

· 综述 ·

肠道菌群、IGF-1 与骨代谢联系机制的研究进展

袁志发 张通 蔡金池 方鹏忠 王文己*

兰州大学第一医院骨科, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0599-06

摘要: 近年来, 肠道菌群与骨质疏松症等骨代谢相关疾病的关系逐渐成为研究热点。肠道菌群可以介导多种信号途径, 影响成骨细胞和破骨细胞的相对活性, 从而改善骨骼健康。这些途径包括 OPG/RANKL/RANK、Wnt/ β -catenin 和 IGF-1/IGF-1R。通过补充益生菌或移植肠道菌群来增加骨量, 减少骨量丢失, 正成为预防骨质疏松症或缓解儿童营养不良所致生长缺陷的可行性方案。这作为一种内源性宿主调节的“自然”疗法, 既安全有效, 又易于接受。本文综述了肠道菌群、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和骨代谢三者间的相互联系, 并在动物模型实验中, 总结肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 诱导 IGF-1 产生来调控骨代谢, 促进生长发育的具体作用机制, 为上述治疗方式提供一定的理论依据。

关键词: 肠道菌群; 骨代谢; 胰岛素样生长因子 1; 短链脂肪酸

Research progress on the relationship between gut microbiota, IGF-1 and bone metabolism

YUAN Zhifa, ZHANG Tong, CAI Jinchi, FANG Pengzhong, WANG Wenji*

Department of Orthopedics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: WANG Wenji, Email: ldyjjwwj@163.com

Abstract: In recent years, the relationship between gut microbiota and bone metabolism-related diseases such as osteoporosis has gradually become a research hotspot. Gut microbiota can mediate a variety of signal pathways and affect the relative activity of osteoblasts and osteoclasts to improve bone health. These pathways include OPG/RANKL/RANK, Wnt/ β -catenin and IGF-1/IGF-1R. By supplementing probiotics or transplanting gut microbiota to increase bone mass and reduce bone loss is becoming a feasible scheme to prevent osteoporosis or alleviate growth defects caused by malnutrition in children. As a “natural” therapy of endogenous host regulation, it is safe, effective and easy to accept. This paper reviews the relationship among gut microbiota, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and bone metabolism, and summarizes the specific mechanism of IGF-1 production induced by gut microbiota and its metabolites short-chain fatty acid (SCFAs) to regulate bone metabolism and promote growth and development in animal model experiments, so as to provide a theoretical basis for the above treatments.

Key words: gut microbiota; bone metabolism; insulin-like growth factor-1; short-chain fatty acids

骨量是衡量骨健康的重要指标, 其维持依赖于骨代谢动态平衡, 即成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收共同介导的过程^[1]。骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是骨代谢失衡的结果, 表现为成骨不足和破骨有余所致的骨结构损害, 主要特征为骨量减少和骨折风险增加。OP 的发病与增龄紧密相关, 2016 年的调查发现, 36 % 的中国老年人 (> 60 岁) 为 OP 确诊患者^[2], 人口老龄化使骨质疏松症的防治工作更加紧迫。目前, 临床推荐的治疗药

物包括双膦酸盐、激素类 (雷洛昔芬)、降钙素和甲状旁腺素^[3], 但化学药物容易引起胃肠不适、肌肉疼痛和低钙血症等不良反应。

近年来, 肠道菌群影响骨代谢的途径和内在机制逐渐被发现。在老年人的肠道菌群中, 致病菌增多而抗炎菌减少^[4], 炎症状态下, 活化 T 细胞介导破骨细胞分化, 会增加 OP 的发病风险; 研究还发现, 肠道菌群与矿物质吸收、骨生长和骨质疏松密切相关^[5-6], IGF-1 信号转导是肠道菌群调节这种骨代谢的重要途径。本文就肠道菌群、IGF-1 与骨代谢的关系及潜在的作用机制进行论述, 为 OP 的防治提供新思路。

* 通信作者: 王文己, Email: ldyjjwwj@163.com

1 肠道菌群与骨代谢的关系

肠道菌群是定植于人体胃肠道并形成微生物系统的复杂微生物群落^[7]。成人肠道内微生物群数量庞大,种类繁多,其携带的基因组超过宿主的百倍^[8]。肠道菌群与宿主的共生始于出生后,并在宿主免疫应答,营养代谢和内分泌中起重要作用,同时受到饮食方式、抗生素使用等因素的影响。

近年来的研究发现,肠道菌群可通过多种途径调节破骨细胞和成骨细胞的相对活性,影响骨代谢与生长,包括产生自身代谢产物、改变宿主营养代谢水平,以及调节黏膜和免疫应答系统^[9]。细菌细胞壁的主要成分脂多糖可通过慢性炎症反应诱导骨量减少^[10];胞壁酰二肽可通过下调 RANKL/OPG 比值来间接抑制破骨细胞分化,减少骨吸收,增加骨量^[11],表明肠道微生物的自生分子模式参与了宿主的骨量转化和骨重建。在无菌小鼠与肠菌移植实验中, Schwarzer 等^[12]发现,与同龄健康小鼠相比,无菌幼鼠的体重增长较慢,骨量也较低,而补充植物乳杆菌的无菌小鼠能够维持正常的生长速率,这表明肠道菌群促进了小鼠骨骼的形成和生长发育。Li 等^[13]也证实了这一观点,他们用鼠李糖乳杆菌 GG 或益生菌补充剂进行治疗,使类固醇缺乏小鼠的小梁骨密度增加,骨量不再丢失。肠道菌群还介导多种骨代谢相关的信号传导途径,包括 OPG/RANKL/RANK、Wnt/ β -catenin 和 IGF-1/IGF-1R 等。例如,表达增加的骨 Wnt10b 可预防 1 型糖尿病引起的骨量丢失^[14]。此外,肠道菌群可产生 SCFAs、5-羟色胺、多聚胺、ATP 等代谢产物,通过调节宿主激素内分泌(IGF-1 等)和免疫反应影响骨代谢。

2 肠道菌群诱导骨代谢中的 IGF-1 信号转导

2.1 IGF-1/IGF-1R 信号轴与骨代谢的关系

IGF-1 是一种促生长的内分泌激素,在细胞增殖、分化和细胞周期中起关键作用。IGF-1R 是与 IGF-1 结合的受体,广泛表达于脂肪、肝脏和骨骼等器官中^[15]。在循环中,大部分 IGF-1 与 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP3)、酸不稳定亚基结合形成复合物,仅少量结合于其他 IGFBP 或游离。研究发现,IGF-1 参与了骨形成和骨改建,并通过内分泌、旁分泌/自分泌的机制发挥调控作用^[16-17]。IGF-1 水平降低在 OP 发病中起关键作用。骨骼内的 IGF-1 存在于多种细胞类型中,其与 IGF-1R 结合会引起 IGF-1R 信

号活性标志物的 Akt 磷酸化,启动级联传导而调节骨代谢。缺失 IGF-1R 的成骨细胞增殖能力受抑制,而凋亡活性增加,导致骨小梁减少和矿化不足^[18],提示 IGF-1 可促进成骨细胞增殖、分化和耦合基质矿化的能力;软骨细胞的 IGF-1R 基因敲除后,小鼠的生长板骨化延迟,仅少量骨骼矿化^[19],说明 IGF-1 在生长板成熟和次级骨化中心形成中起重要作用;骨膜上的 IGF-1R 表达不足时,会导致骨形成减少^[20],这可能是由于 IGF-1 诱导的成骨细胞分化不足所致。此外,IGF-1 可促进甲状旁腺素分泌来增加钙沉积,刺激骨骼形成^[16]。上述 IGF-1 对多种骨组织代谢的调节作用表明,一定水平的循环 IGF-1 对于骨骼的线性生长和骨转换是必需的。

2.2 果蝇肠道微生物通过 IGF-1 诱导 IIS 激活

胰岛素/胰岛素样生长因子信号转导 (Insulin/Insulin-like growth factor, IIS) 在整个动物界高度保守^[21],各物种间都有同源基因。人类 IGF-1 的同源物是果蝇的胰岛素样多肽 (Drosophila insulin-like peptides, dILPs),其诱导编码的胰岛素样受体,可实现与哺乳动物 IGF-1R 相似的细胞内级联传导^[22]。果蝇肠道菌群由鞍状醋杆菌、热带醋杆菌等简单细菌组成^[23]。Shin 等^[24]发现无菌幼蝇到蛹的发育时间比野生型长,定植鞍状杆菌后可恢复发育速度。他们建立并筛选出与氧化呼吸链基因突变相关的鞍状杆菌突变株 P3G5,发现 P3G5 单联成虫的翅膀和肠道比野生型小,这与 IIS 信号缺陷果蝇的表型类似。通过异位过表达 dILP2 来增强 IIS 活性,挽救了 P3G5 单联果蝇的代谢和发育缺陷,这表明氧化呼吸链活性是 dILP 充分表达所必需的,且野生型鞍状醋杆菌诱导 dILP 表达来促进幼蝇的发育。Storelli 等^[25]用植物乳杆菌定植果蝇,发现幼虫在营养缺乏条件下恢复了生长发育,系统 INR 信号 (dILP 活性的读数) 增加,说明植物乳杆菌诱导了 dILP 产生,且一种共生微生物足以概括肠菌在营养不良条件下的有益生长效应。对果蝇的两项互补性研究初步证明了肠道菌群在诱导 IGF-1 信号转导,促进生长发育中的重要作用。

2.3 IGF-1 水平影响小鼠生长和骨骼发育

在哺乳动物小鼠的移植对照实验中,相比常规小鼠,无菌小鼠的体重较轻,尺寸较短,骨生长参数 (骨长度、皮质骨厚度、皮质骨比例和股骨骨小梁比例) 较低^[12],表明肠道菌群对于保持小鼠生长发育是必需的。Yan 等^[26]的研究发现,肠道微生物群可动态调节循环中 IGF-1 水平,促进成年小鼠的骨骼

生长和改建。与成年无菌小鼠相比,长期定植肠菌的小鼠血清 IGF-1 水平和血清骨形成标志物 I 型胶原 N 端前肽 (N-terminal propeptide of type I collagen, P1NP) 显著升高。与此一致,宿主的小梁质量、纵向骨长度和骨形成率也增加。相反,广谱抗生素治疗的移植小鼠,血清 IGF-1 和 P1NP 下降了,也就是说,肠道菌群促进了 IGF-1 产生和骨骼生长。Lei 等^[27]使补充植物乳杆菌的无菌小鼠恢复到野生型小鼠的 IGF-1 和 IGF-1R 水平,重演了肠道菌群通过 IGF-1/IGF-1R 轴对宿主的有益作用。最近的一项研究结果却与此不一致,相较于野生型小鼠,无菌小鼠血清和骨骼 IGF-1 增加,且表现出更高的骨形成率和骨小梁体积^[28]。这种微生物群对 IGF-1 和骨骼重塑的差异影响可能源于小鼠种系背景的差异或不同设施之间肠道菌群落组成的差异^[29]。而用抗生素耗尽肠道菌群会同时降低小鼠血清 P1NP 和骨吸收标志物 I 型胶原 C 端端肽 (C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX-I),并导致骨量增加^[26],这表明肠道微生物群既参与骨吸收又参与骨形成,为上述差异提供了一种解释。

2.4 多个器官被肠道菌群诱导产生 IGF-1

大量研究表明,肠道菌群可诱导宿主不同组织产生 IGF-1。肝脏是合成 IGF-1 的主要器官,相比于无菌幼鼠,野生型幼鼠的肝脏中检测出更高水平的 IGF-1^[12];同样,鸡肝脏中的 IGF-1 在饲喂植物乳杆菌后表达增加^[30]。Yan 等^[26]测量发现,移植小鼠的腹部脂肪垫中 IGF-1 水平增加,提示白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 可产生 IGF-1。果蝇脂肪体相当于哺乳动物的肝脏和 WAT,因为在营养不良时,果蝇脂肪体细胞是 dILPs 表达并促进 INR 信号转导所必需的^[25]。Schieber 等^[31]发现常规小鼠肌肉中 IGF-1 的表达高于无菌小鼠,提示肌肉也是 IGF-1 的来源器官。然而,Yan 等^[26]测量定植小鼠的肌肉,发现其 IGF-1 水平降低了,这说明循环 IGF-1 池的增加可能并不来源于肌肉。他们还发现,定植小鼠骨骼中的 IGF-1 及其下游靶基因 Runx2 的转录水平也显著增加,可见骨骼局部 IGF-1 参与了骨代谢调节。Runx2 转录因子可刺激碱性磷酸酶合成,增加成骨细胞的分化和增殖。

3 SCFAs 直接或间接调节骨代谢

3.1 SCFAs 与 GPR 结合直接影响骨细胞

SCFAs 是不可消化膳食纤维经肠菌降解后产生的主要代谢产物,包括乙酸、丙酸和丁酸。给无菌小

鼠补充发酵成 SCFAs 的益生菌可以防止骨量丢失,促进骨骼健康^[32],提示肠道菌群可能是通过其代谢产物间接调节宿主生长和骨重建。SCFAs 可以通过激活 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPRs),抑制组蛋白脱乙酰化酶和诱导自噬来调节宿主^[33]。GPRs 包括 GPR41 (丙酸和丁酸受体)、GPR43 (乙酸和丙酸受体) 以及 GPR109 (丁酸和烟碱受体)^[34]。研究证实,SCFA 依赖 GPR43 来诱导外周调节性 T 细胞的发育^[35],受刺激的骨髓细胞分化形成的破骨细胞前体细胞表达了 GPR41 和 GPR109,这为 SCFAs 激活 GPRs 来影响成骨细胞与破骨细胞相对活性提供了部分依据。虽然丁酸能够直接抑制破骨细胞分化,却并不依赖丁酸受体 GPR109^[36],这说明 SCFAs 对宿主破骨细胞的抑制作用不一定需要 SCFA 受体来介导。SCFAs 也可能直接作用于成骨细胞,但用高效液相色谱法测定出的骨髓和血清中 SCFAs 浓度极低,SCFAs 似乎主要通过间接机制调节骨代谢。

3.2 SCFAs 通过 IGF-1 间接促进生长和骨重建

在果蝇中,突变体 P3G5 单联幼虫的产乙酸能力受损,表现为发育和代谢平衡失调,而补充乙酸逆转了 P3G5 的生长缺陷^[24],表明 SCFAs 在增加 dILP 信号转导来促进生长方面发挥了作用。相比于无菌小鼠,野生型或定植肠菌的无菌小鼠,其盲肠中 SCFAs 浓度更高^[37]。Yan 等^[26]用抗生素治疗常规小鼠减少盲肠中 SCFAs 和血清 IGF-1 水平,再补充 SCFAs,恢复了小鼠循环 IGF-1 的正常水平。添加 SCFAs 4 周后既增加了脂肪 IGF-1 产生和肝脏 IGF-1 产生趋势,又降低了骨小梁和骨量,与短期定植肠菌的无菌小鼠相似。这可能是由于 IGF-1 也促进破骨细胞分化而增加骨吸收所致^[34]。鉴于盲肠中的 SCFAs 与血清 IGF-1 水平呈正相关,可推测 SCFAs 直接或间接作用于宿主肝脏和脂肪组织,增加循环 IGF-1 水平,并促进生长和骨骼发育。然而,SCFA 并不能完全概括由肠道菌群定植引起的骨表型,因为血清 P1NP 未见明显变化,也不能排除其他肠道微生物与宿主相互作用引起 IGF-1 增加。SCFAs 在没有肠道菌群条件下是否足以诱导宿主 IGF-1 产生以及如何促进宿主 IGF-1 产生尚未明确。SCFAs 是直接还是间接作用于肝脏、脂肪组织来促进 IGF-1 产生还有待探究。

3.3 SCFAs 调节 GH/IGF-1 生长轴活性

生长激素 (growth hormone, GH) 是腺垂体分泌的能够促进系统生长、软骨成骨的蛋白类激素。GH

发挥生物学效应始于与细胞表面的跨膜 GH 受体 (GHR) 的结合^[38], GHR 存在于脂肪、肌肉、肝脏和骨骼等器官中。GH 可与成骨细胞或破骨细胞表面的 GHR 结合, 直接影响骨形成与骨吸收动态平衡; GH 也可诱导多种组织协同分泌 IGF-1, 间接发挥促生长作用^[39]。循环中的 IGF-1 主要由 GH 刺激肝脏分泌, 其含量受到 GH 水平的调节, IGF-1 水平升高又负反馈调节 GH 的合成, 共同形成 GH/IGF-1 生长轴^[40]。GHR 的活性与酪氨酸激酶 JAK2 密切相关, JAK2 磷酸化的靶点是 STAT5b。GH/IGF-1 系统需要通过 JAK 和 STAT 信号转导途径起作用。当 GH 与 GHR 结合并激活细胞内 JAK2 后, JAK2 对 STAT5b 进行磷酸化, 磷酸化的 STAT 蛋白与特异性 DNA 序列结合, 导致 IGF-1 基因转录, 从而调节生长和骨代谢。当 GH/IGF-1 生长轴调节紊乱时, 成骨与破骨动态平衡被打破, 是骨质疏松发生的重要原因。

对幼鼠和幼鱼的研究发现, 在慢性营养不良状态下, 肠道菌群能够增加 GH/IGF-1 生长轴活性, 从而促进宿主幼体的生长发育^[12,41]。Schwarzer 等^[12]发现, 相比营养缺乏下的野生型和定植幼鼠, 无菌幼鼠循环中 GH 水平先较高 (28 日龄时) 后较低 (56 日龄时), 而 IGF-1 和 IGFBP3 均较低。同时, 肝脏及肌肉中检测出的 GHR、IGF-1 和 IGFBP3 也较低, 这些结果表明无菌动物的 GH/IGF-1 生长轴活性在

营养贫乏时降低了。有趣的是, 无菌小鼠在 28 日龄时升高的 GH 效价却不足以逆转循环中较低的 IGF-1 水平, 这可能是因为机体在营养剥夺下出现了适应性反应, 即组织处于生长激素抵抗状态, 导致促生长轴活性下降, 从而减少生长耗能^[42]。他们给低营养的无菌和野生型小鼠注射重组生长激素 (recombinant growth hormone, RGH), 并检测 GHR 信号活性的标志物 STAT5b, 发现野生型小鼠显示出更高的 STAT5b 磷酸化水平。由此可见, 肠道微生物群对 GH 敏感性有提高作用, 且发育迟缓导致的生长激素抵抗, 在分子水平上表现为高 GH 和低 IGF-1。Du 等^[43]最近的研究证实了上述概念。他们给没有出生缺陷的生长迟缓的犊牛补充益生菌 (芽孢杆菌等), 既增加了犊牛的摄入量和体重, 又相应地提高了血清 GH/IGF-1 的水平。然而, Yan 等^[26]检测发现定植小鼠的 GH 水平没有明显变化, 这可能是由于生长激素的释放具有昼夜节律, 而检测时采用单点取样所致。

组蛋白脱乙酰化酶 SIRT1 的功能是抑制 STAT5 磷酸化, SCFAs 通过抑制其功能而正向调节 GH/IGF-1 生长轴。Yamamoto 等^[44]将 SIRT1 基因敲除的小鼠禁食 48 h, 发现其血清和肝脏 IGF-1 水平表达升高, 表明 SIRT1 介导了营养不良时的生长激素抵抗。可见, 肠道菌群主要由 SCFAs 间接调节 GH/IGF-1 生长轴活性, 发挥促生长作用。

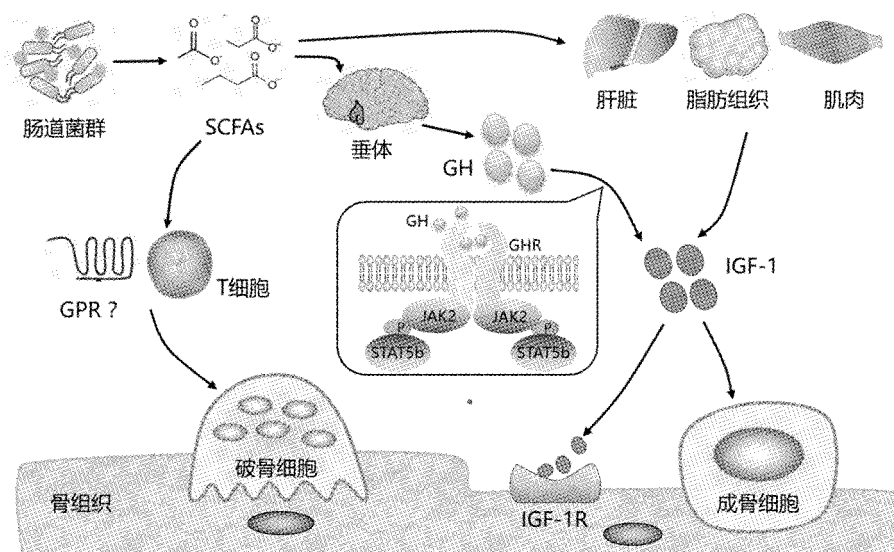


图 1 肠道菌群诱导 IGF-1 调节骨代谢示意图

Fig.1 Diagram of bone metabolism regulated by IGF-1 induced gut microbiota

4 总结与展望

肠道菌群调节骨代谢的研究正成为改善骨健康的新领域。我们对肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 与骨代谢的作用机制、对肠道菌群影响 IGF-1 水平来调控骨重建与生长发育所进行的概括,为肠道菌群用于防治骨质疏松,缓解儿童生长缺陷作了理论铺垫。但肠道细菌调节 IGF-1 水平和 GH 敏感性的作用机制尚未完全阐明。此外,人类在饮食、年龄范围和肠菌组成方面具有高度异质性,可能导致相同干预下的不同反应。未来,借助代谢组学和基因组学工具,可以从分子水平上剖析肠道菌群调节宿主骨代谢的信号途径,为改善骨骼健康提供新的治疗策略。

【参 考 文 献】

- [1] Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters' [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(8): 449-459.
- [2] 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010-2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1590-1596.
- [3] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南 (2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [4] Ejlal HS, Soroush AR, Angoorani P, et al. Gut microbiota as a target in the pathogenesis of metabolic disorders: a new approach to novel therapeutic agents [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(6): 349-358.
- [5] Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, et al. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic lactobacillus reuteri [J]. Endocrinology, 2015, 156(9): 3169-3182.
- [6] Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease [J]. Nutr Rev, 2015, 73 Suppl 1: 32-40.
- [7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e1002533.
- [8] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [9] Charles JF, Ermann J, Aliprantis AO. The intestinal microbiome and skeletal fitness: Connecting bugs and bones [J]. Clin Immunol, 2015, 159(2): 163-169.
- [10] Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, et al. Links between the microbiome and bone [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(9): 1638-1646.
- [11] Park OJ, Kim J, Yang J, et al. Muramyl dipeptide, a shared structural motif of peptidoglycans, is a novel inducer of bone formation through induction of Runx2 [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(7): 1455-1468.
- [12] Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition [J]. Science, 2016, 351(6275): 854-857.
- [13] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics [J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2049-2063.
- [14] Chaves de Souza JA, Frasnelli SC, Curylofo-Zotti FA, et al. NOD1 in the modulation of host-microbe interactions and inflammatory bone resorption in the periodontal disease model [J]. Immunology, 2016, 149(4): 374-385.
- [15] Cheng Y, Liu S, Zhang X, et al. Expression profiles of IGF-1R gene and polymorphisms of its regulatory regions in different pig breeds [J]. Protein J, 2016, 35(3): 231-236.
- [16] Tahimic CGT, Wang Y, Bikle DD. Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 4: 6.
- [17] Yakar S, Courtland HW, Clemmons D. IGF-1 and bone: New discoveries from mouse models [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(12): 2543-2552.
- [18] Hou JM, Chen EY, Lin F, et al. Lactoferrin induces osteoblast growth through IGF-1R [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 282806.
- [19] Wang Y, Cheng Z, Elalieh HZ, et al. IGF-1R signaling in chondrocytes modulates growth plate development by interacting with the PTHrP/Ihh pathway [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(7): 1437-1446.
- [20] Yeh LCC, Wilkerson M, Lee JC, et al. IGF-1 receptor insufficiency leads to age-dependent attenuation of osteoblast differentiation [J]. Endocrinology, 2015, 156(8): 2872-2879.
- [21] Poinot P, Schwarzer M, Peretti N, et al. The emerging connections between IGF1, the intestinal microbiome, strains and bone growth [J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(1): T103-T113.
- [22] Lee WJ, Brey PT. How microbiomes influence metazoan development: insights from history and Drosophila modeling of gut-microbe interactions [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2013, 29: 571-592.
- [23] Erkosar B, Leulier F. Transient adult microbiota, gut homeostasis and longevity: novel insights from the Drosophila model [J]. FEBS Lett, 2014, 588(22): 4250-4257.
- [24] Shin SC, Kim SH, You H, et al. Drosophila microbiome modulates host developmental and metabolic homeostasis via insulin signaling [J]. Science, 2011, 334(6056): 670-674.
- [25] Storelli G, Defaye A, Erkosar B, et al. Lactobacillus plantarum promotes Drosophila systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing [J]. Cell Metab, 2011, 14(3): 403-414.
- [26] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(47): E7554-E7563.
- [27] Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on

- elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial [J]. *Benef Microbes*, 2016, 7(5): 631-637.
- [28] Novince CM, Whittow CR, Aartun JD, et al. Commensal gut microbiota immunomodulatory actions in bone marrow and liver have catabolic effects on skeletal homeostasis in health [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5747.
- [29] Yan J, Charles JF. Gut microbiome and bone: to build, destroy, or both? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(4): 376-384.
- [30] Kareem KY, Loh TC, Foo HL, et al. Effects of dietary postbiotic and inulin on growth performance, IGF1 and GHR mRNA expression, faecal microbiota and volatile fatty acids in broilers [J]. *BMC Veterin Res*, 2016, 12(1): 163.
- [31] Schieber AMP, Lee YM, Chang MW, et al. Disease tolerance mediated by microbiome *E. coli* involves inflammasome and IGF-1 signaling [J]. *Science*, 2015, 350(6260): 558-563.
- [32] McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(6): 363-371.
- [33] Sharon G, Garg N, Debelius J, et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 719-730.
- [34] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [35] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [36] Yan J, Takakura A, Zandi-Nejad K, et al. Mechanisms of gut microbiota-mediated bone remodeling [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(1): 84-92.
- [37] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [38] Bancos I, Algeciras-Schminich A, Woodmansee WW, et al. Determination of nadir growth hormone concentration cutoff in patients with acromegaly [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(6): 937-945.
- [39] Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 432: 44-55.
- [40] 金昊, 金鑫, 王文波. GH/IGF-1 与骨质疏松的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(5): 431-433.
- [41] Schwarzer M. Gut microbiota: puppeteer of the host juvenile growth [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(3): 179-183.
- [42] Fazeli PK, Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(3): R57-R65.
- [43] Du R, Jiao S, Dai Y, et al. Probiotic C-1 improves growth performance, stimulates GH/IGF-1, and regulates the gut microbiota of growth-retarded beef calves [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2006.
- [44] Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, et al. SIRT1 regulates adaptive response of the growth hormone--insulin-like growth factor-I axis under fasting conditions in liver [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(37): 14948-14953.

(收稿日期: 2020-05-29;修回日期: 2020-06-22)

(上接第 555 页)

- [16] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
- [17] Roskoski R Jr. MEK1/2 dual-specificity protein kinases: structure and regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 5-10.
- [18] De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 Suppl 2: S17-S27.
- [19] 成浩, 冯纲. (99m)Tc-MDP SPECT 全身骨显像与生物标志物水平检测鉴别良恶性疾病的临床价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(10): 1251-1253, 1258.
- [20] 刘晓媛. 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 及相关血脂指标对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术预后的预测价值 [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2019, 6(4): 13-17.
- [21] Parhami F. Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: could hyperlipidemia be a risk factor? [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 68(6): 373-378.
- [22] Marek Vecka, Aleš Žák, Eva Tvrdická, et al. Associations of serum uric acid with endogenous cholesterol synthesis indices in men with high cardiometabolic risk [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18(4): 212-218.
- [23] Hanson AM, Kittilson JD, Martin LE, et al. Environmental estrogens inhibit growth of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by modulating the growth hormone-insulin-like growth factor system [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2014, 196: 130-138.
- [24] 阿吉木·克热木. NRSN2 对骨肉瘤细胞增殖、分化的作用及其分子机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [25] Taleb Agha M, Baharetha HM, Al-Mansoub MA, et al. Proapoptotic and antiangiogenic activities of arctium lappa L. on breast cancer cell lines [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2020, 2020: 7286053.
- [26] 曹凯, 安洪, 蒋电明. 血管内皮生长因子及其对成骨的影响 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2005, 20(6): 427-429.
- [27] 黄佳梦. 不同比例的 BMP2 和 VEGFA 对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.

(收稿日期: 2020-06-18;修回日期: 2020-07-06)