

- stress signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 91: 68-80.
- [16] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. Nature Chemical Biology, 2016, 12(7): 497-503.
- [17] VISWANATHAN VS, RYAN MJ, DHURUV HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. Nature, 2017, 547(7664): 453-457.
- [18] GWANGWA MV, JOUBERT AM, VISAGIE MH. Crosstalk between the warburg effect, redox regulation and autophagy induction in tumourigenesis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2018, 23(1): 20.
- [19] BEBBER CM, MÜLLER F, PRIETO CLEMENTE L, et al. Ferroptosis in Cancer Cell Biology[J]. Cancers, 2020, 12(1): 164.
- [20] SONG Z, JIA G, MA P, et al. Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m6A modification-mediated ferroptosis [J]. Life Sciences, 2021, 276: 119399. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119399.
- [21] LUO H, MA C. A novel ferroptosis-associated gene signature to predict prognosis in patients with uveal melanoma[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2): 219.
- [22] 王安来,刁波,袁紫林,等. 肿瘤微环境中免疫细胞的生物学功能及其在癌症免疫治疗中的作用进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 894-897.
- [23] DRIJVERS JM, GILLIS JE, MUIJLWIJK T, et al. Pharmacologic screening identifies metabolic vulnerabilities of CD8+T Cells [J]. Cancer Immunology Research, 2021, 9(2): 184-199.
- [24] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOU H, AYTUN S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease[J]. Progress in Neurobiology, 2021, 196: 101890. DOI:10.1016/j.pneurobio.2020.101890.
- [25] SONG L, XIAO Z, ZHANG N, et al. Apoferritin improves motor deficits in MPTP-treated mice by regulating brain iron metabolism and ferroptosis [J]. iScience, 2021, 24(5): 102431. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102431.
- [26] TONNUS W, MEYER C, STEINEBACH C, et al. Dysfunction of the key ferroptosis-surveillance systems hypersensitizes mice to tubular necrosis during acute kidney injury [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 4402.
- [27] XIE ZX, HOU HD, LUO D, et al. ROS-Dependent Lipid Peroxidation and Reliant Antioxidant Ferroptosis-Suppressor-Protein 1 in Rheumatoid Arthritis: a Covert Clue for Potential Therapy [J]. Inflammation, 2021, 44(1): 35-47.
- (收稿日期:2021-08-12,修回日期:2021-10-27)

引用本文:惠琼琼,师丛,叶新华.胰岛素样生长因子-1与儿童肥胖的相关性研究进展[J].安徽医药,2023,27(3): 428-432. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.002.

◇ 综述 ◇



胰岛素样生长因子-1与儿童肥胖的相关性研究进展

惠琼琼¹, 师丛¹, 叶新华²

作者单位:¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;

²兰州大学第一医院儿童保健科, 甘肃 兰州 730000

通信作者:叶新华,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童保健, Email:ye_xinhua@126.com

基金项目:甘肃省自然科学基金(20JR10RA695);甘肃省卫生行业计划项目(ldyyyn2018-77)

摘要: 21世纪,儿童肥胖的发生率居高不下。它对健康的影响及医疗资源造成的负担令人担忧,已成为了世界性的公共卫生问题。研究显示,在儿童肥胖发生发展中,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是关键因素之一。IGF-1对肥胖的影响主要是由于其在机体内参与的一些反应的平衡状态被打破,比如营养元素代谢、炎症反应、肠道菌群平衡及激素和生长因子的合成、分泌等,从而诱导儿童肥胖;同时上述机制改变也可能会引起或加速与肥胖相关的性早熟、阻塞性睡眠呼吸暂停、哮喘、非酒精性脂肪肝、心血管、社会心理行为等多系统并发症的发生,需引起临床医师的警惕。该综述总结了IGF-1在儿童肥胖及其并发症中的研究进展。

关键词: 肥胖; 胰岛素样生长因子-1; 儿童; 综述

Research progress on the correlation between IGF-1 and childhood obesity

HUI Qionqiong¹, SHI Cong¹, YE Xinhua²

Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

²Department of Child Health Care, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: In the 21st century, the incidence of childhood obesity remains high. Its impact on health and burden of medical resources is worrying and it has become a worldwide public health problem. Studies have shown that insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is one of

the key factors in the occurrence and development of childhood obesity. The effect of IGF-1 on obesity is mainly due to the disruption of the balance state of some reactions involved in IGF-1, such as nutrient metabolism, inflammation, intestinal flora balance, and the synthesis and secretion of hormones and growth factors, thus inducing obesity in children. Meanwhile, the above-mentioned mechanism changes may also cause or accelerate the occurrence of obesity-related complications such as precocious puberty, obstructive sleep apnea, asthma, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease and psychosocial behavior, which should arouse the vigilance of clinicians. This study summarized the research progress of IGF-1 in childhood obesity and its complications.

Key words: Obesity; Insulin-like growth factor-1; Children; Review

肥胖是由于机体长期摄入过多而运动减少导致的体内脂肪蓄积,使体重超过正常范围的一种营养障碍性疾病。据研究数据显示,全球儿童和青少年肥胖发生率呈逐年升高趋势^[1]。肥胖对健康造成危害,加剧医疗保健系统负担,甚至影响人群预期寿命^[2]。近年来,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在生物学中的研究越来越受到各领域专家的重视。通过查阅文献发现,IGF-1通过影响物质代谢、炎症反应及肠道菌群等导致肥胖,同时也参与肥胖并发症的发生发展^[3]。因此IGF-1有望作为评估肥胖的一个临床诊断指标或对肥胖进行临床干预的一个靶点。现本研究就IGF-1对儿童肥胖的影响进行综述如下。

1 IGF-1

IGF-1是胰岛素家族中的一员,它是由70个氨基酸组成的多肽蛋白质,对机体生长发育起关键作用。IGF-1存在于多数组织中,主要在肝脏产生,是血液循环中的主要来源。它对机体的影响主要是通过3种途径,分别是内分泌、自分泌、旁分泌等^[4]。

在参与生长发育这一方面,生长激素(growth hormone, GH)是必不可少的因子,但它的这种作用离不开IGF-1的介导,两者通过组成GH/IGF-1轴,彼此相互影响^[5]。IGF-1的作用受IGF结合蛋白(insulin growth factor binding protein, IGFBPs)(现有7种)的调控,其中IGFBP3发挥作用较大。IGFBPs对IGF-1所起的作用有^[6]:(1)可通过阻断IGF-1受体(insulin growth factor-1 receptor, IGF-1R),使IGF-1的半衰期延长;(2)通过引导IGF-1进入特定组织使其作用增强或减弱;(3)促进胰岛素的代谢作用。IGF-1还有类胰岛素作用,是由于IGF-1与胰岛素具有同源性,它可以与胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合来表现出此功能,虽然IGF-1与IR结合力不及胰岛素,但由于其在血液中的浓度较高,因此类胰岛素作用还是不易忽视的^[7]。IGF-1与肥胖的相关性主要与其类胰岛素作用产生的胰岛素抵抗有关,同时离不开GH、IGFBPs及胰岛素等的相互调节。

1.1 IGF-1在儿童肥胖中的作用机制 因分泌IGF-1的组织较多,其生理及病理作用也较广泛。

1.1.1 IGF-1与葡萄糖代谢 IGF-1对碳水化合物的代谢有类似胰岛素的作用。一方面,关于糖代谢,IGF-1和胰岛素的同源性使它们在物质代谢方面具有协同作用。主要发生在骨骼肌中,是由于肌肉内皮细胞上存在IGF-1R和IR的杂合体,所以IGF-1既可以在IGF-1R的介导下通过刺激Src同源结构域蛋白C(Shc)/丝裂原活化蛋白激酶途径刺激葡萄糖的代谢,也可以在IR上通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)途径影响碳水化合物代谢^[8]。另一方面,在维持葡萄糖的稳态及调节代谢上离不开IGFBP-1的调控。有研究者认为,当摄入过多时,肝门静脉中的胰岛素会增加,它会抑制IGFBP-1的合成、分泌,而降低的IGFBP-1会削弱IGF-1与其受体结合的能力,从而导致IGF-1增加,IGF-1通过类胰岛素作用和胰岛素协同作用加强降血糖^[3];也有专家认为,肥胖儿童中的IGFBP-1是增加的,它的增加促进了IGF-1的结合,导致其减少,最终使血糖升高^[9]。此外,研究证明了肥胖儿童中的GH水平是下降的,它会继发胰岛素抵抗,导致IGF-1降低^[5];同时胰岛素抵抗下的高胰岛素血症会刺激IGF-1使其升高,最终的结果是导致葡萄糖代谢发生紊乱^[10]。正常情况下,IGF-1可维持糖代谢平衡,但在肥胖儿童中,IGF-1的改变会使其对糖代谢稳态、胰岛素抵抗的调节失衡而导致糖尿病的发生。

1.1.2 IGF-1与脂质代谢 肥胖与脂肪细胞的体积、数量增加有关。脂肪细胞(由前脂肪细胞分化而来)可分泌IGF-1,IGF-1可增加脂肪分解,参与胰岛素抵抗。但是IGF-1R主要存在于前脂肪细胞的表面,在前脂肪细胞上IGF-1可以通过胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)/PI3K/Akt途径刺激脂肪细胞的分化、增殖,若该通路受损可导致脂肪细胞形成受阻^[11];而对于脂肪细胞来说,因其细胞表面存在IR,所以IGF-1的脂质代谢作用可以转交给胰岛素,但这种作用只有在高浓度的IGF-1下才能产生^[12]。国外学者指出,肥胖儿童游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增高,在GH的介导下产生胰岛素抵抗导致血脂异常(高三酰甘油)^[7]。脂肪组织到肝脏的FFA循环量的增加,可以刺激胰岛

素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的丝氨酸磷酸化,进一步促进IGF-1R和IR的胰岛素信号传导作用,从而使脂肪的合成增加;同时FFA会沉积于肝脏导致脂肪肝^[13]。

1.1.3 IGF-1与炎症反应 IGF-1本身具有抗炎作用,可以保护各器官免受肥胖这一炎症反应的伤害。从文献的查阅中知道参与肥胖相关的炎症机制较多,其中胰岛素抵抗所发挥的作用至关重要^[14]。白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性介质可以由脂肪细胞合成,它们在肥胖儿童中是增加的,这些炎性因子可通过影响GH/IGF-1轴的分泌,使IGF-1降低导致胰岛素抵抗^[14];促炎因子也可通过干扰IRS丝氨酸磷酸化,阻碍与IGF-1R的结合,干扰胰岛素信号传导,诱发肥胖^[15]。

1.1.4 IGF-1与肠道菌群 肠道菌群可以参与物质代谢,维持机体的能量平衡。若肠道发生菌群失调会引起代谢紊乱及炎症反应从而诱发肥胖^[16]。肠道菌群能诱导体内IGF-1的循环,从而影响IGF-1对机体的作用;反过来IGF-1在小肠上皮中可以调节肠道菌群稳态及肠道免疫系统、促进上皮增生、加强营养吸收及减少能量消耗^[17]。但其机制仍待继续研究。Stefania等^[18]认为可能是肥胖儿童菌群失调导致肠道黏膜通透性增加,促使IGF-1加重炎症反应,引起葡萄糖和脂质代谢障碍进一步加重肥胖;杨俊英团队^[19]在研究中发现菌群紊乱时肠道会产生炎症反应,炎症反应中的炎性介质升高间接抑制IGF-1产生而促进了胰岛素抵抗。

2 肥胖儿童IGF-1的改变对机体产生的影响

在青少年中,IGF-1随着年龄的增长是呈逐渐增加趋势的,直至青春期后达高峰。但其在肥胖儿童中的水平存在一定的争议。比如:大多数临床数据表明肥胖儿童血清中的IGF-1水平是升高的^[20-21];也有少数人认为IGF-1是降低^[22]或不变的^[23]。有研究者认为,IGF-1升高在肥胖男童中更为突出,然而也有数据显示没有性别差异^[24-25]。这些变化可能是由于肥胖导致GH-IGF-1轴功能紊乱,也可能与研究对象的性别、肥胖程度、性成熟度等有关^[5]。肥胖儿童体内脂肪含量较高,可沉积于内脏血管,长期存在的后果是导致血脂异常、糖尿病、非酒精性脂肪肝和骨骼、呼吸疾病等。这些疾病的发生可能与IGF-1引起的胰岛素抵抗和慢性炎症反应相关。

2.1 性早熟 目前关于性早熟与肥胖儿童关系的研究已很多。在性早熟中,肥胖是其诱发因素之一(女孩相对于男孩更明显),除此之外还离不开瘦素、GH/IGF-1轴和胰岛素抵抗等的调节^[25]。IGF-1与儿童体质量指数($r=0.30, P<0.05$)、性腺发育($r>$

$0.3, P<0.05$)呈正相关,主要是由于IGF-1是连接机体营养与性发育的枢纽^[26-27]。一方面IGF-1本身具有类胰岛素功能,通过调节物质代谢影响体重^[7];另一方面是其可通过影响促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元、Kiss1神经元及垂体促性腺激素等促进性腺发育^[28]。由此可见,它可以作为肥胖儿童性发育的主要预警信号之一。有专家证实,高脂饮食会增加体内IGF-1的水平,通过促进垂体、肾上腺、性腺的成熟而使青春期发育提前^[29]。在肥胖儿童中,IGF-1的增加会促进肾上腺雄激素的产生从而加快青春期的发育(过早出现阴毛),其主要是由于IGF-1可以激活肾上腺酶的表达,从而增加17,20-碳链裂解酶的活性而使雄烯二酮的合成增加^[30]。肥胖儿童脂肪组织中的芳香化酶活性增加,雄激素会在芳香化酶诱导下转化为雌激素,过多的雌激素在IGF-1的介导下会加快乳房发育或月经初潮的速度^[31]。处于青春期前的肥胖儿童体内的IGFBP-1和性激素结合球蛋白降低,反过来IGF-1和性类固醇在体内水平和利用度会增加;由于IGF-1可作用于GnRH神经元, GnRH通过刺激垂体上的促性腺激素受体而激发促性腺激素、促卵泡激素和促黄体生成素的分泌与释放, IGF-1与性激素相辅相成使青春期生长加速^[29,31]。

2.2 心血管疾病 针对心血管系统,儿童肥胖会增加心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的患病率,它是导致青少年及成人死亡的主要原因之一,值得我们关注。IGF-1是CVD的危险标志物,IGF-1可作用于心肌细胞和血管平滑肌,其缺乏可降低心肌收缩力,甚至改变心脏结构及其功能的表达;同时也可通过炎症反应和脂肪细胞功能障碍从而影响心脏的代谢功能^[32]。Katz团队^[15]在其临床研究发现,IGF-1降低会使肥胖儿童发生CVD的风险率增加($r=-0.48, P<0.001$)。Kong等^[33]提示肥胖及其并发症对心血管的影响与低IGF-1导致的血管生成失调和内皮功能障碍有关,肥胖和IGF-1对心血管的影响彼此相互促进,形成了一个恶性循环,最终导致了CVD的发生概率增加。

2.3 呼吸系统 近年来,关于阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)与肥胖的研究较多,但肥胖和IGF-1对OSA的影响机制未完全明确。有专家团队声称,在肥胖儿童中,OSA病儿的IGF-1低于正常儿童,可能与肥胖病儿体内的低GH、炎症反应以及过多的FFA等有关,因为这些因素影响了IGF-1的生物活性^[34]。一项动物实验数据表明,肥胖可诱发哮喘发作,并证实肥胖型哮喘小鼠体内的

IGF-1 水平相比较于单纯哮喘组是较高的($P < 0.05$)^[35]。Wang 等^[36]认为此疾病与肥胖者体内的高 IGF-1 可诱导气道炎症、高反应性及气道平滑肌增生等有关。

2.4 骨骼 超重或肥胖加重了机体的负担,使骨骼受损,身高生长受限。它的机制是脂肪蓄积所致,过多的脂肪会刺激雌二醇的产生,雌激素可作用于生长板软骨细胞,刺激骨细胞的分化和增殖,使骨龄提前^[37]。另外,在骨的生长发育中,IGF-1 也是必不可少的主要因素之一。它是诱导骨生长的动力,可调节成骨细胞的增殖,并在 GH、IGFBP、钙调节激素、肠道菌群等相互作用下维持骨的生成和调节^[38]。肥胖儿童性早熟的发生率较高,同时性早熟也会导致骨骺的提前闭合。有研究发现,在肥胖引起的性早熟儿童中,IGF-1 是升高的,它可促进骨骺成熟,抑制身高生长^[39]。由此可见,肥胖儿童对骨骼影响的最终结果是导致骨骺的提前闭合,进而影响最终身高。

2.5 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 肥胖儿童可发生 NAFLD 这一并发症已被证实。Cianfarani 等^[40]在 NAFLD 的研究中证明, GH/IGF-1 轴参与了肥胖儿童 NAFLD 的发生,认为 IGF-1 与肝脂肪变性呈负相关($r = -0.37, P < 0.05$)。导致 NAFLD 的原因除了肥胖本身的脂肪沉积外,还有 IGF-1 的抗炎作用减弱及其类胰岛素活性下降有关。这些被削弱的作用产生了胰岛素抵抗,然后促进糖异生和糖原分解,增加脂肪组织释放 FFA 进入肝脏,导致肝脏中的三酰甘油增加,最后使肝细胞脂质化从而发生脂肪肝^[41]。

2.6 心理行为 近年来针对肥胖儿童心理问题也被社会关注。这些病儿多数具有较低的社会适应能力,容易产生孤僻、自卑等问题影响儿童的生长发育。黄纯等^[20]在其临床研究中证实了上述观点,并认为行为异常与肥胖儿童血清中的 IGF-1 水平升高有关。IGF-1 是一种关键的神经调节肽,是参与脑组织活动的重要调节器,它可促进轴突的生长和髓鞘的形成,具有保护脑细胞、营养神经等作用^[42]。IGF-1 的这些生理作用可参与儿童的行为和认知。IGF-1 的水平越高,脑组织的损伤程度越严重,最终导致儿童的认知受到不良影响^[43]。

综上所述,IGF-1 作为机体生长发育的关键因子,在肥胖中的研究逐渐被重视,其导致儿童肥胖是由于影响了葡萄糖稳态、脂质代谢、FFA、胰岛素抵抗、炎症反应、肠道菌群等。本研究对 IGF-1 在肥胖形成的机制(如营养物质代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、肠道菌群等)中所扮演的角色进行总结;对

IGF-1 在肥胖引起的各种并发症中发挥的作用进行概述。从而为 IGF-1 是否可以作为肥胖及其并发症的评估指标作了理论铺垫。以上均提示 IGF-1 在肥胖中的作用不容忽视,虽然有些机制尚未完全阐明,但是随着研究的不断深入,其面纱终将被揭开,最终会为肥胖的预防及其并发症的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 766-781.
- [2] 胡媛媛, 杨丹. 儿童肥胖研究的相关进展[J]. 现代临床医学, 2021, 47(2): 157-160.
- [3] AGUIRRE GA, ITA JD, DE L, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome[J]. Transl Med, 2016, 14(1): 1-23.
- [4] HAYWOOD NJ, SLATER TA, MATTHEWS CJ, et al. The insulin like growth factor and binding protein family: novel therapeutic targets in obesity & diabetes[J]. Mol Metab, 2019, 19: 86-96.
- [5] 赵亚群, 方红娟, 钟历勇. 不同生长激素-胰岛素样生长因子 1 轴功能状态下患者体内成纤维生长因子 21 的变化及其与糖脂代谢的关系[J]. 安徽医药, 2018, 22(8): 1536-1540.
- [6] 杨宏芳, 王晓慧. IGF-1、IGF-1 结合蛋白 3 在运动防治肥胖, 糖尿病和心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2018, 49(3): 193-196.
- [7] REN J, ANVERSA P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 93(4): 409-417.
- [8] O'NEILL BT, LAURITZEN HP, HIRSHMAN MF, et al. Differential role of insulin/IGF-1 receptor signaling in muscle growth and glucose homeostasis[J]. Cell Rep, 2015, 11(8): 1220-1235.
- [9] 王婷婷, 王艳, 雍娴婷, 等. 维吾尔族代谢综合征危险因素与 IGF-1 和 IGFBP-1 的关系研究[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(1): 59-61.
- [10] 周悦, 闫爽. 肥胖、胰岛素抵抗及 IGF-1 水平与甲状腺乳头状癌关系的初步研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(4): 383-386, 391.
- [11] 张静, 赵春江, 蔡辉. 胰岛素抵抗与心血管病理生理机制[J]. 安徽医药, 2018, 22(2): 207-211.
- [12] BOUCHER J, MORI MA, LEE KY, et al. Impaired thermogenesis and adipose tissue development in mice with fat-specific disruption of insulin and IGF-1 signalling[J]. Nat Commun, 2012, 12(3): 902-902.
- [13] LEROITH D, YAKAR S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(3): 302-310.
- [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]. J Biol Regul Homeost

- Agents, 2013, 27(1):259-266.
- [15] KATZ L, GRALEWSKI KA, ABRAMS P, et al. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 are related to cardiovascular disease biomarkers in obese adolescents[J]. *Pediatric Diabetes*, 2016, 17(2):77-86.
- [16] 王晨, 朝浩鹏, 谢宇端. 菊粉对高脂高糖饮食诱导肥胖小鼠的减肥作用与其调节肠道菌群的关系分析[J]. *安徽医药*, 2020, 24(4):666-670.
- [17] YU Z, SONG Y, QI H, et al. IEC-specific IGF1 promotes the expansion of intestinal stem cells during epithelial regeneration and functions on the intestinal immune homeostasis [J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315 (4) : E638-E649. DOI: 10.1152/ajpendo.00022.2018.
- [18] STEFANIA O, ERSILIA N, ANNALISA M, et al. A functional interplay between IGF-I and adiponectin[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2145-2150.
- [19] 杨俊英, 马骏, 王天雄. 肠道菌群失调与肥胖关系的研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2021, 36(3):26-28.
- [20] 黄纯, 谈驰, 王新, 等. 学龄前儿童单纯性肥胖神经行为与血清 IGF-1 GH 水平的关系[J]. *河北医学*, 2019, 25(2):211-215.
- [21] MÄNTYSELKÄ A, JÄÄSKELÄINEN J, ELORANTA AM, et al. Associations of lifestyle factors with serum dehydroepiandrosterone sulphate and insulin-like growth factor-1 concentration in prepubertal children[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(2):233-242.
- [22] 杨宏芳, 林小晶, 王晓慧. 4 周有氧运动与饮食控制对肥胖女青少年血清 IGF-1 和 IGF-1 结合蛋白-3 水平的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(1):78-82.
- [23] 梁立阳, 杜敏联, 李燕虹, 等. 血清胰岛素浓度的变化与肥胖儿童生长关系的探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(11):861-862.
- [24] 董国庆, 彭红, 刘世新, 等. 单纯性肥胖儿童血清 Leptin、IGF1、IGFBP3 及性激素变化[J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(8):1135-1136.
- [25] BIANCHINI F, KAAKS R, VAINIO H. Weight control and physical activity in cancer prevention[J]. *Obes Rev*, 2002, 3(1):5-8.
- [26] 龙胜兰. 中枢性性早熟女童体质量指数与性发育指标的相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [27] 张英华, 颜美玲, 张丹. 中枢性性早熟幼女性激素、IGF-1 与生长发育的临床关系探讨[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(35):75-78.
- [28] CHANG HP, YANG SF, WANG SL, et al. Associations among IGF-1, IGF2, IGF-1R, IGF-2R, IGFBP-3, insulin genetic polymorphisms and central precocious puberty in girls[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1):66.
- [29] 董逸翔, 陈华, 矫金玲, 等. 高脂饮食对雌性大鼠性发育中枢相关基因 GnRH mRNA 及 GnRH-R mRNA 表达水平的影响[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(3):299-301.
- [30] L'ALLEMAND D, SCHMIDT S, ROUSSON V, et al. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(4):537-543.
- [31] DUNGER DB, AHMED ML, ONG KK. Effects of obesity on growth and puberty[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005, 19(3):375-390.
- [32] TSAI TC, SHIH CC, CHIEN HP, et al. Anti-apoptotic effects of IGF-I on mortality and dysmorphogenesis in tbx5 -deficient zebrafish embryos[J]. *BMC Dev Biol*, 2018, 18(1):5.
- [33] KONG A, CHOI KC, WONG G, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and cardiovascular risk factors in adolescents[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(3):263-269.
- [34] IZUMI S, RIBEIRO-FILHO FF, CARNEIRO G, et al. IGF-1 levels are inversely associated with metabolic syndrome in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(4):487-493.
- [35] 王海涛, 唐华平. 胰岛素样生长因子-1 对肥胖型哮喘小鼠的作用[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2020, 56(5):597-600.
- [36] WANG Z, LI W, GUO Q, et al. Insulin-like growth factor-1 signaling in lung development and inflammatory lung diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2018:6057589. DOI: 10.1155/2018/6057589.
- [37] LINDSEY RC, RUNDLE CH, MOHAN S. Role of IGF1 and EFN-EPH signaling in skeletal metabolism[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1):T87-T102.
- [38] 刘慧然, 陆大江. 3~6 岁肥胖儿童身体素质成分与骨龄发育的关系[J]. *中国学校卫生*, 2018, 39(9):1354-1356.
- [39] 吴浩然, 米热古丽·买买提. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟患儿体质指数及 IGF-1 水平的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(10):1278-1281.
- [40] CIANFARANI S, INZAGHI E, ALISI A, et al. Insulin-like growth factor-i and -ii levels are associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1):92-98.
- [41] EL-KARAKSY HM, EL-RAZIKY MS, FOUAD HM, et al. The value of different insulin resistance indices in assessment of non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(2):114-119.
- [42] CARLSON SW, SAATMAN KE. Central infusion of insulin-like growth factor-1 increases hippocampal neurogenesis and improves neurobehavioral function after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(13):1467-1480.
- [43] 姜源渊, 沈南平. 1~4 岁脑瘫患儿血清 GH、IGF-1 水平与身心发育的相关性分析[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2018, 19(4):483-486.

(收稿日期:2021-09-27, 修回日期:2021-10-28)