

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.036

脓毒症患者血清 H₂S、GDF-15、PTX-3 水平与凝血功能、炎症指标及病情评分的相关性分析*

才 让 陈学梅 祁蕙燕 张 辉 赵 莹

(西宁市第一人民医院检验科 青海 西宁 810000)

摘要 目的:探讨脓毒症患者血清硫化氢(H₂S)、生长分化因子-15(GDF-15)、穿透素-3(PTX-3)水平与其凝血功能、炎症指标及病情评分的相关性。**方法:**随机选取我院2018年2月~2020年2月收治的脓毒症患者52例作为脓毒症组,另选取我院同期收治的脓毒症休克患者46例作为休克组以及同期于我院进行体检的健康者50例作为对照组。检测三组血清H₂S、GDF-15、PTX-3水平以及凝血功能、炎症指标,其中凝血功能指标包括血小板计数(PLT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)。炎症指标包括降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)。采用急性生理学和慢性健康状况评分系统II(APACHE II)、快速序贯器官功能(qSOFA)评分对脓毒症组、休克组患者病情进行评分。分析血清H₂S、GDF-15、PTX-3与患者凝血功能、炎症指标及病情评分的相关性。**结果:**脓毒症组、休克组的血清H₂S、PLT均低于对照组,且休克组低于脓毒症组($P<0.05$)。脓毒症组、休克组的血清GDF-15、PTX-3、APTT、PT、FIB、PCT、CRP均高于对照组,且休克组高于脓毒症组($P<0.05$)。脓毒症组APACHE II、qSOFA评分均显著低于休克组($P<0.05$)。血清H₂S与PLT呈正相关($P<0.05$),与APTT、PT、FIB、PCT、CRP、APACHE II评分、qSOFA评分呈负相关($P<0.05$)。血清GDF-15、PTX-3与PLT呈负相关($P<0.05$),与APTT、PT、FIB、PCT、CRP、APACHE II评分、qSOFA评分呈正相关($P<0.05$)。**结论:**脓毒症患者的血清H₂S明显下降,而血清GDF-15、PTX-3增高,三者与凝血功能、炎症以及病情评分均存在密切关联,这可能是影响脓毒症进展的重要原因之一。

关键词:脓毒症;硫化氢;生长分化因子-15;穿透素-3;凝血功能;相关性

中图分类号:R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1365-05

Correlation Analysis of Serum H₂S, GDF-15 and PTX-3 Levels with Coagulation Function, Inflammation Indexes and Disease Score in Sepsis Patients*

CAI Rang, CHEN Xue-mei, QI Hui-yan, ZHANG Hui, ZHAO Ying

(Department of Clinical Laboratory, Xining First People's Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation of serum hydrogen sulfide (H₂S), growth differentiation factor-15 (GDF-15), Pentraxin-3 (PTX-3) levels with blood coagulation function, inflammation indexes and disease score in sepsis patients. **Methods:** 52 cases of sepsis patients admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were randomly selected as the sepsis group, and 46 cases of septic shock patients admitted to the same period were selected as the shock group, at the same time, 50 healthy people who had physical examination in our hospital were taken as control group. Serum H₂S, GDF-15, PTX-3 levels, coagulation function and inflammation indexes were detected in the three groups of subjects. The coagulation function indexes include platelet count (PLT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and fibrinogen (FIB). Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), Quick sequential organ failure assessment (qSOFA) were used to score the patients in the sepsis group and shock group. The correlation of serum H₂S, GDF-15, PTX-3 with patients' coagulation function, inflammation indexes and disease score were analyzed. **Results:** The serum H₂S, PLT in the sepsis group and shock group were lower than that in the control group, and the shock group was lower than the sepsis group ($P<0.05$). Serum GDF-15, PTX-3, APTT, PT, FIB, PCT, CRP in the sepsis group and shock group were higher than those in the control group, and the shock group was higher than the sepsis group ($P<0.05$). The scores of APACHE II and qSOFA in the sepsis group were significantly lower than those in the shock group ($P<0.05$). Serum H₂S was positively correlated with PLT ($P<0.05$), and negatively correlated with APTT, PT, FIB, PCT, CRP, APACHE II score, qSOFA score ($P<0.05$). Serum GDF-15, PTX-3 were negatively correlated with PLT ($P<0.05$), and positively correlated with APTT, PT, FIB, PCT, CRP, APACHE II score, qSOFA score ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum H₂S in sepsis patients was significantly down-regulated, while serum GDF-15 and PTX-3 are increased. The three are closely related to coagulation function, inflammation and disease score, which may be an important reason for the progress of sepsis.

* 基金项目:青海省自然科学基金项目(2015-ZJ-203)

作者简介:才让(1976-),男,本科,副主任检验师,研究方向:临床检验医学,E-mail:caihao20130831@163.com

(收稿日期:2020-09-03 接受日期:2020-09-27)

Key words: Sepsis; Hydrogen sulfide; Growth differentiation factor-15; Pentraxin-3; Coagulation function; Correlation**Chinese Library Classification(CLC):** R631.2 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2021)07-1365-05

前言

脓毒症是重症医学科中常见的一种感染性疾病,具有进展快、预后欠佳等特点。该病可发生于任何部位,以尿路感染、肺部感染、皮肤脓肿居多^[1]。近年来,有研究指出,脓毒症发生机制复杂,其发病、进展可能与氧化应激、凝血功能异常、炎症因子等存在关联,是多种因素共同所致^[2]。硫化氢(Hydrogen sulfide, H₂S)被认为对机体炎症有调节作用,它通过下调肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,使炎症减轻,一旦H₂S含量下降,则可加重炎症程度^[3]。研究发现,H₂S具备抗氧化以及抗炎作用,可将因脓毒症所致的肺损伤减轻^[4]。此外,另有学者认为,生长分化因子-15(Growth differentiation factor-15, GDF-15)也与炎症、氧化应激存在密切关联,在出现氧化应激时,可导致其在血清内含量异常增高^[5]。穿透素-3(Pentraxin-3, PTX-3)是一种急性期蛋白,它是通过多种组织细胞合成分泌而来,如内皮细胞、中性粒细胞等^[6]。研究表明,在机体出现炎症时,可导致PTX-3水平迅速上升^[7]。上述分析表明,血清H₂S、GDF-15、PTX-3水平与脓毒症存在密不可分的关联。本研究旨在观察三者与脓症患者凝血功能、炎症指标与病情评分的相关性,便于进一步了解该病特征,为临床治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取我院2018年2月~2020年2月收治的脓症患者52例作为脓毒症组,另选取我院同期收治的脓毒症休克患者46例作为休克组及同期于我院体检的健康者50例作为对照组。诊断标准:(1)脓毒症^[8]:①存在可疑或明确感染;②体温>38.3℃(即发热)或<36℃(伴有低体温);③伴有气促表现,呼吸>20次/min,或动脉血氧分压<32 mmHg;④心率异常,高于90次/min;⑤伴有水肿表现。(2)脓毒症休克^[9]:满足上述关于脓毒症的标准,且伴有低血压,通过液体干预后,未能逆转,临床表现包括四肢湿冷、意识障碍、少尿、脉搏细速等。纳入标准:(1)脓毒症组:①符合上述脓毒症诊断标准^[8];②年龄≥18岁;③病程≤24h;④知情同意。(2)休克组:①符合脓毒症休克诊断标准^[9];②年龄≥18岁;③病程≤24h;④知情同意。(3)对照组:①经体检提示身体健康状态良好;②年龄、体质指数、性别等与脓毒症组、休克组匹配;③知情同意。排除标准:(1)伴有内分泌、循环系统、呼吸系统疾病者;(2)患恶性肿瘤者;(3)近期使用过影响凝血功能的药物者,如华法林、阿司匹林等;(4)心、脑、肝等脏器严重损害者;(5)既往有精神病史者。三组一般资料比较无差异($P>0.05$)具有可比性,见表1。研究方案获医院医学伦理委员会批准实施。

表1 三组一般资料比较

Table 1 Comparison of three groups of general information

Groups	Gender		Age(years old)	Body mass index(kg/m ²)	Disease course(h)	Infection source	
	Male	Female				Abdominal origin	Non abdominal origin
Sepsis group(n=52)	31	21	46.92±8.85	23.29±2.41	16.32±5.48	34	18
Shock group(n=46)	26	20	49.17±9.01	22.90±3.76	17.24±6.19	27	19
Control group(n=50)	28	22	48.83±11.97	23.66±2.94	--	--	--
F/t/ χ^2	0.159		0.730	0.740	0.780	0.465	
P	0.924		0.484	0.479	0.437	0.495	

1.2 方法

三组受检者均接受相关血清指标检测,其中脓毒症组、休克组在发病后24h内检测,体检者于体检当日检测。采集4ml空腹肘静脉血,分装于两管,一管用于检测血清H₂S、GDF-15、PTX-3以及炎症指标,另一管用于检测凝血功能指标。选取一管血样行离心处理,时间为10 min,转速为3000 r/min,离心半径为13.5 cm。经酶联免疫吸附法(试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供)检测血清GDF-15、PTX-3与降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平,经去蛋白分光光度法(试剂盒由上海沪震生物科技有限公司提供)测定血清H₂S水平,经免疫比浊法(试剂盒购自赛默飞世尔科技公司)测定血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。经凝血功能分析仪(URIT-610,武汉医盾医疗器

械有限公司)测定凝血四项,包括血小板计数(platelet count, PLT)、部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)。

1.3 观察指标

比较三组受检者的血清H₂S、GDF-15、PTX-3水平、凝血四项以及血清PCT、CRP水平,并采用急性生理学和慢性健康状况评分系统II(Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、快速序贯器官功能(Quick sequential organ failure assessment, qSOFA)评分对脓毒症组、休克组患者病情进行评分。(1)APACHE II评分^[10]包括年龄、慢性健康情况(如是否伴有慢性疾病、有无择期手术等)、格拉斯哥昏迷评分

[(Glasgow coma scale, GCS), 包括运动、睁眼、语言反应]、急性生理情况(如心率、体温、呼吸频率、血压等), 最高分值为 71 分, 分值越高, 提示病情越重。(2) qSOFA 评分^[11]: 以呼吸频率 ≥ 22 次/min, 收缩压 ≤ 100 mmHg, GCS 评分 < 15 分三项各计 1 分, 分值范围为 0~3 分, 分值越高, 器官受损越重。

1.4 统计学方法

经 SPSS20.0 软件行数据分析, 计数资料用比或率表示, 行 χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两两比较行独立样本 t 检验, 三组间比较行单因素方差分析 +LSD-t 检验。经

Pearson 线性相关模型分析 H_2S 、GDF-15、PTX-3 与凝血功能、炎症指标及病情评分的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 H_2S 、GDF-15、PTX-3 比较

脓毒症组、休克组的血清 H_2S 均显著低于对照组, 且休克组低于脓毒症组($P<0.05$)。脓毒症组、休克组的血清 GDF-15、PTX-3 均显著高于对照组, 且休克组高于脓毒症组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 三组血清 H_2S 、GDF-15、PTX-3 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum H_2S , GDF-15 and PTX-3 among the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	$H_2S(\mu\text{mol/L})$	GDF-15(pg/mL)	PTX-3(ng/mL)
Control group(n=50)	69.71 $\pm$ 4.06	512.94 $\pm$ 110.25	1.02 $\pm$ 0.32
Sepsis group(n=52)	55.48 $\pm$ 7.22 [°]	2156.22 $\pm$ 235.74 [°]	18.64 $\pm$ 3.57 [°]
Shock group(n=46)	48.93 $\pm$ 8.67 [°]	3242.19 $\pm$ 489.63 [°]	24.92 $\pm$ 4.89 [°]
F	116.033	929.362	626.908
P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, [°] $P<0.05$; compared with sepsis group, [°] $P<0.05$.

2.2 三组凝血四项及血清 CRP、PCT 比较

脓毒症组、休克组的 PLT 均低于对照组, 且休克组显著低于脓毒症组($P<0.05$)。脓毒症、休克组的 APTT、PT、FIB、PCT、

CRP 均高于对照组, 且休克组显著高于脓毒症组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 三组凝血四项及血清 CRP、PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of four coagulation items, serum CRP and PCT in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	PLT($\times 10^9/L$)	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)
Control group(n=50)	209.84 $\pm$ 35.31	40.54 $\pm$ 5.53	12.59 $\pm$ 2.07	2.48 $\pm$ 1.02	0.22 $\pm$ 0.09	3.02 $\pm$ 0.87
Sepsis group(n=52)	192.38 $\pm$ 31.35 [°]	44.95 $\pm$ 5.57 [°]	17.12 $\pm$ 3.06 [°]	4.65 $\pm$ 1.10 [°]	10.91 $\pm$ 4.38 [°]	56.32 $\pm$ 10.25 [°]
Shock group(n=46)	75.93 $\pm$ 21.68 [°]	47.84 $\pm$ 6.64 [°]	25.62 $\pm$ 2.35 [°]	6.12 $\pm$ 1.24 [°]	15.42 $\pm$ 5.35 [°]	64.61 $\pm$ 9.54 [°]
F	275.608	18.678	322.736	128.972	189.557	840.048
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, [°] $P<0.05$; compared with sepsis group, [°] $P<0.05$.

2.3 脓毒症组、休克组的 APACHE II、qSOFA 评分比较

($P<0.05$), 见表 4。

脓毒症组 APACHE II、qSOFA 评分均显著低于休克组

表 4 脓毒症组、休克组的 APACHE II、qSOFA 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

Table 4 Comparison of APACHE II and qSOFA scores between sepsis group and shock group($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	APACHE II	qSOFA
Sepsis group(n=52)	10.24 $\pm$ 3.35	1.32 $\pm$ 0.35
Shock group(n=46)	22.94 $\pm$ 4.56	2.01 $\pm$ 0.27
t	15.831	10.821
P	0.000	0.000

2.4 血清 H_2S 、GDF-15、PTX-3 与凝血功能、炎症指标、病情评分的相关性

血清 H_2S 与 PLT 呈正相关($P<0.05$), 与 APTT、PT、FIB、PCT、CRP、APACHE II 评分、qSOFA 评分呈负相关($P<0.05$)。血清 GDF-15、PTX-3 与 PLT 呈负相关($P<0.05$), 二者与

APTT、PT、FIB、PCT、CRP、APACHE II 评分、qSOFA 评分呈正相关($P<0.05$), 见表 5。

3 讨论

脓毒症被认为是导致 ICU 患者死亡的重要因素, 目前, 尽

表 5 血清 H2S、GDF-15、PTX-3 与凝血功能、炎症指标、病情评分的相关性

Table 5 Correlation of serum H2S, GDF-15 and PTX-3 with coagulation function, inflammation indexes and disease score

Indexes		PLT	APTT	PT	FIB	PCT	CRP	APACHE II score	Qsofa score
H2S	r	0.643	-0.861	-0.727	-0.744	-0.480	-0.852	-0.754	-0.744
	P	0.010	0.000	0.000	0.000	0.046	0.000	0.000	0.000
GDF-15	r	-0.714	0.758	0.818	0.802	0.793	0.698	0.734	0.765
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000
PTX-3	r	-0.805	0.755	0.794	0.763	0.778	0.811	0.758	0.803
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

管临床针对该病的治疗已有多种方法,但若诊断不及时,仍会影响患者预后,导致疗效欠佳。研究表明,脓毒症可促进毒素释放,导致宿主免疫系统被激活,增加促炎因子生成^[12]。过度炎症反应对机体造成的伤害较大,在炎症介质影响下,可将凝血系统激活,促使其处于紊乱状态,诱发出血或凝血症状^[13,14]。该病进展迅速,严重情况下,可引起感染性休克^[15]。既往以血培养作为脓毒症诊断的金标准,但检测对技术要求较高,且耗费较长时间。基于此,临床需寻求比较理想的生物学指标对其病情进行判断与预测,便于尽早干预,改善预后。

本研究结果提示,与体检者相比,患者的血清 H₂S 下降,而 GDF-15、PTX-3 增高;与休克组相比,脓毒症患者的血清 H₂S 较高,GDF-15、PTX-3 较低。H₂S 具备多重作用,它对机体炎症有调节功能。有学者指出,当发生炎症后,H₂S 在血清内的含量减少^[16]。H₂S 能调节炎症因子水平,它对 TNF- α 有抑制作用,一旦其含量减少,则可促进 TNF- α 释放,诱发机体炎症,加重脓毒症病情^[17,18]。本研究提示,脓毒症患者的血清 H₂S 水平较健康者下降,表明患者存在炎症反应,而与休克者相比,脓毒症病人的 H₂S 较高,提示单纯脓毒症者的病情相对较轻。GDF-15 在巨噬细胞、上皮细胞内存在明显表达,其与巨噬细胞活化有密切相关^[19]。当出现器官功能障碍(如肾脏、心脏等障碍)时,GDF-15 在血清内表达增高^[20,21]。研究认为,临床可将 GDF-15 作为评估器官功能障碍风险的指标,特别是在脓毒症的病情评估中价值较高,还能对感染性休克予以预测^[22]。PTX-3 被证实与炎症程度呈正相关,即炎症越重,PTX-3 表达含量越高^[23,24]。研究表明,与严重脓毒症者相比,轻度者的血清 PTX-3 水平较低^[25]。本次结果显示,与健康者相比,脓毒症者的血清 GDF-15、PTX-3 均增高,但仍低于脓毒症休克者,表明与休克者相比,单纯脓毒症者的病情相对较轻。临床可通过测定 H₂S、GDF-15、PTX-3,对脓毒症患者是否合并休克进行鉴别。

本次结果提示,脓毒症以及脓毒症休克患者均存在凝血功能异常,且血清 PCT、CRP 含量明显增高,表明其存在炎症反应,但与休克者相比,脓毒症患者的凝血异常现象、炎症程度较轻。凝血异常在脓毒症中十分常见,主要因大量炎症因子释放,导致凝血过度激活所致,可诱发微循环障碍,是致患者预后欠佳的重要原因。本研究通过 CRP、PCT 反映其机体炎症情况,二者在炎性疾病诊断、评估中应用广泛。研究表明,与脓毒症生存者相比,死亡者的血清 PCT、CRP 增高^[26,27]。这提示患者炎症越重,预后越差。通过利用 APACHE II、qSOFA 评分系统对患者进行病情评估,发现与脓毒症休克者相比,单纯脓毒症者的

评分相对较低,这两项评分系统可能对脓毒症是否合并休克有鉴别价值。

本结果提示,血清 H₂S、GDF-15、PTX-3 与脓毒症患者凝血功能、炎症、病情评分均有相关性,随着血清 H₂S 越高,血清 PLT 越高,而 APTT、PT 缩短,血清 FIB、PCT、CRP 水平以及 APACHE II、qSOFA 评分越低。H₂S 增高意味着机体内 TNF- α 释放量减少,这对机体功能有保护作用,在这种情况下,有利于纠正凝血功能紊乱状态,减轻炎症,缓解脓毒症病情。此外,本研究发现,血清 GDF-15、PTX-3 越高,则血清 PLT 越低,APTT、PT 延长,且血清 FIB、PCT、CRP 水平以及 APACHE II、qSOFA 评分越高。GDF-15 可通过 CRP、白介素 -6(Interleukin-6, IL-6) 进行诱导而生成,一方面,它对炎症存在抑制作用,如其表达增高能保护急性缺血组织。另一方面,它也具有促炎作用,如在脓毒症中,其表达增高可加重病情^[28]。研究指出,血清 GDF-15 与 CRP、IL-6 呈正相关,表明其表达增高时可能加重炎症程度^[29]。这为本次结论给予了支持,提示 GDF-15 对脓毒症的影响可能与其调节炎症因子有关。PTX-3 对新发器官衰竭评估价值较高,若在入院时,患者的血清 PTX-3 含量较高,则器官衰竭发生风险较高,也意味着这类患者病情更重^[30]。通过上述分析,推测血清 H₂S、GDF-15、PTX-3 可能通过介导促炎作用,导致脓毒症患者的病情加重,并促进凝血功能紊乱。

综上所述,脓毒症患者的血清 GDF-15、PTX-3 明显增高,而血清 H₂S 下降,这可能加重机体炎症程度,诱发凝血机制异常,促进脓毒症进展。

参考文献(References)

- [1] Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(12): 1487-149
- [2] Weis S, Carlos AR, Moita MR, et al. Metabolic adaptation establishes disease tolerance to sepsis[J]. Cell, 2017, 169(7): 1263-1275
- [3] Feliers D, Lee HJ, Kasinath BS. Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(13): 720-731
- [4] Gaddam RR, Chambers S, Murdoch D, et al. Circulating levels of hydrogen sulfide and substance P in patients with sepsis [J]. J Infect, 2017, 75(4): 293-300
- [5] Sharma A, Stevens SR, Lucas J, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study [J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(10): 724-734
- [6] Hu C, Zhou Y, Liu C, et al. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as

- prognostic markers in patients with sepsis and septic shock [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4): 5125-5136
- [7] Lee YT, Gong M, Chau A, et al. Pentraxin-3 as a marker of sepsis severity and predictor of mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2018, 76(1): 1-10
- [8] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 194-197
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581
- [10] 罗运山, 刘易林, 李莉. 血乳酸动态检测及 APACHE II 评分对脓毒症预后的评估价值[J]. *重庆医学*, 2017, 46(24): 3351-3353
- [11] 汪颖, 王迪芬, 付江泉, 等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(8): 700-704
- [12] 刘坤, 蒋文, 周玉玲, 等. 脓毒症患者血清 TOLL 样受体 4、脂联素与炎症反应和病情严重程度的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(4): 747-750
- [13] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1949-1964
- [14] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528
- [15] Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, et al. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(9): 1436-1442
- [16] 康富贵, 聂静云, 杨泽, 等. 硫化氢介导自噬相关基因在脓毒症肠功能损伤中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(1): 118-120
- [17] Zhang HX, Du JM, Ding ZN, et al. Hydrogen sulfide prevents diaphragm weakness in cecal ligation puncture-induced sepsis by preservation of mitochondrial function [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7): 3270-3281
- [18] Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(5): C537-C549
- [19] Gamal SM, Elgengehy FT, Kamal A, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) Level and Relation to Clinical Manifestations in Egyptian Systemic Sclerosis patients: Preliminary Data [J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(7): 703-713
- [20] Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2233-2240
- [21] Li G, Li Y, Tan XQ, et al. Plasma Growth Differentiation Factor-15 is a Potential Biomarker for Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(8): 1620-162
- [22] 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
- [23] Zhou X, Ye Y, Tang G. What is the criterion of 'high' pentraxin-3 (PTX-3) cutoff in patients with sepsis?[J]. *J Infect*, 2018, 77(1): 75-81
- [24] Hamed S, Behnes M, Pauly D, et al. Pentraxin-3 Predicts Short- and Mid-term Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock During Intensive Care Treatment[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 999-1011
- [25] Ketter P, Yu JJ, Cap AP, et al. Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(5): 501-507
- [26] Tom SJE, Anna LC, Tarja JK, et al. Markers to enhance CRP for sepsis diagnosis[J]. *J Infect*, 2016, 73(4): 386-388
- [27] Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding Effect of Serum Procalcitonin (PCT) on the Antibiotic Application to Patients with Sepsis [J]. *Iran J Public Health*, 2017, 46(11): 1535-1539
- [28] Wang X, Chen LL, Zhang Q. Increased Serum Level of Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) is Associated with Coronary Artery Disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(3): 138-143
- [29] Domínguez-Rodríguez A, Avanzas P, González-González J, et al. Growth Differentiation Factor 15, a New Prognostic Marker in Diabetic Cardiomyopathy[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(1): 81-83
- [30] Polat N, Yildiz A, Alan S, et al. Association of pentraxin-3 with the severity of rheumatic mitral valve stenosis [J]. *Acta Cardiol*, 2015, 70(4): 409-413