

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.012

❖ 临床研究 ❖

# NBI-ME 联合染色内镜在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值

蔡勇, 赵晓琳, 于久飞

(民航总医院消化肿瘤科, 北京 100025)

**【摘要】目的:** 探究 NBI-ME 联合染色内镜在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值。**方法:** 采用醋酸染色技术、窄带成像 + 放大内镜 (NBI-ME) 及上述联合诊断方法对 198 例胃黏膜可疑病变者进行诊断。以病理学检测作为金标准, 比较三种检测手段对早期胃癌及癌前病变的图片质量、诊断一致性及诊断效果。**结果:** 醋酸内镜染色 + NBI-ME 观察的早期胃癌、癌前病变的图片质量评分均高于醋酸内镜染色及 NBI-ME 检查手段, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。病理组织活检的阳性检出率为 44.44% (88/198); 醋酸内镜染色的阳性检出率为 47.98% (95/198); NBI-ME 的阳性检出率为 47.98% (95/198); NBI-ME + 醋酸内镜染色的阳性检出率为 46.46% (92/198)。醋酸内镜染色、NBI-ME 及 NBI-ME + 醋酸内镜染色与病理学诊断均具有较好的一致性 ( $Kappa$  分别为 0.706、0.767、0.878,  $P < 0.001$ )。NBI-ME + 醋酸内镜染色检查的曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均高于 NBI-ME 及醋酸内镜染色检查 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 醋酸内镜染色联合 NBI-ME 的诊断效果比二者单独使用时高, 可提高早期胃癌及癌前病变的检出率。

**【关键词】** 早期胃癌; 癌前病变; NBI-ME; 染色内镜; 临床病理特征; 诊断价值

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A

## Diagnostic value of NBI-ME combined with staining endoscopy in early gastric cancer and precancerous lesions

CAI Yong, ZHAO Xiao-lin, YU Jiu-fei

(Department of Digestive Oncology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100025, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the diagnostic value of NBI-ME combined with staining endoscopy in early gastric cancer and precancerous lesions. **Methods:** A total of 198 patients with suspicious lesions of gastric mucosa were diagnosed by acetic acid staining, narrowband imaging + magnifying endoscopy (NBI-ME) and the combined diagnostic methods mentioned above. The picture quality, diagnostic consistency and diagnostic effect of the above methods for early gastric cancer and precancerous lesions were compared using pathological detection as the gold standard. **Results:** The image quality scores of early gastric cancer and precancerous lesions observed by acetic endoscopy and NBI-ME were all higher than those by acetic endoscopy and NBI-ME, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Among 198 cases with suspicious gastric mucosa lesions, 88 cases were detected positive by pathological biopsy, with a positive detection rate of 44.44%. 95 cases were positive by acetic acid endoscopic staining, and the positive detection rate was 47.98%. 95 NBI-ME cases were positive, with a positive detection rate of 47.98%. NBI-ME + acetic acid endoscopic staining detected positive cases in 92 cases, the positive detection rate was 46.46%. Acetic acid endoscopic staining, NBI-ME and NBI-ME + acetic acid endoscopic staining showed good consistency with pathological diagnosis of the disease ( $Kappa = 0.706, 0.767, 0.878, P < 0.001$ ). The area under curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of NBI-ME + acetic endoscopy staining were higher than those of NBI-ME and acetic endoscopy staining ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the two separate diagnoses, endoscopic acetic acid staining combined with NBI-ME can more clearly display the lesions of early gastric cancer and precancerous lesions, and has a good consistency with pathological examination, and higher diagnostic efficiency, which can improve the detection rate of early gastric cancer and precancerous lesions.

**【Key words】** Early gastric cancer; Precancerous lesions; NBI-ME; Staining endoscopy; Clinicopathologic feature; Diagnostic value

胃癌是临床较为常见的消化道恶性肿瘤, 多数患者就诊时已处于中晚期, 若能识别早期胃癌及癌

前病变,可显著提高远期生存率<sup>[1-3]</sup>。常规内镜是检测胃癌的主要手段,然而由于早期胃癌及癌前病变特异症状不明显,该检测手段的准确性较局限<sup>[4-6]</sup>。随着内镜技术的不断发展,醋酸染色内镜、窄带成像(narrow band imaging, NBI)、放大内镜(magnifying endoscopy, ME)、窄带成像放大内镜技术(narrow band imaging magnification endoscopy, NBI-ME)已逐渐应用于食管癌、胃癌等消化道肿瘤的诊断中,可清晰观察微小病变情况,提高疾病检出率<sup>[7-8]</sup>。本研究拟分析醋酸内镜染色 + NBI-ME 镜下观察的病灶轮廓、胃黏膜表层形态、微血管形态与患者临床病理特征之间的关系,并以单独醋酸染色技术、NBI-ME 作对照,分析醋酸内镜染色 + NBI-ME 在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值,为进一步提高早期胃癌及癌前病变诊断效果及 NBI-ME 联合染色内镜诊断早期胃癌、癌前病变提供更多的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 5 月至 2020 年 10 月民航总医院收治的 198 例胃部可疑病变的患者作为研究对象,所有患者在内镜下可观察到腹部不适、胃部病灶轮廓、胃黏膜表层形态或微血管形态异常。所有患者中,男性 125 例、女性 73 例;年龄 38 ~ 77 岁,平均(55.17 ± 8.15)岁。患者均知情并签署知情同意书,且本研究经医院伦理委员会审批。纳入标准:(1)临床表现为多次腹部不适、腹胀、胃痛、反酸、嗝气、食欲降低及乏力等;(2)常规胃镜显示胃部可疑病灶,如病灶轮廓有分界线,胃黏膜表层形态及微血管形态不规则或消失、黏膜充血、隆起、粗糙、颗粒样、糜烂,符合胃镜筛查的相关诊疗指南<sup>[9]</sup>;(3)年龄 18 ~ 80 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并心、肝、肾、肺等脏器功能严重异常者;(2)凝血功能异常者;(3)通过胃镜可明确诊断为进展期胃癌、胃息肉及胃出血者;(4)对本研究检查手段不耐者;(5)既往存在幽门螺杆菌感染根治及胃部手术史者;(6)伴消化道梗阻及食管静脉曲张者;(7)近期内服用过非甾体类抗生素者;(8)近期内罹患过呼吸道感染者;(9)妊娠期及哺乳期妇女;(10)认知功能障碍、精神异常者;(11)同期接受其他临床试验者。

### 1.2 检查方法

全部研究对象均行胃镜检查,检查前需禁食禁水 10 ~ 12 h,常规麻醉。且所有研究对象均由同一位医师完成相关操作。

醋酸内镜染色检查:通过内镜喷洒管将 15 mL 的 2% 白醋溶液均匀喷洒于胃黏膜表面上,5 min 后观察病灶轮廓、黏膜形态及血管结构。其中,早期胃癌及癌前病变表现为黏膜褪色,非中早期胃癌及癌前病变表现为黏膜着色不佳或着色均匀<sup>[10]</sup>。

NBI-ME 检查:利用窄带光成像结合放大内镜检查,在白光模式下观察可疑病灶,对局部予以冲洗液喷洒以去除黏膜表面泡沫及黏液等,观察病变情况,再调整至窄带光成像模式对可疑病灶进行观察,并结合放大内镜对病变位置、黏膜结构及血管状态进行仔细观察。其中,早期胃癌及癌前病变表现为病变部位和周围黏膜组织之间存在分界线,病变部位周边的黏膜组织以形态和分布规律的上皮下毛细血管网和黏膜表面微形态为主要病症,而肿瘤表现为粗细、形态及分布不规则的肿瘤新生血管,而其上皮皮下毛细血管网消失,同时黏膜表面微形态结构不规则,在病变部位和周围黏膜组织之间常常出现分界线,反之则为非早期胃癌及癌前病变<sup>[11]</sup>。

NBI-ME 联合醋酸内镜染色检查:在 NBI-ME 基础上,调回白光模式,在可疑病灶位置喷洒 2% 白醋溶液 15 mL,观察病灶轮廓、黏膜形态及血管结构。其中,早期胃癌及癌前病变表现为黏膜褪色及病变部位和周围黏膜组织之间存在分界线,非中早期胃癌及癌前病变表现为黏膜着色不佳/着色均匀,且病变部位和周围黏膜组织之间无分界线<sup>[10-11]</sup>。

上述三种检查过程中,由同一位医师对病灶处予以多区域定点组织活检,通过 10% 甲醛固定胃黏膜标本,之后予以常规石蜡包埋,制成厚度 5 μm 切片,通过苏木精-伊红染色,用于病理组织检查,诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[12]</sup>。

### 1.3 观察指标

对病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态进行统计评分<sup>[13]</sup>。1 分:辨别病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态困难;2 分:能够辨别病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态;3 分:能够辨别病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态部分细节;4 分:可详细观察病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态及细节。总分 0 ~ 12 分,分数越高,表明对病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态的观察更清晰。同时以病理学检测作为金标准,对醋酸内镜染色、NBI-ME 及二者联合三种检查结果一致性进行分析,并比较上述检查手段的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。灵敏度 = 真阳性例数 / (真阳性 + 假阴性) × 100%、特异度 = 真阴性例数 / (真阴性 + 假阳性) × 100%、阳性预测值 = 真阳性例数 / (真阳性 + 假阳性) × 100%、阴性

预测值 = 真阴性例数 / 真阴性与假阴性例数之和 × 100%。

#### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料以 [n(%)] 表示, 组间比较使用  $\chi^2$  检验, 两种诊断方法的一致性使用 Kappa 检验; 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较使用单因素方差分析, 而组内两两比较则采用 SNK-q 检验; 不同检查方法对早期胃癌及癌前病变的诊断价值行受试者工作特征曲线

(ROC) 分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三种检查方式在早期胃癌、癌前病变中的成像情况比较

醋酸内镜染色 + NBI-ME 中, 醋酸染色后, 病变区域苍白, 与周围粘膜边界更加明显, 表面微结构异常、微血管结构消失, 显示效果较单用醋酸内镜染色、NBI-ME 突出。见图 1 及图 2。

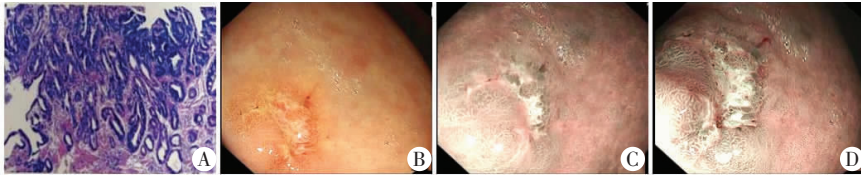


图 1 病理学及三种检查方式对早期胃癌的病灶的成像情况

A. 病理学结果, 提示早期浸润癌; B. 醋酸内镜染色, 醋酸染色后病变区域快速变苍白, 有明显边界, 后病变区域血管发红更明显; C. NBI-ME, 与正常白光内镜比较, 病变粘膜表面腺体结构紊乱消失、微血管消失, 显示更加明显; D. 醋酸内镜染色+NBI-ME, 醋酸染色后, 病变区域苍白, 与周围粘膜边界更加明显, 表面微结构紊乱消失、微血管结构消失, 显示进一步突出。

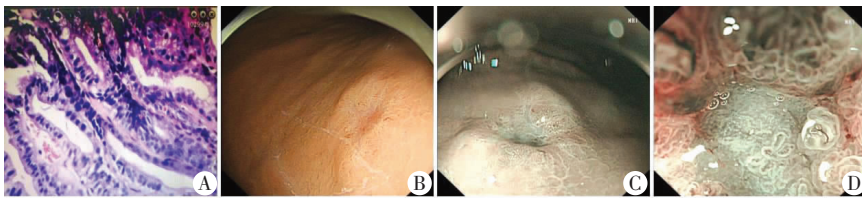


图 2 病理学及三种检查方式对癌前病变(中重度异型增生)病灶的成像情况

A. 病理学结果, 提示中重度异型增生(癌前病变); B. 醋酸内镜染色, 醋酸染色后病变区域变白, 有边界, 后病变区域血管发红; C. NBI-ME, 与正常白光内镜比较, 病变粘膜表面腺体结构紊乱、微血管增粗迂曲, 显示更明显; D. 醋酸内镜染色+NBI-ME, 醋酸染色后, 病变区域苍白, 与周围粘膜边界更加突出, 表面微结构异常、微血管异常, 显示进一步突出。

### 2.2 三种检查方式在早期胃癌、癌前病变的图片质量比较

经病理实验证实, 早期胃癌 38 例, 癌前病变 50 例, 非早期胃癌及癌前病变 110 例。醋酸内镜染色 + NBI-ME 观察的早期胃癌、癌前病变的图片质量评分均高于醋酸内镜染色及 NBI-ME 检查手段, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 三种检查方式在早期胃癌、癌前病变及非早期胃癌及癌前病变的图片质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

检查方法	早期胃癌 (n=38)	癌前病变 (n=50)
醋酸内镜染色	6.15 ± 1.56*	6.24 ± 1.63*
NBI-ME	6.33 ± 1.77*	6.37 ± 1.82*
醋酸内镜染色 + NBI-ME	8.19 ± 1.80	8.51 ± 1.94
F 值	16.512	25.040
P 值	< 0.001	< 0.001

\* P < 0.05, 与醋酸内镜染色 + NBI-ME 相比。

### 果比较

198 例胃黏膜可疑病变者中, 病理组织活检检出阳性病例 88 例, 阳性检出率为 44.44%; 醋酸内镜染色检出阳性病例 95 例, 阳性检出率为 47.98%; NBI-ME 检出阳性病例 95 例, 阳性检出率为 47.98%; NBI-ME + 醋酸内镜染色检出阳性病例 92 例, 阳性检出率为 46.46%, 醋酸内镜染色、NBI-ME 及 NBI-ME + 醋酸内镜染色与病理学诊断均具有较好的一致性 (Kappa 分别为 0.706、0.767、0.878, P < 0.001)。见表 2。

### 2.4 不同检查方法诊断效能的比较

醋酸内镜染色检查方法中, 真阳性 77 例, 假阳性 18 例, 真阴性 92 例, 假阴性 11 例; NBI-ME 检查方法中, 真阳性 80 例, 假阳性 15 例, 真阴性 95 例, 假阴性 8 例; NBI-ME + 醋酸内镜染色检查方法中, 真阳性 83 例, 假阳性 9 例, 真阴性 101 例, 假阴性 5 例。NBI-ME 与醋酸内镜染色检查方法在曲线下面

### 2.3 三种检查方式对早期胃癌、癌前病变的诊断结

积 (area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。NBI-ME + 醋酸内镜染色检查的 AUC、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均高于 NBI-ME 及醋酸内镜染色检查 ( $P < 0.001$ )。见图 3 及表 3。

表 2 三种检查方式对早期胃癌、癌前病变的诊断结果 [ $n(\%)$ ]

检查方式	病理学		合计
	早期胃癌及癌前病变	非早期胃癌及癌前病变	
<b>醋酸内镜染色</b>			
早期胃癌及癌前病变	77 (38.89)	18 (9.09)	95 (47.98)
非早期胃癌及癌前病变	11 (5.56)	92 (46.46)	103 (52.02)
合计	88 (44.44)	110 (55.56)	198 (100.00)
<b>NBI-ME</b>			
早期胃癌及癌前病变	80 (40.40)	15 (7.58)	95 (47.98)
非早期胃癌及癌前病变	8 (4.04)	95 (47.98)	103 (52.02)
合计	88 (44.44)	110 (55.56)	198 (100.00)
<b>NBI-ME + 醋酸内镜染色</b>			
早期胃癌及癌前病变	83 (41.92)	9 (4.55)	92 (46.46)
非早期胃癌及癌前病变	5 (2.53)	101 (51.01)	106 (53.54)
合计	88 (44.44)	110 (55.56)	198 (100.00)

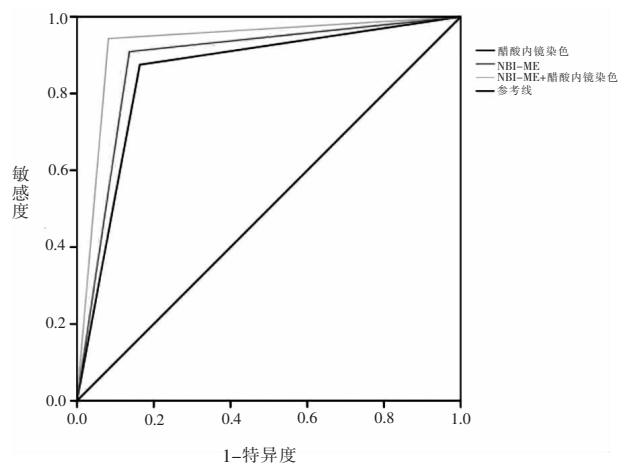


图 3 不同检查方法诊断早期胃癌及癌前病变的 ROC 曲线

表 3 不同检查方法诊断效能的比较

检查方法	AUC (95% CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
醋酸内镜染色	0.856 * (0.799 ~ 0.912)	87.50 *	83.64 *	81.05 *	89.32 *
NBI-ME	0.886 * (0.835 ~ 0.937)	90.91 *	86.36 *	84.21 *	92.23 *
醋酸内镜染色 + NBI-ME	0.931 (0.890 ~ 0.972)	94.32	91.82	90.22	95.28

\*  $P < 0.05$ , 与醋酸内镜染色 + NBI-ME 相比。

### 3 讨论

普通胃镜是筛查及识别早期胃癌及癌前病变的

常用手段,而普通内镜下对微小胃黏膜病变的观察尚有不足,具有一定的随机性、主观性及经验性。因此,寻找一种精确的筛查手段在临床胃癌的筛查中显得尤为重要<sup>[4-6]</sup>。

随着内镜技术的不断发展,醋酸染色内镜、NBI-ME 内镜应运而生<sup>[7-8]</sup>。其中醋酸染色内镜指在内镜下,将醋酸喷洒在病灶位置,可使病变区域迅速变白,出现白化反应,具有以下优势:(1)提高胃黏膜病变组织与正常组织的对比度,有助于辨别病灶情况;(2)病灶与正常胃黏膜分界线较清晰。然而,醋酸染色显示病灶病变界线的有效率并不总是理想的,图片的清晰度仍待进一步提高<sup>[8]</sup>。

NBI-ME 是一种新型的内镜检查技术,已广泛应用于胃癌临床诊断中,通过短波长及窄频带照明,血红蛋白的窄波蓝绿光吸收率大大提高,使血管呈暗色并与黏膜背景形成鲜明对比,再与放大内镜结合,进一步提高对病灶的观察清晰度。相较于传统内镜,NBI-ME 有助于辨别病灶轮廓、胃黏膜表层形态及微血管形态,可较好区分胃肠道上皮,并快速区分微小病灶。然而,NBI-ME 在临床应用中仍存在不少弊端,譬如,内镜需尽可能靠近但不可触碰到病变位置,若不小心触及病变,可能会造成病变黏膜出血或损伤,干扰检查效果,导致误诊或漏诊。因此,NBI-ME 检查对操作者的要求较高<sup>[14]</sup>。基于此,本研究拟探讨醋酸染色内镜辅助 NBI-ME 检查对胃癌的诊断价值,结果显示,两者联用增加病灶情况与正常组织的对比度,对提高早期胃癌及癌前病变检出率具有一定的促进作用。

此外,本研究发现,醋酸内镜染色 + NBI-ME 观察早期胃癌、癌前病变的成像质量评分均高于单用醋酸内镜染色、NBI-ME 检查手段,提示醋酸内镜染色联合 NBI-ME 可提高早期胃癌及癌前病变的确诊率,与苑素云等<sup>[15]</sup> 研究报道较为类似。究其原因可能为:NBI-ME 本身可较清晰地显示病灶情况,有助于医师分辨胃黏膜结构形态、血管形态变化、评估胃部病变情况。但是,黏膜出血可能会影响 NBI-ME 诊断效果,当辅助醋酸染色内镜检查时,醋酸可导致胃黏膜上皮细胞蛋白质三级结构产生可逆性变化,并促使黏膜表面发生白化反应,白化反应的程度及褪色时间可直观反映出胃黏膜腺凹的改变情况,提高病灶与正常组织的显像的对比度,进而提高对病灶情况的观察效果,从而改善诊断效果。

综上所述,醋酸内镜染色联合 NBI-ME 诊断较二者单独诊断时更能清晰地显示早期胃癌及癌前病变的病变情况,与病理检查具有较好的一致性,且诊断效能更高,对早期胃癌及癌前病变检出率的提高

具有促进意义。

参考文献

[1] 何昌霞,丁德权,曹齐生,等.阿帕替尼联合化疗作为二线及以上方案治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的疗效观察[J].中南医学科学杂志,2021,49(2):213-218.

[2] Chu LH, Zhao JL, Sheng C, et al. Confocal laser endomicroscopy under propofol-based sedation for early gastric cancer and pre-cancerous lesions is associated with better diagnostic accuracy: a retrospective cohort study in China[J]. BMC Anesthesiology, 2021, 21(1):97.

[3] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. Medical Pharmacological Reports, 2021, 94(1):7-14.

[4] Nagaya T, Okuyama S, Ogata F, et al. Endoscopic near infrared photo-immunotherapy using a fiber optic diffuser for peritoneal dissemination of gastric cancer[J]. Cancer Science, 2018, 109(6):1902-1908.

[5] Nagahama T, Yao K, Imamura K, et al. Diagnostic performance of conventional endoscopy in the identification of submucosal invasion by early gastric cancer: the "non-extension sign" as a simple diagnostic marker[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2):304-313.

[6] Zhenming Y, Lei S. Diagnostic value of blue laser imaging combined with magnifying endoscopy for precancerous and early gastric cancer lesions[J]. Turkish Journal of Gastroenterology, 2019, 30(6):549-556.

[7] 姚毓洲,张耿坤,李采霞.常规内镜和色素内镜对早期食管癌,

胃癌及癌前病变的诊断价值研究[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(5):124-126.

[8] Kishino T, Oyama T, Funakawa K, et al. Multicenter prospective study on the histological diagnosis of gastric cancer by narrow band imaging-magnified endoscopy with and without acetic acid[J]. Endoscopy International Open, 2019, 7(2):E155-E163.

[9] 李梦颖,齐健.《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)》指南解读[J].医学新知,2018,28(2):177-179.

[10] 陆欢华,刘铁梅.色素内镜对早期胃癌和癌前病变诊断效果的临床研究[J].哈尔滨医科大学学报,2018,52(6):577-580.

[11] 姚方.窄带成像联合放大内镜诊断早期胃癌的 VS 分类标准[J].中华消化内镜杂志,2012,29(7):361-363.

[12] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范,胃癌分册[M].北京:中国协和医科大学联合出版社,1998.

[13] 高杨,李琳,晁帅恒,等.窄带成像技术联合放大内镜与常规内镜对早期胃癌及癌前病变的诊断效果对比[J].癌症进展,2020,18(21):26-29.

[14] Tanaka K, Maekawa S, Yoshida T, et al. Role of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in the diagnosis of noninvasive gastric neoplasia[J]. An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 5(4):446-453.

[15] 苑素云,曹慧颖,郭冬,等.内镜窄带成像联合醋酸及亚甲蓝染色在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2019,18(22):2447-2449.

(收稿日期:2021-03-15

修回日期:2021-05-04)

(上接第 1304 页)

参考文献

[1] Wang LH, Huang W, Wei D, et al. Mechanisms of acupuncture therapy for simple obesity: An evidence-based review of clinical and animal studies on simple obesity[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 38(3):1-12.

[2] 吕瑞利,卢小蕴.儿童单纯性肥胖与血脂,血糖及内分泌激素水平的相关性分析[J].中国妇幼保健,2018,33(2):112-114.

[3] Levine JA. Obesity in China: causes and solutions[J]. Chinese Medical Journal, 2008, 121(11):1043-1050.

[4] 侯冬青,赵小元,段佳丽,等.不同肥胖程度儿童罹患心血管代谢异常风险的横断面调查[J].中国循证儿科杂志,2014,9(2):101-106.

[5] De GCJ, Van DBA, Ballieux BEPB, et al. Determinants of advanced bone age in childhood obesity[J]. Hormone in Research Paediatrics, 2017, 87(4):254-263.

[6] 曹玉萍,梁春瑜,严翊.9~12岁超重肥胖男童性激素与脂代谢谱研究[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(3):212-220.

[7] Adda G, Sara ADV, Constantin P, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 86(6):361-397.

[8] 李辉,季成叶,宗心南,等.中国0~18岁儿童、青少年体块指数的标准化生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,47(7):493-498.

[9] 许珊珊,顾学范,潘慧.儿童青少年血清胰岛素生长因子-1及胰岛素因子结合蛋白-3的正常参考值研究[J].临床儿科杂志,2009,27(12):1105-1110.

[10] 李辉,季成叶,宗心南,等.中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.

[11] 叶义言.新版骨龄评分法概述[J].中华儿科杂志,2004,42(1):30-32.

[12] 苏慧萍,苏喆.骨成熟影响因素的研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(4):279-282.

[13] Vignolo M, Naselli A, Dibattista E, et al. Growth and development in simple obesity[J]. European Journal of Pediatrics, 1998, 147(3):242-244.

[14] Street ME, Smerieri A, Montanini L, et al. Interactions among pro-inflammatory cytokines, IGF system and thyroid function in pre-pubertal obese subjects[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2013, 27(1):259-266.

[15] 张丹丹,谢蓉蓉,吴海瑛,等.血清胰岛素样生长因子-1,硫酸脱氢表雄酮,抗苗勒管激素及骨形态发生蛋白6在快进展型青春期中女童中的早期预警价值[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(2):94-99.

(收稿日期:2021-05-08

修回日期:2021-06-14)