

IGF-1与骨质疏松相关性的研究进展

崔建峰, 龙 敏*

重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科, 重庆

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月14日

摘 要

类胰岛素生长因子1 (IGF-1)是一种单链多肽, 通过自分泌和旁分泌的方式调节骨代谢, 促进骨形成。大量研究已经证实, IGF-1与骨密度呈显著正相关, 对骨代谢的调节起着至关重要的作用。本文将结合近年来的研究进展, 围绕概述IGF-1与骨质疏松(OP)的相关性、IGF-1影响骨密度的机制等方面对IGF-1与OP的相关性研究进展作一综述。

关键词

类胰岛素生长因子1 (IGF-1), 骨质疏松(OP), 相关性

Research Progress on the Correlation between IGF-1 and Osteoporosis

Jianfeng Cui, Min Long*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 14th, 2025

Abstract

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a single chain polypeptide that regulates bone metabolism and promotes bone formation through autocrine and paracrine pathways. A large number of studies have confirmed that IGF-1 is significantly positively correlated with bone mineral density and plays a crucial role in the regulation of bone metabolism. In this paper, based on the recent research progress, the correlation between IGF-1 and osteoporosis (OP) and the mechanism of IGF-1 affecting bone mineral density will be reviewed.

*通讯作者。

文章引用: 崔建峰, 龙敏. IGF-1与骨质疏松相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 228-234.
DOI: 10.12677/acm.2025.151034

Keywords

Insulin-Like Growth Factor-1, Osteoporosis, Correlation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松是一种全身性骨骼疾病,其特征包括骨微结构破坏、骨量减低、骨质量下降、骨脆性增加以及容易发生骨折等。随着经济社会的发展,我国进入人口老龄化时代,骨质疏松患病率也随之快速上升,全国骨质疏松症流行病学调查显示:50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%,其中女性为32.1%,男性为6.9%;65岁以上人群骨质疏松症患病率为32.0%,其中女性为51.6%,男性为10.7%。且我国骨质疏松具有患病率高,但知晓率、诊断率、治疗率低的特点[1]。胰高血糖素样肽-1 (IGF-1)是一种单链多肽,通过自分泌和旁分泌的方式促进成骨细胞(OB)增殖、分化和细胞外基质产生,达到骨代谢平衡,促进骨形成;同时抑制破骨细胞(OC)的分化以减少骨吸收;从而维持骨量[2]。因此,IGF-1和骨质疏松之间的关联引起了广泛关注。本文将对IGF-1与骨质疏松相关性的研究进行综述,以期从IGF-1角度防治骨质疏松带来一些启发。

2. IGF-1与骨质疏松的关系

2.1. IGF-1与骨密度呈正相关

IGF-1对骨代谢有着重要的影响,多项研究表明IGF-1既可以调控成骨细胞又可以调控破骨细胞,对维持骨密度发挥了重要的作用,与骨密度呈正相关[3]-[5]。国外学者进行的一项孟德尔随机化研究表明,IGF-1每增加1个标准差,骨密度上升 0.04 g/cm^2 ($P = 0.011$),同时发生骨折的风险降低,OR = 0.94 (95%CI, 0.91~0.98; $P = 0.003$) [6]。在我国学者进行的一项横断面研究中,将受试者分为骨量正常组和骨质疏松组,采用t检验及线性相关分析。骨量正常组IGF-1 (162.28 ± 26.60)明显高于骨质疏松组IGF-1 (81.40 ± 14.41),差异具有统计学意义($P < 0.01$)。同时,在相关性研究中,对照组IGF-1与腰椎骨密度($r = 0.473$, $P < 0.01$)以及股骨颈骨密度呈正相关($r = 0.497$, $P < 0.01$);骨质疏松组中,IGF-1与腰椎骨密度($r = 0.344$, $P < 0.01$)及股骨颈骨密度($r = 0.331$, $P < 0.01$)同样呈正相关[7]。需要注意的是,关于IGF-1与骨密度的相关性,也存在一些相反的结果,例如我国学者虎静进行的一项横断面研究中,纳入了符合1999 WHO糖尿病诊断标准[8]以及骨质疏松诊断标准[9]的88例患者,平均年龄(62.4 ± 7.0)岁,将BMD与IGF-1等生化数据作Pearson相关性分析,提示腰椎BMD与IGF-1不具有相关性($r = 0.035$, $P = 0.176$),但股骨颈BMD仍与IGF-1呈正相关,差异具有统计学意义($r = 0.398$, $P = 0.002$) [10]。老年性骨质疏松中,雌激素缺乏和增龄是最重要的原因。且生长激素(GH)-胰岛素样生长因子(IGF)轴具有年龄相关性,随着年龄的增长,其功能随之下降。这些都可能使该研究得到了相反的结果。这提示我们,IGF-1与骨密度的相关性在不同年龄段的人群以及不同亚型的骨质疏松中可能有不同结果。胰岛素受体与IGF-1受体具有同源性,国外一项研究中,研究者通过克隆的cDNA,确定了IGF-I受体的完整一级结构,其与胰岛素受体前体结构类似[11]。在Greene等人进行的一项动物实验中观察到,在缺乏胰岛素的I型糖尿病小鼠中,成骨细胞数量减少;而在存在胰岛素抵抗及高胰岛素血症的II型糖尿病小鼠中,成骨细胞数量增多,同时骨小梁数量增

多[12]。这也间接证明了 IGF-1 与骨密度的相关性。

2.2. 补充重组人类胰岛素生长因子 1 (rhIGF-I)的患者骨密度上升

在一些研究中,研究者对患者补充 rhIGF-1,观察到其骨密度相较于对照组升高。Muthuvel 等研究者为了论证 rhIGF-1 对于 PAPP-A2 缺乏症患者治疗的安全性,进行了一项为期 5 年的实验,招募三名受试者,并对其进行每天两次 rhIGF-1 的皮下注射,患者腰椎骨密度均有改善,证明了提高 IGF-1 水平能够提升患者的骨密度,但该实验受试者前臂骨密度均较前下降,考虑可能是由于本身疾病的影响[13]。Catalina 等研究者进行了一项类似的实验,对来自同一个家庭的 3 位受试者进行 rhIGF-1 的皮下注射,1 年后,3 位受试者腰椎及前臂的骨密度均较前上升[14]。在一项为期 9 个月的随机对照试验中,受试者被随机分配成 4 组,分别给予:(1) rhIGF-1 联合口服避孕药(OCP);(2) 单独使用 rhIGF-I;(3) 单独使用 OCP;(4) 不接受 rhIGF-I 和 OCP 治疗。所有受试者均接受 1500 mg/d 的钙以及 400 IU/d 的维生素 D 治疗。9 个月后,研究人员发现,与不接受 rhIGF-I 和 OCP 治疗的组相比,单独使用 rhIGF-I 组骨形成标志物(PICP)显著增加,接受 OCP 组的骨吸收标志物(NTX)显著减少,单独接受 rhIGF-I 组和 rhIGF-I 联合 OCP 组的腰椎骨密度均显著增加。而单用 OCP 治疗组,其腰椎骨密度无明显增加[15]。

2.3. IGF-1 表达水平降低的动物模型及患者骨密度下降

我国一项动物实验中,研究者验证 miR-19b-3p 通过调控 IGF-1 的表达从而调节骨代谢,采用 qRT-PCR 法检测小鼠的 IGF-1 水平,通过卵巢切除术诱导骨质疏松的小鼠,miR-19b-3p 与 IGF-1 的结合位点通过 3 个预测位点进行预测:Target Scan、miRDB 和 starbase。分别使用骨髓间充质干细胞与骨质疏松小鼠进行体外和体内实验,以验证二者之间的调控关系。结果显示,骨质疏松大鼠的 miR-19b-3p 表达升高,IGF-1 表达降低($P < 0.001$)。通过体外和体内实验验证了 miR-19b-3p 与 IGF-1 之间的潜在调控关系,证明了 miR-19b-3p 通过调控 IGF-1 的表达从而调节骨代谢[16]。在另一项动物实验中,研究者在小鼠中发现了一种可以自发突变的基因 Irs1,该基因位于 1 号染色体,其突变可能导致 IGF-1/GH 轴的缺陷,突变小鼠与对照组相比,IGF-1 明显降低,同时突变小鼠有着更低的骨密度,骨小梁减少,骨皮质厚度减少[17]。生长激素与(GH)与 IGF-1 都是关键性的骨骼营养激素,其水平在青春期的上升对青春期骨骼积累至关重要。一方面,GH 与 IGF-1 可以调节骨代谢,促进骨骼的生长发育。另一方面,GH 与 IGF-1 也可以增加肌肉的质量,而良好的肌肉功能状态可促进骨骼的生长和发育,并可提高骨密度[18]-[20]。国外学者进行了一项针对神经性厌食症(AN)的研究,AN 是一种营养不良性疾病,主要表现为营养不良,体重下降。AN 患者的 GH 浓度增高,但是由于对 GH 营养获得性抵抗的存在,患者通常具有较低的 IGF-1 水平。尽管这些患者的 GH 水平并未降低,但他们与正常人相比,有着更低的骨密度水平,证明了 IGF-1 对骨代谢的影响。研究者随后对受试者进行了持续 6~10 天的短期干预,给予生理剂量的 rhIGF-1,观察到受试者的骨形成标志物水平升高[21]。

3. IGF-1 调节骨代谢的潜在机制

3.1. BMP-2 通路

在我国进行的一项动物实验中,大鼠被分为对照组、糖尿病组(通过腹腔注射链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型)、以及 IGF-1 治疗组。并在 3 个月后观察骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)的表达以及胫骨骨密度,结果发现,相较于对照组,糖尿病组胫骨 BMP-2 表达减少,胫骨密度均下降。IGF-1 组与糖尿病组相比,胫骨 BMP-2 表达上调,胫骨密度升高。表明 IGF-1 可以增加糖尿病大鼠的骨密度,防止糖尿病大鼠发生骨质疏松[22]。国外有研究表明 IGF-1 可上调 Akt 的表达,增加 AKt 活性[23],而 AKt 可以促进 BMP-2

介导的成骨活动[24]。因此, 该项实验中, IGF-1 增加糖尿病大鼠的骨密度, 可能由 IGF-1/Akt/BMP-2 通路介导。

3.2. MAPKs 通路

在一项研究 IGF-1 介导丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路在 c3H10T1/2 细胞成骨分化中的调控作用及机制的动物实验中, 采用不同浓度的 IGF-1 培养 c3H10T1/2 细胞, 并检测细胞的碱性磷酸酶(ALP)、钙盐沉积情况等, 较高浓度组的 ALP 显色加深, ALP 活性升高, 钙盐结节形成增多, RUNX2 mRNA、OPN mRNA、OCN mRNA 表达水平升高, 磷酸化 ERK、p38、JNK 蛋白表达增加, 且都具有剂量效应($P < 0.05$)。并进一步加入 MAPK 各通路抑制剂进行培养, 结果显示, 与空白组比较, 加入 MAPK 各通路抑制剂后, C3H10T1/2 细胞 RUNX2 mRNA、OPN mRNA、OCN mRNA 表达水平明显降低, 以上结果表明 IGF-1 可促进间充质干细胞 c3H10T1/2 向成骨分化, 其可能的作用机制为, 激活 MAPKs 信号转导通路, 调节 RUNX2 转录, 刺激成骨特异性因子表达, 从而诱导间充质干细胞成骨分化[25]。

3.3. mTOR 通路

在骨骼重建的过程中, 骨基质中释放的 IGF-1 通过激活哺乳动物 mTOR, 刺激间充质干细胞(MSCs)的成骨细胞分化, 从而维持适当的骨微结构和骨量。在前成骨细胞中敲除 IGF-1 受体(IGF1R)的小鼠表现出比野生型小鼠更低的骨量和矿物质沉积。在含有成熟破骨细胞的骨吸收条件培养基中, 加入 IGF-1 后 1 小时内, IGF1R、IRS1、PI3K、Akt 和 mTOR 开始磷酸化, 而添加 IGF-1 特异性抗体则显著抑制了该过程[26]。已有研究证明, IGF-1/Akt/mTOR 信号通路调节可以调节 C2C12 成肌细胞分化[27]。由此可以推论, IGF-1 在骨吸收与骨形成过程中, 有可能是通过 IGF-1/Akt/mTOR 信号通路诱导成骨细胞分化。

4. 肠道菌群通过 IGF-1 影响骨密度

近年来多项研究表明, 肠道微生物与机体骨骼系统的代谢调节相关, 可能通过其自身代谢产物、影响宿主代谢、调节肠道屏障功能以及免疫系统等途径影响骨骼改建和代谢等[28]-[30]。2012 年, Klara 通过无菌小鼠证实, 无菌小鼠骨髓中 CD4⁺T 细胞和 CD11b⁺/GR1 破骨细胞前体细胞减少, 正常肠道菌群移植后恢复正常, 提示肠道菌群可通过改变骨的免疫状态影响破骨细胞介导的骨吸收调节小鼠骨量的机制, 并进一步提出骨微生物学概念, 提出肠道菌群可能是治疗骨质疏松的新靶点[31][32]。一些研究发现, 在骨质疏松患者中, 肠道菌群的多样性发生了减少, 如厚壁菌门和罗氏菌门减少, 而某一些菌群如拟杆菌门、甲苯单胞菌门则增加。这也提示我们, 肠道菌群可能通过某些机制影响了骨代谢相关因子, 从而对骨密度产生影响[33]。在最近一些动物实验中, 研究者发现了更多肠道菌群影响骨代谢的机制。实验小鼠被分为无菌组与正常组, 实验者发现正常组小鼠相较于无菌小鼠有着更高 IGF-1 水平[34]。在另外一项动物实验中, 实验者将无菌小鼠分为两组, 一组定值肠道细菌, 一组作为对照组, 并观察两组小鼠 IGF-1 水平的变化。发现在定值 1 个月后以及 8 个月后, 定值肠道细菌组小鼠的 IGF-1 水平均高于对照组, 并且早在定植后第 7 天就观察到血清 IGF-1 升高的趋势[35]。这些实验表明了肠道菌群可能通过影响 IGF-1 的水平从而影响骨密度。

5. rhIGF-1 的治疗作用

目前防治骨质疏松的主要药物多为骨吸收抑制剂, 如双膦酸盐类、RANKL 单克隆抗体、降钙素、雌激素等药物。骨形成促进剂种类较少, 主要包括甲状旁腺类似物如特立帕肽。rhIGF-1 是一种能促进骨形成的药物, 一项关于 rhIGF-1 与利塞膦酸钠序贯治疗的研究中, rhIGF-1/利塞膦酸钠序贯治疗组的骨密度高于利塞膦酸钠组以及安慰剂组[36]。虽然应用 rhIGF-1 治疗骨质疏松前景巨大, 但目前很少应用于骨质

疏松的治疗中。一方面,其最佳剂量、疗程以及不良反应等尚未明确。另一方面,关于 rhIGF-1 对于老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松等不同类型骨质疏松的治疗,仍缺乏相关研究。总之,IGF-1 作为骨质疏松治疗的新靶点,为未来骨质疏松的相关研究及治疗提供了新的方向。

6. 小结与展望

骨质疏松作为一种年龄相关的全身性疾病,在我国人口老龄化的时代,值得我们以更加积极的态度进行防治。许多研究已经证明了 IGF-1 与骨质疏松之间存在密切关系,IGF-1 可能是调节骨代谢,以及影响骨质疏松发生的重要因素。通过补充外源性 IGF-1 或者降低体内 IGF-1 的水平,进一步验证了 IGF-1 与骨质疏松之间的相关性。现在已经发现并证明了 IGF-1 影响骨密度的几种机制来解释 IGF-1 在骨质疏松中的作用,如 BMP-2 通路、MAPKs 通路、mTOR 通路等。也有研究证实了肠道菌群可以通过调节 IGF-1 从而调节骨代谢。目前 IGF-1 调节骨代谢的机制尚未完全明确,有待进一步研究。IGF-1 作为治疗骨质疏松的靶点,在一些实验中已经得到了验证,这为未来的临床治疗提供了新的思路,也可以帮助我们避免现有的抗骨质疏松药物在治疗中出现的不良反应。但 rhIGF-I 适用的人群、剂量、疗效以及不良反应等,仍缺乏更多的数据,需要进一步探索。

参考文献

- [1] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(10): 865-885.
- [2] Chen, Y., Zhang, L., Li, E., Ding, L., Zhang, G., Hou, Y., *et al.* (2017) Association of the Insulin-Like Growth Factor-1 Single Nucleotide Polymorphisms Rs35767, Rs2288377, and Rs5742612 with Osteoporosis Risk. *Medicine*, **96**, e9231. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009231>
- [3] 姚彦冰. 骨质疏松与血清 IGF-1、ET-1 及 MMP 水平具有相关性[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(1): 123-128.
- [4] Dixit, M., Poudel, S.B. and Yakar, S. (2021) Effects of GH/IGF Axis on Bone and Cartilage. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **519**, Article 111052. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111052>
- [5] 吴文, 智喜梅, 李东风, 等. 绝经后妇女骨质疏松患者血清 IGF-1、IGFBP-3 与骨密度及骨代谢指标的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2007(2): 376-378.
- [6] Yuan, S., Wan, Z., Cheng, S., Michaëlsson, K. and Larsson, S.C. (2021) Insulin-Like Growth Factor-1, Bone Mineral Density, and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 1552-1558. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa963>
- [7] 吴文, 李东风, 智喜梅, 等. 老年男性骨质疏松患者血清 IGF-1、IGFBP-3 与骨密度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2004(8): 698-699.
- [8] Alberti, K.G.M.M. and Zimmet, P.Z. (1998) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, **15**, 539-553. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s)
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [10] 虎静, 雷涛. IGF-1、IGFBP-3、TNF- α 对绝经后 2 型糖尿病骨质疏松疗效评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1774-1779.
- [11] Ullrich, A., Gray, A., Tam, A.W., Yang-Feng, T., Tsubokawa, M., Collins, C., *et al.* (1986) Insulin-Like Growth Factor I Receptor Primary Structure: Comparison with Insulin Receptor Suggests Structural Determinants That Define Functional Specificity. *The EMBO Journal*, **5**, 2503-2512. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1986.tb04528.x>
- [12] Greere, D. (2023) Insulin Resistance and Pathogenesis of Postmenopausal Osteoporosis. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, **19**, 349-363. <https://doi.org/10.4183/aeb.2023.349>
- [13] Muthuvel, G., Dauber, A., Alexandrou, E., Tyzinski, L., Andrew, M., Hwa, V., *et al.* (2023) Five-Year Therapy with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1 in a Patient with PAPP-A2 Deficiency. *Hormone Research in*

- Paediatrics*, **96**, 449-457. <https://doi.org/10.1159/000529071>
- [14] Cabrera-Salcedo, C., Mizuno, T., Tyzinski, L., Andrew, M., Vinks, A.A., Frystyk, J., *et al.* (2017) Pharmacokinetics of IGF-1 in Papp-A2-Deficient Patients, Growth Response, and Effects on Glucose and Bone Density. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 4568-4577. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01411>
 - [15] Grinspoon, S., Thomas, L., Miller, K., Herzog, D. and Klibanski, A. (2002) Effects of Recombinant Human IGF-I and Oral Contraceptive Administration on Bone Density in Anorexia Nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 2883-2891. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8574>
 - [16] Yu, Y., Cai, W., Xu, Y. and Zuo, W. (2022) Down-Regulation of miR-19b-3p Enhances IGF-1 Expression to Induce Osteoblast Differentiation and Improve Osteoporosis. *Cellular and Molecular Biology*, **68**, 160-168. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.1.20>
 - [17] de Mambro, V.E., Kawai, M., Clemens, T.L., Fulzele, K., Maynard, J.A., Marín de Evsikova, C., *et al.* (2009) A Novel Spontaneous Mutation of Irs1 in Mice Results in Hyperinsulinemia, Reduced Growth, Low Bone Mass and Impaired Adipogenesis. *Journal of Endocrinology*, **204**, 241-253. <https://doi.org/10.1677/joe-09-0328>
 - [18] Kassem, M., Blum, W., Ristelli, J., Mosekilde, L. and Eriksen, E.F. (1993) Growth Hormone Stimulates Proliferation and Differentiation of Normal Human Osteoblast-Like Cells *In Vitro*. *Calcified Tissue International*, **52**, 222-226. <https://doi.org/10.1007/bf00298723>
 - [19] Xu, L., Wang, Q., Wang, Q., Lyytikäinen, A., Mikkola, T., Völgyi, E., *et al.* (2011) Concerted Actions of Insulin-Like Growth Factor 1, Testosterone, and Estradiol on Peripubertal Bone Growth: A 7-Year Longitudinal Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 2204-2211. <https://doi.org/10.1002/jbmr.422>
 - [20] Regan, J.N., Trivedi, T., Guise, T.A. and Waning, D.L. (2017) The Role of TGF β in Bone-Muscle Crosstalk. *Current Osteoporosis Reports*, **15**, 18-23. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0344-5>
 - [21] Misra, M., McGrane, J., Miller, K.K., Goldstein, M.A., Ebrahimi, S., Weigel, T., *et al.* (2009) Effects of RHIGF-1 Administration on Surrogate Markers of Bone Turnover in Adolescents with Anorexia Nervosa. *Bone*, **45**, 493-498. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.002>
 - [22] 邓子阳, 刘学政, 张德志, 等. 胰岛素样生长因子-1 改善糖尿病大鼠骨质疏松及其机制的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(19): 1987-1990.
 - [23] Sandri, M., Barberi, L., Bijlsma, A.Y., Blaauw, B., Dyar, K.A., Milan, G., *et al.* (2013) Signaling Pathways Regulating Muscle Mass in Ageing Skeletal Muscle. The Role of the IGF1-Akt-mTOR-Foxo Pathway. *Biogerontology*, **14**, 303-323. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9432-9>
 - [24] Mukherjee, A. and Rotwein, P. (2009) Akt Promotes BMP2-Mediated Osteoblast Differentiation and Bone Development. *Journal of Cell Science*, **122**, 716-726. <https://doi.org/10.1242/jcs.042770>
 - [25] 李冬, 董晓俊, 徐成栋. IGF-1 介导 MAPKs 通路在 C3H10T1/2 细胞成骨分化中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(5): 668-672.
 - [26] Xian, L., Wu, X., Pang, L., Lou, M., Rosen, C.J., Qiu, T., *et al.* (2012) Matrix IGF-1 Maintains Bone Mass by Activation of mTOR in Mesenchymal Stem Cells. *Nature Medicine*, **18**, 1095-1101. <https://doi.org/10.1038/nm.2793>
 - [27] Jia, L., Li, Y., Wu, G., Song, Z., Lu, H., Song, C., *et al.* (2013) MiRNA-199a-3p Regulates C2C12 Myoblast Differentiation through IGF-1/AKT/mTOR Signal Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 296-308. <https://doi.org/10.3390/ijms15010296>
 - [28] Jones, R.M., Mulle, J.G. and Pacifici, R. (2018) Osteomicrobiology: The Influence of Gut Microbiota on Bone in Health and Disease. *Bone*, **115**, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.04.009>
 - [29] Dao, M.C., Everard, A., Aron-Wisniewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E.O., *et al.* (2015) *Akkermansia muciniphila* and Improved Metabolic Health during a Dietary Intervention in Obesity: Relationship with Gut Microbiome Richness and Ecology. *Gut*, **65**, 426-436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
 - [30] 谢辉, 林上阳, 夏晨洁, 等. 肠道菌群对骨质疏松的影响机制及治疗的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 600-603.
 - [31] Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U.H., Tremaroli, V., Lagerquist, M.K., *et al.* (2012) The Gut Microbiota Regulates Bone Mass in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1357-1367. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1588>
 - [32] Ohlsson, C. and Sjögren, K. (2015) Effects of the Gut Microbiota on Bone Mass. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **26**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.11.004>
 - [33] Zhao, H., Chen, J., Li, X., Sun, Q., Qin, P. and Wang, Q. (2019) Compositional and Functional Features of the Female Premenopausal and Postmenopausal Gut Microbiota. *FEBS Letters*, **593**, 2655-2664. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527>
 - [34] Schwarzer, M., Makki, K., Storelli, G., Machuca-Gayet, I., Srutkova, D., Hermanova, P., *et al.* (2016) *Lactobacillus*

plantarum Strain Maintains Growth of Infant Mice during Chronic Undernutrition. *Science*, **351**, 854-857.

<https://doi.org/10.1126/science.aad8588>

- [35] Yan, J., Herzog, J.W., Tsang, K., Brennan, C.A., Bower, M.A., Garrett, W.S., *et al.* (2016) Gut Microbiota Induce IGF-1 and Promote Bone Formation and Growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, E7554-E7563.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1607235113>
- [36] Haines, M.S., Kimball, A., Meenaghan, E., Bachmann, K.N., Santoso, K., *et al.* (2021) Sequential Therapy with Recombinant Human IGF-1 Followed by Risedronate Increases Spine Bone Mineral Density in Women with Anorexia Nervosa: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **36**, 2116-2126.