

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.023

特发性矮小症患儿治疗前后血清 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*

邓茜 陈雨青[△] 王娟娟 王忻 蔡文娟 韩艳平 高健 孙雅凤 李敏 吴晓元

(安徽省儿童医院内分泌代谢科 安徽 合肥 230000)

摘要 目的:探究特发性矮小症(ISS)患儿治疗前后血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、25 羟维生素 D[25(OH)D]、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性。**方法:**选取安徽省儿童医院于 2017 年 7 月~2021 年 3 月收治的 88 例 ISS 患儿作为研究组。另选取同期体检健康儿童 88 例作为对照组。比较两组血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平。比较 ISS 患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平,体格指标以及骨龄指标。通过 Pearson 相关性分析 ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平与体格指标、骨龄指标的相关性。**结果:**研究组患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平均低于对照组,而皮质醇水平高于对照组(均 $P<0.05$)。ISS 患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平均高于治疗前,而皮质醇水平低于治疗前(均 $P<0.05$)。ISS 患儿治疗后身高、体重、骨龄年龄差(BAD)、骨龄指数(BAI)以及体质指数(BMI)均高于治疗前(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析发现:ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈正相关;皮质醇与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平异常降低,皮质醇水平升高,且上述四项指标均和身高、体重、BAD 以及 BAI 有关。

关键词:特发性矮小症;IGF-1;IGFBP-3;25(OH)D;皮质醇;体格发育;骨龄;相关性

中图分类号:R725.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3524-04

Changes of Serum IGF-1, IGFBP-3, 25(OH)D and Cortisol in Children with Idiopathic Short Stature before and after Treatment and Their Correlation with Physical Development and Bone Age*

DENG Qian, CHEN Yu-qing[△], WANG Juan-juan, WANG Xin, CAI Wen-juan, HAN Yan-ping, GAO Jian,

SUN Ya-feng, LI Min, WU Xiao-yuan

(Department of Endocrine Metabolism, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), 25 hydroxyvitamin D[25 (OH) D] and cortisol levels in children with idiopathic short stature (ISS) before and after treatment, and their correlation with physical development and bone age. **Methods:** 88 children with ISS who were admitted to Anhui Children's Hospital from July 2017 to March 2021 were selected as the study group. Another 88 healthy children for physical examination at the same period were selected as the control group. The levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25 (OH) D and cortisol were compared between the two groups. The levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25 (OH) D, cortisol, physical indexes and bone age indexes were compared before and after treatment. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25 (OH) D and cortisol and physical indexes and bone age indexes in children with ISS. **Results:** The levels of serum IGF-1, IGFBP-3 and 25 (OH) D in the study group were lower than those in the control group, while the levels of cortisol were higher than those in the control group (all $P<0.05$). The levels of serum IGF-1, IGFBP-3 and 25 (OH) D in children with ISS after treatment were higher than those before treatment, while the levels of cortisol were lower than those before treatment (all $P<0.05$). The height, weight, bone age difference (BAD), bone age index (BAI) and body mass index (BMI) of children with ISS after treatment were higher than those before treatment (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum IGF-1, IGFBP-3 and 25 (OH) D in children with ISS were positively correlated with height, weight, BAD, BAI and BMI. Cortisol was negatively correlated with height, weight, BAD, BAI and BMI (all $P<0.05$). **Conclusions:** The levels of serum IGF-1, IGFBP-3 and 25 (OH) D in children with ISS decreased abnormally, and the level of cortisol increased. The above four indexes are related to height, weight, BAD and BAI.

Key words: Idiopathic short stature; IGF-1; IGFBP-3; 25(OH)D; Cortisol; Physical development; Bone age; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R725.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3524-04

* 基金项目:安徽省卫生健康委科研计划项目(2019SEY009);安徽省儿童医院中青年优秀科技人才培养项目(20etyy008)

作者简介:邓茜(1985-),女,本科,主治医师,研究方向:儿童内分泌,E-mail: dq15395048183@163.com

△ 通讯作者:陈雨青(1971-),女,本科,主任医师,研究方向:儿童内分泌,E-mail: 894839405@qq.com

(收稿日期:2022-06-09 接受日期:2022-06-30)

前言

特发性矮小症(ISS)属于生长障碍性疾病之一,是导致儿童身材矮小的主要原因,严重威胁患儿身心健康^[1,2]。生长素属于生长激素促分泌素受体源性配体,可刺激生长激素的分泌。而缺少生长激素,在儿童期最常见的是导致生长发育障碍、身材矮小,进而导致 ISS。因此,如何在早期诊断 ISS 显得尤为重要。胰岛素样生长因子 1(IGF-1)属于下丘脑-垂体-生长激素以及胰岛素生长因子轴关键性组成部分,具有调节生长发育的作用^[3,4]。胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)是一种可与 IGF 相结合的调节蛋白,通过影响下游信号转导通路的活性,调节靶细胞生长、增殖,可能在儿童生长发育过程中扮演着至关重要的角色^[5,6]。25 羟维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 在血液循环中的主要表现形式,可有效反映机体内维生素 D 状态,而维生素 D 在维持骨骼矿化、人体健康、细胞生长和发育方面起着至关重要的作用,参与了儿童骨代谢相关性疾病发生、发展过程^[7,8]。皮质醇在炎症、血管以及血压间联系中起着关键性作用,可维持结缔组织(例如骨骼、肌肉和皮肤)的正常功能^[9,10],但关于上述指标和 ISS 关系的研究鲜有报道。鉴于此,本文通过研究 ISS 患儿上述四项血清学指标的变化及其与体格发育和骨龄的相关性,以期对 ISS 的防治提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽省儿童医院于 2017 年 7 月~2021 年 3 月收治的 88 例 ISS 患儿作为研究组。男性 50 例,女性 38 例;年龄 4~10 岁,平均(7.41±1.02)岁。纳入标准:(1)所有 ISS 患儿均符合《诸福棠实用儿科学》^[11]诊断标准;(2)年龄 4~10 岁;(3)出生时身高以及体重均无异常;(4)饮食及心理状况均正常。排除标准:(1)伴有先天性代谢性疾病者;(2)肝、肾、肺等脏器功能严重不全者;(3)合并先天性骨骼发育异常者;(4)伴有中枢神经系统疾病或器质性疾病者;(5)存在本研究用药禁忌症者。另选取同期体检健康儿童 88 例作为对照组。男性 52 例,女性 36 例;年龄 4~10 岁,平均(7.45±1.03)岁。各组性别、年龄资料对比无差异($P>0.05$)。所有入组儿童监护人知情且签署知情同意书,安徽省儿童医院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

(1)血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平的检测:采集所有受试儿童的空腹静脉血 3 mL,经离心半径 10 cm,离心速率 3000 r/min,离心时间 10 min 后待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IGF-1、IGFBP-3 水平,操作严格按照试剂盒说明书完成,IGF-1 试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司;IGFBP-3 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。采用电化学发光法检测 25(OH)D 水平,采用免疫化学发光法检测皮质醇水平。25(OH)D 及皮质醇试剂盒均购自瑞士 Roche 公司。(2)体格指标检测:借助国家体委研发的身高体重计完成所有受试儿童身高、体重的测量,并完成体质指数(BMI)的计算, $BMI=体重(kg)/身高(m)^2$,其中身高、体重的精确度为 0.01。(3)骨龄指标检测:使用仪器为深图 SONTU100-FM 数字 X 射线机(购自南京贝登医疗股份有限公司),分别拍摄所有受试儿童左手腕关节正位片。由医院同一名经验丰富的放射科医师独立完成,并遵循《中国儿童骨龄评分法》^[12]图谱完成骨龄的评分。骨龄指数(BAI)=骨龄/生活年龄,骨龄年龄差(BAD)=骨龄-生活年龄。(4)ISS 患者治疗方式:均选用重组人生长激素(购自长春金赛药业有限公司,国药准字 S20050025,规格:30 IU:10 mg:3 mL),剂量为 0.15 IU/kg·d,每日睡前皮下注射。连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

比较两组血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平。比较 ISS 患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平,体格指标以及骨龄指标。分析 ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平与体格指标、骨龄指标的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析所有数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平与体格指标、骨龄指标的相关性。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平对比

研究组患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平均低于对照组,而皮质醇水平高于对照组(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25(OH)D and cortisol between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IGF-1(μ g/L)	IGFBP-3(μ g/mL)	25(OH)D(ng/mL)	Cortisol($mmol/L$)
Study group	88	116.32±12.30	3.44±0.42	28.12±5.39	160.23±14.29
Control group	88	165.27±15.23	3.75±0.57	31.88±6.23	145.72±12.84
t	-	-23.456	-4.107	-4.282	7.085
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 ISS 患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平对比

ISS 患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平均高

于治疗前,而皮质醇水平低于治疗前(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 ISS 患儿治疗前后体格指标以及骨龄指标对比

ISS 患儿治疗后身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均高于治

疗前(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平与体格指标、骨龄指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析发现:ISS 患儿血清 IGF-1、IGF-

BP-3、25(OH)D 水平与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈正相关;皮质醇与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈负相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 2 ISS 患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25(OH) D and cortisol in children with ISS before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Time points	n	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	IGFBP-3($\mu\text{g/mL}$)	25(OH)D(ng/mL)	Cortisol(mmol/L)
Before treatment	88	116.32 $\pm$ 12.30	3.44 $\pm$ 0.42	28.12 $\pm$ 5.39	160.23 $\pm$ 14.29
After treatment	88	154.21 $\pm$ 14.60	3.66 $\pm$ 0.51	31.42 $\pm$ 6.03	147.92 $\pm$ 13.48
t	-	-18.619	-3.124	-3.828	5.878
P	-	0.000	0.002	0.000	0.000

表 3 ISS 患儿治疗前后体格指标以及骨龄指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of physical indexes and bone age indexes of children with ISS before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Time points	n	Height(cm)	Weight(kg)	BMI(kg/m^2)	BAD	BAI
Before treatment	88	125.24 $\pm$ 12.30	27.91 $\pm$ 7.23	17.42 $\pm$ 2.35	-0.52 $\pm$ 0.13	0.94 $\pm$ 0.02
After treatment	88	144.22 $\pm$ 12.30	33.15 $\pm$ 8.45	18.72 $\pm$ 2.19	-0.34 $\pm$ 0.05	0.99 $\pm$ 0.03
t	-	-10.236	-4.420	-3.796	-12.123	-13.009
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇水平与体格指标、骨龄指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of the levels of serum IGF-1, IGFBP-3, 25(OH) D and cortisol with physical indexes and bone age indexes in children with ISS

Relevant indexes	IGF-1		IGFBP-3		25(OH)D		Cortisol	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Height	0.592	0.000	0.591	0.000	0.577	0.000	-0.455	0.014
Weight	0.619	0.000	0.524	0.000	0.528	0.000	-0.621	0.000
BMI	0.591	0.000	0.535	0.000	0.610	0.000	-0.624	0.000
BAD	0.522	0.000	0.533	0.000	0.561	0.000	-0.562	0.000
BAI	0.579	0.000	0.596	0.000	0.558	0.000	-0.499	0.005

3 讨论

ISS 患儿普遍身材矮小,不但会对患儿的成长以及心理健康造成负面影响,亦会导致患儿家庭负担的加剧,已受到社会的广泛关注^[13,14]。迄今为止,有关 ISS 的具体病因尚未彻底明确,部分学者认为该病可能受多种因素共同作用,如基因突变、生长激素抵抗以及生长激素活性低下等^[15-17]。因此,早期及时有效的诊断以及治疗是预防 ISS 的关键。美国食品药品监督管理局(FDA)内分泌和代谢药物咨询委员会最早在 21 世纪初期批准生长激素应用于 ISS 患儿的治疗中,目前全球范围内已有大部分患儿接受生长激素治疗^[18-20]。然而,临床上关于生长激素治疗该病的疗效研究结果不一致,加之生长激素检测费用较高,导致治疗效果存在差异,且高额的检测费用给患者家庭带来沉重负担。而血清学指标检测因具有操作简便、经济性好以及可重复性高等优势,目前已被用于多种疾病治疗效果的评估之中,具有较大的应用前景。因此明确可以有效判断生长激素治

疗效果的生物学指标具有重大意义。

本文结果发现,研究组患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平均低于对照组,而皮质醇水平高于对照组。这提示 ISS 血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平异常降低,皮质醇水平升高。考虑原因,下丘脑-垂体及其 IGF 轴功能异常可能在 ISS 的发生、发展过程中起着关键性作用,而 IGF-1、IGFBP-3 均是和 IGF 轴功能密切相关的指标,其活性的异常改变会对儿童生长发育造成直接影响^[21,22]。25(OH)D 是维生素 D 一种表现形式。骨骼的纵向发育是人类身高增长的重要基础,其中维生素 D 对成骨细胞增殖以及骨基质形成具有一定的促进作用,且在骨骼生长过程中起着至关重要的作用,但机体内维生素 D 缺乏时会导致骨骼发育异常,继而引起生长发育受限^[23,24]。皮质醇具有一定的生物活性,在控制细胞生长以及功能方面具有显著的效果及依赖性,其表达水平的异常升高可能通过调控机体内生长激素的异常表达,继而促进 ISS 的发生、发展^[25,26]。本研究还发现,ISS 患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平

均高于治疗前,而皮质醇水平低于治疗前。分析原因,可能是生长激素治疗可有效加强患儿对受体的刺激,进一步促进肝脏合成 IGF-1,从而导致软骨细胞发育以及生长。同时,生长激素可促进蛋白质的合成,提高摄入营养物质的利用率,从而提升患儿体内 25(OH)D,且能促进机体释放大量的 IGF-1 以及 IGF-BP-3,以刺激骨骼生长,达到增高的目的。故此,经生长激素治疗后,患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平升高,皮质醇水平下降。另外,ISS 患儿治疗后身高、体重、BAD 以及 BAI 均高于治疗前。这在郝亚华等人^[27]的研究报道中得以佐证,证实了生长激素治疗应用于 ISS 中的效果显著,可明显改善患儿体格发育和骨龄指标水平。究其原因,生长激素属于肽类激素之一,主要是由垂体前叶分泌产生,并经旁分泌或自分泌等途径直接作用在已分化的软骨细胞上的 IGF 受体,继而为生发层细胞分化为软骨细胞起到积极促进作用,从而使得骨骺生长板前软骨细胞生长,促进骨骼生长并发展为成骨细胞^[28]。

经 Pearson 相关性分析发现:ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 水平与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈正相关;皮质醇与身高、体重、BAD、BAI 以及 BMI 均呈负相关。其中主要原因可能在于:IGFBP-3 具有调控 IGF-1 生物活性的作用,两者特异性结合之后,IGFBP-3 可通过旁分泌等途径调节 IGF-1 的定位及其和受体的结合,并在相关蛋白酶的降解下促进 IGF-1 的合成及释放,使得其促生长功能提升,最终影响体格发育^[29]。25(OH)D 作为维生素 D 的特异性评估指标,对血液循环中的钙磷代谢具有一定调节作用,并可通过细胞核内特异性受体结合发生生物作用,一旦含量不足会引起钙磷代谢的异常,进一步影响患儿的生长发育^[30]。同时皮质醇水平升高会抑制生长激素的分泌,进而影响患儿的生长发育,间接参与了 ISS 的发生与进展。

综上所述,ISS 患儿血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 及皮质醇均存在异常表达,可能参与了 ISS 患儿体格发育以及骨龄改变的过程。临床严密监测儿童血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D 和皮质醇表达水平,或可为 ISS 早期诊断及合理治疗方案的制定提供参考。

参考文献(References)

[1] Stawerska R, Kolasa-Kicińska M, Łupińska A, et al. Comparison of nocturnal and morning ghrelin concentration in children with growth hormone deficiency and with idiopathic short stature [J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(11): 1629-1635

[2] Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, 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] Yoon JS, Hwang IT. Microdeletion in the IGF-1 receptor gene of a patient with short stature and obesity: a case report [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(2): 255-259

[4] Soliman A, Rogol AD, Elsiddiq 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

[5] Jain N, Tripathi T, Gupta SK, et al. Serum IGF-1, IGFBP-3 and their ratio: Potential biochemical growth maturity indicators [J]. *Prog Orthod*, 2017, 18(1): 11

[6] Amin MK, Ahmed HG, 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

[7] Wang W, Luo XP, Cai LX, et al. Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 10507-10514

[8] Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(5): 1-8

[9] 黄敏, 王晶. 血清皮质醇水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期病情严重程度的关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(2): 192-195

[10] 陈婷, 贾秋蕾, 褚瑜光, 等. 盐敏感性高血压收缩压负荷与肾素-血管紧张素-醛固酮系统、皮质醇相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(1): 84-86

[11] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1199-1200

[12] 蔡正维, 王敏, 熊安秀. 《中国儿童骨龄评分法》在儿童生长发育门诊的应用[J]. *中华医学杂志*, 2008, 32(3): 171-172

[13] 肖青凤, 吴琰, 史晓宁, 等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿骨代谢、甲状腺功能和血清 Ghrelin、IGF-1 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(23): 4569-4572, 4582

[14] Kim M, Kim EY, Kim EY, 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): 259287-259288

[15] Zhou P, Lv Q. The effects of growth hormones on the growth velocities and serum index expressions in short stature children [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 8421-8426

[16] Kim JH, Kim SJ, Lee J, et al. Factors affecting IGF-I level and correlation with growth response during growth hormone treatment in LG Growth Study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0252283-252284

[17] Zhao Q, Zhang M, Ji B, et al. Relationship between hemoglobin and insulin-like growth factor-1 in children and adolescents with idiopathic short stature[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 119-120

[18] Yoshida K, Urakami T, Mine Y, et al. Efficacy of zinc supplementation on growth and IGF-1 in prepubertal children with idiopathic short stature and low serum zinc levels [J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020, 29(2): 63-68

[19] Halas JG, 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

[20] Kumar A, Pal A, Kalaivani M, et al. Etiology of short stature in Indian children and an assessment of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in children with idiopathic short stature[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(9): 1009-1017

[21] Kang HR, Hwang IT, Yang S. Effect of -202 A/C IGFBP-3 polymorphisms on growth responses in children with idiopathic short stature [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 25(1): 31-37

- Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3299-3307
- [14] 唐莲, 方洁, 王三南, 等. 万古霉素和利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症的临床疗效及安全性评价[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(9): 686-691
- [15] 于海芳, 纪福利, 徐若飞, 等. 万古霉素治疗新生儿革兰阳性菌败血症的疗效及对患儿生理机能的影响[J]. *医学动物防制*, 2020, 36(6): 558-560
- [16] Muhlberg E, Umstatter F, Kleist C, et al. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria[J]. *Can J Microbiol*, 2020, 66(1): 11-16
- [17] 方瑞, 赵青松, 汪燕, 等. 丙种球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症的疗效及对血清 IL-6, GM-CSF, PCT 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(16): 3124-3127
- [18] 邵思. 人免疫丙种球蛋白联合抗生素治疗小儿重症肺炎的疗效及对免疫功能和炎症反应的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(12): 2794-2797
- [19] 孙华, 李斌. 美罗培南联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对降钙素原 C 反应蛋白的影响分析[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(6): 975-977
- [20] 黄晨露, 林振浪, 瞿尔力, 等. 万古霉素联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对血小板及胆红素的影响研究[J]. *药物生物技*
- 术, 2019, 26(3): 240-243
- [21] 张斌, 李永磊, 王长海, 等. 外周血 NLR CD64 指数 PCT 对呼吸机相关性肺炎的诊断价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(1): 26-29
- [22] 谭举方, 周艳玲. 人免疫球蛋白联合万古霉素对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(10): 2041-2044
- [23] 谷磊, 杨玉芹, 王霞, 等. PCT、hs-CRP 及二者联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J]. *检验医学*, 2018, 33(7): 597-600
- [24] 杨婷婷, 王军. 足月儿与早产儿败血症病原菌, 细胞因子及免疫功能比较 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15 (2): 201-203, 211
- [25] 陈兴月. 万古霉素对新生儿败血症患儿的临床预后及免疫功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(22): 2184-2186
- [26] Maddux AB, Hiller TD, Overdier KH, et al. Innate Immune Function and Organ Failure Recovery in Adults With Sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(6): 486-494
- [27] 吴文旭, 梁艺耀, 林捷, 等. 万古霉素对新生儿败血症患儿免疫功能及预后的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2017, 38(2): 195-196
- [28] Alagna L, Meessen JMTA, Bellani G, et al. Higher levels of IgA and IgG at sepsis onset are associated with higher mortality: results from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 161

(上接第 3527 页)

- [22] Cong M, Qiu S, Li R, et al. Development of a predictive model of growth hormone deficiency and idiopathic short stature in children[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 494-495
- [23] Li J, Zhang X, Xie S, et al. Analysis of the Influence of High-Dose rhGH Therapy on Serum Vitamin D and IGF-1 Levels in School-Age Children with Idiopathic Short Stature [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 26(10): 5776487-5776488
- [24] Choi SK, Park MS, Song JK, et al. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(9): 1329-1333
- [25] 蒋芬, 陈伟楚, 何春霞. 特发性矮小症患儿血清 IGF-1、皮质醇、hGH 变化及其临床意义 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(2): 225-228
- [26] 王荣波, 孙玉雪, 梁桂云, 等. 瘦素、皮质醇水平与新生儿生长发育的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(11): 1703-1705
- [27] 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
- [28] 沈琳娜, 夏欢, 宋月娟. 重组人生长激素治疗特发性矮小症儿童的疗效观察及对胰岛素样生长因子的影响 [J]. *贵州医药*, 2017, 41(12): 1262-1264
- [29] 符艺影, 邢东文, 王华, 等. 特发性矮小儿童血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与生长体格的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(16): 1692-1697
- [30] 梁小红, 谭迪, 简杨湄. 特发性矮小症患儿血清 25(OH)D、IGF-1 水平与体质量的相关性[J]. *海南医学*, 2020, 31(7): 841-844