

肥胖儿童胰岛素抵抗、骨代谢与骨龄超前的关联

刘佳钰¹, 李艳英^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌与遗传代谢科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年6月9日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月9日

摘要

学龄期儿童中肥胖问题突出, 为探讨肥胖儿童胰岛素抵抗、骨代谢与骨龄超前的关联机制, 本研究通过系统检索国内外相关文献, 采用文献综述方法, 分析肥胖儿童胰岛素抵抗机制及其对骨代谢的影响, 介绍骨龄超前评估方法, 阐述肥胖与骨龄超前的关联, 并开展相关临床案例与数据分析, 探讨三者综合关联。发现肥胖儿童胰岛素抵抗显著, 通过多种途径影响骨代谢平衡, 导致骨形成减少、骨吸收增加, 面临更高骨质疏松和骨折风险; 肥胖与骨龄超前关联紧密, 通过内分泌激素紊乱等机制加速骨龄; 三者相互作用, 胰岛素抵抗影响骨代谢促进骨龄超前, 骨龄超前又反馈影响胰岛素敏感性和骨代谢, 且遗传、营养和运动等因素也影响骨龄超前。肥胖儿童应采取生活方式调整、药物治疗及定期监测的综合干预策略, 未来需多学科合作深入探究分子机制, 开展大规模研究验证干预措施。

关键词

肥胖儿童, 胰岛素抵抗, 骨代谢, 骨龄超前

Association between Insulin Resistance, Bone Metabolism, and Advanced Bone Age in Obese Children

Jiayu Liu¹, Yanying Li^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: June 9, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘佳钰, 李艳英. 肥胖儿童胰岛素抵抗、骨代谢与骨龄超前的关联[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 804-811.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672588

Abstract

Obesity is a prominent issue among school-aged children. To explore the mechanisms linking obesity, insulin resistance, and advanced bone age, this study systematically reviewed domestic and international literature using a literature review approach. It analyzed the mechanisms of insulin resistance in obese children and its impact on bone metabolism, introduced advanced bone age assessment methods, and examined the association between obesity and advanced bone age. Clinical cases and data analysis were conducted to investigate the comprehensive interrelationships among these factors. The findings revealed that obese children exhibit significant insulin resistance, which disrupts bone metabolism balance through multiple pathways, leading to reduced bone formation and increased bone resorption, thereby elevating the risk of osteoporosis and fractures. Obesity is closely linked to advanced bone age, accelerating bone development via mechanisms such as endocrine hormone disorders. These three factors interact synergistically: insulin resistance affects bone metabolism, promoting advanced bone age, which in turn influences insulin sensitivity and bone metabolism. Genetic, nutritional, and exercise factors also impact advanced bone age. A comprehensive intervention strategy involving lifestyle adjustments, pharmacological treatment, and regular monitoring is recommended for obese children. Future research should involve multidisciplinary collaboration to delve into molecular mechanisms and conduct large-scale studies to validate intervention measures.

Keywords

Obese Children, Insulin Resistance, Bone Metabolism, Advanced Bone Age

Copyright © 2026 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

1.1. 肥胖儿童现状与健康问题概述

全球范围内儿童肥胖率呈现逐年上升趋势,特别是在学龄期儿童中,肥胖问题尤为突出。据世界卫生组织报告,全球约有 3.4 亿 5 至 19 岁的学龄儿童和青少年面临超重或肥胖问题。在中国,6 至 17 岁儿童青少年的超重肥胖患病率已超过 19%,成为影响儿童健康的重要公共卫生问题[1]。肥胖不仅影响儿童的外在形象,更重要的是,它显著增加了儿童患 2 型糖尿病、心血管疾病、高血压及某些癌症等代谢性疾病的风险。肥胖儿童体内脂肪组织过度积累,导致脂肪因子分泌失衡,进而引发慢性炎症、胰岛素抵抗等一系列病理生理改变,严重影响儿童的生长发育和长期健康[2]。

1.2. 研究背景与意义

胰岛素抵抗不仅是儿童肥胖发展的关键环节,还是多种代谢性疾病的共同病理基础。佟小龙[3]的研究揭示了肥胖儿童糖脂代谢紊乱与性早熟之间的紧密联系,提示肥胖可能通过影响性激素水平和代谢状态,进而干扰儿童的骨代谢和骨龄发展。夏晓娜和刘长伟[4]进一步阐述了儿童肥胖与胰岛素抵抗之间的复杂关系,指出胰岛素抵抗通过影响脂肪、肌肉和肝脏等组织的代谢功能,导致糖脂代谢紊乱,进而可能对骨代谢产生负面影响,促进骨龄超前。研究肥胖儿童胰岛素抵抗、骨代谢及骨龄超前的关联,不仅

有助于深入理解肥胖对儿童生长发育的具体影响机制, 还能为临床干预提供科学依据。通过揭示三者之间的内在联系, 可以开发出更加精准有效的预防和治疗策略, 降低肥胖儿童未来患代谢性疾病的风险, 提高其生活质量。此外, 该研究还具有重要的公共卫生意义, 有助于推动社会各界对儿童肥胖问题的关注, 促进健康生活方式的普及, 从源头上减少儿童肥胖的发生。

2. 肥胖儿童胰岛素抵抗与骨代谢的关系

2.1. 胰岛素抵抗的机制及其在肥胖儿童中的表现

胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性降低, 导致胰岛素在促进葡萄糖摄取和利用方面的效率下降。这一现象在肥胖儿童中尤为显著, 主要由于肥胖状态下脂肪组织过度积累, 产生大量游离脂肪酸(FFA)和炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6 (IL-6), 这些物质通过干扰胰岛素信号传导通路, 抑制胰岛素受体的酪氨酸激酶活性, 进而减少胰岛素介导的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)向细胞膜的转位, 降低细胞对葡萄糖的摄取能力[5]。此外, 肥胖儿童常伴有高胰岛素血症, 长期的高胰岛素水平会进一步加剧胰岛素抵抗, 形成恶性循环。管恩芹等[6]的研究发现, 肥胖儿童中胰岛素抵抗的发生率显著高于非肥胖儿童, 且 BMI、腰围、血脂水平等指标与胰岛素抵抗程度呈正相关。这表明, 肥胖不仅是胰岛素抵抗的重要诱因, 也是其严重程度的预测因子。

国内研究在“肥胖程度与胰岛素抵抗正相关”结论上高度统一, 但研究人群年龄分层、肥胖判定标准略有区别, 如黄邀侧重低龄男童, 管恩芹未严格限定性别与青春期阶段, 或造成关联系数差异。现有文献共性短板是临床观察居多, FFA、炎症因子干扰胰岛素通路的分子证据多引用既往基础研究, 缺少本研究原位检测数据。后续需统一儿童肥胖诊断标准、细分青春期分期, 缩小研究基线差异, 完善体内外试验补充机制证据。

2.2. 胰岛素抵抗对骨代谢的影响

胰岛素抵抗通过多种途径影响骨代谢平衡, 主要涉及骨形成和骨吸收两个过程。一是对骨形成的影响。胰岛素抵抗状态下, 高胰岛素水平虽能促进成骨细胞前体细胞的增殖, 但长期的高胰岛素环境会抑制成骨细胞的分化和功能, 导致骨形成减少。Oh S B [7]发现, 严重肥胖男童的骨钙素(OC)水平显著低于正常对照组, 表明成骨细胞活性降低。同时, 胰岛素抵抗还通过上调骨保护素(OPG)/核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)系统中的 RANKL 表达, 间接抑制骨形成[8]。二是对骨吸收的影响。胰岛素抵抗伴随的慢性低度炎症状态显著促进了破骨细胞的生成和活性。炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 不仅直接刺激破骨细胞前体细胞的增殖和分化, 还通过增强 RANKL 的表达, 进一步加剧骨吸收[9]。Niu 等[10]的研究表明, 肥胖儿童血清尿酸(SUA)水平升高, 部分介导了肥胖引起的胰岛素抵抗, 而高尿酸血症本身也通过促进氧化应激和炎症反应, 加剧骨吸收过程。综合影响下, 胰岛素抵抗导致的骨形成减少和骨吸收增加, 共同打破了骨代谢的平衡, 使得肥胖儿童面临更高的骨质疏松和骨折风险。Christos Savvidis 等[11]指出, 尽管肥胖儿童初期可能因机械负荷增加而表现出较高的骨密度(BMD), 但长期来看, 骨质量的下降和骨微结构的改变使得其骨折风险显著增加。

各项研究基础实验设计完善, 但多数基于成年动物或成人样本, 直接外推至儿童存在局限性。各项研究在“IR 抑制成骨、促进破骨、破坏骨稳态”主体结论保持一致, 但在骨密度短期变化上存在细节分歧: Oh 等从骨钙素证实成骨活性下降, 而 Savvidis 提出肥胖早期负重提升骨密度, 矛盾根源在于观察周期不同, 前者为横断面瞬时检测, 后者兼顾短期与长期随访。Niu 提出尿酸作为中间介导因子是重要补充, 但仅在青少年群体成立, 低龄学龄前儿童尿酸介导效应尚无统一结论。基础研究侧重分子通路, 临床研究侧重生化标志物, 二者缺少衔接试验; 未来需开展儿童纵向队列, 区分短期骨密度代偿与远期骨

微结构损伤, 验证尿酸在不同年龄段的介导作用。

2.3. 临床研究

胰岛素抵抗与糖尿病、心血管疾病、脂肪肝等多种疾病发生相关, 关注儿童骨密度变化的同时更应当重视其胰岛素抵抗发生情况。管恩芹[6]对 553 例儿童研究发现, 肥胖组骨钙素(BGP)显著低于正常组, HOME-IR 指数与骨密度负相关最强($r = -0.645$), BMI、TG 及 HOME-IR 升高是儿童肥胖危险因素, 胰岛素抵抗通过抑制成骨细胞活性降低骨矿化, 肥胖儿童糖代谢紊乱以胰岛素抵抗为早期突出表现。Calcaterra [12]指出骨骼肌作为内分泌器官通过 IL-6、IL-15、鸢尾素等肌因子调控葡萄糖稳态, 肥胖儿童骨骼肌成为炎症靶点, 肌肉脂肪库扩展至肌肉质量 10%, 浸润 M1 样巨噬细胞和 T 细胞, 与葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗相关, 有氧运动结合抗阻训练通过增强 GLUT4 表达改善胰岛素敏感性。Martyn [13]揭示肥胖诱导 iNOS 表达增加 2.5 倍, 释放一氧化氮和活性氮物种导致胰岛素信号蛋白 S-亚硝基化, 骨骼肌脂质积累激活 PKC θ 和 JNK/SAPK 通路, 神经酰胺升高介导胰岛素信号损害, 肝脏 SREBP 表达增加促进糖异生和脂肪生成基因表达。Gkastaris [14]阐明脂肪组织通过瘦素、脂联素等脂肪因子与骨骼交互, 肥胖呈瘦素抵抗状态, TNF- α 通过 NF κ B 上调 RANKL 促进破骨细胞生成, 骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化倾向增加, PPAR γ 过表达导致骨髓脂肪浸润, 内脏脂肪通过 11 β -HSD1 酶转化活性皮质醇损害骨骼。吴凡[15]检测 60 例肥胖儿童发现 SOS 和 HOMA-IR 均高于正常组, 肥胖增加骨骼负重促进骨形成, 高胰岛素血症减少 IGF-1 结合球蛋白产生使 IGF-1 升高刺激成骨细胞, 瘦素促进骨髓基质细胞转化为成骨细胞, 游离脂肪酸通过 TNF- α 、IL-6 及脂联素减少导致和加重胰岛素抵抗。刘建熹[16]分析 1414 名青少年发现 METS-IR 与 BMC 低下呈非线性负相关, 与低 OC 风险升高相关, 胰岛素激活成骨细胞活性增强 BMC, IR 抑制骨钙素基因表达, 炎症因子抑制成骨细胞分化, METS-IR 预测 BMC 低下 AUC 达 0.85, 为青少年骨骼健康风险评估提供依据。

临床研究部分文献数量最多, 文献跨度近 20 年, 国内文献中刘建熹 2025 年超大样本队列研究证据等级最高, 样本量大、统计方法先进, 构建 IR 预测骨量下降模型临床实用性强。管恩芹和刘建熹是本节最具说服力的两项研究: 前者样本量大(553 例), 后者样本量更大(1414 例)且采用 METS-IR 这一较新指标, AUC 达 0.85, 预测效能较高。Calcaterra 强调运动干预的价值, 方向正确但属于观点性综述, 证据等级不高。Martyn 的分子机制研究(iNOS、PKC θ 、JNK 通路)为 IR 的病理生理提供了精细图景, 但距临床转化较远。Gkastaris 和吴凡均涉及瘦素/脂联素等脂肪因子, 前者系统性强, 后者样本量小。值得注意的是, 吴凡提出高胰岛素血症通过减少 IGF-1 结合球蛋白使 IGF-1 升高刺激成骨, 这与 OhSB 和管恩芹关于成骨活性降低的结论存在张力, 可能的解释是: 早期高胰岛素的代偿效应与长期 IR 的失代偿效应并存, 不同研究捕捉的是不同时间窗口的状态。总体而言, 大样本研究结论趋于一致, 但小样本研究间存在需要解释的分歧。

3. 肥胖儿童骨龄超前的现象及其机制

3.1. 骨龄超前的定义与评估方法

骨龄超前指骨骼发育成熟度超过实际年龄的状态, 临床定义为骨龄与实足年龄差值(BA-CA)超过特定阈值。常用的评估工具包括 Greulich-Pyle 法和 TW3 法(Tanner-Whitehouse III 法)、BoneXpert [17]。Lee 等[18]纳入 93 例肥胖儿童的研究采用 BA-CA > 1 年作为分组标准, 该研究使用 Greulich-Pyle 法通过左手腕部 X 线片评估骨龄, 此方法依据骨骼形态学特征与标准图谱比对确定骨龄, 在儿科内分泌领域应用广泛。de Groot 等[19]的研究则采用 BoneXpert 自动化系统基于 Greulich-Pyle 方法分析左手 15 块骨骼, 计算骨龄标准差评分(BA SDS), 该系统可减少观察者间变异, 提供年龄和性别校正的 SDS 值, 适用于 2.5~17

岁男性及 2~15 岁女性, 该研究将 BA SDS 作为连续性变量进行多因素回归分析。Oh 等[20]的研究采用 Tanner-Whitehouse III (TW3)法评估骨龄, 以骨龄与实足年龄差值 > 2 个标准差定义为骨龄超前, 该研究强调使用标准差而非固定年数差值可更好控制性别和年龄对骨骼成熟度的影响。三种评估方法各有特点: Greulich-Pyle 法操作简便但存在主观性; TW3 法通过计分系统提高客观性; BoneXpert 自动化系统降低人为误差并提供标准化 SDS。骨龄超前评估的准确性直接影响肥胖儿童生长潜力预测和终身高评估, 临床需结合多种方法综合判断。本节对骨龄评估方法学的文献梳理较为全面, 涵盖了 Greulich-Pyle 法、TW3 法及 BoneXpert 自动化系统三种主流技术。Lee 采用固定年限差值 > 1 岁, Oh 选用 $> 2SD$ 、de Groot 采用连续 SDS 变量, 三种界定标准造成同等级肥胖患儿在不同研究中超前检出率差异明显, 也是现有同类研究数据难以合并荟萃分析的关键原因。Yuh 的方法学对照研究证实 GP 法简便但受人种、阅片者主观影响大, TW3 与 BoneXpert 精准度更高, 但检测耗时、设备成本高, 各研究选用检测方式受地区医疗条件限制。现有文献多基于欧美儿童参考图谱, 内地儿童暂无本土化校正标准, 套用国外图谱易出现系统偏差。后续研究优先统一以 SDS 作为骨龄超前量化指标, 完善中国大陆儿童骨龄参考数据库, 根据研究目的灵活搭配人工判读与自动化仪器检测。

3.2. 肥胖与骨龄超前的关联

脂肪组织作为内分泌器官通过多靶点调控网络加速骨龄进展。DHEA 作为肾上腺皮质分泌的主要雄激素前体, 其水平升高直接反映肾上腺皮质功能活跃状态, 该激素在靶组织中转化为活性雄激素, 通过激活雄激素受体促进软骨细胞增殖与肥大细胞成熟[21]。SHBG 降低则导致游离性激素生物利用度增加, 游离睾酮与雌二醇浓度升高, 雌激素通过降解软骨增殖细胞及肥大细胞群新生基质蛋白, 促进软骨肥大细胞成熟发育和凋亡, 直接加速骨骺闭合进程[22]。脂代谢紊乱构成另一关键通路, 肥胖组甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇水平显著高于对照组, 脂代谢异常通过影响细胞膜流动性与信号转导效率间接调控成骨细胞与破骨细胞活性平衡[23]。肥胖通过三条内分泌轴加速骨龄: 下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴受瘦素刺激导致甲状腺激素水平增高, 甲状腺激素受体 α 激活直接作用于软骨细胞与成骨细胞; 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能亢进促使肾上腺雄激素分泌增加; 脂肪组织过量产生芳香化酶将雄激素转化为雌激素, 雌激素通过前述机制加速骨龄发育[24]。上述研究共同证实, 肥胖通过内分泌激素紊乱、脂肪因子异常分泌、脂代谢失调三重机制形成级联反应, 肾上腺 - 性腺轴功能亢进与胰岛素-IGF-1 轴过度激活构成骨龄加速的核心病理生理基础, 体脂堆积程度与骨龄超前幅度呈正相关, 且这种关联在青春期启动前即已显现。但多数机制结论源于离体实验, 人体体内动态调控证据不足。所有文献在瘦素、芳香化酶、肾上腺源性雄激素推动骨龄超前的主体通路达成共识, 但在胰岛素-IGF-1 轴的作用强度上存在细微分歧: 部分文献提出 IGF-1 是促骨成熟首要因子, 另一些研究认为性激素占主导地位, 差异原因是受试儿童所处青春分期不同, 青春期前肾上腺激素占优, 青春期后性腺激素作用增强。现有研究多孤立分析单一内分泌轴, 缺少三条内分泌轴交互作用的体内试验。未来可开展减重干预纵向研究, 观察减重后多激素同步变化与骨龄回落的关联, 验证各通路在人体中的权重。

3.3. 临床案例与数据分析

叶静萍等[25]对 366 例 1.8~15.6 岁儿童的大规模研究证实, 控制性别与年龄变量后骨龄与体质指数呈正相关。该研究按体重指数百分位数分组发现, 超重或肥胖组骨龄超前率显著高于消瘦组与正常组, 8~10 岁及 10~16 岁年龄层中肥胖儿童骨龄均值、骨龄与生活年龄比值(BA/CA)、骨龄超前率均显著高于其余两组。曹玉萍等[26]对 60 名 9~11 岁男孩的研究揭示, 超重组与肥胖组男孩骨龄显著高于对照组, 7 名超重肥胖男孩第一掌指关节旁出现籽骨, 提示骨骼成熟标志提前出现。该研究检测的性激素指标中,

超重组脱氢表雄酮(DHEA)水平较对照组显著升高, 性激素结合球蛋白(SHBG)水平显著降低; 肥胖组 DHEA 同样显著升高, SHBG 显著降低且低于超重组。程双喜[27]针对 7~8 岁青春期前儿童的研究同样支持肥胖与骨龄超前的关联。该研究将 92 例儿童分为肥胖组和正常对照组, 发现肥胖组骨龄超前者占比 35.2%, 显著高于对照组的 13.2%。相关性分析显示, 骨龄与 BMI 及体脂百分比(PBF)均呈正相关, 进一步证实了肥胖程度与骨龄超前的正相关关系。蔡姿秀[28]对 50 例单纯性肥胖儿童与 50 例健康儿童进行对比研究, 肥胖组骨龄显著高于参考组, BMI 与雌二醇水平均显著升高。Pearson 分析显示骨龄与 BMI 呈正相关, 骨龄与雌二醇水平呈正相关, 骨龄与睾酮呈负相关。该研究揭示肥胖儿童骨龄超前与脂肪组织芳香化酶活性增强、雄激素向雌激素转化加速密切相关, 雌激素通过促进软骨细胞凋亡与骨化中心成熟推动骨骼发育进程。

四项中文研究构成了本节的主体, 样本量从 50 到 1414 不等。叶静萍等样本量最大(366 例), 发现 8~10 岁和 10~16 岁两个年龄段肥胖儿童骨龄均显著超前, 结果稳健。曹玉萍等以籽骨出现作为骨骼成熟标志, 观察角度独特, 但样本量仅 60 例且仅限男孩, 外推性有限。程双喜聚焦青春期前儿童(7~8 岁), 发现肥胖组骨龄超前率 35.2% vs 对照组 13.2%, 与叶静萍的数据在量级上一致。蔡姿秀的 Pearson 分析显示骨龄与睾酮呈负相关, 这与前文 DHEA/雄激素促进骨龄的论述看似矛盾, 但蔡姿秀测的是总睾酮而非游离睾酮, 结合其 SHBG 降低的发现, 实际游离睾酮可能升高, 因此并不真正矛盾——这一细节提醒我们解读激素水平时必须区分总激素与游离激素。总体而言, 各研究在“肥胖程度与骨龄超前正相关”这一核心结论上高度一致, 但在具体激素通路的解释上存在需要调和的细节差异。

4. 胰岛素抵抗、骨代谢与骨龄超前的综合关联

4.1. 三者之间的相互作用机制

胰岛素抵抗通过复杂的分子机制影响骨代谢过程, 进而促进骨龄超前。Portero-Otin 等[29]研究表明, 胰岛素抵抗状态下, 高胰岛素血症和慢性炎症反应共同作用于成骨细胞和破骨细胞, 导致骨形成与骨吸收的平衡被打破。具体而言, 胰岛素抵抗通过激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路, 促进成骨细胞增殖和分化, 同时抑制破骨细胞凋亡, 加速骨转换, 导致骨龄超前。此外, AGEs(晚期糖基化终末产物)的积累进一步加剧了骨组织的氧化应激和炎症反应, 损害骨质量, 促进骨龄超前。反过来, 骨龄超前可能通过影响骨骼的机械负荷和内分泌环境, 对胰岛素敏感性和骨代谢产生反馈作用[30]。骨龄超前导致骨骼过早成熟, 可能改变生长激素和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)的分泌模式, 进而影响胰岛素信号传导和葡萄糖代谢[31]。同时, 骨龄超前还可能通过影响脂肪分布和代谢, 间接调节胰岛素敏感性。

4.2. 多因素综合分析

除胰岛素抵抗外, 遗传、营养和运动等因素也显著影响骨龄超前。Abed 等[32]指出, 遗传因素在骨龄发育中起关键作用, 特定基因变异可影响骨骼生长板的成熟速度和骨密度。营养状况, 特别是钙、维生素 D 和蛋白质的摄入, 对骨骼生长和矿化至关重要。营养不足或过剩均可导致骨龄发育异常。运动通过机械刺激促进骨骼生长和重塑, 影响骨龄进程。这些因素与胰岛素抵抗及骨代谢之间存在复杂交互作用。例如, 遗传易感性可能增加个体对胰岛素抵抗和骨龄超前的风险; 营养失衡可能加剧胰岛素抵抗, 进而影响骨代谢; 而缺乏运动则可能通过减少机械负荷, 抑制骨骼生长, 间接影响骨龄。

4.3. 临床干预策略与展望

肥胖儿童胰岛素抵抗、骨代谢异常与骨龄超前存在紧密的双向交互病理关联, 高胰岛素血症可紊乱骨骼重塑平衡、加速骨骼成熟, 而骨龄超前与骨代谢失衡又会进一步加重代谢紊乱, 临床需基于三者联

动机制开展个体化综合干预。临床发现肥胖儿童骨龄显著超前(≥ 1 岁)时,不应仅视为生长问题,而应同步筛查空腹胰岛素、HOMA-IR及骨转换标志物(CTX/P1NP),因为高胰岛素血症可经IGF-1通路加速骨成熟,慢性炎症则扰乱骨代谢平衡。干预策略需按表型分型:IR显著型(HOMA-IR明显升高)应以改善胰岛素敏感性为首要目标,Sharma等[33]强调,饮食调整(如减少高糖高脂食物摄入,增加膳食纤维和优质蛋白)和增加体力活动是改善胰岛素敏感性和骨代谢的基础。严格控糖、增加膳食纤维、中高强度有氧运动为主,二甲双胍优先使用;骨龄超前显著型(超前 ≥ 2 岁)则以控制骨成熟速度为核心,保证钙与维生素D充足,纵向负重运动为主,避免过度训练加速骨骺闭合,必要时联合GnRHa与二甲双胍。两者的共同上游是脂肪功能异常导致的脂联素下降和慢性炎症,减脂本身即为统一干预。监测应三者联动,每3~6个月评估IR、骨龄及骨密度,任一指标恶化时重新评估其余两项。未来研究应聚焦骨龄超前能否作为IR的早期生物标志物,以及mTOR、Wnt/ β -catenin等共同通路的交叉调控,为精准分型干预提供依据。同时,开展大规模前瞻性队列研究,验证综合干预措施的有效性和安全性,推动临床实践指南的更新和完善。

参考文献

- [1] Pan, X.F., Wang, L. and Pan, A. (2021) Epidemiology and Determinants of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 373-392. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00045-0)
- [2] Minaya, D.M., Turlej, A., Joshi, A., Nagy, T., Weinstein, N., DiLorenzo, P., et al. (2020) Consumption of a High Energy Density Diet Triggers Microbiota Dysbiosis, Hepatic Lipidosis, and Microglia Activation in the Nucleus of the Solitary Tract in Rats. *Nutrition & Diabetes*, **10**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0119-4>
- [3] 佟小龙. 肥胖儿童糖脂代谢状况及其与性早熟的相关性[J]. 临床医药实践, 2025, 34(3): 174-178.
- [4] 夏晓娜, 刘长伟. 儿童青少年胰岛素抵抗的分子机制及营养策略的研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2025, 32(5): 310-316+320.
- [5] 黄邀, 傅君芬, 李筠, 等. 肥胖男童骨密度变化与骨代谢指标及胰岛素抵抗的关系探讨[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(2): 152-155.
- [6] 管恩芹, 赵一明, 王彩霞. 肥胖儿童的骨代谢与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 西部医学, 2019, 31(9): 1436-1439.
- [7] Oh, S.B., Lee, W.Y., Nam, H.K., Rhie, Y. and Lee, K. (2019) Serum Osteocalcin Levels in Overweight Children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **24**, 104-107. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.2.104>
- [8] Kiechl, S., Wittmann, J., Giaccari, A., Knoflach, M., Willeit, P., Bozec, A., et al. (2013) Blockade of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANKL) Signaling Improves Hepatic Insulin Resistance and Prevents Development of Diabetes Mellitus. *Nature Medicine*, **19**, 358-363. <https://doi.org/10.1038/nm.3084>
- [9] Terkawi, M.A., Matsumae, G., Shimizu, T., et al. (2022) Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1786.
- [10] Niu, Y., Tang, Q., Zhao, X., Zhao, X., Mao, X., Sheng, J., et al. (2021) Obesity-Induced Insulin Resistance Is Mediated by High Uric Acid in Obese Children and Adolescents. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 773820. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.773820>
- [11] Savvidis, C., Tournis, S. and Dede, A.D. (2018) Obesity and Bone Metabolism. *Hormones*, **17**, 205-217. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0018-4>
- [12] Calcaterra, V., Magenes, V.C., Bianchi, A., Rossi, V., Gatti, A., Marin, L., et al. (2024) How Can Promoting Skeletal Muscle Health and Exercise in Children and Adolescents Prevent Insulin Resistance and Type 2 Diabetes? *Life*, **14**, Article No. 1198. <https://doi.org/10.3390/life14091198>
- [13] Martyn, J.A.J., Kaneki, M., Yasuhara, S., Warner, D.S. and Warner, M.A. (2008) Obesity-Induced Insulin Resistance and Hyperglycemia: Etiological Factors and Molecular Mechanisms. *Anesthesiology*, **109**, 137-148. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181799d45>
- [14] Gkastaris, K., Goulis, D.G., Potoupnis, M., et al. (2020) Obesity, Osteoporosis and Bone Metabolism. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, **20**, 372-381.
- [15] 吴凡, 徐定波, 万方锐, 等. 肥胖儿童骨密度及胰岛素抵抗水平研究[J]. 中国当代医药, 2013, 20(34): 58-59.
- [16] 刘建熹, 史龙凯, 陈琳琳, 等. 青少年胰岛素抵抗与骨矿物质含量及骨代谢标志物的关系[J]. 中国学校卫生, 2013, 34(1): 10-13.

- 2025, 46(10): 1498-1502.
- [17] Yuh, Y.S., Chou, T.Y. and Tung, T.H. (2023) *Journal of the Chinese Medical Association*, **86**, 246-253. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000854>
 - [18] Lee, H.S., Shim, Y.S., Jeong, H.R., Kwon, E. and Hwang, J. (2015) The Association between Bone Age Advancement and Insulin Resistance in Prepubertal Obese Children. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **123**, 604-607. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559795>
 - [19] de Groot, C.J., van den Berg, A., Ballieux, B.E.P.B., Kroon, H.M., Rings, E.H.H.M., Wit, J.M., *et al.* (2017) Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, **87**, 254-263. <https://doi.org/10.1159/000467393>
 - [20] Oh, M.S., Kim, S., Lee, J., Lee, M.S., Kim, Y. and Kang, K. (2020) Factors Associated with Advanced Bone Age in Overweight and Obese Children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, **23**, Article No. 89. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.1.89>
 - [21] Prough, R.A., Clark, B.J. and Klinge, C.M. (2016) Novel Mechanisms for DHEA Action. *Journal of Molecular Endocrinology*, **56**, R139-R155. <https://doi.org/10.1530/jme-16-0013>
 - [22] ElBaradie, K.B. (2012) Membrane Effects of Sex Hormones on Growth Plate Chondrocytes. Ph.D. Thesis, Georgia Institute of Technology.
 - [23] Hany, M., Demerdash, H.M., Abouelnasr, A.A., Agayby, A.S.S., Ibrahim, M., Arida, R.E., *et al.* (2024) Relationship between Weight Loss, Changes in Serum hs-CRP Levels and Apo A-1 Lipoprotein, and High-Density Lipoprotein-Cholesterol Ratios as Predictors for Improved Cardiovascular Risk Factors after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*, **34**, 3401-3411. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07441-9>
 - [24] Leung, A.M. and Brent, G.A. (2016) The Influence of Thyroid Hormone on Growth Hormone Secretion and Action. In: Cohen, L.E., *et al.*, Eds., *Growth Hormone Deficiency: Physiology and Clinical Management*, Springer International Publishing, 29-46. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28038-7_4
 - [25] 叶静萍, 刘芳, 唐曹丽, 等. 儿童骨龄与体重指数的相关分析研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(4): 105-109.
 - [26] 曹玉萍, 刘一心, 李春梅. 超重肥胖对 9-11 岁男孩骨龄及性激素的影响[J]. 文体用品与科技, 2019(21): 202-204.
 - [27] 程双喜, 钟秀玲, 江转南, 等. 7-8 岁青春期前儿童体重和体成分与骨龄的关系[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2021, 12(3): 72-74+79.
 - [28] 蔡姿秀. 单纯性肥胖儿童骨龄与体质量指数及性激素水平的相关性[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33): 69-71.
 - [29] Portero-Otin, M., de la Maza, M.P. and Uribarri, J. (2023) Dietary Advanced Glycation End Products: Their Role in the Insulin Resistance of Aging. *Cells*, **12**, Article No. 1684. <https://doi.org/10.3390/cells12131684>
 - [30] Teissier, T., Temkin, V., Pollak, R.D. and Cox, L.S. (2022) Crosstalk between Senescent Bone Cells and the Bone Tissue Microenvironment Influences Bone Fragility during Chronological Age and in Diabetes. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 812157. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.812157>
 - [31] Mazziotti, G., Lania, A.G. and Canalis, E. (2022) Skeletal Disorders Associated with the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor 1 Axis. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 353-365. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00649-8>
 - [32] Abed, M.N., Alassaf, F.A. and Qazzaz, M.E. (2024) Exploring the Interplay between Vitamin D, Insulin Resistance, Obesity and Skeletal Health. *Journal of Bone Metabolism*, **31**, 75-89. <https://doi.org/10.11005/jbm.2024.31.2.75>
 - [33] Sharma, P., Sharma, R.K. and Gaur, K. (2024) Understanding the Impact of Diabetes on Bone Health: A Clinical Review. *Metabolism Open*, **24**, Article ID: 100330. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100330>