

• 论 著 •

基于维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 构建特发性矮小症 儿童疗效预测模型的研究*

吴红波¹, 吕魏峰²

1. 济南市第二妇幼保健院儿童保健中心, 山东济南 271100;

2. 济南市人民医院泌尿外科, 山东济南 271100

摘要:目的 探讨维生素 K₂、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、网膜素(Omentin-1)与特发性矮小症(ISS)儿童疗效的关系,并以此构建预测模型。**方法** 选取 2019—2021 年济南市第二妇幼保健院收治的 242 例 ISS 儿童,均接受重组人生长激素(rhGH)治疗,根据治疗 12 个月后的疗效分为有效组和无效组。统计两组一般资料及维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 水平,采用 Logistic 回归模型、决策树模型分析 ISS 儿童治疗疗效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析两种模型预测效能。**结果** 两组 25-羟维生素 D [25(OH)D]、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1、rhGH 剂量、每周户外运动时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);PTH($OR = 7.011, 95\%CI: 2.456 \sim 20.014$)、维生素 K₂($OR = 0.605, 95\%CI: 0.465 \sim 0.788$)、IGFBP-3($OR = 0.458, 95\%CI: 0.321 \sim 0.654$)、Omentin-1($OR = 0.514, 95\%CI: 0.389 \sim 0.679$)、rhGH 剂量($OR = 0.563, 95\%CI: 0.445 \sim 0.712$)是 ISS 儿童治疗无效的影响因素($P < 0.05$);决策树模型显示,维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 是 ISS 治疗疗效的影响因素,其中 IGFBP-3 的影响最为显著;ROC 曲线结果显示,决策树模型、Logistic 回归模型对预测 ISS 治疗无效的曲线下面积分别为 0.922、0.908,模型分类效果均良好。**结论** ISS 儿童的治疗疗效受维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 等因素影响,且 IGFBP-3 影响最为显著,Logistic 回归模型、决策树模型可互为补充,从不同方面为改善 ISS 儿童治疗疗效提供参考。

关键词:特发性矮小症; 维生素 K₂; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 网膜素; 决策树; Logistic 回归模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)01-0034-06

文献标志码:A

Prediction model of therapeutic effect on children with idiopathic short stature based on vitamin K₂, IGFBP-3 and Omentin-1*

WU Hongbo¹, LYU Weifeng²

1. Children's Health Center, Ji'nan Second Maternal and Child Health Hospital, Ji'nan, Shandong 271100, China; 2. Department of Urology, Ji'nan People's Hospital, Ji'nan, Shandong 271100, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between vitamin K₂, insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), Omentin-1 and the therapeutic effect on children with idiopathic short stature (ISS), and to build a prediction model. **Methods** A total of 242 ISS children in Jinan Second Maternal and Child Health Hospital from 2019 to 2021 were selected. All of them received recombinant human growth hormone (rhGH) treatment and were divided into effective group and ineffective group according to the therapeutic effect after 12 months of treatment. The general data, vitamin K₂, IGFBP-3 and Omentin-1 in the two groups were analyzed. The influencing factors of ISS children's therapeutic effect were analyzed by Logistic regression model and decision tree model. The predictive performance of two models was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were statistically significant differences in 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D], parathyroid hormone (PTH), thyroid stimulating hormone (TSH), vitamin K₂, IGFBP-3, Omentin-1, rhGH dosage and weekly outdoor exercise time between the two groups ($P < 0.05$). Logistic re-

* 基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(BS2020SW1334)。

作者简介:吴红波,男,副主任医师,主要从事儿童生长发育方向的研究。

gression showed that PTH($OR=7.011, 95\%CI:2.456-20.014$), vitamin K₂($OR=0.605, 95\%CI:0.465-0.788$), IGFBP-3($OR=0.458, 95\%CI:0.321-0.654$), Omentin-1($OR=0.514, 95\%CI:0.389-0.679$) and rhGH dose($OR=0.563, 95\%CI:0.445-0.712$)] were the influential factors for treatment ineffectiveness in ISS children ($P<0.05$). The decision tree model showed that vitamin K₂, IGFBP-3 and Omentin-1 were the factors influencing the therapeutic effect of ISS, and IGFBP-3 had the most significant impact. ROC curve results showed that the area under the curve of decision tree model and Logistic regression model were 0.922 and 0.908, respectively, with good classification effect. **Conclusion** The therapeutic effect of ISS children is influenced by factors such as vitamin K₂, IGFBP-3, Omentin-1, and so on, and IGFBP-3 has the most significant impact. Logistic regression model and decision tree model could complement each other so as to provide reference for improving the therapeutic effect of ISS children from different aspects.

Key words: idiopathic short stature; vitamin K₂; insulin-like growth factor binding protein 3; Omentin-1; decision tree; Logistic regression model

特发性矮小症(ISS)发病率在儿童矮小症疾病中占比达 60%~80%, 目前认为 ISS 发病主要与激素分泌异常、遗传等有关^[1-2]。重组人生长激素(rhGH)对于 ISS 儿童的疗效已得到国内外儿科内分泌领域专家的认可, 但仍有部分 ISS 儿童无法达到预期疗效^[3-4]。由于 ISS 发病的影响因素复杂, 其治疗过程中的干扰因素较多, 有待临床进一步探究。现阶段, 维生素 K₂ 已经临床证实在成骨细胞中具有重要骨矿化诱导作用, 在促进骨代谢、改善骨结构、维持骨完整性等方面的效应受到骨生物学领域学者的关注^[5]。胰岛素可促进蛋白质、脂肪合成及葡萄糖利用, 在机体代谢系统中发挥关键作用, 胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)可能参与 ISS 儿童机体发育状态的改变^[6-7]。网膜素-1(Omentin-1)属于脂肪因子, 能提高胰岛素敏感性, 对机体神经内分泌、免疫及代谢活动有调节作用^[8]。基于多项血清因子的特点, 本研究初步应用决策树模型探究维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 与 ISS 疗效的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019—2021 年济南市第二妇幼保健院收治的 242 例 ISS 儿童, 其中男 142 例, 女 100 例; 年龄 5~13 岁, 平均(8.90±0.82)岁; 身高 98~145 cm, 平均(121.69±11.34)cm; 体质量 15~52 kg, 平均(23.41±3.95)kg; 年增长速率(GV)3~6 厘米/年, 平均(4.36±0.47)厘米/年。纳入标准: 符合《儿科学》中 ISS 诊断标准^[9]; 近 1 个月无内分泌、糖皮质激素、免疫、抗菌药物等药物用药史; 依从性好; 智力发育正常; 无特殊代谢性疾病; 无严重营养不良。排除标准: 伴有宫内发育迟缓、先天性畸形等; 失访病例; 垂体病变、骨骼异常发育等所致 ISS; 摄食严重异常; 存在慢性肝肾疾病; 存在心理疾病; 伴有肿瘤。本研究获得济南市第二妇幼保健院伦理委员会审批通过, 且经患儿及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 应用 rhGH(长春金赛药业有限责任公司, 批准文号: S20173005)治疗, 注射剂量 0.10~0.20 U/(kg·d), 1 次/天, 每晚睡前 0.5 h 皮下注射, 持续治疗 1 年。治疗期间, 保证儿童睡眠充足, 保持运动 45 min/d, 补充铁剂、维生素、赖氨酸等。

1.2.2 维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 检测 入组后采集 4 mL 空腹静脉血, 以 3 500 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm)取血清, 以超高效液相色谱-质谱技术检测维生素 K₂ 水平, 化学发光法检测血清 IGFBP-3 水平, 酶联免疫吸附试验检测血清 Omentin-1 水平。

1.2.3 资料收集 以病历收集、跟踪检查结果等方式进行资料收集, 包括年龄、性别、骨龄、体质量、身高、GV、生长激素激发(GH)峰值、钙、锌、镁、25-羟维生素 D[25(OH)D]、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1、Tanner 分期、每周户外运动时间、每日牛奶摄入情况、rhGH 剂量、治疗不良反应(血糖升高、过敏、短暂性头痛、下肢水肿、甲状腺功能减退等)。

1.3 分组 参照《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》^[10]进行 12 个月随访, 比较治疗前、治疗 12 个月后身高、骨龄、CV, 依据文献^[11]进行成年身高预测, 可达同年龄平均水平作为有效组, 反之则作为无效组。其中有 3 例失访病例, 已排除。

1.4 观察指标 (1)比较两组一般资料及维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1。(2)分析 ISS 儿童疗效影响因素。(3)建立 ISS 儿童无效风险决策树模型。(4)比较 Logistic 回归与决策树两种模型结果。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归方程

和决策树进行交互检测分析,探讨 ISS 儿童疗效的影响因素,根据结果绘制受试者工作特征(ROC)曲线,获取曲线下面积(AUC),评估预测模型的准确率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-

1 比较 两组 25(OH)D、TSH、PTH、维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1、rhGH 剂量、每周户外运动时间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、骨龄、性别、体质量、身高、GH 峰值、GV、钙、锌、镁、Tanner 分期、每日牛奶摄入情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料及维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	无效组($n=35$)	有效组($n=204$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	19/16	122/82	0.376	0.540
年龄(岁)	9.11±0.56	8.86±0.74	1.906	0.058
身高(cm)	120.55±11.12	121.87±10.02	0.708	0.479
体质量(kg)	22.96±3.89	23.48±3.11	0.879	0.380
骨龄	0.78±0.32	0.80±0.29	0.371	0.711
GV(厘米/年)	4.22±0.43	4.34±0.38	1.692	0.092
GH 峰值(ng/mL)	12.54±2.88	13.35±2.52	1.720	0.087
钙(mmol/L)	0.72±0.29	0.77±0.24	1.103	0.271
锌(mmol/L)	50.95±5.76	52.01±4.53	1.226	0.222
镁(mmol/L)	0.66±0.31	0.70±0.27	0.792	0.429
25(OH)D(mmol/L)	25.62±4.11	28.89±3.05	5.545	<0.001
PTH(pg/mL)	55.52±5.13	50.11±4.46	6.482	<0.001
TSH(U/L)	4.55±0.63	5.02±0.51	4.857	<0.001
维生素 K ₂ (ng/mL)	0.10±0.03	0.18±0.05	9.177	<0.001
IGFBP-3(μg/L)	3 568.85±1 070.41	4 637.44±1 391.12	4.327	<0.001
Omentin-1(ng/mL)	43.34±13.00	56.89±17.60	4.352	<0.001
Tanner 分期			0.165	0.685
Ⅰ期	29(82.86)	163(79.90)		
Ⅱ期	6(17.14)	41(20.10)		
每周户外运动时间(h)			9.009	0.003
<10	18(51.43)	155(75.98)		
≥10	17(48.57)	49(24.02)		
每日牛奶摄入情况(mL)			0.352	0.553
<300	21(60.00)	133(65.20)		
≥300	14(40.00)	71(34.80)		
rhGH 剂量[U/(kg·d)]			6.482	0.011
0.10	15(42.86)	46(22.55)		
0.20	20(57.14)	158(77.45)		
治疗不良反应			0.005	0.942
有	6(17.14)	36(17.65)		
无	29(82.86)	168(82.35)		

2.2 ISS 儿童疗效影响因素 以 ISS 儿童治疗是否无效为因变量(是=1,无=0),表 1 中 $P<0.05$ 的指

标为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示, PTH、维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1、rhGH 剂量是

ISS 儿童治疗无效的影响因素($P<0.05$)。见表 2、3。

2.3 ISS 儿童无效风险决策树模型 以血清 PTH、维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1、rhGH 剂量为自变量建立决策树,见图 1。本研究决策树生长 4 层,共 4 个终末节点,维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 是 ISS 疗效的影响因素,其中 IGFBP-3 的影响最为显著。

表 2 赋值情况		
序号	变量	赋值
X1	TSH	原值代入
X2	PTH	原值代入
X3	维生素 K ₂	原值代入
X4	IGFBP-3	原值代入
X5	Omentin-1	原值代入
X6	25(OH)D	原值代入
X7	每周户外运动时间	<10 h=1,≥10 h=2
X8	rhGH 剂量	0.1 U/(kg·d)=1,0.2 U/(kg·d)=2

2.4 决策树模型与 Logistic 回归模型分析结果比较 以决策树模型、Logistic 回归模型预测值作为状态变量,绘制 ROC 曲线,决策树模型的 AUC 为 0.922(95%CI:0.880~0.952),灵敏度、特异度分别

为 88.57%、83.25%;Logistic 回归模型的 AUC 为 0.908(95%CI:0.863~0.941),灵敏度、特异度分别为 82.86%、83.25%;模型分类效果均良好。见图 2。

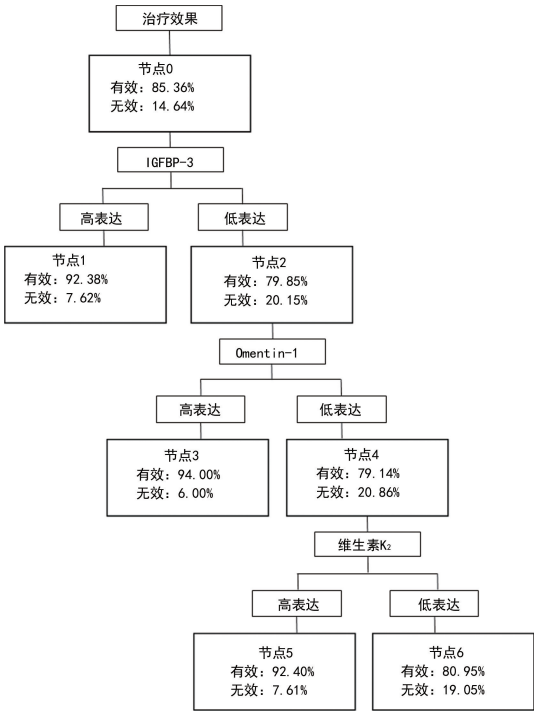


图 1 决策树模型

表 3 ISS 儿童疗效影响因素

自变量	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
常量	10.782	—	—	—	—	—
TSH	0.128	0.156	0.673	1.137	0.889~1.453	>0.050
PTH	1.947	0.523	13.866	7.011	2.456~20.014	<0.001
维生素 K ₂	-0.502	0.121	17.211	0.605	0.465~0.788	<0.001
IGFBP-3	-0.780	0.207	14.216	0.458	0.321~0.654	<0.001
Omentin-1	-0.666	0.146	20.787	0.514	0.389~0.679	<0.001
25(OH)D	0.471	0.553	0.726	1.602	0.742~3.458	>0.050
每周户外运动时间	0.488	0.989	0.244	1.629	1.127~2.356	>0.050
rhGH 剂量	-0.575	0.154	13.925	0.563	0.445~0.712	<0.001

注:—表示无数据。

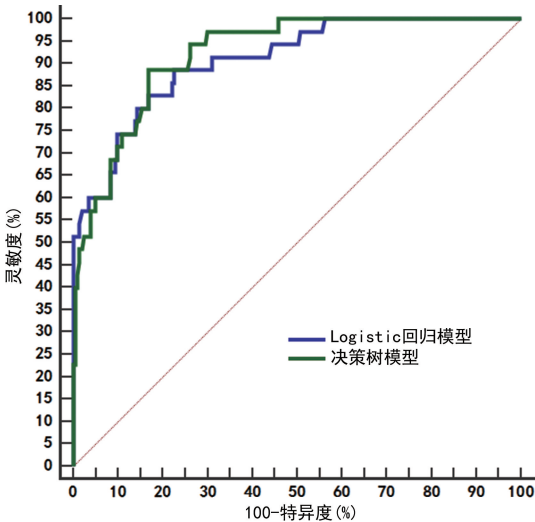


图 2 ROC 曲线

3 讨论

ISS 发生与甲状腺轴激素、生长激素等激素在内分泌系统中的协调性和完整性有关^[12]。原发或继发性下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)生长轴的功能障碍是 ISS 发生的主要原因,可干扰 ISS 儿童生长激素分泌,限制机体生长发育^[13]。rhGH 作为替代性激素,具有促进营养物质转换、促进骨骼生长、提升免疫功能等作用,可维持血糖稳定及营养供给,促进新陈代谢,帮助保证机体正常生长发育速度^[14-15]。但对于少部分 ISS 儿童,rhGH 治疗效果不理想,故探究 ISS 疗效的影响因素逐渐成为临床提升 ISS 儿童身体素质的关注点。

本研究初步应用决策树模型探究血清指标对 ISS 疗效的影响,模型分析显示,Logistic 回归模型、决策

树模型均得出维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 是 ISS 儿童疗效的影响因素,且 Logistic 回归模型中包括 PTH、rhGH 剂量,而决策树模型将二者剔除,提示两种预测模型存在异同。由二者不同之处可知,Logistic 回归模型分析展示了变量间存在的依存关系,而决策树详细分析出各亚类中变量的作用形式,综合考虑变量间的关系与交互,从而获取丰富信息。Omentin-1 主要表达于外周血循环,可提高胰岛素敏感性,调控机体糖代谢系统,维持代谢稳态,改善胰岛素对机体生长发育所需营养的供应^[16-17]。王涵等^[18]研究表明,ISS 儿童血清 Omentin-1 水平异常下降,是影响儿童发生 ISS 的危险因素。本研究结果显示,有效组 Omentin-1 水平高于无效组,与王涵等^[18]观点相似,提示 Omentin-1 水平参与 ISS 发生及改善。有研究表明,维生素 K₂ 可作用于类固醇和外源性受体靶基因,诱导 CYP3A4 上调;维生素 K₂ 能增强成骨细胞中碱性磷酸酶活性,上调骨标记基因,进而起到骨保护作用^[19]。本研究建立的两种预测模型均显示维生素 K₂ 可影响 ISS 儿童 rhGH 疗效。经分析,维生素 K₂ 可对骨代谢进行双向调控,一方面可作为转录调节因子调节骨特定基因转录,增加成骨基因及细胞外基质相关基因表达;另一方面能抑制破骨细胞活性,诱导 ISS 儿童成骨细胞增殖,以改善成骨细胞功能,且对调节 ISS 儿童骨转换、骨代谢具有积极作用,进而改善其机体发育状态^[20-21]。

近年有研究分析关于 ISS 儿童血清 IGFBP-3 的改变,舒静娜等^[22]研究表明,ISS 儿童经 rhGH 治疗后血清 IGFBP-3 水平明显提升。邓茜等^[23]研究显示,血清 IGFBP-3 与 ISS 儿童身高、体质量及骨龄年龄差有关。本研究决策树模型显示,IGFBP-3 对 ISS 疗效的影响最为显著,IGFBP-3 在 92.38% 治疗有效的儿童中呈高表达。IGF-1 是生长激素的效应激素,IGFBP-3 是 IGF-1 的主要载体及结合蛋白,两项因子均为胰岛素样生长因子,功能近似于胰岛素^[24]。IGFBP-3 能特异性结合 IGF-1 靶基因,延长 IGF-1 半衰期,实现血液中 IGF-1 的转运、储存,提升其生长素介质利用效率,降低血液中游离的 IGF-1 水平,调节生长激素水平,进而提高促进生长的作用^[25]。rhGH 治疗可有效增加 ISS 儿童机体生长激素水平,增强 IGFBP-3 表达,协同 IGF-1 的产生发挥促蛋白质生成、调节代谢、促骨骼生长等作用,促进 ISS 儿童生长。进一步绘制 ROC 曲线,结果显示决策树模型、Logistic 回归模型的 AUC 分别为 0.922、0.908,模型分类效果均良好,应用于 ISS 儿童疗效预测价值较高。

综上所述,Logistic 回归模型、决策树模型互为补充,表明维生素 K₂、IGFBP-3、Omentin-1 等因素可影响 ISS 儿童治疗效果,决策树模型得出 IGFBP-3 对 ISS 儿童疗效影响最大。

参考文献

- [1] LUO X,ZHAO S,YANG Y,et al. Long-acting PEGylated growth hormone in children with idiopathic short stature[J]. Eur J Endocrinol,2022,187(5):709-718.
- [2] MASTROMAURO C,CHIARELLI F. Novel insights into the genetic causes of short stature in children[J]. REV Endocrinol,2022,18(1):49-57.
- [3] 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(IGF1)levels and at diagnosis and IGF1 increment on treatment[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2021,34(10):1263-1271.
- [4] 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.
- [5] AKBULUT A C,PAVLIC A,PETSOPHONSAKUL P,et al. Vitamin K2 needs an RDI separate from vitamin K1[J]. Nutrients,2020,12(6):1852.
- [6] FUJIMOTO M,KHOURY J C,KHOURY P R,et al. Anthropometric and biochemical correlates of PAPP-A2, free IGF-I,and IGFBP-3 in childhood[J]. Eur J Endocrinol,2020,182(3):363-374.
- [7] MARTÍN A I,PRIEGO T,MORENO R,et al. IGF-1 and IGFBP-3 in inflammatory cachexia[J]. Int J Mol Sci,2021,22(17):9469.
- [8] CHAI B,ZHENG Z H,LIAO X,et al. The protective role of omentin-1 in IL-1 β -induced chondrocyte senescence[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2020,48(1):8-14.
- [9] 徐美玉,屠文娟,钱金强. 儿科学[M]. 北京:科学出版社,2015:102-104.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.《中华儿科杂志》编辑委员会,梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床应用的建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.
- [11] HWANG J S,LEE H S,LEE K H,et al. Once-weekly administration of sustained-release growth hormone in Korean prepubertal children with idiopathic short stature;a randomized,controlled phase II study[J]. Horm Res Paediatr,2018,90(1):54-63.
- [12] YILMAZ G,ERCAN O,ADAL S E,et al. Common polymorphisms of growth hormone;growth hormone receptor axis in Turkish children with short stature[J]. Turk Arch Pediatr,2022,57(2):160-167.
- [13] AMIN M K,AHMED H G,SELMY M,et al. Correlation of body mass index to Ghrelin and IGF-1 among children with short stature[J]. J Pediatr(Rio J),2022,98(3):276-281.
- [14] HAN W,ZHANG J,SONG T,et al. Significance of recombinant human growth hormone therapy in promoting growth and development of children with idiopathic short stature[J]. Pak J Med Sci,2022,38(7):2016-2020.

et al. Betulin-1, 4-quinone hybrids: synthesis, anticancer activity and molecular docking study with NQO1 enzyme [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 177: 302-315.

[11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367-388.

[12] 施杰毅, 彭远飞, 王晓颖, 等. 肝细胞癌 AJCC 第 8 版 TNM 分期中 T 分期的验证与修改建议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 293-300.

[13] 王海霞, 林黎娟. 肝细胞癌中 NQO1 表达的预后评估意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(6): 658-662.

[14] 张峰, 刘敬峰, 吴燕. 索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌复发生存期影响因素预测模型建立[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(8): 750-753.

[15] 曾征宇, 王琳, 温俊雄, 等. 我国部分地区 HBV 基因型和耐药性分布特点[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(5): 570-576.

[16] SHIHA G, MIKHAIL N, SOLIMAN R. Letter: evaluation and proposed re-classification of HCC prediction model in patients with chronic hepatitis C genotype 4[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(2): 255-257.

[17] 辛海光, 谢青. 抗病毒治疗时代慢性乙型肝炎患者发生肝细胞癌的风险评估及管理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4): 297-300.

[18] 张伶, 闫涵, 王思雨, 等. 醌氧化还原酶(NQO1)基因与肺癌易感关联的系统评价[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2014, 34(6): 701-712.

[19] LU Q, ZHANG Y, ZHAO C, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis of hippocampal neuron via pCREB/BDNF and Nrf2/HO-1/NQO1 pathway [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(4): 694-705.

[20] 蔡卓玮, 胡刚峰, 章波. miR-203 在乙型肝炎病毒相关肝细胞癌诊断及预后中的意义[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(11): 1773-1780.

[21] 傅潇, 田涛, 高欢, 等. 肝细胞癌临床病理组织中 IFN- γ 、STING 和 PD-L1 的表达及其与预后的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(3): 270-278.

[22] 王宏, 侯彦强, 娄晓丽. 肝癌 C/EBP γ 的高表达与促进肝癌细胞增殖迁移的相关性研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(4): 475-481.

[23] 王维伟, 陈国勇, 孙建军, 等. 郑州和桂林地区醌氧化还原酶 1 基因多态性与肝癌易感性的关系[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(11): 836-840.

[24] 谭盛葵, 仇小强, 汤桂芳, 等. NQO1 单核苷酸多态性和环境因素的交互作用与肝细胞癌的关联研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(11): 833-837.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-09-10)

(上接第 38 页)

[15] SHAO X, LE S C, CHEUNG W, et al. Differentially methylated CpGs in response to growth hormone administration in children with idiopathic short stature[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 65.

[16] BOLIGNANO D, DOUNOUSI E, PRESTA P, et al. Circulating Omentin-1 levels and altered iron balance in chronic haemodialysis patients[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 15(2): 303-310.

[17] ZHAO A, XIAO H, ZHU Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(3): 275-289.

[18] 王涵, 侯博, 王宝坤. 特发性矮小症患者血清 Omentin-1 FGF-21 表达及临床意义[J]. *安徽医学*, 2022, 43(7): 828-831.

[19] EL BOROLOSSY R, EL-FARSY M S. The impact of vitamin K₂ and native vitamin D supplementation on vascular calcification in pediatric patients on regular hemodialysis. A randomized controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(6): 848-854.

[20] GASMI A, BJØRKLUND G, PEANA M, et al. Phosphocalcic metabolism and the role of vitamin D, vitamin K₂, and natto kinase supplementation[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(25): 7062-7071.

[21] IWAMOTO J, TAKEDA T, SATO Y. Retracted note: effects of vitamin K₂ on osteoporosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(19): 2325.

[22] 舒静娜, 祁建凤. 重组人生长激素对特发性矮小症患者胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(3): 486-488.

[23] 邓茜, 陈雨青, 王娟娟, 等. 特发性矮小症患者治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3524-3527.

[24] KIM M, KIM E Y, KIM E Y, et al. Investigating whether serum IGF-1 and IGFBP-3 levels reflect the height outcome in prepubertal children upon rhGH therapy: LG growth study database [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): 259287.

[25] KEMPF E, LANDGRAF K, VOGEL T, et al. Associations of GHR, IGF-1 and IGFBP-3 expression in adipose tissue cells with obesity-related alterations in corresponding circulating levels and adipose tissue function in children[J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 630-642.

(收稿日期: 2023-04-10 修回日期: 2023-10-19)