

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.011

血清 FGFR2、Leptin 对特发性矮小症患儿的诊断价值及其水平与骨代谢指标的相关性*

李丽欣¹, 付智伟^{2△}, 赵胜侠²

河北省石家庄市妇幼保健院:1. 遗传科;2. 儿童保健科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨血清成纤维生长因子受体 2(FGFR2)、瘦素(Leptin)水平与特发性矮小症患儿骨代谢指标的相关性及其对疾病的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2023 年 9 月于该院就诊的 138 例特发性矮小症患儿为观察组,另选取同期于该院进行健康体检的 141 例健康儿童为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGFR2、Leptin 水平;采用全自动生化分析仪检测 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]、I 型前胶原氨基酸前肽(P I NP)、骨钙素(OC)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)等骨代谢指标水平;采用 Pearson 相关分析特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平与骨代谢指标水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响特发性矮小症发病的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGFR2、Leptin 单独及联合检测对特发性矮小症的诊断价值。**结果** 观察组体质量、身高及 25-(OH)D、P I NP、OC、BAP、FGFR2、Leptin 水平显著低于对照组,性发育状态 II~V 期患儿比例显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平与 25-(OH)D、P I NP、OC、BAP 水平均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,FGFR2、Leptin 水平升高是特发性矮小症发病的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 FGFR2、Leptin 单独及联合诊断特发性矮小症的曲线下面积分别为 0.834、0.851、0.914。**结论** 特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平均较低,且二者均与骨代谢指标显著相关,推测其在诊断特发性矮小症中具有一定价值。

关键词:特发性矮小症; 儿童; 成纤维生长因子受体 2; 瘦素; 骨代谢指标; 诊断

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2357-05

Diagnostic value of serum serum FGFR2 and Leptin in children with idiopathic dwarfism and correlation of their levels with bone metabolic indices*

LI Lixin¹, FU Zhiwei^{2△}, ZHAO Shengxia²

1. Department of Genetics; Department of Child Healthcare, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To explore the correlation between serum levels of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) and Leptin and bone metabolism indices in children with idiopathic dwarfism, and their diagnostic value. **Methods** A total of 138 children with idiopathic dwarfism who enrolled in the hospital from September 2021 to September 2023 were collected as observation group, while 141 healthy children who underwent health checkups in the hospital during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect serum levels of FGFR2 and Leptin; the automatic biochemistry analyzer was used to detect the levels of bone metabolism indices, including 25-hydroxyvitamin D, type I precollagen amino acid prepeptide (P I NP), osteocalcin (OC) and bone-specific alkaline phosphatase (BAP); Pearson correlation analysis was applied to examine the correlation between serum FGFR2 and Leptin levels and bone metabolism indices levels in children with idiopathic dwarfism; multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors influencing the development of idiopathic dwarfism; receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of serum FGFR2 and Leptin alone and in combination for idiopathic dwarfism. **Results** The body mass, height and levels of 25-(OH)D, P I NP, OC, BAP, FGFR2 and Leptin in the observation group were obviously lower than those in the control group, and the proportion of sexual development stage II - V was greatly higher than that in the control group, with statistically significant

* 基金项目:河北省卫生健康委员会指导性科技计划项目(20221656)。

作者简介:李立欣,女,副主任医师,主要从事儿童内分泌代谢病方面的研究。△ 通信作者, E-mail:15032796223@163.com。

differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the serum levels of FGFR2 and Leptin in children with idiopathic dwarfism were positively correlated with 25-(OH)D, P I NP, OC, BAP, FGFR2 and Leptin levels ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated FGFR2 and Leptin levels were protective factors for the development of idiopathic dwarfism ($P < 0.05$). ROC curves results showed that the area under the curve for the diagnosis of idiopathic dwarfism by serum FGFR2 and leptin alone and in combination was 0.834, 0.851 and 0.914, respectively. **Conclusion** Serum FGFR2 and Leptin levels in children with idiopathic dwarfism are low, and both of them are obviously correlated with bone metabolism indices, which might have certain value in the diagnosis of idiopathic dwarfism.

Key words: idiopathic dwarfism; children; fibroblast growth factor receptor 2; Leptin; bone metabolism indices; diagnosis

特发性矮小症是一类不明原因造成的身材矮小的总称,患儿通常不伴病理状态,但其身高低于同年龄、同性别、同种族正常儿童平均身高的两个标准差以上或处于第 3 个百分位以下,是儿童矮小的最常见原因^[1-2]。特发性矮小症不仅会对儿童生理造成许多影响,而且还可能影响其心理发育,滋生许多负面情绪^[3]。因此,临床需早期诊断特发性矮小症,采取积极、合理的治疗措施,以确保儿童健康成长。成纤维生长因子受体 2(FGFR2)属于酪氨酸激酶受体,是一种具有调节生长发育等功能的跨膜蛋白,且在维持成熟成骨细胞功能和成骨前体细胞增生中发挥重要作用^[4]。瘦素(Leptin)水平变化在骨骼的生长发育中有重要作用,与儿童生长发育密切相关^[5]。DERRAIK 等^[6]研究结果显示,特发性矮小症患者中血清 Leptin 水平受到抑制,但其在正常身材儿童中增加。FGFR2、Leptin 虽均与骨骼发育有密切联系,但二者在矮小症诊断中的作用仍未知。基于此,本研究纳入 138 例特发性矮小症患者和 141 例正常身材儿童作为研究对象,通过检测血清 FGFR2、Leptin 水平,探讨其与特发性矮小症患者骨代谢指标的相关性及其对该病的诊断价值,以期对特发性矮小症的诊断提供新的辅助指标。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2023 年 9 月于本院就诊的 138 例特发性矮小症患者为观察组,其中男 76 例、女 62 例,年龄 3~12 岁、平均(7.46±1.90)岁;另选取同期于本院进行健康体检的 141 例健康儿童作为对照组,其中男 80 例、女 61 例,年龄 3~12 岁、平均(7.38±1.85)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(批号:218406),所有研究对象的监护人均知晓本研究,并签订书面知情同意书。纳入标准:(1)患儿符合《诸福棠实用儿科学》^[7]中关于特发性矮小症的诊断标准;(2)纳入研究前均未接受过相关的治疗,患儿依从性较高;(3)患儿出生时体质量、身高、生长激素水平均处于正常标准。

排除标准:(1)早产、营养不良儿童;(2)有甲状腺功能异常者;(3)有免疫系统异常或凝血功能异常及其他脏器功能异常者;(4)有内分泌性、全身性、营养性或染色体异常等表现者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过医院门诊及住院信息收集两组研究对象的体质量、身高、磷和钙水平、性发育状态等资料,其中性发育状态依据《小儿内分泌学》^[8]进行评估,Ⅰ期仅乳头突出,无阴毛;Ⅱ期乳房、乳头凸起,乳晕直径扩大,阴毛长而稀疏、黑色、分布于大阴唇;Ⅲ期乳房、乳晕持续增大,二者无界限,阴毛增粗、卷曲、颜色加深,阴阜出现稀疏毛发;Ⅳ期乳头、乳晕进一步凸起于乳房表面,阴毛为成年人毛发,浓密但仅限于阴阜;Ⅴ期乳晕回降、与乳房弧度连续,阴毛为成年人毛发及分布。

1.2.2 血清 FGFR2、Leptin 及骨代谢指标水平检测 于特发性矮小症患者初次检查时及健康儿童体检时采集空腹静脉血 3 mL,常温下静置 30 min 后,采用德国 Herolab 公司生产的 MicroCen M 台式小型高速离心机以 3 000 r/min 的转速离心 15 min,离心半径为 18 cm,收集上层血清标本,于 EP 管于保存,存放在-80℃的超低温冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGFR2(试剂盒购自上海白益生物科技有限公司,货号:BY-hlk2840)、Leptin(试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,货号:70-EK197-96)水平,检测仪器为美国 Molecular Devices 生产的 SpectraMax M3 酶标仪。采用山东博科医疗器械有限公司生产的 BK-200 全自动生化分析仪检测 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]、Ⅰ型前胶原氨基酸前肽(P I NP)、骨钙素(OC)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)等骨代谢指标水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析特发性矮小症患者血清 FGFR2、Leptin 水平

与骨代谢指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响特发性矮小症发病的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGFR2、Leptin 对特发性矮小症的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及骨代谢指标水平比较 对照组和观察组磷、钙水平比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05)。观察组体质量、身高及 25-(OH)D、P I NP、OC、BAP 水平显著低于对照组,性发育状态 II ~ V 期患儿比例显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 FGFR2、Leptin 水平比较 观察组血清 FGFR2、Leptin 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组研究对象一般资料及骨代谢指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	n	体质量(kg)	身高(cm)	磷(mmol/L)	钙(mmol/L)	性发育状态	
						I 期	II ~ V 期
对照组	141	33.07±8.42	131.15±18.94	1.27±0.20	2.68±0.32	100(70.92)	41(29.08)
观察组	138	23.95±6.96	110.72±13.87	1.25±0.22	2.67±0.35	71(51.45)	67(48.55)
t/χ^2		9.85	10.261	0.795	0.249	11.146	
P		<0.001	<0.001	0.427	0.803	0.001	

项目	n	25-(OH)D($\mu\text{g/L}$)	P I NP($\mu\text{g/L}$)	OC(ng/mL)	BAP(U/L)
对照组	141	30.42±4.97	669.48±60.92	12.84±2.40	145.84±27.65
观察组	138	21.45±3.36	514.68±57.33	3.27±0.59	87.31±20.36
t/χ^2		17.623	21.848	45.514	20.099
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 对照组和观察组血清 FGFR2、Leptin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGFR2(pg/mL)	Leptin($\mu\text{g/L}$)
对照组	141	126.75±40.23	3.98±0.79
观察组	138	93.12±20.58	3.35±0.62
t		8.762	7.400
P		<0.001	<0.001

2.3 特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平与骨代谢指标水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平与 25-(OH)D、P I NP、OC、BAP 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 水平与骨代谢指标水平的相关性

指标	FGFR2		Leptin	
	r	P	r	P
25-(OH)D	0.526	<0.001	0.485	<0.001
P I NP	0.507	<0.001	0.506	<0.001
OC	0.498	<0.001	0.518	<0.001
BAP	0.514	<0.001	0.492	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响特发性矮小症发病的因素 以特发性矮小症是否发病(是=1,否=0)

作为因变量,校正年龄、性别等一般资料后,以表 1 和表 2 中差异有统计学意义的连续变量[FGFR2、Leptin、25-(OH)D、P I NP、OC、BAP]为自变量(均以原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FGFR2、Leptin 水平升高均是特发性矮小症发病的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响特发性矮小症发病的因素

影响因素	B	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
FGFR2	-0.214	0.080	7.185	0.807	0.690~0.944	0.007
Leptin	-0.226	0.076	8.815	0.798	0.688~0.926	0.003
25-(OH)D	0.031	0.168	0.035	1.032	0.742~1.434	0.851
P I NP	0.100	0.125	0.638	1.105	0.845~1.412	0.424
OC	0.069	0.054	1.614	1.071	0.963~1.191	0.204
BAP	0.190	0.213	0.794	1.209	0.796~1.835	0.373

2.5 血清 FGFR2、Leptin 单独及联合检测对特发性矮小症的诊断价值 以血清 FGFR2、Leptin 单独及联合检测水平为检验变量,以是否为特发性矮小症为状态变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,FGFR2、Leptin 的最佳截断值分别为 116.28 pg/mL、3.75 $\mu\text{g/L}$,血清 FGFR2、Leptin 单独及联合诊断特发性矮小症的 AUC 分别为 0.834 (95% CI: 0.785 ~ 0.884)、0.851 (95% CI: 0.819 ~ 0.902)、0.914 (95% CI:

0.870~0.939), 灵敏度分别为 97.16%、84.82%、81.24%, 特异度分别为 66.31%、74.58%、94.47%, 且 2 项指标联合诊断的 AUC 高于 FGFR2、Leptin 单独诊断的 AUC ($Z = 2.597, 2.278, P < 0.05$)。见图 1。

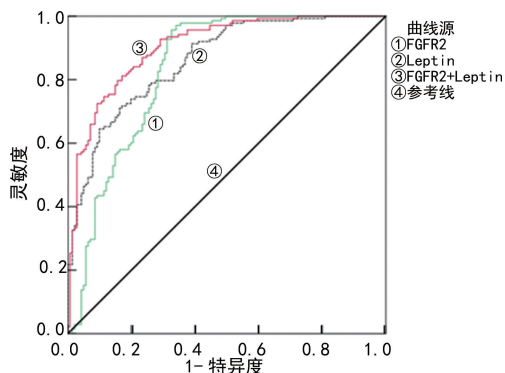


图 1 血清 FGFR2、Leptin 单独及联合诊断特发性矮小症的 ROC 曲线

3 讨论

特发性矮小症又分为体质性青春发育延迟和家族性矮身材, 其诊断需要排他性鉴别诊断, 即排除甲状腺功能减退症、染色体/基因异常综合征、佝偻病等多种疾病^[9-10]。既往特发性矮小症的诊断方式主要为生长激素激发试验, 但该检测方法需要输注精氨酸、运动等特定的激发方式, 抽血时间严格且抽血次数较多, 大部分儿童的依从性较低, 因此不利于疾病诊断^[11-12]。因此, 早期寻找便捷、有效、价格低廉的辅助诊断方式, 对于特发性矮小症早期恢复具有积极意义。

FGF 及其受体 FGFR 表达于发育中的骨节软骨细胞, FGF 通过相互依赖的信号通路调节软骨内骨的形成, 因此 FGFR 突变的激活可通过减少增殖软骨细胞的数量来破坏软骨内骨的形成, 导致长骨生长迟缓^[13]。通过 FGFR2 的信号传导可调节干细胞的增殖, 影响多种系统, 包括成骨细胞和软骨细胞的生长^[14]。既往研究证实, FGFR2 突变小鼠的轴向长度显著短于野生小鼠^[15]。成骨细胞增殖和分化减少会影响骨小梁体积的减少, 长骨中生长板的缩短, 并导致身材矮小^[16]。本研究结果中, 观察组患儿血清 FGFR2 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。提示缺乏 FGFR2 可能导致特发性矮小症的发生, 分析原因认为 FGFR2 水平降低可能导致软骨细胞数量减少, 软骨内骨形成被破坏, 长骨生长迟缓, 进而造成特发性矮小症的发生。

Leptin 属于脂肪细胞分泌的一种激素, 可发挥传递代谢信号的作用, 调节青春期的生殖功能变化^[17]。此外, Leptin 在骨骼生长发育中同样发挥重要作用, 既往动物实验结果显示, 缺乏 Leptin 的小鼠骨生长出现停滞, 生长板厚度较小、胫骨长度较短, 生长板的软骨中软骨细胞体积小^[18]。ADAMCZEWSKA 等^[19]

研究发现, 肥胖矮小儿童的血清 Leptin 水平显著高于体质量过轻和正常体质量的矮小儿童, 但其研究中并未对比矮小儿童与正常身高儿童中血清 Leptin 水平差异。本研究结果发现, 观察组患儿血清 Leptin 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 与 DERRAIK 等^[6]研究结果一致。提示 Leptin 水平降低可能与特发性矮小症的发病有一定联系, 其可能是与 Leptin 缺乏后可引起骨生长停滞的作用有关, 其具体生物机制今后将通过动物研究进一步探讨。

25-(OH)D、P I NP、OC、BAP 是常见的骨代谢指标, 对于调节骨代谢、促进细胞生长发育、骨形成等均有重要作用^[20]。既往研究显示, 当儿童出现特发性矮小症时, 其血清 25-(OH)D、P I NP、OC、BAP 水平降低^[21]。而本研究中 FGFR2、Leptin 水平与上述骨代谢指标水平均呈正相关 ($P < 0.05$), 进一步表明血清 FGFR2、Leptin 水平变化可在一定程度上反映特发性矮小症的进展。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 校正年龄、性别、骨代谢指标等因素后, FGFR2、Leptin 水平升高均为特发性矮小症发生的保护因素 ($P < 0.05$)。进一步推测 FGFR2、Leptin 水平降低可能影响儿童身高发育, 造成儿童生长速度减慢, 特发性矮小症发生。ROC 曲线分析结果证实, 血清 FGFR2、Leptin 单独检测均对特发性矮小症具有诊断价值, 其中 FGFR2 的灵敏度较高, 但二者的诊断特异度均较低, 而 FGFR2 联合 Leptin 诊断特发性矮小症的特异度达 94.47%, 提示当儿童血清中 FGFR2 < 116.28 pg/mL、Leptin < 3.75 μ g/L 时可能会发生特发性矮小症。

综上所述, 特发性矮小症患儿血清 FGFR2、Leptin 呈低表达, 且二者水平升高均是特发性矮小症发病的保护因素, 临床检测儿童血清 FGFR2、Leptin 水平对特发性矮小症有重要的辅助诊断价值。但由于本研究纳入病例范围较小, 样本量有限, 因此统计学结果可能存在一定偏倚, 仍需进一步采用前瞻性、多中心的大样本研究进行验证; 此外, 因样本量限制, 本研究未能对不同时期和年龄段的特发性矮小症患儿进行分组研究, 且未能动态观察治疗前后血清 FGFR2、Leptin 水平变化与疾病进展的关系。今后将扩大样本量进一步进行相关研究。

参考文献

[1] RYZNYCHUK M, BOLSHOVA O, KVACHENYUK D, et al. Genetic features of children with idiopathic short stature[J]. Wiad Lek, 2023, 76(2): 320-325.
 [2] HONG H F, PAN X X, SONG J, et al. Idiopathic short stature and scoliosis in children treated with growth hormone[J]. Bone Joint J, 2023, 105-B(4): 439-448.
 [3] LUO X P, ZHAO S, YANG Y, et al. Long-acting PEGylated growth hormone in children with idiopathic short

- stature[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(5):709-718.
- [4] ZHOU Y W, ZHU P X, SHEN S Y, et al. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 2 in bone marrow mesenchymal stem cells enhances osteogenesis and promotes critical cranial bone defect regeneration[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1208239.
- [5] ZURITA-CRUZ J N, VILLASÍS-KEEVER M A, MANUEL-APOLINAR L, et al. Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1101399.
- [6] DERRAIK J G B, MILES H L, CHIAVAROLI V, et al. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(1):110-117.
- [7] 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.
- [8] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:104-107.
- [9] HALAS J G, 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.
- [10] YUAN J H, DU Z, WU Z W, et al. A novel diagnostic predictive model for idiopathic short stature in children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:721812.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ZHU Q, FU Y S, CUI C P, et al. OTUB1 promotes osteoblastic bone formation through stabilizing FGFR2[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):142.
- [14] 鲍冲, 朱扬, 邓洲铭, 等. 成纤维生长因子受体 2 对小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(3):502-505.
- [15] WANG Y D, LIU Y, CHEN H T, et al. FGFR2 mutation p. Cys342Arg enhances mitochondrial metabolism-mediated osteogenesis via FGF/FGFR-AMPK-Erk1/2 axis in crouzon syndrome[J]. *Cells*, 2022, 11(19):3129.
- [16] JANG M J, AHN M B. Effect of growth hormone therapy on a 4-year-old girl with pfeiffer syndrome and short stature: a case report[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(4):547.
- [17] SANTANA-MENESES J F, SUANO-SOUZA F I, FRANCO M D C, et al. Leptin and adiponectin concentrations in infants with low birth weight: relationship with maternal health and postnatal growth[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2022, 13(3):338-344.
- [18] HUNG J, AL-NAKKASH L, BRODERICK T L, et al. Leptin-deficient mice have altered three-dimensional growth plate histomorphometry[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11:8.
- [19] ADAMCZEWSKA K, ADAMCZEWSKI Z, LEWIŃSKI A, et al. Leptin does not influence TSH levels in obese short children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:838881.
- [20] 赵青春, 赖氨酸磷酸氢钙联合重组人生长激素对特发性矮小症患者生长发育及骨代谢的影响[J]. *中华养生保健*, 2023, 41(4):46-49.
- [21] 屈芳, 高彩彩. 赖氨酸磷酸氢钙联合重组人生长激素对特发性矮小症患者骨代谢指标及焦虑情绪的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(19):96-99.

(收稿日期:2023-11-16 修回日期:2024-03-28)

(上接第 2356 页)

- 组. 儿童抽动障碍中药新药临床试验设计与评价技术指导[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(6):589-595.
- [14] 赵文霞. 耳针联合推拿治疗脾虚痰聚型儿童抽动障碍的临床研究[J]. *河北中医药学报*, 2022, 37(2):35-37.
- [15] 张建奎, 马丙祥, 史文丽, 等. 马丙祥从“肝风”论治儿童抽动障碍经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(4):55-57.
- [16] 何嘉莹, 罗华送, 周翔, 等. 健脾熄风推拿法结合刺四缝治疗脾虚肝旺型小儿抽动障碍疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(11):1576-1577.
- [17] 杨涣露. 健脾祛痰熄风汤加减治疗脾虚痰聚证儿童抽动障碍的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [18] 朱沁泉, 陈盼, 曾青松, 等. 健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠行为学及多巴胺受体 mRNA 表达的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(12):142-146.
- [19] 胡营杰, 孙凤平, 韩雪. 蝉蜕、僵蚕药对在小儿常见疾病中的应用[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2020, 12(4):295-297.
- [20] 刘萌萌, 章柏钰, 张伊, 等. 天麻多糖对中枢神经系统疾病作用的研究进展[J]. *中国药师*, 2021, 24(10):1882-1888.
- [21] 李小萍, 李杏色, 李进华, 等. 抽动障碍儿童单胺类神经递质和血锌、钙水平分析[J]. *河北医科大学学报*, 2014, 35(6):704-706.
- [22] 王琮阳, 孙晓阳, 贾金华. 利培酮治疗抽动障碍患儿的效果、肌肉功能及其对神经递质水平的影响[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(3):466-467.
- [23] 陈慧敏, 史文丽, 贺晴, 等. 基于多巴胺系统调节的治疗抽动障碍中药作用探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(3):204-206.
- [24] 侯晓君, 林珊, 林祥泉, 等. 抽动障碍儿童 Th 淋巴细胞及其亚群的变化[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(7):519-523.
- [25] 李蔚沁, 张子璐, 秦卓, 等. 抽动障碍患儿 T 淋巴细胞亚群、血清神经元特异性烯醇化酶水平及意义[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(6):456-460.

(收稿日期:2023-11-05 修回日期:2024-03-16)