

HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1 关系及对特发性矮小症患儿体格发育指标的影响

黄敏, 吴莉, 蓝祥悦

(广西壮族自治区妇幼保健院检验科, 广西南宁 530000)

[摘要]目的 分析高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)基因多态性与血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)关系及对特发性矮小症(ISS)患儿体格发育指标的影响。**方法** 选取2021年9月至2023年6月广西壮族自治区妇幼保健院收治的115例ISS患儿(ISS组)为研究对象,另选同期115例正常儿童作为对照组,比较两组基线资料、体格发育指标、HMGA2基因 rs1042725 及 rs7968682 位点多态性、血清 IGF-1,并比较不同 HMGA2 基因分型患儿生长速率,以 Spearman 相关性分析 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1、生长速率关系,使用交互作用系数 γ 和交互作用比值比(OR)分析交互作用是否存在。**结果** ISS组身高、生长速率低于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 34.047、57.275, $P < 0.05$);ISS组 HMGA2 基因 rs1042725 及 rs7968682 位点基因型分布频数与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);ISS组 IGF-1 低于对照组,差异有统计学意义($t = 5.000$, $P < 0.05$);两组 HMGA2 基因 rs1042725 位点 CC 基因型患儿生长速率高于 TT 和 CT 基因型患儿,差异有统计学意义(F 值分别为 250.419、29.691, $P < 0.05$);两组 HMGA2 基因 rs7968682 位点不同基因型患儿生长速率差异无统计学意义($P > 0.05$);HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与血清 IGF-1、生长速率正相关(r 值分别为 0.755、0.817, $P < 0.05$);交互作用分析显示单独非 CC 基因型所致的 OR 值为 4.312,单独血清 IGF-1 异常所致的 OR 值为 2.095,两者交互作用的 OR 值为 10.748,满足超相乘模型;由于两者交互作用的系数 γ 为 1.626 > 1 ,提示血清 IGF-1 对 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性的效应具有正向交互作用($P < 0.05$)。**结论** HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与血清 IGF-1 及生长速率有关,rs1042725 位点 CC 基因型患者生长速率更高,血清 IGF-1 对 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性的效应具有正向交互作用,并满足超相乘模型,这一发现可能为 ISS 的病因及个性化治疗提供一个新思路。

[关键词] 儿童;特发性矮小症;体格发育;高迁移率族蛋白 A2;基因多态性;胰岛素样生长因子-1;相关性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.12.003

[中图分类号] R179

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)12-0013-07

Relationship of HMGA2 gene polymorphism with serum IGF-1 and its effect on physical development indicators in children with idiopathic short stature

HUANG Min, WU Li, LAN Xiangyue

(Department of Clinical laboratory, Maternal Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi Nanning 530000, China)

[Abstract] Objective To analyze relationship of high mobility group A2 (HMGA2) gene polymorphism with serum insulin-like growth factor (IGF-1) and its effect on physical development indexes in children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** A total of 115 children with ISS (ISS group) who admitted to Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from September 2021 to June 2023 were selected as research subjects, and 115 normal children in the same period were selected as control group. Baseline data, physical development indicators, polymorphisms of HMGA2 gene rs1042725 and rs7968682 loci, and serum IGF-1 level were compared between the two groups. And growth rate of the children with different HMGA2 genotypes was compared between the two groups. Spearman correlation analysis was used to analyze relationship of HMGA2 gene polymorphism with serum IGF-1 level and growth rate. Interaction coefficient γ and interaction odds ratio (OR) were used to analyze presence of interaction. **Results** The height and growth rate of the children in the ISS group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t = 34.047$ and 57.275 respectively, both $P < 0.05$). There was no significant difference in the genotype distribution frequency of rs1042725 and rs7968682 loci of the HMGA2 gene between the ISS group and the control group ($P > 0.05$). The serum level of IGF-1 of the children in the ISS group was lower than that in the control

[收稿日期] 2024-07-01

[基金项目] 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研项目(Z20210597)

[作者简介] 黄敏(1985—),女,主管技师,主要从事儿童性早熟及特发性矮小相关激素水平、肿瘤标志物等研究。

[通讯作者] 蓝祥悦,副主任技师。

group, and the difference was statistically significant ($t=5.000, P<0.05$). The growth rate of the children with CC genotype at the rs1042725 locus of the HMGA2 gene in both groups was higher than that of the children with TT and CT genotypes, and the differences were statistically significant ($F=250.419$ and 29.691 respectively, both $P<0.05$). There was no significant difference in growth rate of the children with different genotypes of the HMGA2 gene rs7968682 locus between the two groups ($P>0.05$). The polymorphism of HMGA2 gene rs1042725 locus was positively correlated with serum IGF-1 level and growth rate ($r=0.755$ and 0.817 respectively, both $P<0.05$). The interaction analysis showed that the OR value caused by non-CC genotype alone was 4.312, the OR value caused by abnormal serum IGF-1 level alone was 2.095, and the OR value of the interaction between the two was 10.748, which met the super multiplication model. Because the interaction coefficient γ between the two was 1.626 (which was more than 1), it suggested that serum IGF-1 had a positive interaction effect on the polymorphism of the HMGA2 gene rs1042725 locus ($P<0.05$). **Conclusion** The polymorphism of the HMGA2 gene rs1042725 locus is associated with serum IGF-1 level and growth rate. The children with the CC genotype at the rs1042725 locus have a higher growth rate, and serum IGF-1 level has a positive interactive effect on polymorphism of the HMGA2 gene rs1042725 locus, which satisfies the super multiplication model. This finding may provide a new idea for etiology and personalized treatment of ISS.

[Key words] children; idiopathic short stature; physical development; high mobility group A2; gene polymorphism; insulin-like growth factor-1; relevance

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)约占矮小患者发病率的 60%~80%, 是生长发育门诊常见的疾病类型, 不仅会导致身体矮小, 还会引起心理障碍, 严重影响患者身心健康^[1]。当前 ISS 病因不明, 不利于 ISS 的个性化治疗, 所以进行深入探索意义重大。循证资料显示, 调控细胞周期的物质与 ISS 密切相关^[2-3]。且基因组扫描发现, 决定身高的基因位点位于 12 号染色体上^[4]。高迁移率族蛋白 A2(high mobility group A2, HMGA2)基因结合核小体 DNA 后能够编码与细胞周期调控关系密切的小分子蛋白, 定位于 12q14-15^[5-6]。近年来有研究发现, HMGA2 基因多态性可能与 ISS 有关^[7]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是生长激素-胰岛素样生长因子轴的重要组成部分, 具有调控软骨细胞克隆增生、成骨细胞形成、长骨生长等功能, 与体格发育息息相关^[8-9]。现阶段 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1 的关系及对 ISS 患儿体格发育指标影响的报道较少。基于此本研究进行探讨, 以期对 ISS 病因学研究、个性化治疗等提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 9 月至 2023 年 6 月广西壮族自治区妇幼保健院收治的 115 例 ISS 患儿(ISS 组)为研究对象。纳入标准:①初诊;②生长速率 $\leq 5\text{cm/年}$, 身高低于相同人口学特征均值 2 个标准差或第 3 百

分位以下^[10];③生长激素激发试验峰值 $\geq 10\mu\text{g/L}$;④年龄 3~12 岁。排除标准:甲状腺功能减退、宫内发育迟缓等其他原因引起的矮小症。另选同期 115 例正常儿童作为对照组, 无内分泌代谢疾病, 身高在相同人口学特征健康儿童 ± 1 个标准差之间。所有研究对象的监护人均知情同意自愿参与研究。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

采用问卷方式, 收集患者年龄、性别、民族、常住地、身高、体重、生长速率。

1.2.2 HMGA2 基因多态性检测

全血基因 DNA 提取试剂盒(美国 Thermo 公司);引物(江苏金唯智生物合成);琼脂糖(美国 Thermo 公司);细胞冻存保护剂(北京索莱宝);Taq DNA 酶(北京全式金生物技术)。

治疗前采集空腹抗凝血 5mL, 加入红细胞裂解液, 旋涡震荡机, 12 000rpm 离心 60s, 加入 Buffer YA 于沉淀物, 震荡混匀, 用 DNA 提取试剂盒提取 DNA, 所得 DNA 液, -20°C 保存备用。PCR 反应(美国 ABI, 3730 型 PCR 仪)扩增 rs1042725 及 rs7968682 位点的基因片段, rs1042725 上下游引物分别为 5'-TCCTCTCCCTCTCTCTTTTCA-3'、5'-CCTTAAGAACCTAGGAGCGACT-3', rs7968682 位点的上下游引物分别为 5'-TTGTATGATGCTT TTTCTTGCA-3'、5'-AGGAAAGCAAACACCT GATGGA-3';PCR 反应液:PCR 反应缓冲液 $2\mu\text{L}$ 、

灭菌水 15.3 μ L、上游和下游引物 0.5 μ L、dNTP 混合液 0.5 μ L、Taq 聚合酶 0.2 μ L；反应条件：95 $^{\circ}$ C 预变性 5min，94 $^{\circ}$ C 变性 30s，58 $^{\circ}$ C 退火 30s，72 $^{\circ}$ C 延伸 30s，35 个循环，72 $^{\circ}$ C 延伸 5min。步骤：制备胶板，加样，电泳，紫外图像成像仪、凝胶成像仪观察荧光条带、鉴定 PCR 产物，将 PCR 产物纯化，上测序仪(美国 ABI,2720 型)测序，通过不同大小的 DNA 荧光片段确定 DNA 碱基。

1.2.3 IGF-1 检测

取空腹血标本 2mL，10cm 半径 3 000r/min 离心 10min，以酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清 IGF-1 水平，空白孔加样品稀释液 100 μ L，标准孔、待测样品孔分别加 100 μ L 标准品或待测样品，覆膜，37 $^{\circ}$ C 孵育，加入 100 μ L 生物素化抗体工作液，温育，洗板，加酶结合物工作液、显色剂、终止液，即刻用酶标仪测量。

1.3 观察指标

本研究观察指标：①比较两组基线资料、体格发育指标；②比较两组 HMGA2 基因 rs1042725 及 rs7968682 位点多态性、血清 IGF-1；③比较不同 HMGA2 基因分型患儿生长速率；④分析 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1、生长速率关系；⑤分析

HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性、血清 IGF-1 对 ISS 生长速率交互影响。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示，行 χ^2 检验；计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较行独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 SNK-q 检验；Spearman 相关分析 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1、生长速率的相关性；使用交互作用系数 γ 和交互作用比值比(odds ratio,OR)分析 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性、血清 IGF-1 对 ISS 生长速率影响的交互作用，当 $\gamma > 1$ 、 < 1 、 $= 1$ 时两者分别具有正向、负向交互作用及无交互作用，OR 值小于、大于两单独因素 OR 值的乘积时分别为次相乘、超相乘模型，等于两单独因素 OR 值的乘积—1 则为相加模型。检验水准 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线资料、体格发育指标比较

ISS 组身高、生长速率低于对照组，差异有统计学意义(t 值分别为 34.047、57.275， $P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组基线资料、体格发育指标比较[$\bar{x} \pm s$,n(%)]

Table 1 Comparison of baseline information and physical development indicators of the children between the two groups [$\bar{x} \pm s$,n(%)]

资料	ISS 组(n=115)	对照组(n=115)	χ^2/t	P
年龄			0.715	0.398
学龄前	91(79.13)	96(83.48)		
学龄期	24(20.87)	19(16.52)		
性别			0.435	0.510
男	59(51.30)	54(46.96)		
女	56(48.70)	61(53.04)		
民族			2.170	0.141
汉族	103(89.57)	109(94.78)		
少数民族	12(10.43)	6(5.22)		
常驻地			1.783	0.182
农村	10(8.70)	5(4.35)		
城市	105(91.30)	110(95.65)		
身高(cm)	100.56 $\pm$ 5.39	121.87 $\pm$ 4.00	34.047	< 0.001
体重(kg)	20.79 $\pm$ 4.28	21.04 $\pm$ 3.62	0.478	0.633
生长速率(cm/年)	3.08 $\pm$ 0.42	6.00 $\pm$ 0.35	57.275	< 0.001

2.2 两组 HMGA2 基因多态性、血清 IGF-1 比较

HMGA2 基因 rs1042725 检测到 TT、CT、CC 三种基因型,rs7968682 位点检测到 TT、GT 两种基因型,未统计出 GG 型,可能与种族、地域差异有关。两组 HMGA2 基因 rs1042725 及 rs7968682 位点基因型的理论值与实际值满足 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$),具有良好的群体代表性,见表 2。

ISS 组 HMGA2 基因 rs1042725 及 rs7968682 位点基因型分布频数与对照组差异无统计学意义

($P>0.05$);ISS 组 IGF-1 低于对照组,差异有统计学意义($t=5.000, P<0.05$),见表 3。

2.3 不同 HMGA2 基因分型患儿生长速率比较

两组 HMGA2 基因 rs1042725 位点 CC 基因型患儿生长速率高于 TT 和 CT 基因型患儿,差异有统计学意义(F 值分别为 250.419、29.691, $P<0.05$);两组 HMGA2 基因 rs7968682 位点不同基因型患儿生长速率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 两组 HMGA2 基因型理论值与实际值(理论/实际)

Table 2 Theoretical and actual values of HMGA2 genotypes in the two groups (theoretical/actual)

组别	例数	HMGA2 基因 rs1042725 位点			HMGA2 基因 rs7968682 位点		
		TT	CT	CC	TT	GT	GG
ISS 组	115	76/75	37/38	2/2	90/87	24/28	1/0
对照组	115	76/80	37/34	2/1	90/82	24/33	1/0
$\chi^2/P_{ISS组}$			0.020/0.990			1.359/0.507	
$\chi^2/P_{对照组}$			0.034/0.983			2.793/0.247	

表 3 两组 HMGA2 基因多态性、血清 IGF-1 比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

Table 3 Comparison of HMGA2 gene polymorphisms and serum IGF-1 level of the children between the two groups [n (%), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	HMGA2 基因 rs1042725 位点			HMGA2 基因 rs7968682 位点			IGF-1(ng/mL)
		TT	CT	CC	TT	GT	GG	
ISS 组	115	75(65.22)	38(33.04)	2(1.74)	87(75.65)	28(24.35)	0	164.79 $\pm$ 19.58
对照组	115	80(69.57)	34(29.57)	1(0.87)	82(71.30)	33(28.70)	0	179.03 $\pm$ 23.44
χ^2/t			0.717			0.558		5.000
P			0.699			0.455		<0.001

表 4 不同 HMGA2 基因分型患儿生长速率比较($\bar{x} \pm s$, cm/年)

Table 4 Comparison of growth rate among the children with different HMGA2 genotypes ($\bar{x} \pm s$, cm/year)

HMGA2 基因	基因型	ISS 组(n=115)	对照组(n=115)
rs1042725 位点	TT	3.04 $\pm$ 0.41 ^a	5.97 $\pm$ 0.39 ^a
	CT	3.11 $\pm$ 0.52 ^a	6.04 $\pm$ 0.48 ^a
	CC	4.20 $\pm$ 0.38	6.38 $\pm$ 0.42
	F	250.419	29.691
	P	<0.001	<0.001
rs7968682 位点	TT	3.09 $\pm$ 0.36	5.98 $\pm$ 0.47
	GT	3.05 $\pm$ 0.38	6.06 $\pm$ 0.50
	t	0.819	1.250
	P	0.413	0.213

注:^a与 CC 基因型比较差异有统计学意义。

2.4 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1、生长速率关系

HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与血清 IGF-1、生长速率正相关(r 值分别为 0.755、0.817, $P<0.05$),见表 5。

表 5 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1、生长速率关系

Table 5 Relationships of HMGA2 gene polymorphisms with serum IGF-1 level and growth rate

HMGA2 基因多态性	血清 IGF-1		生长速率	
	r	P	r	P
rs1042725 位点	0.755	<0.001	0.817	<0.001
rs7968682 位点	0.079	0.624	0.033	0.769

2.5 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性、血清 IGF-1 对 ISS 生长速率影响的交互作用分析

单独非 CC 基因型所致的 OR 值为 4.312, 单独血清 IGF-1 异常所致的 OR 值为 2.095, 两者交互作用的 OR 值为 10.748, 交互作用的 OR 值大于两因素单独存在的 OR 值, 故 HMGA2 基因 rs1042725

位点多态性、血清 IGF-1 对 ISS 生长速率影响的交互作用满足超相乘模型; 由于两者交互作用的系数 γ 为 $1.626 > 1$, 提示血清 IGF-1 对 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性的效应具有正向交互作用 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性、血清 IGF-1 对 ISS 生长速率影响的交互作用分析

Table 6 Interaction analysis of effects of polymorphisms at rs1042725 locus of HMGA2 gene and serum IGF-1 level on growth rate of ISS children

HMGA2 基因 rs1042725 位点 CC 基因型	血清 IGF-1 正常	OR (95%CI)	P	β		γ
				β_e	β_{eg}	
是	是	1.000	—	—	—	—
是	否	2.095 (1.033~4.248)	0.026	0.739	—	—
否	是	4.312 (2.595~7.166)	<0.001	1.461	—	—
否	否	10.748 (5.086~22.713)	<0.001	1.461	2.375	1.626

3 讨论

尽管持续应用生长激素能不同程度改善 ISS 成年终身高, 但价格较高, 个体效果差异性明显, 因此加强对 ISS 的研究, 对探寻经济性更高、更适合不同患者的个性化疗法具有重要意义^[11]。

3.1 HMGA2 基因多态性对体格发育指标的影响

近年来基因检测技术取得了明显进步, 与骨骺生长板、细胞周期相关的基因多态性受到广泛关注。HMGA2 基因编码后的非组蛋白, 能与染色体结合, 参与胚胎发育细胞生长分化、增殖凋亡等^[12-14]。动物实验发现, HMGA2 基因多态性与动物的大小有关, 在对一种较为珍稀的矮马品种进行基因遗传学研究发现, HMGA2 基因多态性改变与身高显著相关^[15]。Takeshita 等^[16]报道, HMGA2 基因多态性是影响不同人群身高的常见变异, 其中 rs1042725 及 rs7968682 位点的单倍型和基因型对身高的影响以种族依赖性方式分布, 但这结果是建立在日本人群中的, 在我国人群中是否适用尚不明确。本研究结果发现, 两组 HMGA2 基因 rs1042725 位点 CC 基因型患儿生长速率高于 TT 和 CT 基因型患儿, 差异有统计学意义, 提示 HMGA2 基因 rs1042725 位点的多态性与个体增长速率有关, 不同的基因型

可能造成了患儿身高的差异。Weedon 等^[17]报道 HMGA2 基因 rs1042725 位点每一个 C 等位基因可使身高增加 0.4~0.6cm; 王伟等^[18]报道, 携带 HMGA2 基因 rs1042725 位点 C 等位基因患者增长速率较高, 本研究结论与之相似。其机制可能为 HMGA2 基因 rs1042725 位点 CC 基因型的改变, 上调细胞周期蛋白 A 的表达, 使细胞增殖分化加快, 从而对 ISS 的增长速率产生了影响。但本研究结果发现, ISS 组 HMGA2 基因 rs1042725 及 rs7968682 位点基因型分布频数与对照组差异无统计学意义, 与以上 Takeshita 等^[16]结果不同, 考虑是研究对象种族不同导致的, 亦可能与地域差异有关。HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与生长速率正相关, 再次提示了该位点多态性改变对生长速率的影响。

3.2 HMGA2 基因多态性与血清 IGF-1 的关系

IGF-1 系促细胞生长多肽, 与胰岛素结构类似, 能通过生长激素-IGF-1 轴调节骨的生长长度, 参与儿童的生长发育^[19-20]。本研究结果显示, ISS 组 IGF-1 低于对照组, 与既往报道^[21]一致, 提示 IGF-1 与 ISS 有关。下丘脑释放生长激素释放激素刺激生长激素分泌, 进而刺激肝脏合成 IGF-1, IGF-1 刺激骨骼生长, 与生长激素协同增加蛋白质合成、调节脂肪和葡萄糖代谢, 以促进身高的增长^[22-23]。本研究还发现, HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与血

清 IGF-1 正相关,说明 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性改变会影响 IGF-1 合成,这可能是其影响 ISS 生长速率的原因之一。

3.3 HMGA2 基因多态性和 IGF-1 对 ISS 体格发育指标影响的交互作用

有资料显示, HMGA2 基因是身高的调节因子,可调节 IGF-1 合成和功能^[24]。本研究结果发现,在 HMGA2 基因 rs1042725 位点中,单独非 CC 基因型所致的 OR 值为 4.312,单独血清 IGF-1 异常所致的 OR 值为 2.095,两者交互作用的 OR 值为 10.748,交互作用的 OR 值大于两因素单独存在的 OR 值,且由于两者交互作用的系数 γ 为 $1.626 > 1$,故血清 IGF-1 对 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性的效应具有正向交互作用,且其交互作用满足超相乘模型,表明 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性、血清 IGF-1 可交互影响 ISS 患者的生长速率。若一个个体 HMGA2 基因 rs1042725 位点基因型为非 CC 型,血清 IGF-1 异常,将会显著影响 ISS 患者的生长速率。在临床中,应积极对可控的血清 IGF-1 异常进行干预。同时 HMGA2 基因 rs1042725 位点的多态性检测可能有助于 ISS 的个性化治疗。

综上所述, HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性与血清 IGF-1 及生长速率有关, rs1042725 位点 CC 基因型患者生长速率更高,血清 IGF-1 对 HMGA2 基因 rs1042725 位点多态性的效应具有正向交互作用,并满足超相乘模型,这一发现可能为 ISS 的个性化治疗提供了一个新思路。

[参考文献]

- [1]相媛媛,杜维维,高世全,等.特发性矮小症患者 rhGH 治疗前后血清 BMP-2、TAZ 水平变化及其预后价值[J].标记免疫分析与临床,2023,30(5):805-810.
- [2]Zhang H, Wu X, Sui Z, et al. High-mobility group A2 promotes growth and metastasis and is regulated by miR-204-5p in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(8): e13563.
- [3]陈雅楠,谭鑫,邓德明,等.重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症的疗效及其影响因素[J].临床药物治疗杂志, 2022, 20(9): 67-71.
- [4]Zhong K, Zhu G, Jing X, et al. Genome-wide compound heterozygote analysis highlights alleles associated with adult height in Europeans[J]. Hum Genet, 2017, 136(11-12): 1407-1417.
- [5]Vignali R, Marracci S. HMGA Genes and Proteins in Development and Evolution[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 654.
- [6]Srikanth K, Kim N Y, Park W, et al. Comprehensive genome and transcriptome analyses reveal genetic relationship, selection signature, and transcriptome landscape of small-sized Korean native Jeju horse[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16672.
- [7]Fusco I, Babu D, Mellone S, et al. Variations in the high-mobility group-A2 gene (HMGA2) are associated with idiopathic short stature[J]. Pediatr Res, 2016, 79(2): 258-61.
- [8]古佳露,孙思媛,高雪婷,等.生长激素联合营养治疗对特发性矮小症患者身体机能指标的影响[J].中国妇幼健康研究, 2024, 35(2): 59-63.
- [9]李堂.生长激素激发试验和胰岛素样生长因子 1 水平检测对生长激素缺乏症的诊断意义和思考[J].中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1193-1197.
- [10]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会,梁雁.基因重组人生长激素儿科临床应用规范应用的建议[J].中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432.
- [11]陈婷婷,郑晨果,张佳舒,等.六君子汤合六味地黄汤联合生长激素治疗特发性矮小的疗效及对血清 IGF-1、IGFBP-3 的影响[J].中国卫生检验杂志, 2023, 33(19): 2319-2322.
- [12]叶芳兵,朱宝菊. MMP2、IGF2BP2 及 HMGA2 在侵入性胎盘组织中的表达[J].中国医药导报, 2022, 19(33): 92-95.
- [13]李鹏,刘咏梅,刘振华.敲减 HMGA2 基因抑制 TGF- β 1 诱导的人胚成纤维细胞生长及胶原合成[J].中国病理生理杂志, 2019, 35(9): 1648-1653.
- [14]肖雅. HMGA2 基因多态性与青春期前特发性矮小患儿及重组人生长激素疗效的相关性研究分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2020: 6-12.
- [15]Bai H, Lu H, Wang L, et al. SNPs analysis of height traits in Ningqiang pony[J]. Anim Biotechnol, 2021, 32(5): 566-572.
- [16]Takeshita H, Fujihara J, Soejima M, et al. Confirmation that SNPs in the high mobility group-A2 gene (HMGA2) are associated with adult height in the Japanese population; wide-ranging population survey of height-related SNPs in HMGA2[J]. Electrophoresis, 2011, 32(14):

- 1844-1851.
- [17] Weedon M N, Lettre G, Freathy R M, et al. A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population[J]. Nat Genet, 2007, 39(10): 1245-1250.
- [18] 王伟, 肖雅, 罗向阳, 等. 高迁移率蛋白 A2 基因多态性与青春期前特发性矮小患儿及重组人生长激素疗效的相关性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(17): 1351-1354.
- [19] 余蓉蓉, 张小燕. 矮小症患儿血清维生素 D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1 的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 78-83.
- [20] 宋晓龙, 李玉芳, 周建平. 儿童身材发育缓慢与 OC、 β -CTX、IGF-1、IGFBP-3 的相关性[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(14): 2058-2061, 2065.
- [21] 王潇敏, 洪开听, 杨晓岚. 矮小症儿童血尿酸与体格发育指标、胰岛素样生长因子 1 及丙氨酸转氨酶水平的关系[J]. 中国医药导报, 2024, 21(6): 98-101.
- [22] 沈琳娜, 宋月娟, 夏欢. 血清 Ghrelin、Omentin-1 及 IGF-1 在特发性矮小症患儿中的表达变化及其与生长发育的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(20): 2208-2211.
- [23] 邓茜, 陈雨青, 王娟娟, 等. 特发性矮小症患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3524-3527, 3595.
- [24] Toni L, Plachy L, Dusatkova P, et al. The Genetic Landscape of Children Born Small for Gestational Age with Persistent Short Stature[J]. Horm Res Paediatr, 2024, 97(1): 40-52.
- [专业责任编辑: 肖延凤]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物, 主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式, 向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展, 妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验, 妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊, 国际标准连续出版物号: ISSN 1673-5293; 国内统一连续出版物号: CN 61-1448/R。现为月刊, 每月下旬出版(年定价: 360 元)。2007 年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊), 已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 并作为“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录, 现已在微信平台发布, 并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009 年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖, 2020 年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位: 中华人民共和国教育部

主办单位: 西安交通大学

地址: 西安市雁塔西路 76 号(西安交通大学医学部)009 号信箱

电话: (029)82655049

邮政编码: 710061

国内邮发代号: 52-135

海外发行代号: BM6616

在线投稿网址: mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱: bjblm@mail.xjtu.edu.cn