

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.0959.002\(2024-04-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.0959.002(2024-04-30))

P I N P 在儿童生长发育中的应用价值*

赵晓鑫^{1,2}, 蔡艾媛^{1,2}, 梁雅雯³, 李彦昕^{4△}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院儿科, 广州 510120;

3. 广州医科大学附属第五医院儿科, 广州 510799; 4. 广东省中医院罗笑容名医工作室, 广州 510120)

[摘要] **目的** 探讨 I 型原胶原 N 肽前端(P I N P)在儿童生长发育中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2023 年 3—8 月广东省中医院儿科就诊的 99 例儿童临床资料, 包括性别、年龄、身高、体重、BMI、就诊季节、Tanner 分期, P I N P、 β -胶原降解产物(β -CTx)、N 端骨钙素(N-MID), 分析不同性别、P I N P 水平的儿童一般资料, 以及 P I N P 与生长速率的偏相关性, 再通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 P I N P 预测儿童生长速率缓慢的效能。**结果** 不同 PINP 水平的儿童身高标准差、Tanner 分期、 β -CTx、N-MID、抽血后身高、抽血后生长速率、生长速率缓慢比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。偏相关分析中, P I N P 与 β -CTx($r = 0.671$)、N-MID($r = 0.506$)、抽血前生长速率($r = 0.551$)、抽血后生长速率($r = 0.474$)存在相关性($P < 0.05$); 线性回归中, P I N P 与儿童身高生长速率呈线性正相关, 随着 P I N P 数值越大, 儿童过去或未来 3 个月的身高生长速率可能越高($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 当 P I N P < 434.8 ng/mL 时, 儿童身高生长速率存在缓慢的风险(AUC 为 0.819, 95%CI: 0.712~0.927, 灵敏度为 80.0%, 特异度为 78.6%)。**结论** P I N P 水平可反映儿童日常生活中过去或未来 3 个月的身高生长速率, 对儿童生长速率缓慢有一定预测价值。

[关键词] 儿童; 生长发育; 骨代谢标志物; I 型原胶原 N 肽前端; 预测

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2313-06

Application value of P I N P in child growth and development*

ZHAO Xiaoxin^{1,2}, CAI Aiyuan^{1,2}, LIANG Yawen³, LI Yanxin^{4△}

(1. The Second Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 3. Department of Pediatrics, Affiliated Fifth Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510799, China; 4. LUO Xiaorong Famous Doctor Studio, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of type I procollagen N-peptide front-end (P I N P) in growth and development in children. **Methods** The clinical data of 99 children visiting in the pediatric department of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from March to August 2023 were analyzed retrospectively, including gender, age, height, weight, BMI, visiting season, Tanner stage, P I N P, β -collagen degradation product (β -CTx), N-terminal osteocalcin (N-MID). The general data of children with different sex and P I N P level were analyzed. The partial correlation between P I N P and growth rate was analyzed. Then the efficiency of P I N P for predicting the child growth rate slow was conducted by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The children height standard deviation, Tanner stage, β -CTx, N-MID, height after blood drawing, growth rate after blood drawing, growth rate slowness had statistical difference among the children with different P I N P levels ($P < 0.05$). In the partial correlation, P I N P has the correlation with β -CTx ($r = 0.671$), N-MID ($r = 0.506$), growth rate before blood drawing ($r = 0.551$) and growth rate after blood drawing ($r = 0.474$, $P < 0.05$). In linear regression, P I N P was linearly correlated with children's height growth rate, and the greater the P I N P value was, the higher the children's height growth rate in the past or the next three months was likely to be ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that when P I N P < 434.8 ng/mL, there was a risk of slow height growth rate in children (AUC was 0.819,

* 基金项目: 国家中医药管理局罗笑容全国名老中医药专家传承工作室建设项目(14GG2X02)。△ 通信作者, E-mail: 66741868@qq.com。

95%CI:0.712-0.927, sensitivity was 80.0%, specificity was 78.6%). **Conclusion** The P I NP level could reflect the height growth rate of children in the past or the next three months in their daily life, and has certain predictive value for the slow growth rate of children.

[Key words] child; growth and development; bone turnover maker; P I NP; predict

儿童矮身材是儿科较为常见的一种内分泌疾病,是指在相似环境下,同种族、同性别和年龄的个体身高低于正常人群平均身高 2 个标准差或低于第 3 百分位数^[1]。儿童矮身材除了导致成人矮身材外,还会增加儿童罹患各种慢性疾病包括心源性猝死、新发糖尿病、肥胖等风险,在社会竞争上也常处于弱势群体地位,故越来越受到社会的关注^[2-3]。中国儿童矮身材发病率约为 3%^[4-5],但临床上能明确诊断为矮小症的患儿并不多见,大部分儿童都因身高生长速率缓慢而就诊,均存在着发生矮身材的风险^[6]。然而,临床上尚未有较好的指标用于判断儿童日常生活中身高生长速率的情况,现需一种能辅助判断儿童日常生活中身高生长速率的指标。

骨代谢标志物是旧骨被破坏,新骨后重建的过程中产生的一类化合物。在儿童时期,骨骼生长过程较为复杂,包括骨构塑和骨重塑,骨构塑调节骨骼的形状和大小,而骨重塑则是骨在血液中的循环代谢性方式,两者均与骨代谢过程密切相关,也与儿童骨骼的生长速度相关^[7-8]。儿童的骨吸收和骨形成的过程较为活跃,其骨重塑率相对较高,约为成人的 3 倍,在生长板中,软骨细胞的增殖和分化会释放出一些特定的蛋白质和多糖,这些物质可反映生长板的代谢状态。相较于超声骨密度检查、CT 检查和 X 射线检测骨密度以测定儿童骨骼发育情况,骨代谢标志物更具有可动态检测的优势,能反映儿童短期的骨骼发育情况^[9]。然而,骨代谢标志物结果与很多影响因素相关,包括性别、年龄、身高、体重、昼夜节律效应、季节、青春期、食物、疾病和药物等^[10]。其中, I 型原胶原 N 肽前端 (procollagen I N-terminal propeptide, P I NP) 相对稳定,不受昼夜节律效应、季节、饮食等因素的影响,常被用作骨形成的参考标志物。而 β -胶原降解产物 (β -C-terminal telopeptide of type-I collagen, β -CTx) 有明显生理节律变化,受饮食影响较大; N 端骨钙素 (N-MID osteocalcin, N-MID) 也受到昼夜节律效应和季节的影响^[11]。已有报道发现,骨代谢标志物与生长激素密切相关^[12],在生长激素治疗下,儿童身高生长速率、骨矿密度和骨代谢情况会得到改善^[13-14],因此猜测 P I NP 可作为评估儿童日常生活中的身高生长速率的指标。基于此,本研究旨在探讨 P I NP 在儿童生长发育中的应用价值,为评估儿童生长发育情况提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2023 年 3-8 月广东省中医院儿科

就诊的 99 例儿童临床资料。纳入标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)身体健康。排除标准:生长激素缺乏症并接受生长激素治疗者、中枢性性早熟、先天性遗传病、颅脑占位、甲状腺功能减退、慢性肾脏病及严重的心肺功能异常的患儿。脱落标准:失访者。本研究通过广东省中医院伦理委员会批准(审批号:YF2022-201-01)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

一般资料包括患儿性别、年龄、身高、体重、BMI、就诊季节、Tanner 分期,临床指标包括 P I NP、 β -CTx、N-MID。

1.2.2 儿童生长速率计算及生长速率缓慢的定义

(1)通过回访或监测儿童抽血前 3 个月及抽血后 3 个月的身高,了解儿童生长速率的情况,儿童生长速率计算:儿童某一段时间身长的平均增长速率 (cm/年)=[该儿童当前身高-儿童相邻时间点的身长]/天数差 \times 365。(2)通过监测儿童抽血前后半年身高的增长情况,了解儿童是否生长速率缓慢,生长速率缓慢定义如下:<2 岁儿童身高增长 < 7.0 cm/年, 2~<4 岁 < 5.5 cm/年, 4~<6 岁 < 5.0 cm/年, 6 岁至青春期前 < 4.0 cm/年, 青春期 < 6.0 cm/年或每年身高偏离至少 0.3 个标准差^[15]。

1.2.3 抽血情况

嘱儿童前夜 22:00 时开始空腹,次日 8:00 后抽血,采集静脉血 2 mL 于抗凝管,经过离心处理,将其送入罗氏 Cabas E602 电化学发光免疫分析仪中检测 P I NP、 β -CTx、N-MID 水平,实验操作严格按说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性分析采用偏相关,并将潜在的混杂因素与目标自变量纳入多元线性回归模型中进行调整;受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别儿童一般资料比较

不同性别儿童一般资料比较,差异无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不同 P I NP 水平儿童一般资料比较

根据 P I NP 三分位水平分为 Q_1 组 ($P I NP \leq 447.80$ mg/L)、 Q_2 组 ($P I NP > 447.80 \sim < 588.11$

mg/L)和 Q₃ 组(P I NP≥588. 11 mg/L)。3 组身
标准差、Tanner 分期、β-CTx、N-MID、抽血后身高、抽

血后生长速率、生长速率缓慢比较, 差异有统计学意
义(P<0. 05), 见表 2。

表 1 不同性别儿童一般资料比较

项目	男(n=51)	女(n=48)	t/χ ² /Z	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	6. 9±2. 7	6. 8±2. 4	0. 114	0. 909
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	112. 2±16. 5	110. 9±14. 2	0. 428	0. 670
身高标准差[M(Q ₁ , Q ₃), cm]	-2. 1(-2. 6, -1. 5)	-2. 1(-2. 3, -1. 7)	0. 035	0. 972
体重[M(Q ₁ , Q ₃), kg]	17. 4(14. 3, 21. 1)	16. 8(14. 2, 20. 3)	0. 529	0. 597
体重标准差[M(Q ₁ , Q ₃), kg]	-2. 0(-2. 6, -1. 5)	-1. 9(-2. 5, -1. 5)	0. 644	0. 519
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	14. 5±1. 1	14. 2±1. 3	1. 475	0. 143
就诊季节[n(%)]			4. 889	0. 090
春季	4(7. 8)	7(14. 6)		
夏季	42(82. 4)	30(62. 5)		
秋季	5(9. 8)	11(22. 9)		
Tanner 分期[n(%)]			1. 021	0. 312
I 期	46(90. 2)	40(83. 3)		
II / III 期	5(9. 8)	8(16. 7)		
P I NP($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	525. 3±174. 7	554. 2±131. 8	0. 923	0. 358
β-CTx($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	1. 5±0. 5	1. 5±0. 4	0. 098	0. 922
N-MID[M(Q ₁ , Q ₃), ng/mL]	72. 4(56. 7, 90. 5)	75. 7(66. 5, 93. 4)	0. 924	0. 355
抽血前身高($\bar{x} \pm s$, cm)	110. 7±16. 3	109. 3±14. 4	0. 449	0. 654
抽血前身高监测间隔时间[M(Q ₁ , Q ₃), d]	91(90, 96)	92(91, 97)	1. 412	0. 158
抽血后身高($\bar{x} \pm s$, cm)	114. 2±16. 5	112. 8±14. 2	0. 440	0. 661
抽血前生长速率($\bar{x} \pm s$, cm/年)	5. 9±3. 1	6. 0±2. 7	0. 072	0. 943
抽血后身高差间隔时间[M(Q ₁ , Q ₃), d]	91(89, 93)	91(89, 93)	0. 317	0. 752
抽血后生长速率($\bar{x} \pm s$, cm/年)	8. 0±2. 6	7. 9±2. 6	0. 208	0. 836
生长速率缓慢[n(%)]			0. 207	0. 649
是	8(15. 7)	6(12. 5)		
否	43(84. 3)	42(87. 5)		

表 2 不同 P I NP 水平儿童一般资料比较

项目	Q ₁ 组(n=33)	Q ₂ 组(n=33)	Q ₃ 组(n=33)	χ ² /F/Z	P
男[n(%)]	21(63. 6)	15(45. 5)	15(45. 5)	2. 912	0. 233
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	6. 9±2. 4	6. 5±2. 0	7. 1±3. 1	0. 431	0. 651
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	110. 2±14. 3	110. 2±10. 5	114. 3±19. 9	0. 779	0. 462
身高标准差($\bar{x} \pm s$, cm)	-2. 3±0. 7	-1. 9±0. 5	-1. 7±0. 9	5. 929	0. 004
体重标准差($\bar{x} \pm s$, kg)	-2. 0±1. 0	-1. 9±0. 7	-1. 7±0. 9	0. 828	0. 440
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	14. 2±1. 0	14. 1±1. 2	14. 6±1. 3	1. 692	0. 190
就诊季节[n(%)]				6. 264	0. 167
春季	1(3. 0)	5(15. 2)	5(15. 2)		
夏季	28(84. 8)	24(72. 7)	20(60. 6)		
秋季	4(12. 1)	4(12. 1)	8(24. 2)		
Tanner 分期[n(%)]				11. 276	0. 004
I 期	32(97. 0)	31(93. 9)	23(69. 7)		
II / III 期	1(3. 0)	2(6. 1)	10(30. 3)		

续表 2 不同 P I N P 水平儿童一般资料比较

项目	Q ₁ 组(n=33)	Q ₂ 组(n=33)	Q ₃ 组(n=33)	$\chi^2/F/Z$	P
β -CTx($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	1.3 \pm 0.3	1.5 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4	18.248	<0.001
N-MID[M(Q ₁ , Q ₃), ng/mL]	59.7(53.8, 71.4)	74.8(62.2, 84.4)	90.5(75.7, 112.3)	27.104	<0.001
抽血前身高($\bar{x}\pm s$, cm)	109.1 \pm 14.4	108.7 \pm 10.6	112.2 \pm 19.8	0.505	0.605
抽血前身高监测间隔时间[M(Q ₁ , Q ₃), d]	92(88, 100)	93(90, 96)	92(90, 96)	0.507	0.776
抽血后身高($\bar{x}\pm s$, cm)	4.1 \pm 1.9	5.6 \pm 2.3	8.1 \pm 2.9	23.778	<0.001
抽血前生长速率($\bar{x}\pm s$, cm/年)	111.7 \pm 14.1	112.2 \pm 10.5	116.7 \pm 20.0	1.056	0.352
抽血后身高差间隔时间[M(Q ₁ , Q ₃), d]	91(89, 92)	90(88, 95)	91(89, 94)	0.398	0.820
抽血后生长速率($\bar{x}\pm s$, cm/年)	6.1 \pm 2.4	8.1 \pm 2.4	9.7 \pm 1.7	22.235	<0.001
生长速率缓慢[n(%)]				15.141	<0.001
是	11(33.3)	2(6.1)	1(3.0)		
否	22(66.7)	31(93.9)	32(97.0)		

2.3 P I N P 与生长速率的偏相关分析

将儿童 P I N P 与 β -CTx、N-MID、抽血前后生长速率进行偏相关分析,控制性别、年龄、季节、Tanner 分期、BMI、身高标准差、体重标准差的混杂变量。结果显示, P I N P 与 β -CTx、N-MID、抽血前后生长速率存在相关性($P<0.05$),见表 3。

2.4 儿童生长速率影响因素的多元线性回归分析

多元线性回归分析结果显示,抽血前, P I N P 每增加 1 ng/mL,儿童身高生长速率可增加 0.011 cm/年;身高每增加 1 个标准差,儿童身高生长速率可增加 0.695 cm/年。抽血后, P I N P 每增加 1 ng/mL,儿童身高生长速率可增加 0.012 cm/年; β -CTx 每增

加 1 ng/mL,儿童身高生长速率降低 1.386 cm/年,见表 4。同时, P I N P 与儿童身高生长速率呈线性正相关,随着 P I N P 水平升高,儿童过去或未来 3 个月的身高生长速率可能升高($P<0.05$),见图 1。

表 3 P I N P 与其他指标和生长速率的偏相关性分析(r)

项目	β -CTx	N-MID	抽血前生长速率	抽血后生长速率
P I N P	0.671 ^a	0.506 ^a	0.551 ^a	0.474 ^a
β -CTx		0.536 ^a	0.379 ^a	0.201
N-MID			0.450 ^a	0.206 ^a

^a: $P<0.05$ 。

表 4 儿童生长速率影响因素的多元线性回归分析

因变量	自变量	β	95%CI	β'	t	P
抽血前生长速率	P I N P	0.011	0.008~0.014	0.573	6.983	<0.001
	身高	0.695	0.091~1.300	0.187	2.282	0.025
抽血后生长速率	P I N P	0.012	0.008~0.015	0.680	6.778	<0.001
	β -CTx	-1.386	-2.568~-0.204	-0.234	2.328	0.022

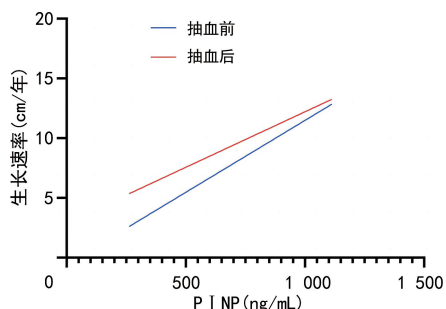


图 1 P I N P 与儿童生长速率的线性关系

2.5 P I N P 预测儿童生长速率缓慢的 ROC 曲线

ROC 曲线显示, P I N P 预测儿童身高生长速率缓慢的最佳截断值为 434.8 ng/mL, AUC 为 0.819 (95%CI: 0.712~0.927), 灵敏度为 80.0%, 特异度

为 78.6%。 β -CTx、P I N P 二者联合预测的 AUC 为 0.825(95%CI: 0.723~0.927), 灵敏度为 84.7%, 特异度为 71.6%, 见图 2。

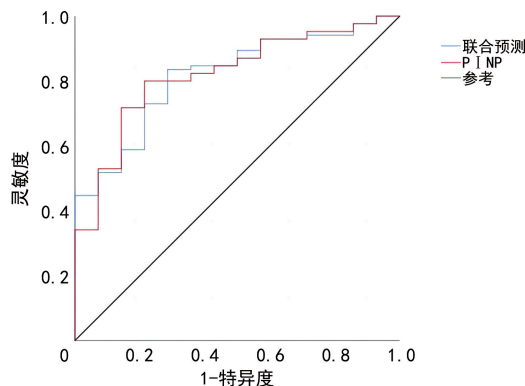


图 2 ROC 曲线

3 讨 论

儿童身高生长速率缓慢是矮小症的重要临床表现之一,能一定程度反映儿童健康状况、营养和遗传情况,早期识别儿童生长模式有利于儿童身心健康。P I N P、 β -CTx、N-MID 作为典型的骨代谢标志物是最有可能成为识别儿童生长发育情况的指标。本研究发现 P I N P、 β -CTx、N-MID 的水平均与儿童身高生长速率相关,其中 P I N P、N-MID 与儿童过去 3 个月的身高生长情况呈正相关,且 P I N P 与儿童未来 3 个月的身高生长情况也呈正相关, β -CTx 则与儿童过去 3 个月的身高生长情况呈负相关。线性回归发现,P I N P 与儿童身高生长速率呈线性相关,P I N P 水平越高,儿童过去或未来 3 个月的身高生长速率可能越高。此外,通过 ROC 曲线发现,P I N P <434.8 ng/mL 时,儿童身高生长速率缓慢的风险增加,其 AUC 为 0.819,灵敏度为 80.0%,特异度为 78.6%;同时发现,在联合 β -CTx 水平进行预测儿童身高生长速率缓慢中,并未发现有更大价值。

儿童骨骼生长过程较为复杂,主要包括破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成两个重要的代谢过程。骨吸收过程约为 3 周,破骨细胞通过整合素 α V β 3 与骨表面接触,形成了一个密封区,密封区内的折叠膜属于皱褶边界,骨吸收主要发生在皱褶边缘的表面,形成吸收腔隙或凹坑,并通过 Src 等信号通路,将酸和蛋白酶如组织蛋白酶 K 等释放到密封区内并保持浓缩,溶解羟基磷灰石钙,从而将钙释放到循环中,并释放丰富的 I 型胶原蛋白,同时在酶的活性下被分解为 I 型胶原的片段进入循环,然后通过尿液排出体外^[16];骨形成期通常需要 3 个月,需要经过成骨细胞增殖、细胞外基质成熟、细胞外基质矿化和成骨细胞凋亡 4 个阶段。成骨细胞的增殖分化形成多层细胞,合成并分泌 I 型胶原蛋白以便进入矿化阶段,在矿化阶段,骨钙素等非胶原蛋白分泌至细胞外基质中,与钙、磷等结合形成羟基磷灰石钙,之后骨钙素逐渐降低,成骨细胞开始凋亡,出现代偿性细胞增殖,并释放蛋白质或蛋白质片段(如 P I N P)^[17-18]。相关研究发现,骨钙素的作用主要是限制骨形成,而不影响骨吸收或矿化^[19-20],因此,不适合作为预测儿童生长速率的指标。而 P I N P 较为稳定,虽与年龄、青春期状态相关,但不受激素、昼夜节律和食物摄取的影响^[21],已有报道发现,P I N P 可作为预测儿童生长激素治疗后的生长情况,也可能是一种预测早产儿出生后生长速度的指标^[22-24]。此外,有研究发现,儿童在有氧运动或阻力运动后,能广泛促进骨形成、骨小梁体积和骨强度,并抑制儿童生长发育中的骨吸收,其中包括 P I N P 水平会短暂升高,而运动能促进儿童身高速率增快已得到证实^[25-26],这与本研究结果

一致。

综上所述,P I N P 水平高低可反映儿童过去 3 个月或未来 3 个月的身高生长速率情况,对儿童生长速率缓慢存在一定预测价值。但本研究仅为单中心研究,样本量偏小,后续有必要进行多中心、大样本量研究来验证 P I N P 对儿童身高生长速率缓慢的预测价值,且未来可增加前瞻性试验,了解该模型的稳定性,为监测儿童身高生长情况提供理论依据。

参考文献

- [1] 陈佳佳,曹冰燕,巩纯秀,等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(11):801-813.
- [2] PARK Y M,MOON J,HWANG I C, et al. Short stature is associated with incident sudden cardiac death in a large Asian cohort[J]. Heart Rhythm, 2020,17(6):931-936.
- [3] DE SANCTIS V,SOLIMAN A,ALAARAJ N, et al. Early and long-term consequences of nutritional stunting;from childhood to adulthood [J]. Acta Biomed,2021,92(1):e2021168.
- [4] ZONG X N,LI H. Growth and development of children in China: achievements, problems and prospects[J]. World J Pediatr,2024,20(2):97-104.
- [5] LI F,LIU K,ZHAO Q, et al. Prevalence of short stature among children in China;a systematic review[J]. Pediatr Investig,2021,5(2):140-147.
- [6] STORR H L,FREER J,CHILD J, et al. Assessment of childhood short stature;a GP guide [J]. Br J Gen Pract,2023,73(729):184-186.
- [7] BOLAMPERTI S,VILLA I,RUBINACCI A. Bone remodeling;an operational process ensuring survival and bone mechanical competence [J]. Bone Res,2022,10(1):48.
- [8] VASIKARAN S,THAMBIAH S C,TAN R Z, et al. The use of bone-turnover markers in asia-pacific populations[J]. Ann Lab Med,2024,44(2):126-134.
- [9] SHAIKHOMAR O A,ABDELGHNAY A H, QUTOB H. Diagnosis of low bone mass density;serological versus radiological methods[J]. Int J Gen Med,2022,15:5937-5945.
- [10] BAUER D C. Clinical use of bone turnover markers[J]. JAMA,2019,322(6):569-570.
- [11] SCHINI M,VILACA T,GOSSIEL F, et al. Bone

- turnover markers; basic biology to clinical applications[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(3): 417-473.
- [12] 叶楠, 黄健, 王丹. 骨骼生长发育中生长激素释放肽的重要作用[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(20): 3226-3233.
- [13] 刘舒慧, 占文君, 胡小娟, 等. 赖氨基醇 B12、维生素 D3 联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(6): 77-81.
- [14] 黄文渊, 詹璐. 身材偏矮儿童维生素 K2 与骨代谢指标的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2024, 53(3): 442-444.
- [15] COLLETT-SOLBERG P F, AMBLER G, BACK-ELJAOU P F, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children; a growth hormone research society international perspective[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(1): 1-14.
- [16] VEIS D J, O'BRIEN C A. Osteoclasts, master sculptors of bone[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 257-281.
- [17] SALHOTRA A, SHAH H N, LEVI B, et al. Mechanisms of bone development and repair[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 696-711.
- [18] TUCKERMANN J, ADAMS R H. The endothelium-bone axis in development, homeostasis and bone and joint disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(10): 608-620.
- [19] MOSER S C, VAN DER EERDEN B. Osteocalcin: a versatile bone-derived hormone[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 794.
- [20] MANOLAGAS S C. Osteocalcin promotes bone mineralization but is not a hormone[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(6): e1008714.
- [21] CHOI J S, PARK I, LEE S J, et al. Serum procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin levels in Korean children and adolescents[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(12): 1174-1180.
- [22] 曹冰燕, 巩纯秀. 骨转换指标在儿科内分泌疾病的应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(8): 601-606.
- [23] 邹海英, 胡云, 熊婷, 等. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(19): 2761-2765.
- [24] 常艳美, 林新祝, 张蓉, 等. 早产儿代谢性骨病临床管理专家共识(2021年)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(8): 761-772.
- [25] DOLAN E, VARLEY I, ACKERMAN K E, et al. The bone metabolic response to exercise and nutrition[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2020, 48(2): 49-58.
- [26] STUNES A K, BROBAKKEN C L, SUJAN M, et al. Acute effects of strength and endurance training on bone turnover markers in young adults and elderly men[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 915241.

(收稿日期: 2023-12-20 修回日期: 2024-03-30)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2312 页)

- mune-inflammation index for venous thromboembolism in lung cancer patients: a retrospective study[J]. *Mediat Inflamm*, 2022, 2022: 9215311.
- [21] QIN Y, ZHANG B, ZHAO S, et al. Association between higher systemic immune inflammation index (SII) and deep vein thrombosis (DVT) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) after endovascular treatment[J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 142.
- [22] DOLU A K, AKÇAY F A, ATALAY M, et al. Systemic immune-inflammation index as a predictor of left atrial thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Tehran Heart Cent*, 2023, 18(2): 87-93.
- [23] GOK M, KURTUL A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2020, 55(2): 91-96.
- [24] WEITZ J I, HAAS S, AGENO W, et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(2): 267-277.
- [25] GUMAN N A M, VAN GEFFEN R J, MULDER F I, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(12): 2974-2983.

(收稿日期: 2024-01-17 修回日期: 2024-05-10)

(编辑: 唐 璞)