

· 临床研究 ·

血清 GDF-15 和 IL-12 表达与老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的相关性

宋文雨, 费东升*, 杨锁柱, 潘道卓, 李伟星, 韩旭

(哈尔滨医科大学附属第一医院重症监护室, 哈尔滨 150001)

【摘要】 目的 观察生长分化因子 15(GDF-15)和白细胞介素 12(IL-12)在重症监护室(ICU)行机械通气后肺部感染老年患者血清中的表达水平,并探讨血清 GDF-15、IL-12 水平与 ICU 机械通气术后肺部感染的相关性。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2019 年 8 月于哈尔滨医科大学附属第一医院 ICU 行机械通气术的老年患者 169 例作为观察组,其中发生感染患者 71 例作为肺部感染组,未发生感染者 98 例作为肺部未感染组;同期选取于本院体检结果无肺部疾病的老年人群 102 例作为对照组。采用酶联吸附(ELISA)法检测受试者血清 GDF-15、IL-12 表达水平并比较。采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。采用 logistic 分析老年患者 ICU 机械通气后肺部感染危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、IL-12 表达水平对肺部感染的诊断价值。**结果** 肺部未感染组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平分别为(862.08±263.33) pg/ml 和(70.88±14.61) pg/ml,肺部感染组分别为(1 431.42±310.50) pg/ml 和(93.02±20.05) pg/ml,均高于对照组的(564.98±133.38) pg/ml 和(46.90±20.14) pg/ml($q=12.443, 13.097, 33.211, 23.052; P<0.05$);肺部感染组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平高于肺部未感染组($q=21.643, 10.975; P<0.05$)。logistic 回归分析显示血清 GDF-15、IL-12 高水平是老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的危险因素;血清 GDF-15 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.895,灵敏度为 76.1%,特异度为 95.9%;血清 IL-12 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.747,灵敏度为 54.9%,特异度为 85.7%;GDF-15 与 IL-12 联合检测诊断肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.940,灵敏度为 81.7%,特异度为 98.0%。**结论** GDF-15、IL-12 在 ICU 机械通气后肺部感染的老年患者血清中高表达,血清 GDF-15、IL-12 水平联合检测对老年患者 ICU 机械通气后肺部感染有较高诊断价值。

【关键词】 老年人;生长分化因子 15;白细胞介素 12;机械通气;肺部感染

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.02.025

Correlation of expression levels of serum GDF-15 and IL-12 with pulmonary infection after mechanical ventilation in elderly patients

SONG Wen-Yu, FEI Dong-Sheng*, YANG Suo-Zhu, PAN Dao-Zhuo, LI Wei-Xing, HAN Xu

(Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Objective To observe the expression levels of growth differentiation factor-15 (GDF-15) and interleukin-12 (IL-12) in the serum and their correlation with pulmonary infection after mechanical ventilation in the elderly patients in intensive care unit (ICU). **Methods** From July 2016 to August 2019, 169 elderly patients who underwent mechanical ventilation in the ICU of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University were selected as the observation group, among whom 71 had pulmonary infection and 98 did not; 102 elderly people without lung disease were selected as the control group. The expression levels of GDF-15 and IL-12 in serum were measured and compared by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). SPSS statistics 21.0 was used for data analysis. Logistic analyses were performed for the risk factors of pulmonary infection after mechanical ventilation, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic values of serum GDF-15 and IL-12 expression levels in pulmonary infection. **Results** The expression levels of serum GDF-15 and IL-12 were (862.08±263.33) pg/ml and (70.88±14.61) pg/ml in the group without pulmonary infection and (1 431.42±310.50) pg/ml, (93.02±20.05) pg/ml in the group with pulmonary, which were all higher than those in the control group [(564.98±133.38), (46.90±20.14) pg/ml; $q=12.443, 13.097, 33.211, 23.052; P<0.05$]. The expression levels of GDF-15 and IL-12 in the group with pulmonary infection were higher than those in the group without ($q=21.643, 10.975; P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the high levels of serum GDF-15 and IL-12 were the risk factors of pulmonary infection after mechanical ventilation. In the diagnosis of pulmonary infection after mechanical ventilation, the area under

ROC curves (AUC) of serum GDF-15 was 0.895 with a sensitivity of 76.1% and a specificity of 95.9%, AUC of serum IL-12 was 0.747 with a sensitivity of 54.9% and a specificity of 85.7%, and AUC for them in combination was 0.940 with a sensitivity of 81.7% and a specificity of 98.0%. **Conclusion** GDF-15 and IL-12 are highly expressed in the serum of the elderly patients with pulmonary infection after mechanical ventilation in ICU. The combined detection of serum GDF-15 and IL-12 has a high diagnostic value for pulmonary infection after mechanical ventilation in the elderly patients.

【Key words】 aged; growth differentiation factor-15; interleukin-12; mechanical ventilation; pulmonary infection

Correspondence author: SONG Wen-Yu, E-mail: 1562967911@qq.com

机械通气是重症监护室(intensive care unit, ICU)常见的治疗手段,患者由于气管插管和气管切开使气道与外界环境直接相通,老年患者的正常细胞吞噬功能和呼吸道清除异物的技能因年龄和炎症反应加重而受损,细菌很容易进入并存活在下呼吸道引起感染^[1]。生长分化因子15(growth differentiation factor-15, GDF-15)主要由巨噬细胞及外分泌腺如前列腺分泌,广泛分布于哺乳动物的各个组织,并在胚胎发育、调节细胞压力信号、炎症反应以及组织损伤后修复都起到重要作用^[2]。白细胞介素12(interleukin-12, IL-12)又称自然杀伤细胞刺激因子,是已知的最强激活自然杀伤(natural killer, NK)细胞生物学活性的细胞因子,在机体早期的非特异性免疫和随后的抗原特异性免疫过程中发挥相应的作用^[3]。因此本研究联合检测并观察GDF-15及IL-12的表达水平,探讨GDF-15、IL-12与ICU机械通气术后肺部感染的相关性,以期未来对临床护理及治疗有一定指导意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年7月至2019年8月哈尔滨医科大学附属第一医院重症监护室行机械通气术的老年患者169例,根据接受机械通气后48h时是否发生肺部感染分为发生感染组71例和未发生感染组98例;同期选择本院体检结果无肺部疾病的老年人群102例纳入对照组。本研究征得患者及家属知情同意,并为之签署临床研究知情同意书,且通过本院医学研究伦理委员会批准。

入选标准:(1)年龄>60岁;(2)肺部感染组与肺部未感染组ICU住院期间需要行机械通气;(3)肺部感染诊断依据中华医学会呼吸病学会制定的《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南2018版》^[4],且经临床诊断及病原学诊断确诊;(4)各组病例及体检资料完整。排除标准:(1)院外获得性下呼吸道感染、寄生虫感染及其他部位感染;(2)合并患有免疫系统疾病;(3)机械通气术前服用糖皮质激素;(4)行机械通气3d内

死亡;(5)合并除慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)外其他慢性肺部疾病;(6)合并严重凝血功能障碍、心律失常及肝肾功能严重不足;(7)合并患有精神疾病及恶性肿瘤;(8)合并患有白细胞减少症和粒细胞缺乏症。入组患者基础疾病包括:脑血管病43例, COPD合并呼吸衰竭104例,重症肺炎22例。

1.2 主要试剂与仪器

伯腾酶标仪(DLK0001621)购于北京德利卡生物技术有限公司;Prima超低温冰箱(PF8025)购于广州星燎生物科技有限公司;德国IKA离心机(0030001174)购于艾卡(广州)仪器设备有限公司;美国SHELLAB恒温培养箱(SMI2-2)购于广州聚能纳米生物科技股份有限公司;Human GDF-15 ELISA Kit(HM10819)购于武汉华联科生物技术有限公司;Human IL-12 ELISA试剂盒(4161-10)购于厦门慧嘉生物科技有限公司。

1.3 研究方法

肺部感染组与肺部未感染组均于机械通气后6h内取肘静脉抽血4ml,对照组所有受试者于体检时空腹8h状态下肘静脉抽血4ml,使用含促凝剂的红头管留取静脉血,在室温状态下静置,自凝30min后,使用离心机3000转/min情况下离心10min,使用移液管取出上清液,转移到EP管中,记录编号和日期,在-80℃冰箱中保存。标本一次检测完毕,直到检测前未经反复冻融。从-80℃冰箱中取出血浆标本,室温待解冻后利用酶联吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测GDF-15、IL-12表达水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析。本研究数据均已进行正态分布检验并符合正态分布,连续变量以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;3组比较采用单因素方差分析,采用F检验,组间进一步有差异采用SNK-q检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;logistic回归分析老年患者ICU机械通气后肺部感染危险因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血

清 GDF-15、IL-12 表达水平对老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者一般资料比较

3 组年龄、性别、高血压、糖尿病及冠心病发生情况比较,差异均无统计学意义;肺部未感染组与肺部感染组 ICU 住院时间、机械通气时间、脑血管病、COPD 合并呼吸衰竭及重症肺炎比例比较,差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 血清中 GDF-15 和 IL-12 表达水平比较

3 组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肺部未感染组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平均高于对照组($q=12.443, 13.097; P<0.05$);肺部感染组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平均高于对照组($q=33.211, 23.052; P<0.05$);肺部感染组患者血清 GDF-15、IL-12 表达水平均高于肺部未感染组($q=21.643, 10.975; P<0.05$;表 2)。

2.3 logistic 分析老年患者 ICU 机械通气后肺部感染危险因素

将肺部感染是否发生作为因变量,以 GDF-15、

IL-12、性别、年龄、ICU 住院时间、机械通气时间、高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病、COPD 合并呼吸衰竭及重症肺炎作为水平自变量进行单因素 logistic 回归分析,结果显示,GDF-15 和 IL-12 高表达、男性及有糖尿病为影响老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的危险因素。将单因素分析有统计学意义的自变量 GDF-15、IL-12、性别及糖尿病作为自变量进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 GDF-15、IL-12 高表达是老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的危险因素(表 3,4)。

2.4 血清 GDF-15、IL-12 表达对老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的诊断价值

ROC 曲线显示,血清 GDF-15 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.895 (95% CI 0.838 ~ 0.951),截断值为 1 162.718 pg/ml,灵敏度为 76.1%,特异度为 95.9%;血清 IL-12 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.747 (95% CI 0.671 ~ 0.822),截断值为 87.954 pg/ml,灵敏度为 54.9%,特异度为 85.7%;GDF-15 与 IL-12 联合检测诊断肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.940 (95% CI 0.900 ~ 0.979),灵敏度为 81.7%,特异度为 98.0%(图 1)。

表 1 3 组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information among three groups

Group	<i>n</i>	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	Male/ female(<i>n</i>)	Length of stay in ICU (d, $\bar{x}\pm s$)	Mechanical ventilation time (h, $\bar{x}\pm s$)	Hypertension [<i>n</i> (%)]	Diabetes mellitus [<i>n</i> (%)]	Coronary heart disease [<i>n</i> (%)]	Cerebral vascular disease [<i>n</i> (%)]	COPD with respiratory failure [<i>n</i> (%)]	Severe pneumonia [<i>n</i> (%)]
Control	102	66.98±8.11	47/55	—	—	47(46.0)	44(43.1)	50(49.0)	—	—	—
Not infected with pulmonary infection	98	65.05±9.26	51/47	11.86±2.18	116.94±32.57	43(43.9)	51(52.0)	46(46.9)	23(23.47)	60(61.22)	14(14.29)
Infected with pulmonary infection	71	67.44±7.14	45/26	12.44±1.91	108.52±28.09	39(54.9)	42(59.2)	37(52.1)	20(28.17)	38(53.52)	8(11.27)
$\chi^2/F/t$		2.095	5.060	1.797	1.756	2.168	4.432	0.441	0.479	1.003	0.331
<i>P</i> value		0.125	0.080	0.074	0.081	0.338	0.109	0.802	0.489	0.317	0.565

ICU; intensive care unit; COPD; chronic obstructive pulmonary disease.

表 2 3 组患者血清 GDF-15 和 IL-12 水平比较
Table 2 Comparison of serum GDF-15 and IL-12 levels among three groups (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	GDF-15	IL-12
Control	102	564.98±133.38	46.90±20.14
Not infected with pulmonary infection	98	862.08±263.33 *	70.88±14.61 *
Infected with pulmonary infection	71	1431.42±310.50 *#	93.02±20.05 *#
<i>F</i>		277.621	135.231
<i>P</i> value		<0.001	<0.001

GDF-15: growth differentiation factor-15; IL-12: interleukin-12. Compared with control group, * $P<0.05$; compared with infected with pulmonary infection group, # $P<0.05$.

表 3 影响肺部感染的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of pulmonary infection

Influencing factor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
GDF-15	0.466	0.135	11.928	0.001	1.594	1.223–2.077
IL-12	0.576	0.169	11.618	0.001	1.779	1.277–2.478
Gender	0.851	0.167	25.942	<0.001	2.341	1.688–3.248
Age	0.170	0.151	1.264	0.261	1.185	0.881–1.593
Length of stay in ICU	0.196	0.134	2.148	0.143	1.217	0.936–1.583
Mechanical ventilation time	0.233	0.147	2.523	0.112	1.263	0.947–1.685
Hypertension	0.103	0.140	0.546	0.460	1.109	0.843–1.459
Diabetes mellitus	0.413	0.145	8.130	0.004	1.512	1.138–2.009
Coronary heart disease	0.032	0.124	0.069	0.793	1.033	0.810–1.317
Cerebral vascular disease	0.232	0.131	3.134	0.077	1.261	0.975–1.630
COPD with respiratory failure	0.186	0.129	2.090	0.148	1.205	0.936–1.552
Severe pneumonia	0.138	0.141	0.958	0.328	1.148	0.871–1.513

GDF-15: growth differentiation factor-15;IL-12;interleukin-12;ICU:intensive care unit;COPD;chronic obstructive pulmonary disease.

表 4 影响肺部感染的多因素分析
Table 4 Multivariate analysis of pulmonary infection

Influencing factor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
GDF-15	0.436	0.120	13.259	<0.001	1.548	1.223–1.958
IL-12	0.557	0.200	7.765	0.005	1.746	1.179–2.583
Gender	-0.184	0.120	2.349	0.125	0.832	0.658–1.053
Diabetes mellitus	-0.111	0.120	0.855	0.355	0.895	0.707–1.132

GDF-15: growth differentiation factor-15;IL-12;interleukin-12.

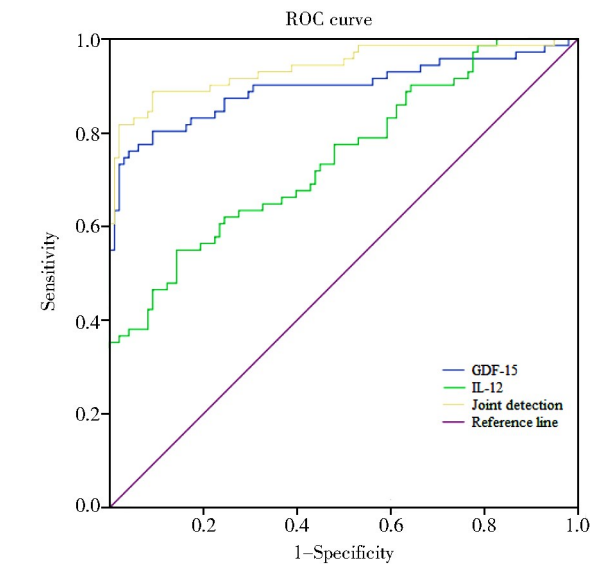


图 1 血清 GDF-15 和 IL-12 表达对肺部感染的诊断价值
Figure 1 Diagnostic value of serum GDF-15 and IL-12 expression in pulmonary infection
GDF-15: growth differentiation factor-15;IL-12;interleukin-12;
ROC: receiver operating characteristic.

3 讨论

近年来,随着机械通气这一治疗手段在临床上的广泛使用,尤其是在 ICU 内的普遍应用,由机械通气所引起的各种并发症越来越受到临床医护工作者的重视^[5]。老年人因器官功能和免疫力低下、咳嗽反射和黏膜清除能力减弱,加上合并心血管疾病及

肾功能不全等慢性疾病,极易引发肺部感染,而肺部感染时仅以其他系统的症状为主要表现,而常无呼吸系统及发热症状,易于掩盖病情或与其他疾病相混淆,实验室指标不典型^[6],可能因检测不够及时威胁患者生命健康。针对机械通气后肺部感染诊断指标的研究一直是相关领域的研究热点,因此本研究针对 GDF-15、IL-12 表达水平,研究二者与机械通气后肺部感染的相关性。

GDF-15 是一种应激反应性细胞因子,是转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 超家族的成员,广泛存在于各种细胞、组织和器官,它在炎症反应、生长和细胞分化的调节中起重要作用,Patel 等^[7]研究显示,与健康者相比,COPD 患者的血液循环中 GDF-15 表达升高。王理^[8]认为 GDF-15 可能是预测脓毒症危重患者发生多器官功能障碍的新型生物标志物,与其他炎症相关生物标志物具有显著相关性。Kim 等^[9]认为在间质性肺病患者肺组织中 GDF-15 表达高于非间质性肺组织,GDF-15 高表达可防止受损肺中成纤维细胞过度增殖和活化,GDF-15 可能是改善间质性肺纤维化的潜在指标。本研究中 GDF-15 在机械通气后肺部感染的老年患者血清中表达水平升高,猜测 GDF-15 升高可能在某些感染应激所致的炎症反应中对机体起保护作用,肺部感染发生后 GDF-15 可能通过抑制成纤维细胞大量增殖减缓患者肺纤维化等肺部损伤进展,

GDF-15 分泌增多可能促进某些保护机制的发生。

IL-12 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,是连接天然免疫和获得性免疫的功能性桥梁,在抗肿瘤、抗寄生虫及抗病毒等方面有着不可忽视的作用^[10]。有研究^[11]发现活化的单核-巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)及其他一些抗原呈递细胞可以产生具有生物活性的 IL-12,通过增加 IL-12 促进 Th0 细胞向 Th1 细胞分化来抑制小鼠哮喘的发展。Ahmed Ali 等^[12]通过编码人 IL-12 基因转导 DCs 发现转导 DCs 比未转导的产生更高水平的 IL-12,认为经 IL-12 基因修饰的 DCs 表现出良好的刺激淋巴细胞增殖作用,可诱导抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞。本研究中行机械通气术后肺部感染的老年患者血清中 IL-12 呈高表达,在肺部感染应激反应过程中,为适应机体抵抗炎症反应,巨噬细胞、淋巴细胞等均被调动,这些细胞活化可能引起 IL-12 表达增高,同时 IL-12 表达增高反而也会刺激淋巴细胞增殖以对抗感染过程中的炎症机制。

此外, logistic 回归分析结果显示, GDF-15 和 IL-12 高表达是老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的危险因素,两者可能均参与感染的炎症反应并呈现高表达,通过 DCs 上的某种机制刺激巨噬细胞、淋巴细胞增殖,大量分泌以对抗或参与感染进程。ROC 曲线分析结果显示,血清 GDF-15 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的截断值为 1 162. 718 pg/ml,血清 IL-12 诊断老年患者 ICU 机械通气后肺部感染的截断值为 87. 954 pg/ml,提示行机械通气术后的老年患者血清中 GDF-15>1 162. 718 pg/ml、IL-12>87. 954 pg/ml 时或发生肺部感染, GDF-15 和 IL-12 联合诊断价值高于单个指标检测。

综上, GDF-15 和 IL-12 在机械通气后肺部感染的老年患者血清中呈高表达,对肺部感染有一定的诊断价值,或可作为临床观察的有效指标。但本研究仍存在一定缺陷如样本数仍不充足,未来可通过更换观察标准、扩充样本数和延长观察时间来完善研究,且对于 GDF-15 和 IL-12 在机械通气后肺部感染发生中的作用机制尚未探明,需进一步探究。

【参考文献】

- [1] 王晓琼, 缪滔, 赵伟丽. 重症监护病房老年患者呼吸机相关肺炎危险因素及病原学特点分析[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(6): 461-463. DOI: 10. 11726/j. issn. 1001-7658. 2019. 06. 020. Wang XQ, Miao T, Zhao WL. Risk factors and pathogenic characteristics of ventilator associated pneumonia in elderly patients in intensive care unit[J]. Chin J Disinfect, 2019, 36(6): 461-463. DOI: 10. 11726/j. issn. 1001-7658. 2019. 06. 020.
- [2] 刘冬冬, 梅岩艾. 生长分化因子-15 在神经系统、心血管疾病以及癌症进程中的作用[J]. 生理学报, 2017, 69(1): 109-121.

- DOI: 10. 13294/j. aps. 2016. 0102.
- Liu DD, Mei YA. Effects of growth differentiation factor-15 (GDF-15) on neurological systems, cardiovascular diseases, and cancer progression[J]. Acta Physiol Sin, 2017, 69(1): 109-121. DOI: 10. 13294/j. aps. 2016. 0102.
- [3] 黄韵颖, 周塑, 蔡扬. 口腔扁平苔藓患者血清中白细胞介素-12 和白细胞介素-27 表达与免疫功能的相关性[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(2): 140-144. DOI: 10. 7518/hxkq. 2016. 02. 007. Huang YY, Zhou S, Cai Y. Expression of interleukin-12 and interleukin-27 proteins and immune status in serum of patients with oral lichen planus[J]. West Chin J Stomatol, 2016, 34(2): 140-144. DOI: 10. 7518/hxkq. 2016. 02. 007.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 04. 006. Infection Study Group, Chinese Thoracic Society. Guidelines for diagnosis and treatment of hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Chinese adults (2018 Ed)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 04. 006.
- [5] 春晓, 邓雪映, 万丽红, 等. ICU 机械通气患者感染鲍曼不动杆菌危险因素调查分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(9): 64-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7256. 2016. 09. 033. Chun X, Deng XY, Wan LH, et al. Risk factors of *Acinetobacter baumannii* infection in ICU patients with mechanical ventilation[J]. J Qilu Nurs, 2016, 22(9): 64-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7256. 2016. 09. 033.
- [6] 陈灿. 老年重症肺部感染患者血清降钙素原表达水平及对机械通气撤机结局的预测价值[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 28-31. DOI: 10. 7619/jcmp. 201611009. Chen C. The serum level of procalcitonin and its value in predicting weaning outcome of mechanical ventilation in elderly patients with severe pulmonary infection[J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(11): 28-31. DOI: 10. 7619/jcmp. 201611009.
- [7] Patel MS, Lee J, Baz M, et al. Growth differentiation factor is associated with muscle mass in chronic obstructive pulmonary disease and promotes muscle wasting *in vivo*[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7(4): 436-448. DOI: 10. 1002/jcsm. 12096.
- [8] 王理. GDF-15 联合 IL-6 对脓毒症患者预后的评估价值研究[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 345-349. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2018. 04. 015. Wang L. Evaluation of the prognostic value of GDF-15 combined with IL-6 in patients with sepsis[J]. Chin J Crit Care Med, 2018, 38(4): 345-349. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2018. 04. 015.
- [9] Kim YI, Shin HW, Chun YS, et al. Epithelial cell-derived cytokines CST3 and GDF15 as potential therapeutics for pulmonary fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 506. DOI: 10. 1038/s41419-018-0530-0.
- [10] 范怀艳. 白细胞介素 12 在病毒感染中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(11): 1940-1942. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2014. 11. 008. Fan HY. Research progress of IL-12 antagonist in viruses infection[J]. Med Recapitulate, 2014, 20(11): 1940-1942. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2014. 11. 008.
- [11] Wang JL, Zhu WG, Chen YH, et al. CD38 gene-modified dendritic cells inhibit murine asthma development by increasing IL-12 production and promoting Th1 cell differentiation[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4374-4382. DOI: 10. 3892/mm. 2016. 5756.
- [12] Ahmed Ali HA, Di J, Mei W, et al. Antitumor activity of lentivirus-mediated interleukin-12 gene modified dendritic cells in human lung cancer *in vitro*[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(2): 611-616. DOI: 10. 7314/apjcp. 2014. 15. 2. 611.