

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.022

创伤性凝血病早期患者血清 GDF-15、PPAR γ 水平与病情及预后的关系研究

郭 浩¹, 孙刚武^{2 Δ}

1. 陕西省咸阳市第一人民医院重症医学科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市泾阳县医院急诊科, 陕西咸阳 713799

摘 要:目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)水平与创伤性凝血病(TIC)患者病情及预后的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月咸阳市第一人民医院重症医学科收治的多发伤患者 145 例,收集患者一般资料,根据患者是否合并 TIC 分为 TIC 组(58 例)和对照组(87 例),根据 TIC 患者 28 d 后是否死亡分为存活组与死亡组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清 GDF-15、PPAR γ 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 TIC 患者预后的影响因素,采用 Pearson 相关分析 TIC 患者血清 GDF-15、PPAR γ 水平与病情指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、PPAR γ 水平预测 TIC 患者预后的价值。结果 TIC 组血清 GDF-15 水平明显高于对照组,PPAR γ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组救治时间、纠正时间、创伤严重程度(ISS)评分、C 反应蛋白(CRP)水平、活化部分凝血活酶时间(APTT)及 GDF-15 水平均明显高于存活组,血小板计数(PLT)及 PPAR γ 水平均显著低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GDF-15 水平升高是 TIC 患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$),PPAR γ 升高是 TIC 患者死亡的保护因素($P < 0.05$)。血清 GDF-15 水平与救治时间、纠正时间、急性生理及健康状况评估系统 II(APACHE II)评分、ISS 评分、国际标准化比值(INR)、APTT、CRP 水平、纤维蛋白原(FIB)水平均呈正相关($r = 0.348, 0.410, 0.373, 0.461, 0.501, 0.482, 0.471, 0.424, P < 0.05$),与 PLT 呈负相关($r = -0.504, P < 0.05$);血清 PPAR γ 水平与救治时间、纠正时间、APACHE II 评分、ISS 评分、INR、APTT、CRP 水平、FIB 水平均呈负相关($r = -0.391, -0.421, -0.352, -0.475, -0.521, -0.494, -0.503, -0.390, P < 0.05$),与 PLT 呈正相关($r = 0.512, P < 0.05$);血清 GDF-15 水平与 PPAR γ 水平呈负相关($r = -6.328, P < 0.05$)。GDF-15 和 PPAR γ 二者联合预测 TIC 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.946,明显高于二者单独预测($P < 0.05$),其灵敏度、特异度分别为 90.91%、86.11%。结论 在 TIC 患者血清中 GDF-15 水平升高、PPAR γ 水平降低,GDF-15 和 PPAR γ 联合可用于 TIC 患者病情评估及预后预测,具有积极的临床应用意义及前景。

关键词:创伤性凝血病; 生长分化因子-15; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 预后

中图分类号:R641

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)18-2729-05

Study on relationship between serum GDF-15 and PPAR γ levels with disease condition and prognosis of early patients with traumatic coagulopathy

GUO Hao¹, SUN Gangwu^{2 Δ}

1. Department of Intensive Care Medicine, Xianyang Municipal First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Emergency, Jingyang County Hospital, Jingyang, Shaanxi 713799, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) levels with the disease condition and prognosis of the patients with trauma-induced coagulopathy (TIC). **Methods** A total of 145 patients with multiple injuries admitted to the Department of Intensive Care Medicine of Xianyang Municipal First People's Hospital from October 2019 to October 2020 were selected, and their general data were collected. The patients were divided into the TIC group (58 cases) and control group (87 cases) according to whether they had complicating TIC. The patients with TIC were divided into the survival group and death group according to whether they died after 28 d or not; and serum GDF-15 and PPAR γ levels were detected by ELISA; the Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognosis of the patients with TIC, the Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum GDF-15 and PPAR γ levels with the disease

indicators in the patients with TIC, and the receiver operator characteristic (ROC) curve was applied to analyze the value of serum GDF-15 and PPAR γ levels in predicting the prognosis in the patients with TIC.

Results The serum GDF-15 level in the TIC group was significantly higher than that in the control group, the PPAR γ level was significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the treatment time, correction time, injury severity score (ISS) score, C-reaction protein (CRP) level, activated partial thromboplastin time (APTT) and GDF-15 level in the death group were significantly higher than those in the survival group, while the platelet count (PLT) and PPAR γ levels were significantly lower than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The GDF-15 level increase was an independent risk factor for death in the patients with TIC ($P < 0.05$), and the PPAR γ level increase was a protective factor for death in the patients with TIC ($P < 0.05$); serum GDF-15 levels was positively correlated with the treatment time, correction time, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, ISS score, international normalized ratio (INR), APTT, CRP, fibrinogen (FIB) levels ($r = 0.348, 0.410, 0.373, 0.461, 0.501, 0.482, 0.471, 0.424, P < 0.05$), and negatively correlated with PLT ($r = -0.504, P < 0.05$); serum PPAR γ death was negatively correlated with treatment time, correction time, APACHE II score, ISS score, INR, APTT, CRP and FIB ($r = -0.391, -0.421, -0.352, -0.475, -0.521, -0.494, -0.503, -0.390, P < 0.05$), and positively correlated with PLT ($r = 0.512, P < 0.05$); there was a negative correlation between serum GDF-15 and PPAR γ levels ($r = -6.328, P < 0.05$); the area under the curve (AUC) of GDF-15 and PPAR γ combination in predicting death in the patients with TIC was 0.946, which was obviously higher than that of GDF-15 and PPAR γ alone ($P < 0.05$), with sensitivity and specificity were 90.91% and 86.11%, respectively.

Conclusion The serum GDF-15 level in the patients with TIC is increased and the PPAR γ level is decreased. Their combination may be used to evaluate the disease condition and prognosis prediction in the patients with TIC, which has positive clinical application significance and prospects.

Key words: trauma-induced coagulopathy; growth differentiation factor-15; peroxisome proliferator activated receptor γ ; prognosis

创伤性凝血病(TIC)没有标准定义,通常可归因于创伤的凝血能力异常^[1]。在 TIC 发展的早期,通常出现低凝状态,导致出血,而后期 TIC 的特征是与静脉血栓栓塞和多器官衰竭相关的高凝状态。组织损伤和休克协同引起内皮、免疫系统、血小板和凝血激活均是 TIC 可能的发生机制,而“致命三联征”(凝血功能障碍、体温过低和酸中毒)会加剧这种激活^[2]。研究发现创伤出血患者若及时治疗则器官障碍发生率及病死率会大大降低,因此寻找与 TIC 病情及预后相关指标十分重要^[3]。生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子(TGF)- β 超家族的分支成员,由巨噬细胞释放,肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β 等刺激可使巨噬细胞释放 GDF-15^[4]。GDF-15 与机体的炎症、免疫、氧化应激和组织损伤均密切相关^[5]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是 PPAR 家族中研究最广泛的一个亚型,其可以通过调节各种细胞类型的命运和功能来控制免疫系统的稳态,与炎症性疾病有关,在调节免疫应答和损伤修复中起着至关重要的作用^[6]。目前关于 GDF-15、PPAR γ 在 TIC 患者中水平变化的研究较少,本研究通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TIC 患者血清 GDF-15、PPAR γ 水平,并分析其与 TIC 患者病情及预后的关系,旨在为严重创伤患者病情的早期发现及

预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月咸阳市第一人民医院重症医学科收治的严重多发伤患者 145 例,创伤发生到入院时间不超过 4 h,其中男 99 例、女 46 例,年龄 14~82 岁,再根据患者是否合并 TIC 分为 TIC 组(58 例)和对照组(87 例)。纳入标准:(1)TIC 患者符合 TIC 诊断标准^[7];(2)伤后至入 ICU 间隔时间 <24 h;(3)创伤严重程度(ISS)评分 ≥ 16 分。排除标准:(1)患有先天性凝血功能障碍;(2)有凝血干扰药物史;(3)恶性肿瘤;(4)血液系统疾病;(5)孕妇或哺乳期妇女。多发伤是指在同一致伤因子作用下,引起身体两处及以上解剖部位或脏器的创伤,其中至少有一处损伤可危及生命,ISS 评分 ≥ 16 分。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 受试者转入 ICU 时(确诊多发伤后),采集静脉血 6 mL,离心后取上层血清,置于 -80 ℃环境中保存、待检。采用 ELISA 试剂盒检测血清 GDF-15、PPAR γ 水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,按照试剂盒说明书进行操作。检测血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准化

比值(INR),以及血清 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.2.2 预后 根据患者 28 d 后是否死亡分为存活组与死亡组。

1.2.3 收集资料 收集患者致伤原因、救治时间(受伤至入 ICU 时间间隔)、纠正时间(受伤至纠正凝血功能紊乱的时间间隔)、急慢性生理及健康状况评估系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、ISS 评分,患者住院期间收集记录其输血量(输注血浆量、输注红细胞量)、ICU 入住时间及 28 d 病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数、百分率表

示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 TIC 患者预后的影响因素;采用 Pearson 相关分析 TIC 患者血清 GDF-15、PPAR γ 水平与病情指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、PPAR γ 水平对 TIC 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 TIC 组一般资料比较 TIC 组救治时间、INR、输注血浆量、输注红细胞量及并发感染率、28 d 病死率、器官功能障碍率均显著高于对照组,FIB 水平及 PLT 均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组与 TIC 组一般资料及各实验室检测指标比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	致伤原因(<i>n</i>)				救治时间($\bar{x} \pm s$,h)	APACHEⅡ评分 ($\bar{x} \pm s$,分)
				车祸	挤压伤	坠落伤	其他		
对照组	87	63/24	52.86±18.29	39	17	26	5	2.34±0.75	25.85±7.83
TIC 组	58	36/22	53.01±20.14	27	13	15	3	3.25±1.12	27.81±7.95
χ^2 或 <i>t</i>		1.719	−0.046		0.382			−5.863	−1.468
<i>P</i>		0.190	0.963		0.944			<0.001	0.144

组别	<i>n</i>	ISS 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	CRP ($\bar{x} \pm s$,mg/L)	INR ($\bar{x} \pm s$)	APTT ($\bar{x} \pm s$,s)	PT ($\bar{x} \pm s$,s)	FIB ($\bar{x} \pm s$,g/L)
对照组	87	24.43±7.25	47.82±14.95	1.12±0.05	47.75±9.65	18.18±5.62	3.41±1.14
TIC 组	58	26.91±8.93	52.69±15.59	1.62±0.28	50.26±14.49	18.03±3.25	2.54±0.76
χ^2 或 <i>t</i>		−1.837	−1.889	−16.298	−1.253	0.184	5.102
<i>P</i>		0.068	0.061	<0.001	0.212	0.855	<0.001

组别	<i>n</i>	PLT ($\bar{x} \pm s$,×10 ⁹ /L)	输注血浆 ($\bar{x} \pm s$,mL)	输注红细胞 ($\bar{x} \pm s$,U)	并发感染 (是/否, <i>n</i> / <i>n</i>)	28 d 死亡 (是/否, <i>n</i> / <i>n</i>)	器官功能障碍 (是/否, <i>n</i> / <i>n</i>)
对照组	87	235.41±73.14	241.33±84.17	1.46±0.44	12/75	10/77	4/83
TIC 组	58	106.25±35.57	1 091.23±421.19	8.86±2.87	23/35	22/36	18/40
χ^2 或 <i>t</i>		12.49	−18.311	−23.676	12.711	14.142	16.899
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 对照组与 TIC 组患者入 ICU 时血清 GDF-15、PPAR γ 水平比较 TIC 组血清 GDF-15 水平明显高于对照组,PPAR γ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组与 TIC 组患者入 ICU 时血清 GDF-15、PPAR γ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GDF-15(ng/mL)	PPAR γ (ng/L)
对照组	87	1.53±0.32	1.42±0.35
TIC 组	58	2.15±0.58	0.86±0.26
<i>t</i>		−8.268	10.415
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 存活组和死亡组患者一般资料及各实验室检测指标比较 死亡组救治时间、纠正时间、ISS 评分、

APTT、CRP 及 GDF-15 水平均显著高于存活组($P < 0.05$),PLT 及 PPAR γ 水平均显著低于存活组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 存活组和死亡组患者一般资料及各实验室检测指标比较(*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$)

指标	存活组 (<i>n</i> =36)	死亡组 (<i>n</i> =22)	χ^2 或 <i>t</i>	<i>P</i>
性别(男/女)	24/12	12/10	0.852	0.356
年龄(岁)	53.75±13.55	51.80±11.24	0.566	0.574
救治时间(h)	1.74±0.37	5.72±1.17	−19.004	<0.001
纠正时间(min)	28.32±4.86	103.86±34.82	−12.884	<0.001
APACHEⅡ评分(分)	26.73±5.83	29.58±6.87	−1.688	0.097
ISS 评分(分)	21.27±8.24	36.14±11.49	−5.731	<0.001

续表 3 存活组和死亡组患者一般资料及各实验室检测指标比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

指标	存活组 ($n=36$)	死亡组 ($n=22$)	χ^2 或 t	P
CRP(mg/L)	47.22±10.09	61.64±13.87	-4.573	<0.001
INR	1.61±0.21	1.64±0.38	-0.388	0.700
APTT(s)	46.33±10.07	56.69±12.29	-3.494	0.001
PT(s)	17.87±2.95	18.29±3.86	-0.467	0.642
FIB(g/L)	2.61±0.71	2.43±0.65	0.967	0.338
PLT($\times 10^9/L$)	134.88±44.59	59.40±12.48	7.733	<0.001
GDF-15(ng/mL)	1.83±0.53	2.67±0.73	-5.066	<0.001
PPAR γ (ng/L)	1.01±0.31	0.61±0.19	-5.448	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 TIC 患者预后的影响因素 以 TIC 患者 28 d 内是否死亡(存活=0,死亡=1)为因变量,以救治时间(原值输入)、纠正时间(原值输入)、ISS 评分(原值输入)、CRP(原值输入)、APTT(原值输入)、PLT(原值输入)、GDF-15(原值输入)、PPAR γ (原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,经分析除去有共线性(方差膨胀因子>10)的指标 CRP、APTT 及 PLT。结果显示,GDF-15 水平升高是 TIC 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$),PPAR γ 水平升高是 TIC 患者死亡的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 TIC 患者预后的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
GDF-15	0.817	0.317	6.645	0.010	2.264	1.216~4.214
PPAR γ	-0.728	0.091	63.954	<0.001	0.483	0.404~0.577
救治时间	1.035	0.558	3.440	0.064	2.815	0.943~8.403
纠正时间	0.596	0.428	1.936	0.164	1.814	0.784~4.197
ISS 评分	0.919	0.483	3.621	0.057	2.507	0.973~6.461

2.5 血清 GDF-15、PPAR γ 水平与病情指标相关性分析 血清 GDF-15 水平与救治时间、纠正时间、APACHE II 评分、ISS 评分、INR、APTT、CRP 水平、FIB 水平均呈正相关($r=0.348、0.410、0.373、0.461、0.501、0.482、0.471、0.424,P<0.05$),与 PLT 呈负相关($r=-0.504,P<0.05$)。血清 PPAR γ 水平与救治时间、纠正时间、APACHE II 评分、ISS 评分、INR、APTT、CRP 水平、FIB 水平均呈负相关($r=-0.391、-0.421、-0.352、-0.475、-0.521、-0.494、-0.503、-0.390,P<0.05$),与 PLT 呈正相关($r=0.512,P<0.05$)。血清 GDF-15 水平与 PPAR γ 水平呈负相关($r=-6.328,P<0.05$)。

2.6 血清 GDF-15、PPAR γ 水平对 TIC 患者预后的预测价值 以 28 d 内存活的 TIC 患者为对照,绘制

ROC 曲线,结果显示,血清 GDF-15、PPAR γ 单项检测预测 TIC 患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.858、0.859,二者联合检测预测 TIC 患者死亡的 AUC 为 0.946,明显高于二者单独预测($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 GDF-15、PPAR γ 水平预测 TIC 患者死亡的效能分析

指标	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	最佳截断值
GDF-15	0.858(0.741~0.936)	77.27	86.11	0.634	2.17 ng/mL
PPAR γ	0.859(0.743~0.937)	81.82	80.56	0.624	0.91 ng/L
2 项联合	0.946(0.853~0.988)	90.91	86.11	0.770	

注:—表示无数据。

3 讨 论

TIC 会增加患者输血需求,且患者炎症-凝血通路会互相影响,造成患者免疫功能紊乱并增加患者发生器官功能障碍的概率及病死率^[8]。TIC 是可预防的,若创伤患者早期纠正凝血功能异常可以提高治愈率。在本研究中,40.00%(58/145)的创伤患者发生了 TIC,而 TIC 组患者输注血量、感染率及器官障碍率均显著高于对照组患者,这与唐丽群等^[9]的研究一致,表明 TIC 患者预后不良的概率明显增高。且本研究发现,与死亡组相比,存活组 TIC 患者纠正时间及救治时间均明显缩短,ISS 评分、输血量及 CRP 水平降低,PLT 明显增高。CHANG 等^[3]研究表明,TIC 纠正及救治时间均与患者预后情况直接相关。以上均表明,及时纠正 TIC 患者的凝血功能紊乱并进行早期甄别可明显改善 TIC 的临床管理及预后情况。

关于 TIC 的具体机制目前倾向于蛋白 C 激活假说,该假说强调内皮细胞损伤和蛋白 C 的激活有关^[1]。GDF-15 是一种应激诱导的细胞因子,在氧化应激、炎症和组织损伤的刺激下,内皮细胞中 GDF-15 明显上调^[10]。GDF-15 是一种重要的免疫调节蛋白,它将炎症状态与免疫抑制联系起来,能够抑制包括中性粒细胞在内的多种免疫细胞的功能^[11]。GDF-15 在促炎条件下分泌,用于限制多种免疫细胞类型的炎症激活,可驱动炎症-免疫抑制轴,该蛋白在炎症或免疫激活期间分泌^[5]。慢性炎症可能导致 GDF-15 水平升高^[5]。在本研究中,TIC 组患者血清 GDF-15 水平显著高于对照组,表明 GDF-15 可能参与了 TIC 的发生过程,且存活患者血清 GDF-15 水平显著低于死亡患者,提示 GDF-15 与 TIC 患者的预后情况有关。为分析 GDF-15 与 TIC 患者病情的关系,进行了相关性分析,结果发现,TIC 患者血清 GDF-15 水平与救治时间、纠正时间、APACHE II 评分、ISS 评分、INR、APTT、CRP 水平、FIB 水平均呈正相关,与 PLT 呈负相关。APTT、INR、救治时间及 CRP 水平等均是与 TIC 病情密切相关的指标^[12],且 APTT、INR 均可独

立预测蛋白 C 水平^[9]。进一步的多因素 Logistic 回归分析表明,血清 GDF-15 水平升高是 TIC 患者死亡的危险因素,且 ROC 曲线结果显示,以 2.17 ng/mL 为最佳截断值,血清 GDF-15 预测 TIC 患者死亡的 AUC 为 0.858,提示血清 GDF-15 有助于 TIC 临床预测的可能性,但单独预测准确性不高,需结合其他指标。

在巨噬细胞中,PPAR γ 调节极化、成熟、表观遗传学和代谢,PPAR γ 在调节免疫与功能(体外)和耐受性(体内)中起关键作用,是功能成熟的中枢调节因子^[13],从而诱导免疫原性 T 细胞反应与免疫耐受,PPAR γ 的功能与几种炎症和自身免疫性疾病有关^[14]。PPAR γ 在调节免疫应答和损伤修复中起着至关重要的作用^[6]。在本研究中,TIC 组患者血清 PPAR γ 水平显著低于对照组患者,表明 PPAR γ 水平也可能与 TIC 的发生有关,且存活组 TIC 患者血清 PPAR γ 水平显著高于死亡组,提示 PPAR γ 水平与 TIC 患者的预后情况有关,且 PPAR γ 水平升高是 TIC 患者死亡的保护因素。相关性分析显示,PPAR γ 水平与 GDF-15 水平呈负相关,RXR-PPAR γ -GDF-15 调节轴可调节炎症的发生和进展^[15],提示二者可能相互作用,共同调节 TIC 患者炎症免疫反应及凝血功能,控制病情进展。且 ROC 曲线分析结果显示,血清 PPAR γ 与 GDF-15 联合预测 TIC 患者死亡的 AUC 为 0.946,灵敏度较高,提示 PPAR γ 、GDF-15 联合用于 TIC 患者死亡预测均具有一定价值。

综上所述,在 TIC 患者血清中 GDF-15 水平升高、PPAR γ 水平降低,PPAR γ 水平与 GDF-15 水平呈负相关,PPAR γ 、GDF-15 联合检测对 TIC 患者死亡有一定的预测价值,具有积极的临床应用意义及前景。但本研究具有一定局限性,纳入病例较少,未进行 PPAR γ 、GDF-15 与 TIC 发病机制的相关性研究,后续将结合基础实验针对 PPAR γ 、GDF-15 与 TIC 发病机制的具体关系及可能的治疗方案继续研究。

参考文献

- [1] KORNBLITH L Z, MOORE H B, COHEN M J. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(6): 852-862.
- [2] MOORE E E, MOORE H B, KORNBLITH L Z, et al. Trauma-induced coagulopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 30.
- [3] CHANG R, KERBY J, KALKWARF K, et al. Earlier time to hemostasis is associated with decreased mortality and role of complications: results from the pragmatic randomized optimal platelet and plasma ratio trial[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87(2): 342-349.

- [4] WISCHHUSEN J, MELERO I, FRIDMAN W H. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint[J]. Front Immunol, 2020, 9(11): 1-21.
- [5] PENCE B D. Growth differentiation factor-15 in immunity and aging[J]. Front Aging, 2022, 3(1): 1-7.
- [6] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. Metabolism, 2021, 114(1): 1-34.
- [7] FRITH D, GOSLINGS J C, GAARDER C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(9): 1919-1925.
- [8] PERKINS Z B, YET B, MARSDEN M, et al. Early identification of trauma-induced coagulopathy: development and validation of a multivariable risk prediction model[J]. Ann Surg, 2021, 274(6): 1119-1128.
- [9] 唐丽群, 张兴钦, 童华生, 等. 血清 HMGB1 水平对创伤性凝血病早期危重患者病情及预后的影响[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1144-1150.
- [10] LARISSI K, POLITOU M, MARGELI A, et al. The growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are increased in patients with compound heterozygous sickle cell and beta-thalassemia (HbS/ β thal), correlate with markers of hemolysis, iron burden, coagulation, endothelial dysfunction and pulmonary hypertension[J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, 77(1): 137-141.
- [11] ARTZ A, BUTZ S, VESTWEBER D. GDF-15 inhibits integrin activation and mouse neutrophil recruitment through the ALK-5/TGF- β R II heterodimer[J]. Blood, 2016, 128(4): 529-541.
- [12] 程亚娟, 陆士奇, 徐进步, 等. 中老年脑外伤患者急性创伤性凝血病的危险因素分析[J]. 中国急救医学, 2020, 40(2): 117-122.
- [13] DANIEL B, NAGY G, CZIMMERER Z, et al. The nuclear receptor PPAR γ controls progressive macrophage polarization as a ligand-insensitive epigenomic ratchet of transcriptional memory[J]. Immunity, 2018, 49(4): 615-626.
- [14] STAFEEV Y S, MICHURINA S S, ZUBKOVA E S, et al. Modulation of the inflammatory status of macrophages and their paracrine effect on the sensitivity of adipocytes to insulin with sirtuin and PPAR γ receptor activators[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 165(4): 429-433.
- [15] PATSALOS A, HALASZ L, MEDINA-SERPAS M A, et al. A growth factor-expressing macrophage subpopulation orchestrates regenerative inflammation via GDF-15[J]. J Exp Med, 2022, 219(1): e20210420.