

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.037

血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与儿童特发性矮小症相关性分析*

李金娟 许海琦 张玲明 刘晓莉 李永桂 杨历新[△]

(青海省人民医院内分泌科 青海 西宁 810000)

摘要 目的:研究特发性矮小症(ISS)儿童血清生长激素释放肽(Ghrelin)、p21 waf/cip1 以及胰岛素生长因子-1(IGF-1)水平及其临床意义。**方法:**选择2017年1月到2020年12月在我院接受治疗的特发性矮小症儿童60例(ISS组),选择同期体检健康儿童60例作为对照(对照组),比较两组儿童一般资料,检测并比较两组儿童血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 水平。分析 ISS 儿童血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 水平与生长指标的相关性,同时分析治疗对其影响。**结果:**(1)ISS 组患儿性别、年龄和体质指数与对照组比较无显著差异($P>0.05$),但身高、体重以及生长速度显著低于对照组儿童($P<0.05$);(2)ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 均显著高于对照组,而血清 IGF-1 显著低于对照组($P<0.05$);(3)ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 均与身高、体重和生长速度呈负相关,而血清 IGF-1 与身高、体重和生长速度呈正相关($P<0.05$);(4)治疗显著提高 ISS 组患儿身高、体重、生长速度以及血清 IGF-1 水平,而显著降低 ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 水平 ($P<0.05$)。**结论:**Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 在特发性矮小症患儿血清中表达异常,共同调控儿童生长发育,是评价儿童生长发育的良好指标。

关键词:生长激素释放肽;p21 waf/cip1;胰岛素生长因子-1;特发性矮小症

中图分类号:R584.21;R179 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)15-2990-05

Correlation Analysis of Serum Ghrelin, p21 Waf/cip1 and IGF-1 with Idiopathic Short Stature in Children*

LI Jin-juan, XU Hai-qi, ZHANG Ling-ming, LIU Xiao-li, LI Yong-gui, YANG Li-xin[△]

(Department of Endocrinology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To study the serum levels of Ghrelin, P21 WAF/CIP1 and insulin growth factor-1 in children with idiopathic short stature (ISS) and their clinical significance. **Methods:** A total of 60 children with idiopathic short stature who received treatment in our hospital from January 2017 to December 2020 (ISS group) and 60 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group (control group). General data of the two groups were compared, and serum levels of Ghrelin, P21 WAF/CIP1 and IGF-1 were detected and compared between the two groups. To analyze the correlation between serum levels of Ghrelin, P21 WAF/CIP1 and IGF-1 and growth indexes in ISS children, and to analyze the effect of treatment on them. **Results:** (1) The gender, age and body mass index of children in the ISS group were not different from those in the control group($P>0.05$), but their height, weight and growth rate were lower than those in the control group ($P<0.05$); (2) ISS group Serum Ghrelin and p21 waf/cip1 in children were higher than those in the control group, while serum IGF-1 was lower than in the control group ($P<0.05$); (3) Serum Ghrelin and p21 waf/cip1 in children in the ISS group were negatively correlated with height, weight, and growth rate, while serum IGF-1 was positively correlated with height, weight, and growth rate ($P<0.05$); (4) Treatment increased the height, weight, and growth rate of children in the ISS group. Body weight, growth rate, and serum IGF-1 level, and reduced serum Ghrelin and p21 waf/cip1 levels in ISS group ($P<0.05$). **Conclusion:** Ghrelin, p21 waf/cip1 and IGF-1 are abnormally expressed in the serum of children with idiopathic short stature, and they jointly regulate the growth and development of children. They are good indicators for evaluating the growth and development of children.

Key words: Ghrelin; p21 waf/cip1; Insulin-like growth factor-1; Idiopathic short stature

Chinese Library Classification(CLC): R584.21; R179 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2990-05

前言

矮小症,也被称为侏儒症,是一种因遗传及其他病理因素引起的生长发育障碍性疾病,表现为体重低于同龄同性别儿

童平均身高2个标准差,或每年增长低于4-5厘米的儿童,其主要可以分为正常生长变异和病理性身材矮小两类,其中特发性矮小症(Idiopathic short stature, ISS)属于正常生长变异矮小^[1,2]。特发性矮小症是指生长激素水平正常,而不伴有潜在病

* 基金项目:青海省科技计划项目(2020-ZJ-930)

作者简介:李金娟(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:内分泌与代谢,电话:15809716031, E-mail: qhsrmyynfink@126.com

[△] 通讯作者:杨历新(1969-),男,本科,主任医师,研究方向:内分泌与代谢,电话:13519773077, E-mail: qhsrmyynfink@126.com

(收稿日期:2022-01-11 接受日期:2022-01-31)

理状态的身材矮小。流行病学数据显示:特发性矮小症患儿在所有确诊矮小症患儿中占比约为 60-80%, 并且其占比呈现逐年上升的趋势^[3]。生长激素释放肽(Growth hormone releasing peptide, Ghrelin)是生长激素分泌素的内源性配体,可与位于下丘脑的生长激素分泌素受体结合促进生长激素的分泌,调节机体生长发育与能量平衡^[4-6]。而近期研究指出生长激素-胰岛素样生长因子在儿童生长发育调控中处于中心位置,而胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)在该调控轴中发挥重要作用^[7,8]。p21 waf/cip1 是细胞周期转化过程中的重要调控因子,在细胞 DNA 发生损伤时被诱导产生,其通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性而将细胞阻滞在 G1 期,使得细胞生长增殖停滞,被发现可能参与调控 ISS 的发生发展^[9-11]。本研究通过比较健康儿童与 ISS 患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 水平,以及治疗前后 ISS 患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 水平变化以研究其与 ISS 发生发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月到 2020 年 12 月在我院接受治疗的特发性矮小症儿童 60 例(ISS 组),选择同期体检健康儿童 60 例作为对照(对照组)。所有入组儿童均进行血常规、血糖、生长激素继发以及肝肾功能检查等相关检测。

纳入标准:(1)处于青春前期;(2)个人史、家族史以及出生资料等完整;(3)特发性矮小症经检查符合确诊标准^[12];(4)儿童监护人对本次研究内容知情并签订知情同意书。

排除标准:(1)合并肝肾功能异常、甲状腺功能异常或其他慢性疾病的儿童;(2)合并糖尿病及有肿瘤病史的儿童;(3)宫内发育迟缓或其他新生儿疾病的儿童;(4)抑郁、情志疾病以及

饮食不良习惯儿童;(5)ISS 儿童未完成全部治疗方案者。

1.2 治疗方法

ISS 组儿童接受包括膳食规划、微量元素补充、维生素和钙补充方案治疗。此外,ISS 组儿童还接受聚乙二醇重组人生长激素注射液(国药准字 S20140001,长春金赛药业股份有限公司)治疗:0.2 mg/kg/次,每周给药 1 次,皮下注射。持续治疗半年。

1.3 观察指标

1.3.1 两组一般生长指标 由专人对所有入组儿童进行体重、身高以及生长速度进行测定;ISS 组儿童在治疗后再测量体重、身高以及生长速度。

1.3.2 血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 对照组儿童和治疗前后的 ISS 组儿童均在清晨取空腹血 5-10 mL,离心以分离血清,通过免疫化学发光仪(山东博科,BK11100)测定血清 Ghrelin,通过质谱法测定 IGF-1 水平(Transcend 多通道液相和 Orbitrap 高分辨质谱联用仪;赛默飞),通过 ELISA 试剂盒(碧云天公司)测定血清 p21 waf/cip1 水平。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学分析软件,使用($\bar{x} \pm s$)示计量资料,采用 t 检验比较两组间计量资料差异;使用[n(%)]示计数资料,应用卡方检验比较计数资料间差异。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

本研究共纳入 60 例健康儿童(对照组)和 60 例特发性矮小症患儿(ISS 组),将两组儿童性别、年龄、身高、体重、BMI 以及生长速度进行比较,结果显示:两组儿童在性别、年龄和 BMS 上比较无显著差异($P > 0.05$),而对照组儿童身高、体重以及生长速度均显著高于 ISS 组患儿($P < 0.05$)。具体如表 1 所示。

表 1 两组一般临床资料对比

Table 1 Comparison of general clinical data of the two groups

Indexs	Control group (n=60)	ISS group (n=60)
Gender (male/female)	30/30	32/28
Age (years)	4.65± 1.03	4.59± 1.12
Height (cm)	97.53± 9.05	90.35± 8.97*
Weight (kg)	19.85± 3.23	17.03± 2.79*
BMI (kg/m ²)	20.87± 2.02	20.86± 1.69
Growth rate (cm/year)	6.42± 0.69	3.52± 0.38*

Note: Compared with the non-obese group, * $P < 0.05$.

2.2 两组血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 比较

将两组儿童血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 水平进行比较,结果显示 ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 均显著高于对照组儿童,而血清 IGF-1 水平显著低于对照组儿童($P < 0.05$)。具体如表 2 所示。

2.3 ISS 组患儿治疗前后生长指标的变化

比较 ISS 组患儿治疗前后身高、体重、BMI 和生长速度等生长相关指标的变化,结果显示治疗后 ISS 组患儿身高、体重

以及生长速度均显著高于治疗前($P < 0.05$),而治疗前后 ISS 组患儿 BMI 无显著变化($P > 0.05$)。具体如表 3 所示。

2.4 ISS 组患儿治疗前后血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1

比较 ISS 组患儿治疗前后血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 变化,结果显示治疗后 ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 水平均显著降低($P < 0.05$),而血清 IGF-1 水平显著升高($P < 0.05$)。具体如表 4 所示。

表 2 两组血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Ghrelin, p21 waf/cip1 and IGF-1 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Ghrelin (ng/mL)	p21 waf/cip1 (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)
Control group	60	4.93± 0.25	0.16± 0.03	162.35± 23.17
ISS group	60	6.09± 0.84*	0.23± 0.05*	91.35± 10.38*

Note: Compared with the non-obese group, * $P < 0.05$.

表 3 ISS 组患儿治疗前后生长指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of growth indexes of children in ISS group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Time	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Growth rate (cm/year)
Before treatment	90.35± 8.97	17.03± 2.79	20.86± 1.69	3.52± 0.38
After treatment	96.79± 8.23*	19.03± 3.02*	20.31± 1.62	12.88± 2.35*

Note: Compared with the non-obese group, * $P < 0.05$.

表 4 ISS 组患儿治疗前后生长指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of growth indexes of children in ISS group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Time	Ghrelin (ng/mL)	p21 waf/cip1 (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)
Before treatment	6.09± 0.84	0.23± 0.05	91.35± 10.38
After treatment	5.03± 0.35*	0.18± 0.04*	152.34± 11.68*

Note: Compared with the non-obese group, * $P < 0.05$.

2.5 ISS 组患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与生长指标的相关性

分析 ISS 组患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与身高、体重、BMI 和生长速度等生长指标的相关性,结果显示:

ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 与患儿身高、体重和生长速度呈负相关,而血清 IGF-1 与 ISS 组患儿身高、体重和生长速度呈正相关($P < 0.05$)。具体如表 5 所示。

表 5 ISS 组患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与生长指标的相关性

Table 5 Correlation between serum Ghrelin, p21 waf/cip1 and IGF-1 and growth indexes in children with ISS group

Indexs		Ghrelin	p21 waf/cip1	IGF-1
Height	r	-0.503	-0.423	0.567
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Weight	r	-0.408	-0.392	0.431
	P	0.005	0.018	0.004
BMI	r	0.135	0.203	0.219
	P	0.315	0.159	0.245
Growth rate	r	-0.438	-0.471	0.613
	P	0.002	<0.001	<0.001

3 讨论

特发性矮小症就是找不出明确原因(不伴有潜在病理状态),但是身高已达到矮小的标准,生长激素的激发试验是正常的,无生长激素缺乏,骨龄也无落后表现,但每年的增长速率小于五个厘米,身高的标准达到同年龄同性别两个标准差以上,头颅垂体的磁共振没发现异常,无遗传代谢病的倾向等,可以用生长激素治疗来改善身高^[13,14]。本文研究发现 60 例 ISS 组患儿性别和年龄与对照组健康儿童无差异,而身高、体重以及生

长速度显著低于对照组健康儿童,这表明本次研究纳入的 ISS 儿童符合要求,即身高和生长速度低于同龄/同性儿童。这一结果与解欣等人^[15]的研究结果一致,即 ISS 组患儿身高、体重以及生长速度显著低于年龄、性别无显著差异的健康儿童。

目前,特发性矮小症被定义为不伴有病理状态身材矮小的矮小症患者,其发病原因尚不清楚,但已知的特发性矮小症发病的诱因被发现,包括先天因素导致的疾病和青春期发育迟缓。近期研究发现,多种基因、微量元素以及血清学指标与特发性矮小症的发生发展有关,比如 Hwang IT 等人^[16]调查发现在

2.6 %的 ISS 韩国受试者中发现了杂合 NPR2 突变,这种普遍性的 NPR2 突变对生长信号的显性负效应,表明它是 ISS 的遗传原因之一;而在中国 ISS 儿童中的调查研究中发现:ISS 患儿血红蛋白与 ANKRD11(c.2579C>T)杂合子点突变与 ISS 的发生发展有关^[17,18]。本文通过设立对照分组的方式比较对照组健康儿童和 ISS 组患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 水平,结果显示:ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 均显著高于对照组儿童,而血清 IGF-1 水平显著低于对照组儿童;经治疗后 ISS 患儿生长指标均显著增高,而血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 水平均显著降低,血清 IGF-1 水平显著升高。表明在 ISS 组患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 以及 IGF-1 水平表达异常。这一结果与马梦瑾^[19]以及 Stawerska R 等人^[20]的研究结果一致,即 ISS 患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 和 IGF-1 水平低于健康儿童。进一步分析可知,Ghrelin 与 IGF-1 是目前已经表明的调控儿童生长发育的生长激素-胰岛素样生长因子轴上的重要调节因子^[21,22]。Ghrelin 可从垂体前叶的促甲状腺细胞中刺激促甲状腺激素分泌,不仅在动物模型中被发现在食物缺乏是受体表达增加^[23],而且被发现以负反馈的模式参与调控儿童生长发育、营养以及能量代谢^[24]。与 Ghrelin 不同,IGF-1 则通过作用于靶器官或靶细胞直接介导生长激素调控的儿童生长发育,其由肝脏分泌并通与其受体结合而延长其半衰期,进而发挥生长促进的作用。p21 waf/cip1 是区别于生长激素-胰岛素样生长因子轴调控儿童生长发育的一种细胞周期调控因子,其虽然不能直接通过调控生长激素而调节生长,但 p21 waf/cip1 可通过结合并抑制细胞周期调节蛋白(CDK1 和 CDK2)而抑制细胞增殖生长^[25,26]。

此外,本文研究还发现:ISS 组患儿血清 Ghrelin 和 p21 waf/cip1 与患儿身高、体重和生长速度呈负相关,而血清 IGF-1 与 ISS 组患儿身高、体重和生长速度呈正相关。表明以上指标可作为是评价儿童生长发育的潜在指标。该结果与 Wang DD^[27]以及等人 Trovato L^[28]的研究结果一致。分析可知:p21 waf/cip1 是一种细胞周期依赖激酶抑制剂,当细胞 DNA 受损时,该物质将会使细胞周期停滞于 G1 期,进而阻滞内皮细胞生长,且其可能通过 p53 途径参与 ISS 的发生发展;Ghrelin 经负反馈参与机体生长发育;IGF-1 是一种重要的生长激素的重要介质,对于软骨组织分裂增殖、生长以及分化等具有促进作用,进而提高机体的生长功能^[29,30]。但需要注意本研究依然存在以下不足:第一,本研究比较的儿童未分性别和年龄段进行比较;第二,本次研究纳入的临床样本量较少,研究结果尚需进一步验证。

综上所述,特发性矮小症患儿血清 Ghrelin、p21 waf/cip1 表达升高,而 IGF-1 表达降低,其不仅与 ISS 患儿生长相关,而且共同参与调控儿童生长发育,是评价儿童生长发育的良好指标。

参考文献(References)

- [1] Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, et al. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(12): 1577-1588
- [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] 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
- [4] Tokudome T, Kangawa K. Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2019, 95(8): 459-467
- [5] Berner LA, Brown TA, Lavender JM, et al. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 497(5): 110320
- [6] Gortan Cappellari G, Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism [J]. Eat Weight Disord, 2019, 24(6): 997-1013
- [7] Faim F, Passaglia P, Batalhao M, et al. Role of ghrelin on growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis during endotoxemia [J]. Growth Horm IGF Res, 2019, 48(2): 36-44
- [8] Firmenich CS, Schnepel N, Hansen K, et al. Modulation of growth hormone receptor-insulin-like growth factor 1 axis by dietary protein in young ruminants[J]. Br J Nutr, 2020, 123(6): 652-663
- [9] Mansilla SF, de la Vega MB, Calzetta NL, et al. CDK-Independent and PCNA-Dependent Functions of p21 in DNA Replication [J]. Genes, 2020, 11(6): 593
- [10] Drozdokova DH, Gursky J, Minarik J, et al. CDKN1A Gene Expression in Two Multiple Myeloma Cell Lines With Different P53 Functionality[J]. Anticancer Res, 2020, 40(9): 4979-4987
- [11] Mallick S, D'Mello SR. JAZ (Znf346), a SIRT1-interacting protein, protects neurons by stimulating p21 (WAF/CIP1) protein expression [J]. J Biol Chem, 2014, 289(51): 35409-35420
- [12] 李雪峰, 谭华清. 不同剂量 r-hGH 对特发性矮小患儿 IGF-1 和 IGFBP-3 水平的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(12): 4
- [13] Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(2): 71-83
- [14] Derraik JGB, Miles HL, Chiavaroli V, et al. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children [J]. Clin Endocrinol, 2019, 91(1): 110-117
- [15] 解欣, 苏延, 王玉, 等. Ghrelin、Nesfatin-1 与儿童矮小症的相关性研究[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(19): 3048-3050
- [16] Hwang IT, Mizuno Y, Amano N, et al. Role of NPR2 mutation in idiopathic short stature: Identification of two novel mutations [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(3): e1146
- [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
- [18] Kang Y, He D, Li Y, et al. A heterozygous point mutation of the ANKRD11 (c.2579C>T) in a Chinese patient with idiopathic short stature [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(12): e988
- [19] 马梦瑾, 罗臻臻, 李志洁. 重组人生长激素治疗特发性矮小症对患儿血清 p21 waf/cip1、瘦素水平及生长情况的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(3): 4
- [20] 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
- [21] Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(1): 15-27
- [22] Shankar K, Gupta D, Mani BK, et al. Ghrelin Protects Against Insulin-Induced Hypoglycemia in a Mouse Model of Type 1 Diabetes Mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11(5): 606
- [23] Jepsen SL, Vestergaard ET, Larraufie P, et al. Ghrelin Does Not Directly Stimulate Secretion of Glucagon-like Peptide-1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(1): 266-275
- [24] Xiao BD, Zhao YJ, Jia XY, et al. Multifaceted p21 in carcinogenesis, stemness of tumor and tumor therapy [J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(6): 481-487
- [25] Chen Q, Sun X, Luo X, et al. PIK3R3 inhibits cell senescence through p53/p21 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 798
- [26] 彭艳, 张崇建, 王英, 等. 聚乙二醇重组生长激素治疗特发性矮小症儿童效果及对血清 p53 及 p21waf/cip1 表达的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(6): 587-589, 593
- [27] Wang DD, Sun M, Wang X, et al. Changes in serum levels of IGF-1, ghrelin and nesfatin-1 and clinical significance after treatment with recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(6): 1759-1763
- [28] Trovato L, Prodam F, Genoni G, et al. Involvement of genes related to inflammation and cell cycle in idiopathic short stature[J]. *Pituitary*, 2013, 16(1): 83-90
- [29] Jensen EA, Young JA, Mathes SC, et al. Crosstalk between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis and the gut microbiome: A new frontier for microbial endocrinology [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2020, 53(4): 101333
- [30] Huang HJ, Chen XR, Han QQ, et al. The protective effects of Ghrelin/GHSR on hippocampal neurogenesis in CUMS mice [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 155(2): 31-43
-
- (上接第 2921 页)
- [29] Sameer M, Khan M B, Al-Tarakji M, et al. Blockade of C3a/C3aR axis alleviates severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury[J]. *Case Rep Surg*, 2020, 12(10): 6290-6301
- [30] Sendler M, Van Den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 253-269
- [31] Shu W, Wan J, Chen J, et al. Initially elevated arterial lactate as an independent predictor of poor outcomes in severe acute pancreatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 116-119
- [32] Choi J, Kim H, Jun J, et al. Recurrent Pancreatitis in a Pregnant Woman with Severe Hypertriglyceridemia Successfully Managed by Multiple Plasmapheresis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 2 (1): 257-271
- [33] Sun W, An L Y, Bao X D, et al. Consensus and controversy among severe pancreatitis surgery guidelines: a guideline evaluation based on the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) tool[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5): 1551-1563
- [34] Takaoka M, Shimatani M, Takayama T, et al. Development of Severe Acute Pancreatitis Following Uncovered Metallic Stent Placement: A Rare Case Report[J]. *Intern Med*, 2021, 60(11): 1703-1707