

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.011

论著 • 临床

血清 GDF-15、S100A12 对老年消化性溃疡患者并发上消化道出血的预测价值

金思颖 梁春阳 马晓敏 韩春香 张倩

基金项目: 2021 年江苏省基础 Research 计划(自然科学基金) (BK20210113)

作者单位: 210000 南京 南京同仁医院老年病科

通信作者: 马晓敏 E-mail: 3139350932@qq.com



【摘要】 目的 探究血清生长分化因子-15(GDF-15) 、S100 钙结合蛋白 A12(S100A12) 对老年消化性溃疡(PU) 患者并发上消化道出血(UGIB) 的预测价值。方法 选取 2023 年 3 月—2025 年 3 月南京同仁医院老年病科收治的 PU 患者 112 例为 PU 组 依据是否并发 UGIB 分为并发出血亚组 39 例及非并发出血亚组 73 例 另选取健康体检者 60 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 GDF-15、S100A12 水平; 多因素 Logistic 回归分析 PU 患者并发 UGIB 的影响因素; 相对危险度分析血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的影响; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的预测价值。结果 PU 组血清 GDF-15、S100A12 水平高于健康对照组($t/P=22.258/<0.001$ 、 $16.540/<0.001$); 与非并发出血亚组比较 并发出血亚组血红蛋白(Hb) 降低 血清 GDF-15、S100A12 水平升高($t/P=9.274/<0.001$ 、 $6.110/<0.001$ 、 $5.473/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示 GDF-15 高、S100A12 高是 PU 患者并发 UGIB 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=6.487(3.345\sim12.582)$ 、 $7.304(4.252\sim12.546)$], Hb 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.415(0.272\sim0.632)$]; 相对危险度分析结果显示 血清 GDF-15、S100A12 水平高的 PU 患者并发 UGIB 的风险分别是低水平患者的 2.734、4.162 倍($\chi^2/P=13.325/<0.001$ 、 $23.437/<0.001$); 血清 GDF-15、S100A12 单独及二者联合预测 PU 患者并发 UGIB 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.816、0.811、0.915 二者联合优于各自单独预测($Z/P=3.220/0.001$ 、 $2.490/0.013$)。结论 老年 PU 并发 UGIB 患者血清 GDF-15、S100A12 水平显著升高 二者联合预测 PU 患者并发 UGIB 的价值较高。

【关键词】 消化性溃疡; 上消化道出血; 生长分化因子-15; S100 钙结合蛋白 A12; 预测价值; 老年人

【中图分类号】 R573.1; R573.2

【文献标识码】 A

The predictive value of serum GDF-15 and S100A12 for upper gastrointestinal bleeding in elderly patients with peptic ulcers Jin Siying ,Liang Chunyang ,Ma Xiaomin ,Han Chunxiang ,Zhang Qian.Department of Geriatrics ,Nanjing Tongren Hospital ,Jiangsu Nanjing 210000 China

Funding program: 2021 Jiangsu Provincial Basic Research Plan (Natural Science Foundation) (BK20210113)

Corresponding author: Ma Xiaomin E-mail: 3139350932@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the predictive value of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and S100 calcium binding protein A12 (S100A12) for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in elderly patients with peptic ulcer (PU). **Methods** A total of 112 patients with PU admitted to the Geriatric Department of Nanjing Tongren Hospital from March 2023 to March 2025 were selected as the PU group. Based on whether they had concomitant upper gastrointestinal bleeding (UGIB), they were divided into a concomitant subgroup and a non-concomitant subgroup. In addition, 60 healthy individuals who underwent physical examinations were selected as the healthy control group. ELISA assay for serum GDF-15 and S100A12 levels. Comparison of serum GDF-15 and S100A12 levels between groups. Multifactorial Logistic regression analysis of factors influencing the incidence of UGIB in patients with PU. Relative risk analysis of serum GDF-15 and S100A12 levels on the incidence of UGIB in patients with PU. Plotting ROC curve to analyze the predictive value of serum GDF-15 and S100A12 levels for UGIB in patients with PU. **Results** Serum GDF-15 and S100A12 levels were higher in the PU group than in the healthy control group ($t/P=22.258/<0.001$, $16.540/<0.001$). Hemoglobin levels were significantly lower in the concurrent subgroup than in the non-concurrent subgroup, while serum GDF-15 and S100A12 levels were significantly higher in the concurrent subgroup than in the non-concurrent subgroup ($t/P=9.274/<0.001$, $6.110/<0.001$, $5.473/<0.001$). Ele-

vated serum GDF-15 levels [$OR(95\%CI)=6.487(3.345-12.582)$] and high S100A12 levels [$OR(95\%CI)=7.304(4.252-12.546)$] are risk factors for UGIB in PU patients, while high hemoglobin levels [$OR(95\%CI)=0.415(0.272-0.632)$] are protective factors for UGIB in PU patients. Serum GDF-15, Patients with high levels of serum GDF-15 and S100A12 who developed UGIB had a 2.734-fold (95%CI: 1.514-4.936) and 4.162-fold (95%CI: 2.102-8.241) higher risk of developing UGIB compared to patients with low levels of serum GDF-15 and S100A12 who developed UGIB ($P<0.001$ for both). The AUC values for predicting UGIB in PU patients using serum GDF-15, S100A12, and the combination of both were 0.816, 0.811, and 0.915, respectively. The combination of both was superior to each individually in predicting UGIB in PU patients ($Z=3.220, 2.490; P=0.001, 0.013$). **Conclusion** Serum GDF-15 and S100A12 are clearly elevated in patients with PU complicated with UGIB, and the combination of serum GDF-15 and S100A12 has high value in predicting PU complicated with UGIB.

【Key words】 Peptic ulcer; Upper gastrointestinal bleeding; Growth differentiation factor-15; S100 calcium binding protein A12; Predictive value; Elderly

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是全球常见的消化系统疾病,主要表现为胃酸和消化酶破坏了胃肠道的保护层^[1-2]。PU 能引发较多并发症,上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)是其并发症之一。轻症的 UGIB 患者经过及时有效的治疗后病情基本得到控制,但在高龄、伴随严重合并症或复发性出血患者中,UGIB 的病死率较高^[3]。早期评估 PU 患者并发 UGIB 的风险有助于临床及时管理治疗,提升患者的生存质量及生存率。因此,探究与 PU 并发 UGIB 有关的血清生物标志物十分关键。生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)广泛参与多种生理和病理过程,包括能量代谢调控、炎症反应与免疫调节等,研究显示, GDF-15 上调会增加胃肠道患者出血风险^[4-5]。S100 钙结合蛋白 A12(S100 calcium binding protein A12, S100A12)是免疫调节蛋白,主要来源于单核细胞、中性粒细胞及活化的巨噬细胞,受 NF- κ B 等炎症信号通路激活^[6]。既往研究显示,急性非静脉曲张性上消化道出血患者血清 S100A12 水平升高^[7]。血清 GDF-15、S100A12 水平均与出血有关,但二者在 PU 并发 UGIB 患者中的水平变化尚不清楚,本研究基于此展开分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 3 月—2025 年 3 月南京同仁医院老年病科收治的 PU 患者 112 例为 PU 组,依据是否并发 UGIB 分为并发出血亚组及非并发出血亚组,另选取同期健康体检者 60 例为健康对照组。PU 组与健康对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(202301845),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①PU 诊断符合《消化性溃疡诊断与治疗共识意见》^[8];②并发 UGIB

患者腹部疼痛、呕血、反酸及黑便等,且经钡餐或胃镜检查确诊;③年龄 61~75 岁。(2)排除标准:①十二指肠或胃食管手术史;②非 PU 引发的 UGIB;③血液系统疾病;④恶性肿瘤;⑤精神疾病或认知功能障碍。

表 1 健康对照组与 PU 组一般资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the healthy control group and the PU group

项 目	健康对照组 (<i>n</i> = 60)	PU 组 (<i>n</i> = 112)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 37(61.67)	65(58.04)	0.213	0.644
	女 23(38.33)	47(41.96)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	65.27 $\pm$ 4.78	66.12 $\pm$ 4.39	1.173	0.242
饮酒史[例(%)]	11(18.33)	24(21.43)	0.231	0.631
吸烟史[例(%)]	16(26.67)	37(33.04)	0.743	0.389
受教育程度	高中及以上 31(51.67)	55(49.11)	0.102	0.749
	[例(%)] 高中以下 29(48.33)	57(50.89)		
家族史[例(%)]	13(21.67)	22(19.64)	0.099	0.753

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 PU 患者性别、年龄、饮酒史、吸烟史、受教育程度、家族史、高血压、糖尿病、高脂血症、非甾体类抗炎药使用、溃疡数量、溃疡最大直径、溃疡分期、幽门螺杆菌(Hp)感染、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血尿氮素(BUN)等临床资料。

1.3.2 血清 GDF-15、S100A12 水平检测:PU 患者于治疗前/健康对照组于体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml,离心收集上层血清,分管后置于-80℃保存待测。采用 ELISA 法检测血清 GDF-15(上海沪震实业公司试剂盒,货号 HZ-GDF15-Mu)、S100A12(北京百奥莱博科技公司试剂盒,货号 ZN2393-TCB)水平,所有步骤按照试剂盒说明书严格执行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件统计处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采

用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 PU 患者并发 UGIB 的影响因素;相对危险度分析血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 GDF-15、S100A12 水平比较 PU 组血清 GDF-15、S100A12 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与 PU 组血清 GDF-15、S100A12 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum GDF-15 and S100A12 levels between the healthy control group and the PU group

组 别	例数	GDF-15	S100A12
健康对照组	60	30.48 $\pm$ 5.73	48.76 $\pm$ 7.78
PU 组	112	60.79 $\pm$ 9.67	82.29 $\pm$ 14.62
t 值		22.258	16.540
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 PU 患者临床资料比较 与非并发出血亚

组比较,并发出血亚组 Hb 降低,血清 GDF-15、S100A12 水平升高($P<0.01$),见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 PU 患者并发 UGIB 的影响因素 以 PU 患者并发 UGIB 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”)以上述结果中 $P<0.05$ 项目(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:GDF-15 高、S100A12 高是 PU 患者并发 UGIB 的独立危险因素,Hb 高是其独立保护因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 PU 患者并发 UGIB 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of UGIB in PU patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
Hb 高	-0.879	0.215	16.733	<0.001	0.415	0.272~0.632
GDF-15 高	1.870	0.338	30.603	<0.001	6.487	3.345~12.582
S100A12 高	1.988	0.276	51.904	<0.001	7.304	4.252~12.546

2.4 不同血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的相对危险度分析 以血清 GDF-15、S100A12 水平的平均值作为界限,分为高水平 and 低水平,相对危险度分析结果显示,血清 GDF-15、S100A12 水平高的 PU 患者并发 UGIB 的风险分别是低水平患者的 2.734、4.162 倍($P<0.01$),见表 5。

表 3 非并发出血亚组与并发出血亚组 PU 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum GDF-15 and S100A12 levels between the two subgroups of PU patients

项 目		非并发出血亚组($n=73$)	并发出血亚组($n=39$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	40(54.79)	25(64.10)	0.904	0.342
	女	33(45.21)	14(35.90)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		66.34 $\pm$ 4.25	65.72 $\pm$ 4.66	0.711	0.479
饮酒史[例(%)]		16(21.92)	8(20.51)	0.030	0.863
吸烟史[例(%)]		25(34.25)	12(30.77)	0.139	0.709
受教育程度[例(%)]	高中及以上	37(50.68)	18(46.15)	0.209	0.648
	高中以下	36(49.32)	21(53.85)		
家族史[例(%)]		13(17.81)	9(23.08)	0.447	0.504
高血压[例(%)]		38(52.05)	23(58.97)	0.491	0.484
糖尿病[例(%)]		29(39.73)	16(41.03)	0.018	0.894
高脂血症[例(%)]		9(12.33)	6(15.38)	0.205	0.651
非甾体类抗炎药使用[例(%)]		18(24.66)	15(38.46)	2.331	0.127
溃疡数量[例(%)]	多发	19(26.03)	11(28.21)	0.061	0.804
	单发	54(73.97)	28(71.79)		
溃疡最大直径[例(%)]	≥ 20 mm	20(27.40)	16(41.03)	2.165	0.141
	<20 mm	53(72.60)	23(58.97)		
溃疡分期[例(%)]	活动	21(28.77)	18(46.15)	3.386	0.066
	非活动	52(71.23)	21(53.85)		
Hp 感染[例(%)]		35(47.95)	25(64.10)	2.668	0.102
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)		109.43 $\pm$ 16.84	83.06 $\pm$ 7.59	9.274	<0.001
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)		120.75 $\pm$ 13.11	116.54 $\pm$ 12.42	1.649	0.102
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		8.25 $\pm$ 1.26	8.71 $\pm$ 1.43	1.755	0.082
GDF-15($\bar{x}\pm s$,ng/L)		56.63 $\pm$ 8.22	68.57 $\pm$ 12.37	6.110	<0.001
S100A12($\bar{x}\pm s$,ng/L)		76.66 $\pm$ 12.49	92.83 $\pm$ 18.62	5.473	<0.001

表 5 不同血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的相对危险度分析

Tab.5 Relative risk analysis of PU patients with UGIB based on high and low serum GDF-15 and S100A12 levels

指 标	非并发出血 亚组(n = 73)	并发出血 亚组(n = 39)	RR 值	95%CI	χ^2 值	P 值
GDF-15			2.734	1.514~4.936	13.325	<0.001
高水平	26	28				
低水平	47	11				
S100A12			4.162	2.102~8.241	23.437	<0.001
高水平	23	31				
低水平	50	8				

2.5 血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的预测价值 绘制血清 GDF-15、S100A12 水平预测 PU 患者并发 UGIB 的 ROC 曲线 ,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示:血清 GDF-15、S100A12 单独及二者联合预测 PU 患者并发 UGIB 的 AUC 分别为 0.816、0.811、0.915 ,二者联合优于各自单独预测($Z/P=3.220/0.001$ 、 $2.490/0.013$) ,见表 6、图 1。

表 6 血清 GDF-15、S100A12 水平对 PU 患者并发 UGIB 的预测价值

Tab.6 Predictive value of serum GDF-15 and S100A12 levels for the occurrence of UGIB in PU patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
GDF-15	64.72 ng/L	0.816	0.731~0.883	0.769	0.753	0.522
S100A12	83.57 ng/L	0.811	0.726~0.879	0.795	0.781	0.576
二者联合		0.915	0.848~0.960	0.744	0.932	0.676

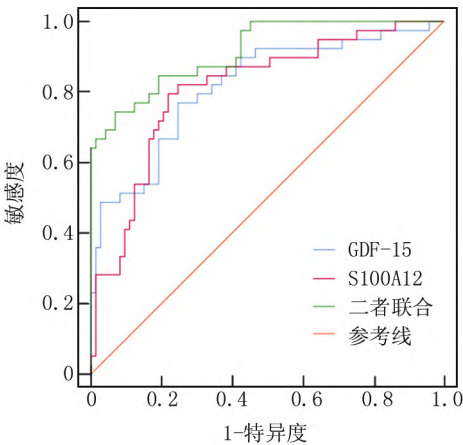


图 1 血清 GDF-15、S100A12 水平预测 PU 患者发生 UGIB 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting the occurrence of UGIB in PU patients based on serum GDF-15 and S100A12 levels

3 讨 论

PU 是常见的胃肠道疾病 ,主要特征是十二指肠黏膜或胃的局部损伤 ,形成溃疡 ,发病机制较为复杂 ,主要病因是 Hp 感染 ,此外 ,非甾体类抗炎药的使用会抑制前列腺素的合成 ,削弱胃黏膜的保护作用 ,增加溃疡风险^[9-10]。当前 ,PU 的诊断主要依赖于影像学检查及内镜检查 ,内镜检查能够直接观察到溃疡的存在及位置 ,同时还能够评估溃疡的严重程度^[11]。UGIB 是 PU 的常见并发症 ,也是一种常见的医疗紧急情况 ,主要表现包括黑便、呕血、腹痛及低血容量性休克 ,严重情况下可能伴有血尿素氮升高、贫血及凝血功能障碍^[12]。UGIB 的诊断依赖于内镜检查 ,不仅能够明确出血部位 ,还能够直接进行止血治疗 ,包括注射疗法、热凝及内镜下夹闭^[13]。早期评估 PU 患者并发 UGIB 的风险对于改善患者预后、提升临床治疗效果十分关键。本研究对 PU 患者血清中 GDF-15、S100A12 水平进行检测分析 ,以期能够为临床评估 UGIB 的发生风险提供参考。

GDF-15 属于转化生长因子- β 超家族 ,正常状态下水平较低 ,主要来源于心脏、肝脏等组织 ,是一种与氧化应激和炎症反应相关的蛋白质 ,作为一种多功能蛋白 ,GDF-15 能够通过抑制血小板整合素激活和促进炎症反应 ,增加出血风险^[14-15]。张咏华等^[16] 研究显示 ,上消化道出血患者血清中 GDF-15 高表达 ,单独诊断上消化道出血的价值一般。在本研究中 ,PU 组患者血清 GDF-15 水平显著升高 ,并发出血亚组患者更高 ,与上述研究结果一致。PU 形成的关键是胃黏膜损伤和修复失衡 ,胃黏膜在受到 Hp 感染或非甾体类抗炎药刺激后 ,局部组织会发生炎症反应^[17-18] ,GDF-15 具有的抗炎特性通过调节免疫细胞促进抗炎因子产生 ,减轻炎症反应对胃黏膜的损伤 ,但是持续高水平的 GDF-15 会影响胃黏膜损伤部位的修复进程 ,GDF-15 可能激活信号通路影响上皮细胞的增殖与迁移 ,延缓溃疡的愈合 ,增加 UGIB 的发生风险^[19-20]。

S100A12 是 S100 蛋白家族的成员之一 ,主要来源于单核细胞及中性粒细胞等 ,可以通过与 RAGE 受体结合激活 NF- κ B 信号通路 ,促进炎症因子的分泌 ,此外 ,S100A12 还参与了细胞因子的信号传导 ,在多种炎症性疾病中表达升高^[21-22]。孙艳等^[23] 研究发现 ,急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入术后发生 UGIB 患者血清 S100A12 水平显著升高 ,是患者术后 1 年内发生 UGIB 的影响因素。本研究通过检测分析发现 ,PU 组患者血清 S100A12 水平显著升高 ,并发 UGIB 的患者血清 S100A12 水平更高 ,与上述研究一致 ,这一结果

显示,血清 S100A12 水平变化与 PU 并发 UGIB 密切相关,PU 患者胃黏膜损伤后,大量免疫细胞聚集至损伤部位, S100A12 大量合成和释放,与 RAGE 结合形成复合物,激活 NF- κ B 信号通路,促进促炎因子的释放,加重胃黏膜损伤,同时,加速溃疡的形成与进一步发展,增加 UGIB 的发生风险^[24-25]。S100A12 参与 UGIB 发生的机制可能是 PU 发生后,免疫细胞的聚集导致 S100A12 被大量合成释放,高水平 S100A12 激活 NF- κ B 信号通路加重患者体内炎症反应,增加 UGIB 的发生风险。

多因素 Logistic 回归分析发现,血清 GDF-15、S100A12 水平是 PU 患者并发 UGIB 的影响因素,这表明血清 GDF-15、S100A12 水平越高的 PU 患者发生 UGIB 的风险越高,调控 GDF-15、S100A12 水平可能是降低 PU 患者发生 UGIB 的潜在途径。相对危险度分析结果显示,血清 GDF-15 高水平 PU 患者发生 UGIB 的风险是低水平 PU 患者的 2.734 倍,而血清 S100A12 高水平 PU 患者发生 UGIB 风险是低水平 PU 患者的 4.162 倍,这进一步证实,血清 GDF-15、S100A12 水平变化与 PU 患者并发 UGIB 有关,探究 GDF-15、S100A12 在 PU 并发 UGIB 过程中的作用,有助于开拓治疗 PU 并发 UGIB 患者新的方法。预测价值分析显示,血清 GDF-15、S100A12 水平单独预测 PU 患者并发 UGIB 的 AUC 分别为 0.816 及 0.811,均低于 0.850,预测价值一般,而二者联合预测的 AUC 升高至 0.915,表明联合预测能够弥补单一指标的不足,检测血清 GDF-15、S100A12 水平可能辅助临床评估 PU 患者发生 UGIB 的风险。

4 结 论

综上所述,PU 并发 UGIB 患者血清 GDF-15、S100A12 水平显著升高,是 PU 并发 UGIB 的影响因素,血清 GDF-15、S100A12 水平联合预测 PU 并发 UGIB 的价值较高。本研究仍存在不足之处,首先,本研究样本量不足,研究结果具有一定的局限性,后续将开展多中心大样本研究对结果进行验证分析,扩展研究结果的普遍适用性;其次,本研究不够深入,后续将结合相关实验对 GDF-15、S100A12 参与 PU 并发 UGIB 的具体机制进行分析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

金思颖:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写、修改;梁春阳:进行统计学分析;马晓敏:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;韩春香:课题设计,论文撰写;张倩:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 欧金清,雷平光,刘欢婷,等.基于效标法与分布法的消化性溃疡生命质量测定量表的最小临床重要性差值制定与评估[J].现代预防医学,2024,51(16):2898-2902.DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202312186.
- [2] Sapkota S, Oli SS, Karki M, et al. Peptic ulcer disease among patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary care centre: A descriptive cross-sectional study[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2024, 62(272): 226-228.DOI: 10.31729/jnma.8527.
- [3] Lee SR, Ahn HJ, Choi EK, et al. Reduction of upper gastrointestinal bleeding risk with proton pump inhibitor therapy in asian patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulant: A nationwide population-based cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(5): 981-993.DOI: 10.1016/j.cgh.2023.12.022.
- [4] L'homme L, Sermikli BP, Haas JT, et al. Adipose tissue macrophage infiltration and hepatocyte stress increase GDF-15 throughout development of obesity to MASH[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7173-7191.DOI: 10.1038/s41467-024-51078-2.
- [5] Mathews L, Hu X, Ding N, et al. Growth differentiation factor 15 and risk of bleeding events: The atherosclerosis risk in communities study[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(6): 23847-23880.DOI: 10.1161/JAHA.121.023847.
- [6] Zhang Y, Li Z, Chen C, et al. S100A12 is involved in the pathology of osteoarthritis by promoting M1 macrophage polarization via the NF- κ B pathway[J]. Connect Tissue Res, 2024, 65(2): 133-145.DOI: 10.1080/03008207.2024.2310852.
- [7] 勾伟锋,邓谋,周晓倩,等.急性非静脉曲张性上消化道出血患者 RDW、D-D、S100A12 与病情和临床结局的关系[J].现代生物医学进展,2024,24(10):1991-1995,1984.DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.10.039.
- [8] 中华消化杂志编辑委员会.消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)[J].中华消化杂志,2023,43(3):176-192.DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230115-00022.
- [9] Protopapas AA, Papagiouvanni I, Protopapas AN, et al. Helicobacter pylori infection diagnosis and management: Current practices of Greek gastroenterologists[J]. Ann Gastroenterol, 2024, 37(1): 15-21.DOI: 10.20524/aog.2024.0844.
- [10] Szilcz M, Wastesson JW, Calderón-Larranaga A, et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: A self-controlled study[J]. J Am Geriatr Soc, 2024, 72(2): 456-466.DOI: 10.1111/jgs.18647.
- [11] Vakil N. Endoscopic diagnosis, grading, and treatment of bleeding peptic ulcer disease[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2024, 34(2): 217-229.DOI: 10.1016/j.giec.2023.09.003.
- [12] Ibrahim L, Basheer M, Khoury T, et al. Yield of alarm features in predicting significant endoscopic findings among hospitalized patients with dyspepsia[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(26): 3210-3220.DOI: 10.3748/wjg.v30.i26.3210.
- [13] Li XJ, Fung BM. Advancements in endoscopic hemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. World J Gastrointest Endosc, 2024, 16(7): 376-384.DOI: 10.4253/wjg.v16.i7.376.

(下转 76 页)

- same coin[J]. *Rheumatology (Oxford)* ,2024 ,63(1) : 26-33. DOI: 10.1093/rheumatology/kead405.
- [15] Aznaouova M ,Schmerer N ,Janga H ,et al. Single-cell RNA sequencing uncovers the nuclear decoy lincRNA PIRAT as a regulator of systemic monocyte immunity during COVID-19 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2022 ,119 (36) : e2120680119. DOI: 10.1073/pnas.2120680119.
- [16] Wang J ,Wu W ,Wen T ,et al. Extracellular vesicle-bound S100A8/A9 is differentially expressed in septic shock and prompts acute lung injury[J]. *Respir Res* ,2025 ,26(1) : 107. DOI: 10.1186/s12931-025-03181-1.
- [17] Fortmann SD ,Patton MJ ,Frey BF ,et al. Circulating SARS-CoV-2+ megakaryocytes are associated with severe viral infection in COVID-19[J]. *Blood Adv* ,2023 ,7(15) : 4200-4214. DOI: 10.1182/blood-advances.2022009022.
- [18] Marchand V ,Laplane L ,Valensi L ,et al. Monocytes generated by interleukin-6-treated human hematopoietic stem and progenitor cells secrete calprotectin that inhibits erythropoiesis [J]. *iScience* ,2024 ,28(1) : 111522. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111522.
- [19] He Y ,Ji D ,Lu W ,et al. The mechanistic effects and clinical applications of various derived mesenchymal stem cells in immune thrombocytopenia [J]. *Acta Haematol* ,2022 ,145 (1) : 9-47. DOI: 10.1159/000517989.
- [20] Schettini N ,Pacetti L ,Corazza M ,et al. The role of OX40-OX40L axis in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. *Dermatitis* ,2025 ,36(1) : 28-36. DOI: 10.1089/derm.2024.0058.
- [21] 王玉芳 ,高婷 ,邢潇 ,等.OX40L 通过激活树突状细胞促进重组狂犬病病毒免疫早期抗体的产生[J]. *免疫学杂志* ,2024 ,40(5) : 425-432. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20240055.
- [22] Du X ,Zhu Y ,Lu W ,et al. Regulation of the function of T follicular helper cells and b cells in type 1 diabetes mellitus by the OX40/OX40L axis [J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,2024 ,109(11) : 2823-2830. DOI: 10.1210/clinem/dgae248.
- [23] Mori T ,Yoshio S ,Yoshikawa S ,et al. Toll-like receptor 7 agonist ,GS-986 ,is an immune-stimulant inducing follicular helper T cells and expanding HBs antigen-specific B cells in vitro [J]. *Liver Int* ,2023 ,43(6) : 1213-1224. DOI: 10.1111/liv.15568.
- [24] Cui D ,Lv Y ,Yuan X ,et al. Increased expressions of OX40 and OX40 ligand in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *J Immunol Res* ,2019 ,2019: 6804806. DOI: 10.1155/2019/6804806.
- [25] Tariq Z ,Qadeer MI ,Zahid K ,et al. Immune thrombocytopenia: Immune dysregulation and genetic perturbations deciphering the fate of platelets [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)* ,2024 ,29(10) : 342. DOI: 10.31083/j.fbl2910342.
- [26] Yang Z ,Hai L ,Chen X ,et al. OX40 ligand promotes follicular helper T cell differentiation and development in mice with immune thrombocytopenia [J]. *J Zhejiang Univ Sci B* ,2025 ,26(3) : 240-253. DOI: 10.1631/jzus.B2300947.
- [27] 高洁 ,宋琳琳 ,李洪娜 ,等.儿童原发性免疫性血小板减少症 Th17/Treg 平衡及其临床意义 [J]. *中国妇幼健康研究* ,2025 ,36(1) : 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2025.01.002.

(收稿日期: 2023-05-01)

(上接 64 页)

- [14] 宋筱玉 ,颜丽 ,唐中锋 ,等. 母体血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿先天性心脏病产前诊断的临床意义 [J]. *疑难病杂志* ,2024 ,23(8) : 967-970. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.014.
- [15] Von Rauchhaupt E ,Klaus M ,Ribeiro A ,et al. GDF-15 suppresses puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury by reducing endoplasmic reticulum stress and glomerular inflammation [J]. *Cells* ,2024 ,13(7) : 637-657. DOI: 10.3390/cells13070637.
- [16] 张咏华 ,赵宝海 ,张佳明. 血清 TAFI 和 GDF-15 在上消化道出血患者诊断及预后评估中的价值 [J]. *国际消化病杂志* ,2024 ,44(4) : 264-269. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.04.011.
- [17] 李奇 ,刘子雨 ,赵丹丹 ,等. 老年消化性溃疡并出血患者再出血的特点及相关危险因素分析 [J]. *中国医药* ,2025 ,20(3) : 387-391. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.03.014.
- [18] 谭海成 ,焦云涛 ,张立宏. 雷贝拉唑和奥美拉唑治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡患者的疗效比较 [J]. *河北医药* ,2024 ,46(18) : 2788-2791. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.18.015.
- [19] Reyes J ,Yap GS. Emerging roles of growth differentiation factor 15 in immunoregulation and pathogenesis [J]. *J Immunol* ,2023 ,210(1) : 5-11. DOI: 10.4049/jimmunol.2200641.
- [20] Xie B ,Tang W ,Wen S ,et al. GDF-15 inhibits ADP-induced human platelet aggregation through the GFRAL/RET signaling complex [J]. *Biomolecules* ,2023 ,14(1) : 38-51. DOI: 10.3390/biom14010038.
- [21] Zglejc-Waszk K ,Jozwik M ,Thoene M ,et al. Role of receptor for advanced glycation end-products in endometrial cancer: A review [J]. *Cancers (Basel)* ,2024 ,16(18) : 3192-3212. DOI: 10.3390/cancers16183192.
- [22] Kaluzna A ,Jura-Póltorak A ,Derkacz A ,et al. Circulating profiles of serum proguanylin ,S100A12 protein and pentraxin 3 as diagnostic markers of ulcerative colitis [J]. *J Clin Med* ,2023 ,12(13) : 4339-4352. DOI: 10.3390/jcm12134339.
- [23] 孙艳 ,李红海 ,张晨 ,等. CRUSADE 评分联合血清 S100A12、VEGF 水平预测急性冠脉综合征病人 PCI 术后上消化道出血的临床价值 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志* ,2023 ,21(12) : 2282-2285. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.12.032.
- [24] Kaluzna A ,Jura-Póltorak A ,Derkacz A ,et al. Usefulness of proguanylin , pentraxin 3 and S100A12 serum concentrations in diagnosis and monitoring the disease activity in Crohn's disease [J]. *Biomolecules* ,2023 ,13(10) : 1448-1464. DOI: 10.3390/biom13101448.
- [25] Alali AA ,Barkun AN. An update on the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)* ,2023 ,11(1) : 11-29. DOI: 10.1093/gastro/goad011.

(收稿日期: 2025-07-08)