

# 特发性矮小症患儿血清 Vaspin 和 SFRP5 水平表达及其诊断价值研究

吴迎爽<sup>a</sup>, 薛向东<sup>a</sup>, 杜志辉<sup>a</sup>, 王利红<sup>a</sup>, 程渊博<sup>a</sup>, 牛晓庆<sup>a</sup>, 王大伟<sup>b</sup>

(张家口市第一医院 a. 儿科; b. 骨二科, 河北张家口 075000)

**摘要:**目的 探索特发性矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 患儿血清中内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin) 和分泌型卷曲相关蛋白 5 (secreted frizzled-related protein5, SFRP5) 的表达水平及其诊断价值。方法 选取 2021 年 12 月 ~ 2023 年 2 月在张家口市第一医院确诊的 70 例 ISS 患儿作为疾病组, 同期选择 72 例体检健康的志愿儿童作为对照组。采用免疫发光法检测 Vaspin 的表达水平, 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 SFRP5 的表达水平, 对两组儿童的临床资料进行分析。受试者工作特征 (receiver operator characteristics curve, ROC) 曲线分析血清 Vaspin 和 SFRP5 对 ISS 的诊断价值, 多因素 Logistic 回归分析 ISS 发生的影响因素。结果 与对照组比较, 疾病组的血清 Vaspin 水平显著升高 ( $2.89 \pm 0.92$  ng/ml vs  $1.81 \pm 0.42$  ng/ml), SFRP5 水平显著降低 ( $10.22 \pm 2.84$  pg/ml vs  $13.21 \pm 3.53$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=9.040$ ,  $5.552$ , 均  $P<0.05$ )。疾病组儿童的体重、身高、身体质量指数 (body mass index, BMI)、性发育状态 II ~ V 期比例显著低于对照组儿童, 差异具有统计学意义 ( $t=7.687$ ,  $6.330$ ,  $5.559$ ,  $7.074$ , 均  $P<0.05$ ); ROC 曲线下面积 (AUC) 显示, Vaspin, SFRP5 及二者联合检测诊断 ISS 患儿的 AUC 分别为 0.768, 0.849 和 0.925, 二者联合诊断效能优于血清 Vaspin, SFRP5 各自单独诊断 ( $Z=3.829$ ,  $P<0.001$ ;  $Z=2.141$ ,  $P=0.032$ )。多因素 Logistic 回归分析显示 BMI (OR=0.508, 95%CI=0.260 ~ 0.991), Vaspin (OR=3.458, 95%CI: 1.125 ~ 10.631), SFRP5 (OR=0.378, 95%CI: 0.153 ~ 0.935) 是 ISS 的影响因素 (均  $P<0.05$ )。结论 ISS 患儿血清中 Vaspin 表达水平显著升高, SFRP5 表达水平显著降低, 二者是 ISS 发生的影响因素, 二者联合检测对 ISS 的诊断具有一定的价值。

**关键词:** 特发性矮小症; 内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 分泌型卷曲相关蛋白 5

**中图分类号:** R725.8; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-095-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.017

## Expression of Serum Vaspin and SFRP5 in Children with Idiopathic Nanosomia and Their Diagnostic Value

WU Yingshuang<sup>a</sup>, XUE Xiangdong<sup>a</sup>, DU Zhihui<sup>a</sup>, WANG Lihong<sup>a</sup>, CHENG Yuanbo<sup>a</sup>, NIU Xiaoqing<sup>a</sup>,

WANG Dawei<sup>b</sup> (a. Department of Pediatrics; b. Department of Orthopaedics, the First Hospital of Zhangjiakou, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression level of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (Vaspin) and secreted frizzled-related protein5 (SFRP5) in the serum of children with idiopathic short stature (ISS) and its diagnostic value. **Methods** 70 children with ISS diagnosed in the First Hospital of Zhangjiakou from December 2021 to February 2023 were selected as the disease group, while 72 healthy volunteer children who underwent physical examination were collected as the control group. Immunoluminescence was applied to detect the expression level of VASPIN, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the expression level of SFRP5 the clinical data of children in two groups were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum Vaspin and SFRP5 for ISS, multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of ISS. **Results** Compared with the control group, the serum Vaspin level in the disease group was obviously increased ( $2.89 \pm 0.92$  ng/ml vs  $1.81 \pm 0.42$  ng/ml), while the SFRP5 level was obviously reduced ( $10.22 \pm 2.84$  pg/ml vs  $13.21 \pm 3.53$  pg/ml), the differences were statistically significant ( $t=9.040$ ,  $5.552$ , all  $P<0.05$ ). The weight, height, body mass index (BMI) and proportion of sexual development stage II ~ V of children in the disease group were obviously lower than those in the control group, and the differences were statistically

**基金项目:** 张家口市重点研发项目 (编号 1921085D): 浆细胞瘤多样性异位基因 1 在小儿激素敏感型和抵抗型支气管哮喘中的表达及作用机制研究。

**作者简介:** 吴迎爽 (1983-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 小儿矮小症, E-mail: u072v1@163.com。

**通讯作者:** 王大伟 (1982-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 小儿矮小症颈椎相关疾病, E-mail: pucengtnw08@163.com。

significant( $t=7.687, 6.330, 5.559, 7.024$ , all  $P<0.05$ ). The area under ROC curve showed that the AUC of Vaspin and SFRP5 and their combined detection in the diagnosis of ISS were 0.768, 0.849 and 0.925, respectively, the combined diagnosis efficacy of Vaspin and SFRP5 was better than that of serum Vaspin and SFRP5 alone ( $Z=3.829, P<0.001$ ;  $Z=2.141, P=0.032$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that BMI(OR=0.508, 95%CI: 0.260 ~ 0.991), Vaspin(OR=3.458, 95%CI: 1.125 ~ 10.631) and SFRP5(OR=0.378, 95%CI: 0.153 ~ 0.935) were the influencing factors for ISS (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression level of Vaspin in the serum of children with ISS is obviously increased, while the expression level of SFRP5 is obviously reduced. The two are influencing factors of ISS, and the combined detection of their expression levels has certain value in the diagnosis of ISS.

**Keywords:** idiopathic short stature; visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor; secreted frizzled-related protein 5

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是不伴随潜在病理状态的身材矮小疾病<sup>[1]</sup>。现阶段,ISS诊断的主要依据是生长激素激发试验,该试验需要特定激发方式包括输注精氨酸或运动等,在有限的时间内进行多次抽血,加大了临床诊断的难度,所以寻找与ISS相关的潜在血清生物标志物具有重要意义。内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin)属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,血清Vaspin水平与胰岛素抵抗及身体质量指数(body mass index, BMI)相关<sup>[2]</sup>。分泌型卷曲相关蛋白5(secreted frizzled-related protein5, SFRP5)是一种细胞因子<sup>[3-4]</sup>,目前研究显示,SFRP5与葡萄糖及脂肪代谢相关,能够通过Wnt信号通路影响胰岛素的敏感度<sup>[5]</sup>。研究表明,胰岛素与机体的生长发育相关<sup>[6]</sup>。由此,本研究对ISS患者血清中的Vaspin及SFRP5进行检测研究,进一步探讨其对ISS的诊断价值,结果报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2021年12月~2023年2月在张家口市第一医院确诊的70例ISS患儿作为疾病组,选择同期在本院体检的72例健康儿童作为对照组。纳入标准:①符合ISS的相关诊断标准<sup>[8]</sup>,确诊为ISS的患者;②患者临床资料完全且参与研究配合度好;③患者出生时身高及体重均表现正常;④饮食正常,生长激素激发试验在正常范围。排除标准:①研究前已参与过相关治疗;②患有慢性肝肾疾病及骨代谢等疾病的患儿;③恶性血液病的患儿;④营养不良、甲状腺功能低下及早产等患儿;⑤存在心理疾病或情感紊乱。本研究经过本院的伦理委员会批准,所有受检人员及家属均知晓此项研究内容且签署知情同意书。

收集两组儿童的性别、年龄、身高、体重等一般资料,依据体重与身高数据计算体重指数(BMI),对所有儿童进行性发育状态<sup>[7]</sup>的性别比例计算。疾病组男性42例,女性28例,平均年龄5~12(7.26±1.88)岁,平均体重22.56±7.02kg,平均

身高112.11±13.21cm, BMI为17.98±1.48kg/m<sup>2</sup>,性发育状态I期(52/70, 74.29%),II~V期(18/70, 25.71%)。对照组男性40例,女性32例,平均年龄5~12(7.61±1.89)岁,平均体重32.76±8.68kg,平均身高130.08±19.86cm, BMI为19.38±1.52kg/m<sup>2</sup>,性发育状态I期(38/72, 52.78%),II~V期(34/72, 47.22%)。两组的性别( $\chi^2=0.287, P=0.592$ )和年龄( $t=1.106, P=0.271$ )比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。疾病组平均体重( $t=7.687, P<0.001$ )、平均身高( $t=6.330, P<0.001$ )、BMI( $t=5.559, P<0.001$ )均低于对照组,疾病组性发育状态I期占比高于对照组,II~V期占比低于对照组( $\chi^2=7.074, P=0.008$ ),差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**1.2 仪器与试剂** 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(天津天根科技有限公司),SAF-680T酶标仪(赛默飞世尔有限公司),BDF-86V348超低温冰箱(博科仪器有限公司),FS-303免疫荧光分析仪(北京康思润业生物技术有限公司),配套试剂盒(南昌碧云天生物公司)。

**1.3 血液采集及指标检测** 采集所有受检者的空腹静脉血4ml,室温静置30min,2800r/min离心15min,离心半径为8cm,对血清进行分离,取血清置于超低温冰箱保存待用。采用免疫发光法检测两组血清Vaspin的表达水平,采用ELISA试剂盒检测SFRP5的表达水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 24.0统计软件。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行卡方检验;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验比较两组间差异;多元Logistic回归分析ISS发生的影响因素;受试者工作特征(receiver operator characteristics, ROC)曲线分析Vaspin和SFRP5对ISS的诊断价值,二者联合诊断与单独诊断ROC曲线下面积(AUC)的比较运用 $Z$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清 Vaspin, SFRP5 的表达水平 与对照组相比, 疾病组儿童的血清 Vaspin 水平明显升高 ( $2.89 \pm 0.92$  ng/ml vs  $1.81 \pm 0.42$  ng/ml), 血清 SFRP5 水平明显降低 ( $10.22 \pm 2.84$  pg/ml vs  $13.21 \pm 3.53$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=9.040, 5.552$ , 均  $P<0.05$ )。

表1 血清 Vaspin, SFRP5 单独检测和联合检测诊断 ISSROC 曲线参数比较

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
Vaspin	0.768	2.361 ng/ml	0.690 ~ 0.835	64.29	93.06	0.573
SFRP5	0.849	11.628 pg/ml	0.780 ~ 0.904	81.43	90.28	0.717
联合检测	0.925	—	0.868 ~ 0.962	87.14	88.89	0.760

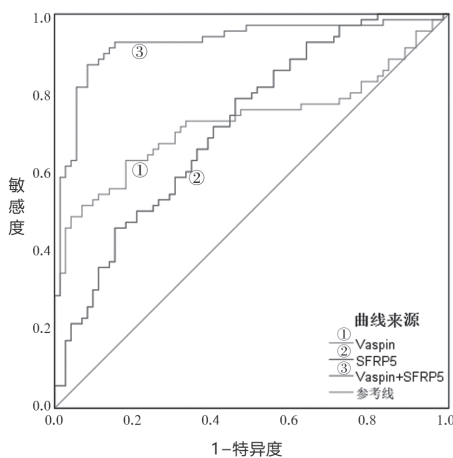


图1 血清 Vaspin, SFRP5 单独检测和联合检测的 ROC 曲线

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 ISS 发生的因素 见表2。以 ISS 是否发生为因变量 (赋值 1= 发生, 0= 未发生), 以血清 Vaspin, SFRP5, 体重、身高、BMI, 性发育状态比例为自变量进行多元 Logistic 回归分析, 结果显示 BMI, Vaspin, SFRP5 是 ISS 发生的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。

表2 多因素 Logistic 回归分析影响 ISS 发生的因素

因素	$\beta$	SE	OR (95%CI)	Wald $\chi^2$	P
BMI	-0.677	0.341	0.508 (0.260 ~ 0.991)	3.945	0.047
Vaspin	1.241	0.573	3.458 (1.125 ~ 10.631)	4.688	0.030
SFRP5	-0.973	0.462	0.378 (0.153 ~ 0.935)	4.434	0.035

## 3 讨论

特发性矮小症 (ISS) 是一种异质性疾病, 表现为患儿出生时体重正常, 没有潜在的染色体异常或营养失调, 但在后期发育中身高低于同龄儿童的平均身高<sup>[9]</sup>。现阶段, ISS 的发病原因尚不清楚, 可能的影响因素包括遗传、骨骼发育障碍等<sup>[10]</sup>。ISS 严重阻碍儿童的成长, 早期诊断与及时干预对于 ISS 患儿的治疗具有重要意义。血清标志物具有成本低廉、取材方便的优点, 因此, 探究与 ISS 患儿早期诊断有关的血清生物学标志物十分重要。目

2.2 ROC 曲线分析 见表1, 图1。ROC 曲线下面积显示, 血清 Vaspin 和 SFRP5 单独诊断 ISS 患儿的 AUC 为 0.768, 0.849, 约登指数分别为 0.573, 0.717; Vaspin 和 SFRP5 二者联合诊断 ISS 患儿的 AUC 为 0.925, 约登指数为 0.760, 二者联合的诊断效能优于血清 Vaspin 和 SFRP5 各自单独诊断 ( $Z=3.829, P < 0.001$ ;  $Z=2.141, P=0.032$ )。

前尚未发现血清 Vaspin, SFRP5 在 ISS 中的研究报道, 基于此, 本研究对 ISS 患儿血清中 Vaspin, SFRP5 的表达水平进行检测, 绘制 ROC 曲线评价 Vaspin 及 SFRP5 在 ISS 患儿中的诊断价值, 并分析 ISS 发生的影响因素。

Vaspin 是一种新型脂肪因子, 能够在内脏及皮下脂肪组织中表达<sup>[11]</sup>。研究表明, Vaspin 不仅与许多代谢性疾病相关, 还与代谢功能障碍风险正相关<sup>[12-13]</sup>。Vaspin 的过表达不仅可以激发机体高脂血症的发生还可以提升氧化自由基的程度富集, 诱发机体胰岛 B 细胞的功能受损<sup>[14]</sup>。研究表明, 在多囊卵巢综合征患者血清中 Vaspin 表达水平上升且与胰岛素抵抗相关<sup>[15]</sup>。临床发现 Vaspin 与糖尿病密切相关, Vaspin 表达水平的提升造成胰岛素治疗的敏感性降低。目前 Vaspin 在 ISS 中的研究还未见报道, 在本研究中, ISS 患儿血清 Vaspin 的表达水平显著高于对照组, 这表明 Vaspin 与 ISS 密切相关, 可能参与了 ISS 发生与发展的过程, 究其原因可能是 Vaspin 影响了机体脂肪的代谢过程, 影响患儿骨骼的生长发育, 这需要更进一步的深入验证。

SFRP5 属于分泌卷曲相关蛋白家族, 由内脏脂肪细胞分泌<sup>[16]</sup>。SFRP5 作为胰岛素增敏因子, 其表达水平降低能够引发胰岛素抵抗。此外, SFRP5 的异常表达也与脂肪代谢功能异常密切相关, 当机体中游离脂肪酸水平过表达则会造成肝脏等器官脂类过度的沉积, 影响各种组织及器官对糖的摄取<sup>[17-18]</sup>。研究表明, SFRP5 能够灭活 Wnt/ $\beta$ -catenin 等信号通路, 而 Wnt 信号通路与机体的细胞增殖分化过程相关, 包括胰岛素抵抗过程、免疫反应、细胞的增殖分化等过程<sup>[19]</sup>。研究证实, 在骨骼发育过程中 Wnt 蛋白具有重要调节作用, 激活 Wnt 的信号通路促进骨细胞增殖, 除此之外, SFRP5 可以负向调节骨代谢及骨密度 (BMD), 通过抑制 Wnt 的信号通路表达抑制成骨细胞的生成<sup>[20]</sup>。在本研究中, ISS 患儿的血清 SFRP5 表达水



平显著下降,表明 SFRP5 与 ISS 的发展过程密切相关, SFRP5 可能是通过 Wnt 信号通路来影响患儿骨骼的发育,这需要进一步的探索。

胰岛素促进机体对葡萄糖的利用,促进蛋白质等营养物质的合成,参与机体的生长发育。研究显示骨骼的发育也会受到脂肪积累的影响<sup>[21]</sup>。Vaspin 的过表达与胰岛素的受体敏感性以及脂肪代谢密切相关,其可能通过影响脂肪的积累进而影响骨骼的发育。SFRP5 作为一种骨代谢调节剂,在骨骼发育中发挥重要作用,基于这个切入点,本研究就血清 Vaspin 及 SFRP5 的表达水平进行检测。ROC 曲线下面积结果显示,血清 Vaspin 及 SFRP5 单独诊断 ISS 的 AUC 为 0.768 和 0.849,均具有较好的诊断价值,表明 VASPIN 和 SFRP5 在 ISS 发病过程中均能发挥重要作用,而 Vaspin 与 SFRP5 联合诊断的 AUC 升高为 0.925,表明联合检测血清 Vaspin 及 SFRP5 对 ISS 的诊断价值更高。多元 Logistic 回归分析结果表明, Vaspin 和 SFRP5 是 ISS 发生的影响因素,但二者在 ISS 的作用机制目前尚不清晰,需要进一步探索,本研究的试验结果及数据为下一步研究提供了数据及理论支撑。血清 Vaspin 及 SFRP5 可能是 ISS 的潜在生物标志物。

综上所述,ISS 患儿血清中 Vaspin 表达水平显著升高, SFRP5 表达水平显著降低,是 ISS 发生的影响因素,联合检测对 ISS 的诊断价值优于 Vaspin 及 SFRP5 单独检测, Vaspin 及 SFRP5 有望成为 ISS 诊断的临床指标,具有一定的推广性。但本研究选取的样本量还不够多,所以检测结果存在一定局限性,后期将扩大样本量分析 Vaspin 与 SFRP5 在 ISS 中发生发展的作用机制,为 ISS 的诊断提供帮助。

#### 参考文献:

- [1] 梁小红,谭迪,简杨涓. 特发性矮小症患者血清 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.  
LIANG Xiaohong, TAN Di, JIAN Yangmei. Correlation between serum 25(OH)D, IGF-1, and body weight in children with idiopathic dwarfism [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(7): 841-844.
- [2] 袁和菊,刘晶,李娜,等. Vaspin 对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 261-264.  
YUAN Heju, LIU Jing, LI Na, et al. Protective effect of Vaspin on macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus [J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 39(4): 261-264.
- [3] WANG Di, ZHANG Yaping, SHEN Chengxing. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(5): 2730-2735.
- [4] ZHOU Wenzhong, YE Chunmiao, LI Liang, et al. Adipocyte-derived SFRP5 inhibits breast cancer cells migration and invasion through Wnt and epithelial-mesenchymal transition signaling pathways[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2020, 32(3): 347-360.
- [5] KOUTAKI D, MICHOS A, BACOPOULOU F, et al. The emerging role of Sfrp5 and Wnt5a in the pathogenesis of obesity: implications for a healthy diet and lifestyle[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2459.
- [6] 王清清,苏卫东,黄育丹,等. 胰岛素敏感性与早产儿宫外发育迟缓相关性研究 [J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(3): 216-219.  
WANG Qingqing, SU Weidong, HUANG Yudan, et al. Correlation between insulin sensitivity and extrauterine growth delay in premature infants[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2020, 35(3): 216-219.
- [7] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 104-107.  
YAN Chun, WANG Muti. Pediatric Endocrinology[M]. 2th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:104-107.
- [8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 74-78.  
HU Yamei, JIANG Zaifang. Zhu Futang Practical Pediatrics [M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002, 74-78.
- [9] AL SHAIKH A, DAFTARDAR H, ALGHAMDI A A, 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.
- [10] 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.  
WANG Han, HOU Bo, WANG Baokun. Expression and clinical significance of serum Omentin-1, FGF-21 in children with idiopathic nanosomia[J]. Anhui Medical Journal, 2022, 43(7): 828-831.
- [11] KUROWSKA P, MLYCZYŃSKA E, DAWID M, et al. Review: Vaspin (SERPINA12) expression and function in endocrine cells[J]. Cells, 2021, 10(7): 1710.
- [12] WEINER J, ZIEGER K, PIPPEL J, et al. Molecular mechanisms of Vaspin action - from adipose tissue to skin and bone, from blood vessels to the brain[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1111: 159-188.
- [13] RASHAD N M, AHMED H S, ASHOUR W M R, et al. Association of Vaspin gene expression and its serum level on the risk of ischemic stroke in type 2 diabetic Egyptian patients: prospective case-control study[J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2020, 67(6): 912-919.
- [14] 赵欣媛,郑雪绒,张建华. 妊娠期糖尿病患者血清 Vaspin, Chemerin 及 CRP 水平表达及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3375-3378.  
ZHAO Xinyuan, ZHENG Xuerong, ZHANG Jianhua. Expression levels and clinical significance of serum Vaspin, Chemerin, and CRP in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(15): 3375-3378.

- [15] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA, HIF1  $\alpha$ , Vaspin, IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777.
- OU Yingxia, YANG Pan, LONG Ling, et al. Relationship between serum IMA, HIF1  $\alpha$ , Vaspin, IGF-1 levels and sex hormone, glucose and lipid metabolism, insulin resistance in patients with lycystic ovary syndrome [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(14): 2773-2777.
- [16] 吴慧, 韩文龙, 柏蕾, 等. 胎膜早破产妇产血清 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 水平与并发组织学绒毛膜羊膜炎的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 112-117, 158.
- WU Hui, HAN Wenlong, BAI Lei, et al. Correlation of serum SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 levels with histological chorioamnitis in pregnant women with premature rupture of membranes [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 112-117, 158.
- [17] KIMBER-TROJNAR Ž, PATRO-MAŁYSZA J, TROJNAR M, et al. Umbilical cord SFRP5 levels of term newborns in relation to normal and excessive gestational weight gain [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(3): 595.
- [18] 陈凤玲, 王春燕, 孙东华, 等. 不同糖耐量孕妇血浆分泌型卷曲相关蛋白 5 水平对妊娠期糖尿病的预测价值 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 6046-6048.
- CHEN Fengling, WANG Chunyan, SUN Donghua, et al. Prediction value of plasma secreted crimp-associated protein 5 in gestational diabetes mellitus in pregnant women with different glucose tolerance [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018, 33(24): 6046-6048.
- [19] LIU Lingbin, CHEN Xiaodong, ZHOU Xiangyu, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus [J]. Bioscience Reports, 2018, 38(4): BSR20180011.
- [20] 李晓蕾, 齐晓玲, 徐礼五, 等. 2 型糖尿病患者血清 sFRP5 水平与糖脂代谢、骨代谢及骨密度的关系 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2021, 56(5): 666-670.
- LI Xiaolei, QI Xiaoling, XU Liwu, et al. Correlation analysis of serum sFRP5 level with glucose and lipid metabolism, bone metabolism and bone mineral density in patients with T2DM [J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2021, 56(5): 666-670.
- [21] FARR J N, DIMITRI P. The impact of fat and obesity on bone microarchitecture and strength in children [J]. Calcified Tissue International, 2017, 100(5): 500-513.
- 收稿日期: 2023-06-16  
修回日期: 2023-08-25

## (上接第 15 页)

- ZHU Jingjing, ZHANG Jing, WANG Ping, et al. Xuebijing injection enhancing CD19 CAR-T cell anti tumor killing activity [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2021, 28(2): 209-213.
- [13] LI Xiaorui, FENG Yaru, SHANG Fengqin, et al. Characterization of the therapeutic effects of novel chimeric antigen receptor T cells targeting CD38 on multiple myeloma [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 703087.
- [14] ENGEL P, ZHOU L J, ORD D C, et al. Abnormal B lymphocyte development, activation, and differentiation in mice that lack or overexpress the CD19 signal transduction molecule [J]. Immunity, 1995, 3(1): 39-50.
- [15] GLOBERSON LEVIN A, RIVIÈRE I, ESHHAR Z, et al. CAR T cells: Building on the CD19 paradigm [J]. European Journal of Immunology, 2021, 51(9): 2151-2163.
- [16] LI Xinchun, DING Ying, ZI Mengting, et al. CD19, from bench to bedside [J]. Immunology Letters, 2017, 183: 86-95.
- [17] PAN J, YANG J F, DENG B P, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Leukemia, 2017, 31(12): 2587-2593.
- [18] LU Junru, JIANG Guan. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies [J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 194.
- [19] RUELLA M, XU Jun, BARRETT D M, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell [J]. Nature Medicine, 2018, 24(10): 1499-1503.
- [20] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies [J]. Blood cancer J, 2021, 11(4): 69.
- [21] ZHAO Lijun, LI Shuhong, WEI Xiaoyi, et al. A novel CD19/CD22/CD3 trispecific antibody enhances therapeutic efficacy and overcomes immune escape against B-ALL [J]. Blood, 2022, 140(16): 1790-1802.
- [22] DAI Hanren, WU Zhiqiang, JIA Hejin, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 30.
- [23] 吴永彬, 李凌. CRISPR/Cas 系统在新型冠状病毒肺炎快速诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 1-5.
- WU Yongbin, LI Ling. Application of CRISPR/Cas systems in the rapid diagnosis of coronavirus disease 2019 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 1-5.
- [24] 黄小琴, 涂名进, 余华军, 等. 应用 CRISPR/Cas9 系统构建肺癌细胞系获得 AMPK  $\alpha$  1 基因敲除的稳定细胞株 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 107-111.
- HUANG Xiaoqin, TU Mingjin, YU Huajun, et al. Application of CRISPR/Cas 9 system to construct lung cancer cell lines to obtain stable cell lines with AMPK  $\alpha$  1 knockdown [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 107-111.
- [25] CHENG Hao, ZHANG Feng, DING Yang. CRISPR/Cas9 delivery system engineering for genome editing in therapeutic applications [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1649.
- 收稿日期: 2023-09-04  
修回日期: 2023-10-12