

论著·临床研究

血清 CC16、sRAGE 水平与 ARDS 患者疾病转归的相关性及预测价值研究

张伟¹, 王辉², 张中兴¹(1. 灵宝市第二人民医院重症医学科, 河南 三门峡 472500; 2. 三门峡市中心医院
呼吸内科 河南 三门峡 472000)

[摘要] 目的 探讨血清 Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)水平变化与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者疾病转归的相关性及预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月灵宝市第二人民医院收治的 127 例 ARDS 患者为研究对象, 根据 ARDS 严重程度将患者分为轻度组(39 例)、中度组(52 例)和重度组(36 例)。比较不同严重程度患者及不同疾病转归患者血清 CC16、sRAGE 水平、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、急性生理学及慢性健康状况 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分, 分析血清 CC16、sRAGE 水平与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、APACHE II 评分、SOFA 评分及疾病转归的相关性。采用 logistic 回归分析 ARDS 患者病死的危险因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CC16、sRAGE 水平及二者联合检测对 ARDS 患者病死的预测价值。结果 ARDS 不同程度患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平及 APACHE II、SOFA 评分比较: 轻度组 < 中度组 < 重度组, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比较: 轻度组 > 中度组 > 重度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 病死患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平及 APACHE II、SOFA 评分均高于生存患者, 而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于生存患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均呈负相关($P < 0.05$), 与 APACHE II、SOFA 评分及疾病转归均呈正相关($P < 0.05$); 入院时血清 CC16、sRAGE 水平为 ARDS 患者病死的危险因素, 且两指标联合预测 ARDS 患者病死的 ROC 曲线下面积大于各单项指标($P < 0.05$)。结论 ARDS 患者血清 CC16、sRAGE 表达上调, 其水平与疾病转归密切相关, 二者联合检测可作为临床早期预测转归情况的有效指标。

[关键词] 血清 Clara 细胞分泌蛋白 16; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 急性呼吸窘迫综合征; 疾病转归; 联合检测; 预测

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.019

中图分类号: R714.253

文章编号: 1009-5519(2024)05-0809-05

文献标识码: A

Correlation between serum CC16 and sRAGE levels and disease outcome of ARDS patients and their predictive value

ZHANG Wei¹, WANG Hui², ZHANG Zhongxing¹

(1. Department of Critical Care Medicine, Second People's Hospital of Lingbao, Sanmenxia, Henan 472500, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum protein 16 (CC16), soluble advanced glycation end product receptor (sRAGE) and the disease outcome in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and their predictive value. **Methods** A total of 127 ARDS patients admitted to the Second People's Hospital of lingbao city from January 2021 to January 2023 were selected as the research objects, and the patients were divided into the mild group (39 cases), the moderate group (52 cases) and the severe group (36 cases) according to the severity of ARDS. The levels of serum CC16, sRAGE, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), acute physiology and chronic health status II (APACHE II) scores and sequential organ failure assessment (SOFA) scores were compared between patients with different severity and patients with different disease outcomes, and the correlation between serum CC16, sRAGE levels and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II scores, SOFA scores and disease outcomes was analyzed. Logistic regression was used to analyze the risk factors of ARDS patients' death, and ROC curve was used to analyze the predictive value of combined detection and each individual of serum CC16 and sRAGE levels for ARDS patients' death. **Results** Comparison of serum CC16, sRAGE levels, and APACHE II, SOFA scores of patients with different degrees of ARDS at ad-

mission; the mild group < the moderate group < the severe group, PaO₂/FiO₂ comparison; the mild group > the moderate group > the severe group, the differences were all statistically significant ($P < 0.05$); Serum CC16, sRAGE level, and APACHE II, SOFA scores of the dead patients were higher than those of the surviving patients, and PaO₂/FiO₂ was lower than that of the surviving patients, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$); Serum levels of CC16 and sRAGE were negatively correlated with PaO₂/FiO₂ on admission, and were positively correlated with APACHE II, SOFA scores, and disease outcome ($P < 0.05$). Serum CC16 and sRAGE levels at admission were risk factors for mortality in ARDS patients. Moreover, the ROC area under the curve of combined detection of two index of the ARDS patients was greater than that of each individual index ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of serum CC16 and sRAGE in ARDS patients is up-regulated, which is closely related to disease outcome, and can be used as an effective indicator for early clinical predictive to outcome.

[Key words] Serum Clara cell secreted protein 16; Soluble advanced glycation end product receptor; Acute respiratory distress syndrome; Disease outcome; Combined detection; Predictive

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以呼吸急促、口唇发绀、咯血痰等为主要症状,血液感染是其最常见病因^[1]。该病起病急,病情进展快,若不及时治疗,可迅速引起心、脑、肾等重要脏器缺氧坏死,病死率极高^[2]。因此,能准确预测 ARDS 病情转归将有助于及时优化治疗方案,降低患者死亡率。Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)属特异性蛋白,由 Clara 细胞合成、分泌,可参与机体炎症反应^[3]。可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)可与晚期糖基化终末产物(AGEs)等多种配体结合,进而启动多种信号转导通路,具有多种生物学作用^[4]。目前,关于血清 CC16、sRAGE 水平在 ARDS 中的临床研究,国内外鲜有报道。基于此,本研究探讨血清 CC16、sRAGE 水平与 ARDS 患者疾病转归的相关性,以及两指标联合检测对其病死的预测价值。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月灵宝市第二人民医院收治的 127 例 ARDS 患者为研究对象,根据 ARDS 严重程度将其分为轻度组(39 例)、中度组(52 例)和重度组(36 例)。轻度组患者中男 22 例,女 17 例;年龄 29~46 岁,平均(37.95±4.02)岁;体重指数(BMI)16.6~24.2 kg/m²,平均(20.39±1.88)kg/m²。中度组患者中男 29 例,女 23 例;年龄 29~47 岁,平均(38.22±4.15)岁;BMI 16.4~23.6 kg/m²,平均(19.98±1.78)kg/m²。重度组患者中男 21 例,女 15 例;年龄 30~47 岁,平均(38.17±4.04)岁;BMI 16.5~24.0 kg/m²,平均(20.25±1.83)kg/m²。3 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2022050200107)。

1.1.2 纳入与排除标准

1.1.2.1 纳入标准 均符合《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》^[5]相关诊断标

准;经胸部 X 线片正位扫描双肺有斑片状阴影;临床资料完整;接受本研究所有方案。

1.1.2.2 排除标准 合并恶性肿瘤者;合并免疫系统疾病者;伴肝、肾等重要脏器功能不全者;伴精神障碍者;妊娠期患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者给予心电监护、呼吸支持、营养支持等,积极治疗原发病,并根据患者实际情况给予抗感染等对症治疗,治疗持续 4 周。

1.2.2 检测方法 所有受检者均采集入院时空腹肘静脉血 3~5 mL,静置,室温下使其自然凝固,以离心半径 12 cm,离心机离心 15 min,取上清液,置入冰箱冷冻保存待测。使用全自动生化分析仪,采用酶联免疫吸附法检测血清 CC16、sRAGE 水平,试剂盒均由上海康朗生物科技有限公司提供,检测过程根据说明严格进行。

1.2.3 ARDS 分级标准 轻度:持续气道正压(CPAP)/呼气末正压(PEEP) < 5 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa),且氧合指数(PaO₂/FiO₂) > 200~300 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);中度:CPAP/PEEP 为 5~< 10 cm H₂O,且 PaO₂/FiO₂ > 100~200 mm Hg;重度:CPAP/PEEP ≥ 10 cm H₂O,且 PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg。

1.2.4 观察指标 (1)比较不同严重程度患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平、PaO₂/FiO₂、急性生理学及慢性健康状况 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。(2)根据 28 d 后疾病转归情况将患者分为病死患者和生存患者。比较不同疾病转归患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平,PaO₂/FiO₂ 及 APACHE II、SOFA 评分。(3)分析血清 CC16、sRAGE 水平与 PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分、SOFA 评分及疾病转归的相关性。(4)分析 ARDS 患者病死的危险因素。(5)分析患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平及二者联合检测对 ARDS 患者病死的预测价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据,计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;采用 Spearman 分析血清 CC16、sRAGE 水平与 PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分、SOFA 评分及疾病转归的相关性;采用 logistic 回归分析 ARDS 患者病死的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平及二者联合检测对 ARDS 患者病死的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 不同程度患者各指标水平及评分比较 3 组患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分比较:轻度组 < 中度组 < 重度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PaO₂/FiO₂ 比较:轻度组 > 中度组 > 重度组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同疾病转归患者各指标水平及评分比较 与生存患者相比,病死患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分水平均较高,而 PaO₂/FiO₂ 较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析 患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平与 PaO₂/FiO₂ 均呈负相关($P < 0.05$),与 APACHE II、SOFA 评分及疾病转归均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ARDS 患者病死的危险因素分析 以 ARDS 患者疾病转归情况为因变量,以患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平为自变量,按照表 4 赋值方法进行 logistic 回归分析显示,患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平为 ARDS 患者病死的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 ARDS 不同程度患者各指标水平及评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CC16 ($\mu\text{g/L}$)	sRAGE (pg/L)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
轻度组	39	11.68 \pm 3.42	1 342.58 \pm 124.71	251.17 \pm 20.76	12.55 \pm 2.17	8.62 \pm 2.01
中度组	52	23.17 \pm 4.06	2 069.34 \pm 182.55	162.55 \pm 15.32	18.63 \pm 2.06	14.29 \pm 1.96
重度组	36	35.79 \pm 4.81	3 471.62 \pm 219.43	43.29 \pm 10.52	24.15 \pm 3.42	19.13 \pm 2.11
<i>F</i>	—	322.062	1 364.978	1 564.015	194.691	255.208
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

表 2 不同疾病转归患者各指标水平及评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CC16 ($\mu\text{g/L}$)	sRAGE (pg/L)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
生存组	79	14.84 \pm 3.42	1 416.43 \pm 135.71	227.43 \pm 21.92	11.64 \pm 2.71	9.23 \pm 2.14
病死组	48	37.01 \pm 4.06	3 605.14 \pm 227.95	38.33 \pm 11.15	29.34 \pm 2.52	21.64 \pm 2.58
<i>t</i>	—	32.975	67.894	55.505	36.633	29.289
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

表 3 相关性分析

指标	PaO ₂ /FiO ₂		APACHE II 评分		SOFA 评分		疾病转归	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CC16	-0.659	<0.001	0.582	<0.001	0.645	<0.001	0.579	<0.001
sRAGE	-0.711	<0.001	0.631	<0.001	0.696	<0.001	0.668	<0.001

注:疾病转归赋值,生存=0,病死=1;*r*为相关系数。

表 4 赋值方法

变量	赋值
因变量	
疾病转归	生存=0,病死=1
自变量	
血清 CC16	连续变量,原值代入
血清 sRAGE	连续变量,原值代入

2.5 血清 CC16、sRAGE 水平联合检测对 ARDS 患者病死的预测价值分析 以 ARDS 病死患者为阳性样本,以 ARDS 生存患者为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,入院时血清 CC16、sRAGE 水平联合预测 ARDS 患者病死的曲线下面积(AUC)大于各单项指标($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 logistic 回归分析

影响因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CC16	1.956	0.492	15.802	<0.001	7.070	2.985~16.743
sRAGE	2.125	0.514	17.097	<0.001	8.375	3.611~19.426

注： β 为回归系数；S. E. 为标准误；OR 为比值比；95%CI 为 95%可信区间。

表 6 血清 CC16、sRAGE 水平及二者联合检测对 ARDS 患者病死的预测价值分析

检测方法	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	P
CC16 单项	0.693	0.653~0.736	>34.26 $\mu\text{g/L}$	62.50	75.95	<0.001
sRAGE 单项	0.737	0.641~0.847	>3149.37 pg/L	68.75	78.48	<0.001
二者联合	0.811	0.752~0.874	—	87.50	74.68	<0.001

注：—表示无此项。

3 讨 论

ARDS 发病率高，其主要发病机制是机体炎症反应和氧化应激失控，促使炎症级联放大，损伤肺泡毛细血管，使其无法正常运输氧气，进而导致急性呼吸衰竭，是急性肺损伤的终末阶段^[6]。有文献报道，ARDS 病死率达 40%左右，且预后不佳，严重危及患者生命，加重患者的家庭及社会负担^[7]。因此，寻找有效的生化指标预测 ARDS 疾病转归情况，对提高临床疗效和患者生存质量意义重大。CC16 可参与免疫调节，具有抗炎、抗氧化作用^[8]。CC16 被认为是肺损伤、支气管功能异常标志物，生理状态下，机体血清 CC16 含量较低；在肺损伤或炎症状态下，血清 CC16 表达上调^[9]。有研究结果表明，血清 CC16 与慢性阻塞性肺炎的发生、发展密切相关^[10]。APACHE II、SOFA 评分可提示 ARDS 患者病情严重程度，数值越大，病情越重， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 可反映机体缺氧程度，数值越小，组织和器官缺氧程度越重^[11]。本研究中，3 组 ARDS 不同程度患者入院时血清 CC16 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分比较，轻度组、中度组、重度组依次递增，且病死患者高于生存患者， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 随病情加重依次递减，且病死患者低于生存患者，提示血清 CC16 水平与 ARDS 病情严重程度及转归密切相关。通过相关性分析结果显示，患者入院时血清 CC16 水平与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈负相关 ($P < 0.05$)，与 APACHE II 评分、SOFA 评分、疾病转归均呈正相关 ($P < 0.05$)，进一步论证了上述结论。

sRAGE 由多种细胞产生，主要产自肺泡 I 型细胞，可作为肺损伤标志物^[12]。生理状态下，sRAGE 可维持肺泡稳定和气体交换；在急性炎症状态下，内皮细胞可产生 AGEs，sRAGE 与之结合，激活炎症信号传导，使炎症反应级联放大^[13]。有学者研究指出，sRAGE 可促进机体炎症反应，与感染发生有紧密联系^[14]。也有研究结果表明，sRAGE 可与其他因子相互影响，使炎症持续存在^[15]。本研究结果显示，入院

时血清 sRAGE 水平及 APACHE II、SOFA 评分比较，轻度组、中度组、重度组呈递增趋势，且病死患者低于生存患者， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 随病情加重呈递减趋势，且病死患者低于生存患者，提示血清 sRAGE 水平与 ARDS 病情严重程度及转归有关。通过进一步分析，本研究结果显示，患者入院时血清 sRAGE 水平与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈负相关 ($P < 0.05$)，与 APACHE II、SOFA 评分及疾病转归均呈正相关 ($P < 0.05$)，再次论证了上述结论。

本研究 logistic 回归分析结果显示，患者入院时血清 CC16、sRAGE 水平为 ARDS 患者病死的危险因素，ROC 曲线分析结果显示，两指标联合预测 ARDS 患者病死的 AUC 为 0.811，高于各单项指标预测效能，提示血清 CC16、sRAGE 水平与 ARDS 转归情况密切相关，可作为临床评估疾病转归的有效指标。

综上所述，ARDS 患者血清 CC16、sRAGE 表达上调，其水平与疾病转归密切相关，可为临床早期预测转归情况提供可靠参考。

参考文献

- [1] 袁雪燕, 邱海波, 刘玲. 急性呼吸窘迫综合征患者气体交换功能的评估及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(36): 2834-2838.
- [2] 李长城, 余旻. 俯卧位通气治疗急性呼吸窘迫综合征患者疗效的 Meta 分析[J]. 海南医学, 2020, 31(4): 529-533.
- [3] 任宝恒, 杨丽娟. 外周血 CC16、EOS 及 CRP 水平与慢阻肺急性加重患者病情程度及预后的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(12): 1622-1625.
- [4] REICHERT S, HOFMANN B, KOHNERT M, et al. Advanced glycation end product (AGE) and soluble receptor of AGE (sRAGE) levels in relation to periodontitis severity and as putative

- 3-year outcome predictors in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 4105.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 343-349.
- [6] 刘源, 张晓琪, 董妍, 等. 急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展 [J]. *河北医药*, 2020, 42(2): 298-302.
- [7] 温旭鹏, 万齐全. 钠泵调节在急性呼吸窘迫综合征肺水清除中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8): 1011-1016.
- [8] 崔博, 马圆, 陈智鸿. CC16 在慢性气道疾病发病机制中的作用及临床应用前景 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2022, 49(2): 289-294.
- [9] 陈胜阳, 张永强, 刘俊, 等. 右美托咪定对行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者肺损伤及血清白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 和克拉拉细胞蛋白 16 水平的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(9): 828-833.
- [10] 柏发蕊, 许栋. CX3CL1/FKN, CC16, GULP1 在慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿中的表达及相关性 [J]. *河北医药*, 2022, 44(18): 2752-2755.
- [11] 田李均, 曹志龙, 林金锋, 等. 肺水肿放射学评分对急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(5): 557-562.
- [12] 陈洁, 孙晶晶, 顾小萍, 等. 呼出气冷凝液 sRAGE 对髋关节置换术后发生呼吸机所致肺损伤的预测价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(7): 723-727.
- [13] 吴可, 苏鹏飞, 佟延新. 美沙拉秦联合双歧杆菌嗜酸乳杆菌肠球菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎效果及对患者血清 sRAGE、Vaspin、炎性因子等影响 [J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(2): 37-42.
- [14] 孙杰, 诸海军, 白金霞, 等. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染患者外周血可溶性糖基化终末产物受体、内毒素、Toll 样受体水平的变化研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(11): 1045-1051.
- [15] 王德刚, 刘芳, 刘蓉. sRAGE、BMP-15 在多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中表达及与炎症反应和胰岛素抵抗关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(8): 1190-1193.

(收稿日期: 2023-07-21 修回日期: 2023-11-28)

(上接第 808 页)

- [5] 黎海芪, 毛萌. 中国儿童维生素 D 缺乏性佝偻病诊治变迁 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(5): 377-379.
- [6] 崔坤华, 李琪. 儿童骨代谢标志物 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(11): 1523-1529.
- [7] 俞琳, 陈萍, 洪开听, 等. 超声骨密度检测对婴幼儿维生素 D 缺乏性佝偻病的早期诊断效能 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(24): 5838-5840.
- [8] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(1): 1-19.
- [9] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3): 331-337.
- [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨转换生化标志物临床应用指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(10): 863-874.
- [11] 霍亭竹, 陈静, 杨尧, 等. 维生素 D 缺乏性佝偻病实验室指标的 diagnostic 价值探讨 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(8): 802-805.
- [12] 于凡, 江咏梅. 骨代谢标志物在儿童生长发育相关疾病中应用的研究进展 [J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 56(9): 1226-1231.
- [13] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [14] 杜悦新. 骨碱性磷酸酶、血 25-(OH)D 联合其他实验室指标诊断小儿维生素 D 缺乏性佝偻病的价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(15): 3561-3563.
- [15] 王蓓, 闫国庆, 任丽丽, 等. 北京市空港地区 976 例小儿骨源性碱性磷酸酶检测结果分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2014, 25(2): 27-28.
- [16] 骆丰, 许江燕, 陈琳. 浙江省中医院健康儿童血清骨碱性磷酸酶水平的研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(4): 247-250.
- [17] 吴碧涛, 任艳, 蒋文强, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情居家防护下儿童血清维生素 D 组分营养状态分析 [J]. *华西医学*, 2021, 36(8): 1016-1021.

(收稿日期: 2023-06-20 修回日期: 2023-11-20)