

• 论 著 •

IGFALS 基因多态性与特发性矮小症患儿 rHGH 治疗效果及血清 IGF-1 水平的关系*

彭丽琨¹, 何大可^{2△}, 张翠香¹, 杨巨品¹, 严家威¹, 董宇莹¹, 江泳¹, 黄张杨¹, 段丽梅¹

1. 大理白族自治州人民医院儿科三病区, 云南大理 671000; 2. 上海交通大学附属新华儿童医院小儿神经内科, 上海 200127

摘要:目的 探究胰岛素样生长因子不稳定亚单位(IGFALS)基因多态性与特发性矮小症(ISS)患儿重组人生长激素(rHGH)治疗效果及血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的关系。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 8 月大理白族自治州人民医院收治的 120 例 ISS 患儿作为 ISS 组,另选健康儿童 120 例作为对照组,提取两组外周血全基因组 DNA,扩增 IGFALS 基因 rs767089671 位点基因片段并进行测序。采用 rHGH 治疗 ISS 患儿 12 个月,比较不同 IGFALS 基因分型患儿生长速率(GV)、年龄对应身高标准差积分(HtSDS)、血清 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)水平变化,分析 IGFALS 基因多态性与 rHGH 治疗效果及血清 IGF-1 水平的关系。结果 ISS 组和对照组 IGFALS 基因 rs767089671 位点的基因分型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$);ISS 组 IGFALS 基因 rs767089671(c. 1310C>T)位点基因分型及 C/T 等位基因分布频率与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前不同基因分型患儿性别、年龄、体质量、身高、遗传靶身高、骨龄比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后不同基因分型患儿 GV、HtSDS、血清 IGFBP-3、IGF-1 水平均升高,且 CC 型患儿 GV、HtSDS、血清 IGFBP-3、IGF-1 水平变化更明显($P<0.05$);Spearman 相关性分析显示,ISS 患儿治疗前血清 IGF-1、IGFALS 基因多态性与治疗前后 Δ HtSDS 呈正相关($r=0.932, 0.576, P<0.05$)。结论 ISS 患儿 IGFALS 基因 rs767089671 位点多态性与 rHGH 促生长效果有关,且 GV 增长不明显可能与 CT 和 TT 基因分型患儿血清 IGF-1 水平增加不足有关。

关键词:特发性矮小症; 重组人生长激素; 胰岛素样生长因子不稳定亚单位; 胰岛素样生长因子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.012 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2023)17-2108-05 **文献标志码:**A

Relationship between IGFALS gene polymorphism and efficacy of rHGH and serum IGF-1 level in children with idiopathic short stature*

PENG Likun¹, HE Dake^{2△}, ZHANG Cuixiang¹, YANG Jupin¹, YAN Jiawei¹, DONG Yuying¹,
JIANG Yong¹, HUANG Zhangyang¹, DUAN Limei¹

1. Third Pediatric Ward, Dali People's Hospital of Bai Autonomous Prefecture, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Pediatric Neurology, Xinhua Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between insulin-like growth factor unstable subunit (IGFALS) gene polymorphism and recombinant human growth hormone (rHGH) therapeutic effect and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level in children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** From January 2021 to August 2022, a total of 120 children with ISS were enrolled as ISS group and 120 healthy children as control group. Whole genomic DNA was extracted from peripheral blood of the two groups, and the gene fragment of rs767089671 in IGFALS gene was amplified and sequenced. ISS children were treated with rHGH for 12 months. Growth rate (GV), age-specific height standard deviation score (HtSDS), serum IGF-1 and IGFBP-3 were compared between ISS patients with different IGFALS genotypes. The relationship between IGFALS gene polymorphism and rHGH treatment effect and serum IGF-1 level was analyzed. **Results** The genotype distribution of rs767089671 in IGFALS gene in the ISS group and in the control group conformed to Hardy-Weinberg equilibrium law ($P>0.05$). The difference in genotype and C/T allele distribution frequency of rs767089671 (c. 1310C>T) in IGFALS gene in the ISS group and in the control group

* 基金项目:云南省科学技术厅项目(202005AD160013)。

作者简介:彭丽琨,女,副主任医师,主要从事儿童神经内分泌方向的研究。△ 通信作者,E-mail:hedake@139.com。

was significantly different ($P < 0.05$). There were no significant differences in gender, age, weight, height, genetic target height and bone age between children with different genotypes before treatment ($P > 0.05$). GV, HtSDS, serum IGFBP-3 and IGF-1 levels were increased in children with different genotypes after treatment, and GV, HtSDS, serum IGFBP-3 and IGF-1 levels were more significantly changed in children with CC genotype ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum IGF-1 and IGFALS gene polymorphisms before treatment were positively correlated with Δ HtSDS before and after treatment ($r = 0.932, 0.576, P < 0.05$). **Conclusion** The rs767089671 polymorphism of IGFALS gene in ISS children is associated with the growth promoting effect of rHGH, and the insignificant growth rate increase may be related to the insufficient increase of serum IGF-1 level in children with CT and TT genotypes.

Key words: idiopathic short stature; recombinant human growth hormone; insulin-like growth factor unstable subunit; insulin-like growth factor-1

特发性矮小症 (ISS) 是指一种生长激素正常, 不伴有潜在病理状态的身材矮小, 约占儿童矮小症的 60%~80%^[1]。目前 ISS 发病机制尚不明确, 可能与遗传、营养不良、对生长激素不敏感等多种因素有关。重组人生长激素 (rHGH) 是可促进骨骼肌肉生长、调节内分泌激素水平的药物, 目前在 ISS 治疗中取得了一定效果^[2]。但 rHGH 疗效在不同患儿中差异较大, 提高 rHGH 治疗敏感性一直是临床医师关注的重点问题。相关研究显示, rHGH 治疗效果可能与治疗时间、初始身高、骨龄等临床特征有关^[3]。随着分子生物学及检测技术的发展, 基因多态性与 ISS 相关性报道逐渐增多。胰岛素样生长因子不稳定亚单位 (IGFALS) 基因位于人体 16 号染色体上, 其表型变化可引发机体生长发育迟缓, 还有研究显示, IGFALS 基因突变可表现为血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的表达异常^[4-5]。目前关于 IGFALS 基因多态性在 ISS 发病及疗效中研究较少, 本次通过分析 120 例 ISS 患儿 IGFALS 基因多态性与 rHGH 疗效、血清 IGF-1 表达的关系, 为探讨 ISS 发病机制和指导个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 8 月大理白族自治州人民医院收治的 120 例 ISS 患儿作为 ISS 组。纳入标准: (1) 确诊为 ISS, 参考第 7 版《诸福棠实用儿科学》^[6], 患儿身高在性别、年龄、种族等基本特征相似的情况下低于均值 2 个标准差; (2) 年龄 6~14 岁; (3) 患儿及家长能配合进行治疗和研究, rHGH 治疗时间在 12 个月以上; (4) 父母签署同意书。排除标准: (1) 宫内生长迟缓、早产或先天畸形; (2) 合并先天性心脏病、染色体疾病、内分泌失调、佝偻症、骨和软骨发育不全、情感障碍、营养不良等影响生长发育疾病或因素; (3) 头颅 MRI 检查显示存在占位性病变。另选同期大理白族自治州人民医院体检健康儿童 120 例作为对照组, 身高在相同年龄、性别、种族儿童的均值 2 个标准差范围内, 体质量处于正常范围, 无相关影响生长发育疾病。ISS 组中, 男 67 例,

女 53 例; 年龄 6~14 岁, 平均 (9.72 ± 0.84) 岁。对照组中, 男 62 例, 女 58 例; 年龄 6~13 岁, 平均 (9.54 ± 1.06) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经大理白族自治州人民医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 基因测序方法 采集 ISS 组和对照组儿童空腹静脉血 2 mL 于抗凝管中, 采用人全血 DNA 提取试剂盒 (美国默克公司) 提取总 DNA 后于 -20°C 备用。PCR 扩增 IGFALS 基因 rs767089671 位点 (上游: 5'-TTGCCGCTGCAGACGTGGGCGATTT-3', 下游: 3'-GCTGGGCTGGGGGAGTCTCTCATT-5'), 以提取的 DNA 为模板进行 PCR 扩增: 95°C 5 min 预变性, 94°C 30 s 变性, 60°C 30 s 退火, 65°C 1 min (26 个循环) 延伸, 65°C 10 min, 4°C 保持。取出产物加入限制性内切酶在 55°C 保温箱中消化 3 h, 随后采用 8% 非变性 SDS-PAGE 进行电泳, 硝酸银染色观察各区带基因分型结果。

1.3 rHGH 治疗 ISS 组患儿均由父母或本人经过规范化培训在家中治疗, 每晚睡觉前按患儿体质量在腹部、大腿或上臂注射 0.1 U/kg rHGH, 1 次/天, 连续治疗 12 个月。

1.4 指标评价 收集两组儿童一般临床资料, 包括性别、年龄、体质量、身高、遗传靶身高、骨龄, 计算治疗前及治疗 12 个月后生长速率 (GV)、骨龄 (BV)。遗传靶身高 = (父母身高均值 - 6) $\pm$ 4^[7]。年龄对应身高标准差积分 (HtSDS) = (测得身高 - 同性别年龄种族平均身高) / 同性别年龄种族平均身高标准差^[8]; Δ HtSDS = 治疗后 HtSDS - 治疗前 HtSDS。采用酶联免疫吸附试验检测治疗前后患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 及 IGF-1 水平, 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件包分析数据, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用四格表法 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结 果

2.1 两组 IGFALS 基因多态性分布比较 ISS 组和对照组 IGFALS 基因 rs767089671 位点的基因分型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),可反映一般儿童情况。ISS 组 IGFALS 基因 rs767089671(c.1310C>T)位点基因分型及 C/T 等位基因分布频率与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1、图 1。

表 1 两组 IGFALS 基因多态性分布比较(n)						
组别	n	rs767089671 位点基因分型				
		CC	CT	TT	C	T
ISS 组	120	94	19	7	207	33
对照组	120	109	8	3	226	14
χ^2			7.190		8.515	
P			0.028		0.004	

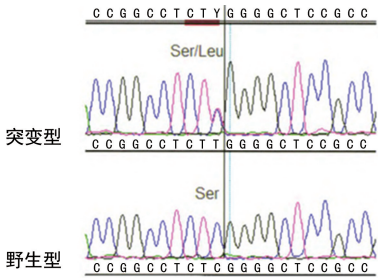


图 1 患儿 IGFALS 基因 rs767089671 位点测序图

2.2 不同基因分型 ISS 患儿治疗前临床指标比较 治疗前 IGFALS 基因 rs767089671 位点不同基因分型患儿性别、年龄、体质量、身高、遗传靶身高、骨龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同基因分型 ISS 患儿 rHGH 治疗效果 治疗前 IGFALS 基因 rs767089671 位点不同基因分型患儿 GV、HtSDS 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后不同基因分型患儿 GV、HtSDS 均升高,且 CC 型患儿 GV、HtSDS 变化更明显($P<0.05$),见表 3。

表 2 ISS 患儿治疗前临床指标比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)							
基因分型	n	男/女	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	遗传靶身高(cm)	骨龄(岁)
CC	94	51/43	9.75 $\pm$ 1.16	30.05 $\pm$ 10.85	129.36 $\pm$ 20.19	160.01 $\pm$ 3.85	8.47 $\pm$ 3.24
CT	19	12/7	9.64 $\pm$ 1.04	28.36 $\pm$ 10.12	127.84 $\pm$ 19.32	159.36 $\pm$ 3.46	8.36 $\pm$ 3.12
TT	7	4/3	9.17 $\pm$ 1.11	29.14 $\pm$ 11.35	127.36 $\pm$ 22.16	158.29 $\pm$ 2.36	8.39 $\pm$ 3.06
F/χ^2		0.513	0.026	1.027	0.086	0.456	0.792
P		0.774	0.975	0.182	0.917	0.637	0.456

表 3 不同基因分型 ISS 患儿 rHGH 治疗效果($\bar{x}\pm s$)				
基因分型	n	时间	GV(厘米/年)	HtSDS
CC	94	治疗前	3.97 $\pm$ 0.81	-2.48 $\pm$ 0.72
		治疗后	11.24 $\pm$ 1.35 ^a	-1.64 $\pm$ 0.54 ^a
CT	19	治疗前	4.01 $\pm$ 0.95	-2.53 $\pm$ 0.73
		治疗后	8.35 $\pm$ 2.32 ^{ab}	-1.86 $\pm$ 0.57 ^{ab}
TT	7	治疗前	4.59 $\pm$ 1.06	-2.51 $\pm$ 0.46
		治疗后	8.14 $\pm$ 2.16 ^{ab}	-2.06 $\pm$ 0.43 ^{ab}

表 4 不同基因分型 ISS 患儿 rHGH 治疗前后血清 IGFBP-3、IGF-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
基因分型	n	时间	IGFBP-3(μ g/mL)	IGF-1(ng/mL)
CC	94	治疗前	3.07 $\pm$ 0.91	97.16 $\pm$ 13.05
		治疗后	6.11 $\pm$ 1.71 ^a	325.72 $\pm$ 77.36 ^a
CT	19	治疗前	3.16 $\pm$ 0.98	98.26 $\pm$ 12.37
		治疗后	4.59 $\pm$ 1.28 ^{ab}	219.28 $\pm$ 64.72 ^{ab}
TT	7	治疗前	3.26 $\pm$ 1.05	99.08 $\pm$ 8.72
		治疗后	4.22 $\pm$ 1.16 ^{ab}	204.68 $\pm$ 33.59 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 CC 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 不同基因分型 ISS 患儿 rHGH 治疗前后血清 IGFBP-3、IGF-1 比较 治疗前 IGFALS 基因 rs767089671 位点不同基因分型患儿血清 IGFBP-3、IGF-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后不同基因分型患儿血清 IGFBP-3、IGF-1 水平均升高,且 CC 型患儿 IGFBP-3、IGF-1 水平变化更明显($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 IGF-1、IGFALS 基因多态性与 rHGH 治疗效果关系 Spearman 相关性分析显示,ISS 患儿治疗前血清 IGF-1、IGFALS 基因多态性与 Δ HtSDS 均呈正相关($r=0.932,0.576,P<0.05$)。

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 CC 组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

ISS 是一种未明确原因的体格发育迟缓,临床上未见明显生长激素(GH)不足或其他病理性变化,推测其发病可能是内外环境多种因素共同影响的复杂过程^[9]。IGFALS 是近年来发现的与机体生长发育密切相关的基因,其编码的糖蛋白能与体内 IGF-1 和 IGFBP-3 形成的二聚体结合,形成 IGF 系统;而 IGFALS 基因突变可导致 IGF 三聚体形成障碍,IGF-1 和 IGFBP-3 被过快清除,GH 无法正常发挥作用,最终导致生长发育迟缓^[10-11]。有学者在 1 034 例 ISS 患

儿中检出 IGFALS 基因突变的概率为 9.6%~10.1%,而 IGFALS 对身高的影响与其能发生各种形式突变(错义、无义、缺失、重复、插入等)有关^[12]。还有研究显示,IGFALS 基因缺陷能通过影响 IGF 系统成分导致机体对 GH 敏感性下降,引发 rHGH 治疗效果不佳^[13]。探究 IGFALS 基因突变与 rHGH 治疗效果对指导临床治疗具有重要意义。

本次研究检测了 120 例 ISS 患儿和健康儿童 IGFALS 基因 p. S410L(rs767089671 位点)表型突变情况,发现 ISS 组 IGFALS 基因 rs767089671(c. 1310C>T)位点基因分型及 C/T 等位基因分布频率与对照组比较存在明显差异,ISS 患儿以 CC 型占比为主,TT 型占比最低,与相关研究结果相符^[14]。有学者检测了 129 例 ISS 患儿和 131 例身高正常健康儿童 IGFALS 外显子 2 基因多态性,发现其中存在大量同义突变和非同义突变,其中同义突变频率在两组中无明显差异,而包括 rs767089671 位点在内的非同义突变在 ISS 患儿中发生频率更高,提示该位点突变可能是诱发 ISS 发病的原因之一^[15]。治疗 12 个月后,各基因分型患儿 GV、HtSDS 均明显改善,且 CC 型患儿变化更明显,提示 rHGH 疗效与 IGFALS 基因多态性有关。

IGF 系统参与调节人体胚胎早期发育、生长、繁殖过程,IGFALS 表达量及表型正常是 IGF-1 和 IGFBP-3 在血液中水平升高的前提条件,也是维持 IGF 系统成分和满足人体生长潜能的重要保证。有研究显示,ISS 患儿中血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平下降,提示血液中 IGF-1 和 IGFBP-3 累积不足与 ISS 发病有关^[16]。IGF-1 参与的 GH-IGF-1 调节轴是调控机体生长发育的重要途径,其主要通过提高机体能量代谢水平并作用于 GH 来影响机体生长^[17]。还有研究显示,敲除 IGFALS 基因会下调 IGF-1 在血清中的表达,最终引发骨获得障碍和生长迟缓,提示 IGFALS 基因表达与 IGF-1 表达密切相关^[18]。本次研究结果显示,不同 IGFALS 基因分型 ISS 患儿 rHGH 治疗效果存在差异,推测 IGFALS 基因突变可能引发血清 IGF-1 水平下降,从而影响 rHGH 疗效。而治疗后不同基因分型血清 IGF-1 水平变化也证实了这一点。有学者纳入 21 例 GH 不敏感患儿,结果证实有 2 例存在 IGFALS 基因 p. S410L 杂合变异,且其发生概率较健康对照儿童高,提示 IGFALS 基因突变缺陷可能参与儿童 GH 不敏感和 ISS 发病过程^[19]。也有研究显示,GH 不敏感是引发 IGF-1 缺乏的重要原因,提示儿童生长发育不良与 IGFALS 基因缺陷和 IGF-1 表达下调密切相关^[20]。Spearman 相关性分析显示,患儿治疗前血清 IGF-1、IGFALS 基因多态性与治疗前后 Δ HtSDS 呈正相关,证实 rHGH 疗效与 IGFALS 基因突变和治疗前 IGF-1 水平有关,同时也提

示 ISS 治疗时间越早,基础 IGF-1 水平越高,疗效越好。而临床工作中也可通过调整 GH-IGF-1 轴来改善 rHGH 治疗效果。

综上所述,ISS 患儿 IGFALS 基因 rs767089671 位点基因突变与 rHGH 治疗效果及血清 IGF-1 表达有关,且 CT 和 TT 基因分型患儿 rHGH 治疗后 GV 增加没有 CC 基因分型患儿明显可能与血清 IGF-1 水平增加不足有关,该位点突变可作为评估 rHGH 治疗效果的参考指标,对临床治疗具有一定指导意义。

参考文献

- [1] 桑妙玉,李硕,杨小洁.大同市 7~18 岁人群身高分布特点及矮小症患病率调查[J].基础医学与临床,2018,38(11):1593-1594.
- [2] 郝亚华,梁英,张凡.重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J].中国药物与临床,2019,19(3):418-419.
- [3] 费丹宏.重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效及对患儿生长发育的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(6):1311-1314.
- [4] KUMAR A, JAIN V, CHOWDHURY M R, et al. Pathogenic/likely pathogenic variants in the SHOX, GHR and IGFALS genes among Indian children with idiopathic short stature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(1):79-88.
- [5] 熊娅,牛东红,李智,等.缙蛭 IGFALS 基因的表达特征及 IGF 系统对生长的调控作用[J].上海海洋大学学报,2021,30(1):1-10.
- [6] 胡亚美.诸福棠实用儿科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2002:154-159.
- [7] 鹿文英,王婷雪,杨慧琳,等.浦东新区幼儿园儿童身高和靶身高状况及影响因素分析[J].中国儿童保健杂志,2019,27(3):337-339.
- [8] 李辉,季成叶,宗心南,等.中国 0~18 岁儿童,青少年身高,体重的标准化生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.
- [9] 李娟,张学辉,张琴,等.GH/IGFs 轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的应用及其临床意义[J].蚌埠医学院学报,2022,47(7):889-892.
- [10] DOMENÉ S, DOMENÉ H M. The role of acid-labile subunit (ALS) in the modulation of GH-IGF-I action[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 518(2):111-116.
- [11] HALAS J G, GRIMBERG A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding[J]. Minerva Pediatr, 2020, 72(3):206-225.
- [12] AL SHAIKH A, DAFTARDAR H, ALGHAMDI A A, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center[J]. Acta Biomed, 2020, 91(1):29-40.

[3] 张凤春,江莺,刘照南,等. 系统性炎症相关指标中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板/淋巴细胞比值在根治性切除术后胃癌患者的预后意义[J]. 实用肿瘤学杂志,2019,33(1):34-39.

[4] 钱玉萍,刘光辉,赵钰玮,等. 血小板/淋巴细胞比值联合血清降钙素原及淀粉样蛋白 A 检测在新生儿坏死性小肠结肠炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(21):2561-2564.

[5] 阮华兵,王东. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值在上消化道溃疡穿孔中的鉴别诊断价值[J]. 临床急诊杂志,2020,21(2):147-152.

[6] 陈赛华,施民新,樊恽辉,等. 血清清蛋白/球蛋白比值联合血小板/淋巴细胞比值预测食管鳞状细胞癌预后的价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(21):2601-2606.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2013,33(4):217-222.

[8] BANKS P A,BOLLEN T L,DERVENIS C,et al. Classification of acute pancreatitis——2012:revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut,2013,62(1):102-111.

[9] 李涛,费素娟. 实验室指标对急性胰腺炎发生器官衰竭的预测价值[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(3):218-221.

[10] WANG J,LIU Q X,TENG D L,et al. Elevated serum ferritin levels are associated with severity and prognosis of severe acute pancreatitis: a preliminary cohort study [J]. BMC Gastroenterol,2022,22(1):408.

[11] 周云鹏,刘群亮,王龙辉,等. 血清中二胺氧化酶表达水平在重症急性胰腺炎患者诊断及病情评估中的意义[J]. 山西医药杂志,2020,49(15):1967-1968

[12] WANG B,TANG R,WU S,et al. Clinical value of neutrophil CD64 index,PCT,and CRP in acute pancreatitis complicated with abdominal infection [J]. Diagnostics (Basel),2022,12(10):2409.

[13] 王洋一,陈婷. 血清 CRP、PCT、LPS 及 IL-6 对重症急性胰腺炎发生感染性胰腺坏死的预测价值分析[J]. 川北医学院学报,2018,23(6):903-905.

[14] 尚倩文,谭斌,彭卓越,等. 血液病患者血小板抗体检测及血小板输注疗效评估[J]. 中国输血杂志,2022,35(10):1023-1027.

[15] 赵翠霞,李乐,曾美,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及超敏 C 反应蛋白预测急性缺血性卒中患者阿替普酶溶栓治疗后卒中相关性肺炎的临床价值[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(3):140-143

[16] 王平,谢枫,吴秋英,等. 血小板与淋巴细胞比值与脓毒症患者病情及预后的相关性[J]. 江苏医药,2021,47(3):264-267.

[17] 黄燕,党傲,张家春. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、降钙素原水平与急性加重风险的相关性研究[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(1):161-164.

[18] 王红丽,黄国胜,亚国伟,等. 乳腺癌化疗后粒细胞减少伴发热患者感染影响因素及 PCT 与 NLR 和 PLR 预测感染的价值[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(19):2983-2986.

[19] 杨荆,樊文星,毕丹青. MHD 患者院内感染的病原学特征及 SII、PLR、IL-33 检测对感染的预测[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(9):1090-1094.

[20] 邓中波,叶淳娟,徐玉龙. 血清血小板平均体积 CRP 纤维蛋白原与急性胰腺炎患者病情程度和预后转归的关系分析[J]. 河北医学,2022,28(4):670-675.

(收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-05-06)

(上接第 2111 页)

[13] 庞兴甫,谭华清,李峥,等. 重组人生长激素治疗特发性矮小症对骨代谢的疗效及安全性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(10):2269-2271.

[14] YUAN J,DU Z,WU Z,et al. A novel diagnostic predictive model for idiopathic short stature in children [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2021,17(12):721-724.

[15] NOORIAN S,KHONSARI N M,SAVAD S,et al. Whole-exome sequencing in idiopathic short stature: rare mutations affecting growth[J]. J Pediatr Genet,2020,10(4):284-291.

[16] KECSKEMETI K L,REIS-DENNIS S. The ethics of elective growth hormone therapy in children with idiopathic short stature[J]. J Clin Ethics,2021,32(3):206-214.

[17] 李金娟,许海琦,张玲明,等. 血清 Ghrelin,p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与儿童特发性矮小症相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(15):2990-2994.

[18] STAVBER L,GAIA M J,HOVNIK T,et al. Heterozygous NPR2 variants in idiopathic short stature[J]. Genes (Basel),2022,13(6):1065-1069.

[19] SOLIMAN A,ROGOL A D,ELSIDDIG S,et al. Growth response to growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency (GHD) and those with idiopathic short stature (ISS) based on their pretreatment insulin-like growth factor 1 (IGFI) levels and at diagnosis and IGFI increment on treatment [J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2021,34(10):1263-1271.

[20] KIM K B,KIM E K,JANG K M,et al. Evaluation of craniofacial morphology in short-statured children: growth hormone deficiency versus idiopathic short stature[J]. Yeungnam Univ J Med,2021,38(1):47-52.

(收稿日期:2022-12-22 修回日期:2023-03-28)