

新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清 Galectin3 和 IGF-1 表达及临床意义

肖二明¹, 金晓艳², 杨常栓²

(1. 廊坊市妇幼保健院新生儿科, 河北廊坊 065000; 2. 解放军总医院第七医学中心, 北京 100700)

摘要: **目的** 研究坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 患儿血清半乳糖凝集素 3 (Galectin-3, Gal-3) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的表达及临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月~2021 年 2 月廊坊市妇幼保健院诊治的 80 例 NEC 患儿为研究对象 (NEC 组), 根据 NEC 严重程度分为轻度 NEC 组 ($n=50$) 和重度 NEC 组 ($n=30$), 同期诊治的 50 例非 NEC 患儿为对照组。应用酶联免疫吸附实验检测血清 Gal-3 和 IGF-1 水平, 比较各组间血清 Gal-3 和 IGF-1 表达差异。多因素 Logistic 回归分析影响重度 NEC 发生的因素, 受试者工作曲线分析血清 Gal-3 和 IGF-1 及联合检测对重度 NEC 的诊断价值。**结果** NEC 组血清 Gal-3 ($5.24 \pm 0.79 \text{ ng/ml}$) 和 IGF-1 ($51.67 \pm 16.34 \text{ ng/ml}$) 水平显著高于对照组 ($2.13 \pm 0.47 \text{ ng/ml}$, $117.42 \pm 31.73 \text{ ng/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=7.685$, 13.884 , 均 $P < 0.001$)。重度 NEC 组新生儿气腹征发生率 (53.33%), MODS 发生率 (46.67%) 及 Gal-3 水平 ($5.94 \pm 0.71 \text{ ng/ml}$) 明显高于轻度 NEC 组 (4.00%, 6.00%, $4.82 \pm 0.79 \text{ ng/ml}$), 重度 NEC 组血清 IGF-1 水平 ($37.60 \pm 16.67 \text{ ng/ml}$) 明显低于轻度组 ($60.11 \pm 18.35 \text{ ng/ml}$), 差异均有统计学意义 ($t/\chi^2=5.493 \sim 26.170$, 均 $P < 0.001$)。并发气腹征、并发 MODS、Gal-3 升高、IGF-1 降低是影响重度 NEC 发生的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。血清 Gal-3、IGF-1 联合检测对重度 NEC 诊断的曲线下面积 (95%CI) 为 0.856 (0.813 ~ 0.904), 显著高于血清 Gal-3 和 IGF-1 单一指标检测的 0.794 (0.740 ~ 0.848) 和 0.760 (0.713 ~ 0.809), 差异具有统计学意义 ($Z=2.314$, 3.173 , $P=0.021$, 0.002)。**结论** NEC 患儿血清 Gal-3 水平升高, IGF-1 水平降低, 两者与 NEC 疾病严重程度有关, 是影响重度 NEC 发生的独立因素。

关键词: 新生儿坏死性小肠结肠炎; 半乳糖凝集素 3; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R574.5; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-166-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.031

Expression and Clinical Significance of Serum Galectin-3 and IGF-1 in Children with Neonatal Necrotizing Enterocolitis

XIAO Er-ming¹, JIN Xiao-yan², YANG Chang-shuan²

(1. Department of Neonatology, Langfang Maternal and Child Health Hospital, Hebei Langfang 065000, China; 2. the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

Abstract: **Objective** To study the serum Galectin-3 (Gal-3) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children with necrotizing enterocolitis (NEC) expression and clinical significance. **Methods** From January 2019 to February 2021, 80 NEC children diagnosed and treated in Langfang Maternal and Child Health Hospital were selected as the research objects (NEC group). According to the severity of NEC, it was divided into mild group ($n=50$) and severe group ($n=30$). 50 non-NEC children diagnosed and treated during the same period were selected as the control group. Serum Gal-3 and IGF-1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression difference of serum Gal-3 and IGF-1 among the three groups was compared. Multivariate Logistic regression analysis were used to analyze factors affecting the occurrence of severe NEC. Receiver operating curve analysis were used to analyze the diagnostic value of serum Gal-3, IGF-1 and combined detection in severe NEC. **Results** The levels of serum Gal-3 ($5.24 \pm 0.79 \text{ ng/ml}$) and IGF-1 ($51.67 \pm 16.34 \text{ ng/ml}$) in NEC group were significantly higher than those in control group ($2.13 \pm 0.47 \text{ ng/ml}$, $117.42 \pm 31.73 \text{ ng/ml}$), with statistically significant differences ($t=7.685$, 13.884 , all $P < 0.001$). The incidence of pneumoperitoneum (53.33%), MODS (46.67%) and Gal-3 level ($5.94 \pm 0.71 \text{ ng/ml}$) in severe NEC group were significantly higher than those in mild NEC group (4.00%, 6.00%, $4.82 \pm 0.79 \text{ ng/ml}$), and the serum IGF-1 level ($37.60 \pm 16.67 \text{ ng/ml}$) in severe NEC group was significantly lower than that in mild NEC group

基金项目: 河北省重点科技研究计划 (20180052)。

作者简介: 肖二明 (1985-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 新生儿科、儿科临床诊治, E-mail: xiaoming5580921@163.com。

通讯作者: 杨常栓 (1981-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 新生儿危重症的救治, E-mail: 656417080@qq.com。

($60.11 \pm 18.35 \text{ ng/ml}$), with statistically significant differences ($t/\chi^2=5.493 \sim 26.170$, all $P < 0.001$). Combined pneumoperitoneum, combined MODS, increased Gal-3, and decreased IGF-1 were independent risk factors for the occurrence of severe NEC. The area under the curve (95% CI) of the combined detection of serum Gal-3 and IGF-1 for the diagnosis of severe NEC was 0.856 (0.813 ~ 0.904), which was significantly higher than that of serum Gal-3 and IGF-1 single indicator detection 0.794 (0.740 ~ 0.848) and 0.760 (0.713 ~ 0.809) ($Z=2.314, 3.173, P=0.021, 0.002$). **Conclusion** Serum Gal-3 level increased and IGF-1 level decreased in children with NEC, both of which were related to the severity of NEC disease and were independent factors affecting the occurrence of severe NEC.

Keywords: neonatal necrotizing enterocolitis; galectin-3; insulin-like growth factor-1

新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC) 是常见的新生儿危急重症, 死亡率约 20%^[1]。目前 NEC 的临床诊断主要依据患儿临床症状、体征及影像学检查, 但由于部分重度 NEC 患儿表现不典型, 导致临床诊治延误^[2]。半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3) 是一种 α -半乳糖苷结合凝集素, 介导细胞间和细胞间外基质的相互作用^[3]。近年来发现, Gal-3 参与调控细胞黏附、增殖和炎症因子的分泌, 在心力衰竭、心房颤动和慢性肾病等疾病中发挥重要的功能^[4]。胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 是一种生长激素, 主要由胎盘和肝脏产生^[5]。研究发现, IGF-1 可促进肠黏膜上皮细胞的增殖并抑制凋亡, 对新生儿肠道发挥保护性作用^[6]。目前 NEC 中血清 Gal-3, IGF-1 表达及意义尚不清楚。本研究旨在分析 NEC 患儿血清 Gal-3, IGF-1 表达与疾病严重程度的关系, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 1 月 ~ 2021 年 2 月廊坊市妇幼保健院诊治的 80 例 NEC 患儿为研究对象 (NEC 组), 根据 NEC 疾病严重程度分为轻度 NEC 组 (Bell 分期 I 期, $n=50$) 和重度 NEC 组 (Bell 分期 II ~ III 期, $n=30$); NEC 组中, 男性 45 例, 女性 35 例; 出生胎龄 26 ~ 37 (31.02 ± 4.29) 周, 出生体重 1.03 ~ 3.14 (1.74 ± 0.42) kg, 日龄 6 ~ 23 (13.93 ± 4.20) 日。纳入标准: ①新生儿日龄 0 ~ 28 日; ② NEC 的诊断及分期符合 Bell 分期标准^[7]。③患儿家属对本研究知情同意并签字。排除标准: ①伴有先天性食道闭锁、幽门梗阻等消化道畸形; ②并发有苯丙酮尿症等先天性遗传代谢病; ③临床资料不完整。以同期诊治的 50 例非 NEC 患儿为对照组, 男性 26 例, 女性 24 例; 出生胎龄 27 ~ 38 (32.51 ± 3.71) 周, 出生体重 1.17 ~ 3.29 (1.85 ± 0.43) kg, 日龄 7 ~ 22 (14.61 ± 5.11) 日; 其中腹股沟斜疝 35 例, 脐尿管瘘 15 例。NEC 组出生胎龄明显小于对照组 ($t=2.027, P < 0.05$), 两组在性别、出生体重、日龄之间比较, 差异无统计学意义 ($t=0.224, 1.440, 0.825$, 均 $P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核批准通过 (批准文号: 201810-039)。

1.2 仪器与试剂 人 Gal-3 ELISA 试剂盒 (上海舒话生物科技有限公司, 货号 SH-1265); 人 IGF-1 ELISA 试剂盒 (上海臻科生物科技有限公司, 货号 ZK-0103); Multiskan FC 酶标仪 (美国赛默飞公司, 型号 1410101)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法: 所有患儿入院即刻股静脉采集静脉血约 2 ml, 4 °C 条件下 3 000 r/min 离心 10 min, 留取上层血清待测。采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测所有研究对象血清 Gal-3 和 IGF-1 水平, 酶标仪读取 450nm 处的吸光度值, 根据标准品吸光度值计算样本浓度。实验步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 观察指标: 收集所有患儿入院后的临床资料, 包括性别、出生胎龄、出生体重、NEC 发生时日龄、是否为小于胎龄儿、有无窒息史、心血管异常、颅内出血、宫内窘迫史、产前感染史、有无气腹征、败血症、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。收集所有患儿入院后即刻血细胞检测检查结果, 包括白细胞、C 反应蛋白。

1.4 统计学分析 应用 SPSS20.0 软件分析, 计量数据经 K-S 正态性检验分析符合正态分布时, 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组间均数比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间率比较采用卡方检验。多因素 Logistic 回归分析影响重度 NEC 发生的因素。受试者工作特征曲线评估血清 Gal-3, IGF-1 及两者联合对重度 NEC 的诊断价值, 曲线下面积比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 NEC 组新生儿血清 Gal3, IGF1 水平比较 NEC 组血清 Gal-3 水平 ($5.24 \pm 0.79 \text{ ng/ml}$), 显著高于对照组 ($2.13 \pm 0.47 \text{ ng/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=7.685, P=0.000$); NEC 组血清 IGF-1 水平 ($51.67 \pm 16.34 \text{ ng/ml}$) 显著低于对照组 ($117.42 \pm 31.73 \text{ ng/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=13.884, P=0.000$)。

2.2 影响 NEC 疾病严重程度的因素分析 见表 1。与轻度 NEC 组相比, 重度 NEC 组新生儿气腹

征、MODS 的发生率及 Gal-3 水平明显升高, 血清 IGF-1 水平明显降低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组在性别、出生体重、出生胎龄、小于

胎龄儿、出生窒息、心血管异常、颅内出血、NEC 发生日龄、白细胞、C 反应蛋白、败血症之间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 影响 NEC 新生儿疾病严重程度的因素

类别	轻度 NEC 组 ($n=50$)	重度 NEC 组 ($n=30$)	t/χ^2	P
性别 (男/女)	27/23	18/12	0.274	0.600
出生体重 (kg)	1.78 ± 0.61	1.67 ± 0.59	1.599	0.111
出生胎龄 (周)	31.23 ± 3.71	30.67 ± 2.84	0.711	0.419
小于胎龄儿 [n (%)]	10 (20.00)	7 (23.33)	0.124	0.724
NEC 发生日龄 (日)	11.55 ± 2.64	10.72 ± 2.15	1.456	0.150
出生窒息 [n (%)]	8 (16.00)	6 (20.00)	0.941	0.332
心血管异常 [n (%)]	6 (12.00)	5 (16.67)	0.344	0.557
颅内出血 [n (%)]	11 (12.00)	8 (16.67)	0.225	0.635
白细胞 ($\times 10^9/L$)	12.20 ± 3.76	12.71 ± 3.54	0.600	0.550
C 反应蛋白 (mg/L)	15.19 ± 3.03	16.18 ± 3.90	1.268	0.208
气腹征 [n (%)]	2 (4.00)	16 (53.33)	26.170	0.000
MODS [n (%)]	3 (6.00)	14 (46.67)	18.530	0.000
败血症 [n (%)]	15 (30.00)	15 (50.00)	3.200	0.074
Gal-3 (ng/ml)	4.82 ± 0.79	5.94 ± 0.71	6.371	0.000
IGF-1 (ng/ml)	60.11 ± 18.35	37.60 ± 16.67	5.493	0.000

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响重度 NEC 发生的因素 见表 2。多因素 Logistic 回归分析结果,

并发气腹征、并发 MODS, Gal-3 升高, IGF-1 降低是影响重度 NEC 发生的独立危险因素。

表 2 影响 NEC 疾病严重程度的多因素 Logistic 回归分析

类别	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
气腹征	0.598	0.181	10.916	1.818	1.275 ~ 2.593	0.000
MODS	0.456	0.174	6.868	1.578	1.122 ~ 2.219	0.000
Gal-3	0.581	0.175	11.022	1.788	1.269 ~ 2.519	0.000
IGF-1	-0.610	0.221	7.619	0.543	0.352 ~ 0.838	0.000

2.4 血清 Gal3, IGF1 及两者联合对重度 NEC 的诊断价值 见表 3, 图 1。血清 Gal-3, IGF-1 两者联合对重度 NEC 诊断的曲线下面积为 0.856, 显著

高于血清 Gal-3, IGF-1 单一指标检测的 0.794, 0.760, 差异具有统计学意义 ($Z=2.314, 3.173, P=0.021, 0.002$)。

表 3 血清 Gal-3, IGF-1 及两者联合对重度 NEC 的诊断价值

项目	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
Gal-3	0.509	5.14 ng/ml	0.723	0.786	0.794	0.740 ~ 0.848
IGF-1	0.367	43.71 ng/ml	0.588	0.779	0.760	0.713 ~ 0.809
两者联合	0.611	-	0.858	0.753	0.856	0.813 ~ 0.904

3 讨论

NEC 病理上主要表现为肠黏膜炎症和坏死, 严重时可导致败血症、脓毒症休克等危及患儿生命。目前临床上 NEC 的治疗主要根据患儿疾病严重程度, 采取内科保守治疗或手术治疗^[8]。但受医生经

验、影像学检查的质量等多种因素的影响, 目前 NEC 的诊断及病情判断上尚存在一定的不足。深入研究 NEC 疾病机制, 寻找新的 NEC 生物标志物, 对于 NEC 的临床诊治具有较大的临床意义。

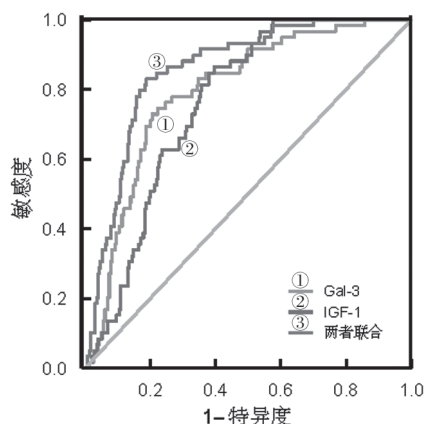


图1 血清 Gal-3, IGF-1 及两者联合对重度 NEC 的诊断价值

Gal-3 编码基因位于人类 8 号染色体, 是一种半乳糖苷酶结合凝集素, 主要由单核巨噬细胞等分泌产生, 参与血管生成、细胞黏附、细胞运动等生物学过程, 与炎症、肿瘤及动脉粥样硬化等病理生理过程关系密切^[9]。本研究中, NEC 患儿血清 Gal-3 水平明显升高, 表明 Gal-3 可能参与 NEC 的疾病发生。目前 NEC 中 Gal-3 表达上调的机制尚不清楚。缺氧是 NEC 发生的重要危险因素, 缺氧条件下缺氧诱导因子-1 α 蓄积^[10], 缺氧诱导因子-1 α 能够结合 Gal-3 启动子区域, 促进 Gal-3 的表达, 引起肠黏膜上皮细胞损伤, 导致肠上皮通透性增加^[11]。本研究中, 血清 Gal-3 与 NEC 疾病严重程度有关, 提示 Gal-3 表达升高参与促进 NEC 的疾病进展。研究表明, Gal-3 能够激活肠上皮细胞中 Toll 样受体 4/ 核因子 κ B 信号通路, 促进新生大鼠肠道炎症反应, 并诱导肠上皮细胞坏死和凋亡^[12]。本研究发现, Gal-3 升高是影响重度 NEC 发生的独立危险因素, 提示血清 Gal-3 水平升高促进重度 NEC 的疾病发生。分析其原因, Gal-3 能通过加重肠道组织炎症反应, 促进 NEC 的疾病进展。有学者报道, Gal-3 的表达升高能够促进肠道巨噬细胞及上皮细胞中活性氧产生, 活性氧能够损伤肠黏膜上皮组织, 并促进白介素 1 β 等炎症因子的分泌, 加重组织炎症性损伤^[13]。此外, 大量促炎细胞因子能够促进中性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的招募、聚集和活化, 诱导趋化因子配体 2 等趋化因子分泌产生, 加重 NEC 肠炎炎症组织损伤^[14]。因此, Gal-3 作为一种新的新生儿 NEC 的血清标志物, 其表达水平升高参与重度 NEC 的发生发展过程, 有助于预测重度 NEC 的发生。

IGF-1 基因位于 12q23.2, 编码蛋白在结构上与胰岛素相似, 是一种促有丝分裂因子, 在细胞增殖和分化中发挥重要作用^[15]。近年来发现, IGF-1 在早产猪的 NEC 动物模型中能够通过维持肠道黏膜

屏障的完整性, 发挥肠道保护作用^[16]。本研究中, NEC 患儿血清 IGF-1 表达明显降低, 提示 IGF-1 的表达降低参与新生儿 NEC 的疾病发生。研究表明, 人体中 80% 的 IGF-1 是与 IGF-1 结合蛋白 3 结合形式存在, NEC 发生时机体处于缺氧状态, 缺氧状态能够诱导 IGF-1 结合蛋白 3 表达升高, 增加与 IGF-1 的结合率, 降低血清游离状态 IGF-1 的水平, 导致 IGF-1 生物活性功能降低, 抑制其肠黏膜的保护功能^[17]。本研究中, 重度 NEC 患儿血清 IGF-1 水平明显降低, 提示血清 IGF-1 有助于反映 NEC 患儿疾病严重程度。分析其机制, IGF-1 的表达降低能够促进肠黏膜上皮细胞中 Toll 样受体 4 的表达, Toll 样受体 4 不仅促进肿瘤坏死因子 α 等促炎性细胞因子的产生, 加重肠黏膜组织炎症, 另一方面还能够抑制肠黏膜上皮细胞黏蛋白 2 和分泌型免疫球蛋白 A 的表达, 降低肠黏膜的机械和免疫屏障功能^[18]。此外, 肠黏膜上皮细胞中 IGF-1 的表达下调能够激活磷脂酰肌醇 3- 激酶通路, 促进半胱天冬氨酸酶及促凋亡因子 Bax 的表达, 诱导肠黏膜上皮细胞的凋亡^[19]。本研究中, IGF-1 降低是影响新生儿重度 NEC 发生的独立危险因素, 表明血清 IGF-1 作为新的生物标志物, 有助于预测重度 NEC 的发生。有学者发现, 新生儿肠道巨噬细胞能够分泌产生 IGF-1, 其结合 IGF-1 受体并激活下游信号通路, 促进血管内皮生长因子的表达, 诱导血管内皮细胞增殖和血管新生, 而 IGF-1 的表达降低或缺失会损害新生儿肠道微血管的发育, 促进肠道 NEC 的发生^[20]。此外, IGF-1 的表达降低能够通过抑制 JAK2 相关激酶 2, 抑制肝脏短链脂肪酸代谢, 改变肠道菌群构成, 促进链球菌属及肠球菌属等病原菌的繁殖, 导致 NEC 的疾病进展^[21]。因此, IGF-1 在 NEC 中作为一种保护性因子, 其表达降低促进 NEC 的疾病发生。本研究发现, Gal-3 和 IGF-1 联合检测对重度 NEC 的诊断效能明显升高, 并且联合检测诊断的敏感度和特异度分别为 0.858, 0.753。因此, 联合检测 Gal-3 和 IGF-1 可作为诊断新生儿重度 NEC 的血清学指标, 有助于临床医师对新生儿 NEC 的疾病严重程度进行评估, 对于高危患儿予以积极诊治, 避免肠穿孔、弥漫性腹膜炎等严重并发症的发生, 改善患儿的临床预后。

综上所述, NEC 新生儿血清 Gal-3 表达升高, IGF-1 表达降低, 血清 Gal-3 和 IGF-1 表达与新生儿 NEC 疾病严重程度有关, 血清 Gal-3 和 IGF-1 联合检测对重度 NEC 具有较高的诊断价值。临床医生可根据 NEC 患儿血清 Gal-3, IGF-1 水平, 对 NEC 患儿疾病严重程度进行评估, 并采取相应的临床治疗方案以改善患儿预后。但本研究也存在一

定的不足之处,一方面是由于样本量含量有限,另一方面未对患儿的远期临床预后进行观察,有待今后扩大样本量,并进行长期的随访,深入研究血清Gal-3和IGF-1的临床应用价值。

参考文献:

- [1] NEU J. Necrotizing enterocolitis: the future[J]. Neonatology, 2020, 117(2): 240-244.
- [2] 陈小冰, 张雪梅, 陈求凝, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患者血清IL-12及IL-17水平检测及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 179-182.
- CHEN Xiaobing, ZHANG Xuemei, CHEN Qiuning, et al. Detection and clinical significance of serum IL-12 and IL-17 levels in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 179-182.
- [3] SREJOVIC I, SELAKOVIC D, JOVICIC N, et al. Galectin-3: roles in neurodevelopment, neuroinflammation, and behavior[J]. Biomolecules, 2020, 10(5): 798.
- [4] BLANDA V, BRACALE U M, DI TARANTO M D, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(23): 9232.
- [5] ZHANG Shujian, LUAN Xue, LI Huiwen, et al. Insulin-like growth factor-1: A potential target for bronchopulmonary dysplasia treatment (Review)[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 23(3): 191.
- [6] XIU Ming, HUAN Xia, OU Yang, et al. The basic route of nuclear-targeted transport of IGF-1/IGF-1R and potential biological functions in intestinal epithelial cells[J]. Cell Proliferation, 2021, 54(6): e13030.
- [7] PICCIOLINI O, GIANNI M L, MESSINA L, et al. Development of a new scoring method in the neurofunctional assessment of preterm infants[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 16335.
- [8] MEISTER A L, DOHENY K K, TRAVAGLI R A. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut[J]. Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.), 2020, 245(2): 85-95.
- [9] GAO Ziyu, LIU Zhongni, WANG Rui, et al. Galectin-3 is a potential mediator for atherosclerosis[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 5284728.
- [10] BAI Ming, LU Chaoliang, AN Lu, et al. SIRT1 relieves necrotizing enterocolitis through inactivation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α [J]. Cell Cycle, 2020, 19(16): 2018-2027.
- [11] GU Xin, MENG Hongxue, WANG Jia, et al. Hypoxia contributes to galectin-3 expression in renal carcinoma cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 890: 173637.
- [12] SUN Liqun, SUN Meihua, MA Ke, et al. Let-7d-5p suppresses inflammatory response in neonatal rats with necrotizing enterocolitis via LGALS3-mediated TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2020, 319(6): C967-C979.
- [13] BARMAN S A, BORDAN Z, BATORI R, et al. Galectin-3 promotes ROS, inflammation, and vascular fibrosis in pulmonary arterial hypertension[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021, 1303: 13-32.
- [14] ZHOU Chuan, LI Li, FENG Xiaoxia, et al. Serum galectin-3 level as a marker for diagnosis and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis: a cohort study[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(5): 5731-5737.
- [15] TUNÇ B S, TOPRAK F, TOPRAK S F, et al. In vitro investigation of growth factors including MGF and IGF-1 in neural stem cell activation, proliferation, and migration[J]. Brain Research, 2021, 1759: 147366.
- [16] HOLGERSEN K, GAO Xiaoyan, NARAYANAN R, et al. Supplemental insulin-like growth factor-1 and necrotizing enterocolitis in preterm pigs[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 602047.
- [17] MARÍ M. IGF1R-3: so much more than an IGF1/2 binding protein[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2020, 10(3): 643-644.
- [18] RECINELLA L, CHIAVAROLI A, DI VALERIO V, et al. Protective effects of growth hormone-releasing hormone analogs in DSS-induced colitis in mice[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 2530.
- [19] SHELBY R D, CROMEENS B, RAGER T M, et al. Influence of growth factors on the development of necrotizing enterocolitis[J]. Clinics in Perinatology, 2019, 46(1): 51-64.
- [20] YAN Xiaocai, MANAGLIA E, ZHAO Youyang, et al. Macrophage-derived IGF-1 protects the neonatal intestine against necrotizing enterocolitis by promoting microvascular development[J]. Communications Biology, 2022, 5(1): 320.
- [21] DODINGTON D W, YUMOL J L, YANG Jiaqi, et al. JAK2-IGF1 axis in osteoclasts regulates postnatal growth in mice[J]. JCI Insight, 2021, 6(5): 137045.

收稿日期: 2022-09-21 修回日期: 2022-11-13

(上接第91页)

- [18] WU Q, YUAN Z H, MA X B, et al. Low expression of circRNA HIPK3 promotes osteoarthritis chondrocyte apoptosis by serving as a sponge of miR-124 to regulate SOX8[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(15): 7937-7945.
- [19] KATOPODI T, PETANIDIS S, DOMVRI K, et al. Kras-driven intratumoral heterogeneity triggers infiltration of M2 polarized macrophages via the circHIPK3/PTK2 immunosuppressive circuit[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 15455.

- [20] LU Huibin, HAN Xinwei, REN Jianzhuang, et al. Circular RNA HIPK3 induces cell proliferation and inhibits apoptosis in non-small cell lung cancer through sponging miR-149[J]. Cancer Biology & Therapy, 2020, 21(2): 113-121.
- [21] HONG Weijun, ZHANG Yajuan, DING Jingyi, et al. CircHIPK3 acts as competing endogenous RNA and promotes Non-Small-Cell lung cancer progression through the miR-107/BDNF signaling pathway[J]. BioMed Research International, 2020, 2020: 6075902.

收稿日期: 2022-09-13 修回日期: 2022-11-16