cells: implication in mucin over-expression[J]. Innate Immun,2012,18(4):617-626.
- [17] WU Q,JIANG D,MATSUDA J L,et al. Cigarette smoke induces human airway epithelial senescence via growth differentiation factor 15 production[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2016,55(3):429-438.