

## • 综 述 •

## 肠道微生物及短链脂肪酸调控儿童生长机制研究进展

陈文雅<sup>1</sup>综述,陶月红<sup>2△</sup>审校

(1. 扬州大学医学院,江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学附属苏北人民医院儿科,江苏 扬州 225001)

**[摘要]** 近年来,儿童矮身材的问题受到越来越多的关注,影响儿童生长、发育的因素复杂。肠道微生物群与人体的神经内分泌系统、免疫代谢、生长、发育密切相关。已有研究表明,肠道微生物及其代谢产物可调节宿主生长。该文主要从内分泌角度综述了肠道微生物及其主要代谢产物短链脂肪酸对生长激素/胰岛素样生长因子-1 轴、甲状腺、性激素影响的作用机制和前景,以期将来为改善儿童矮身材提供新思路。

**[关键词]** 肠道微生物; 短链脂肪酸; 儿童; 生长; 机制; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.028 **中图法分类号:**R729

**文章编号:**1009-5519(2023)08-1401-06 **文献标识码:**A

**Research progress on the mechanism of gut microbiota and SCFAs regulating growth in children**CHEN Wenyua<sup>1</sup>, TAO Yuehong<sup>2△</sup>

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 2. Department of Pediatrics, North Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

**[Abstract]** The problem of short stature in children has received increasing attention in recent years, and the factors affecting growth and development in children are complex. The gut microbiota is closely related to the human neuroendocrine system, immune metabolism, growth and development. Previous studies have shown that gut microbiota and their metabolites can regulate host growth. In this paper, the mechanism and prospects of the effects of gut microbiota and their main metabolites, short-chain fatty acids, on growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, thyroid gland and sex hormones were reviewed from the endocrine point of view, in order to provide new ideas for improving short stature in children in the future.

**[Key words]** Gut microbiota; Short-chain fatty acids; Children; Growth; Mechanisms; Review

儿童矮身材一直是一个被广泛关注的话题,世界卫生组织公布的发展中国家矮小症患病率为 32.5%<sup>[1]</sup>,我国抽样调查结果显示,儿童矮小症发病率约为 3%,其中只有 10% 的矮小症患者得到治疗<sup>[2]</sup>。导致儿童矮身材的病因包括生长激素/胰岛素样生长因子-1(GH/IGF-1)轴异常、甲状腺功能减退症、体质性青春期延迟、家族性矮小、小于胎龄儿、遗传代谢性疾病、特发性矮小等<sup>[3]</sup>,其中 GH/IGF-1 轴、甲状腺激素及性激素是影响骨骼生长的重要内分泌因素<sup>[4-5]</sup>。肠道微生物群在机体定植可通过其代谢产物包括短链脂肪酸(SCFAs)、血清素、多巴胺、支链氨基酸、维生素等影响宿主及其内分泌系统<sup>[6-7]</sup>。因此,了解肠道微生物及其代谢产物对儿童生长影响的相关作用机制及进展对未来开展促进儿童生长的研究尤为重要。

有研究表明,肠道微生物在调节机体生长方面发挥着重要作用<sup>[8]</sup>,但在儿童生长方面未见相关文献报

道。随着基因测序技术的快速发展,目前,肠道微生物及 SCFAs 对宿主 GH/IGF-1 轴、甲状腺素、性激素的影响已有相关报道<sup>[8-12]</sup>,其中具体的作用机制尚需进一步研究。此外,微生物-肠-脑轴中的胃饥饿素、瘦素、迷走神经等相关因素也发挥着重要作用<sup>[13-14]</sup>。

**1 肠道微生物和 SCFAs**

肠道微生物群是一个动态的实体,在遗传、年龄、环境、饮食习惯等多种不同因素的影响下不断变化,从而与宿主胃肠道环境相适应<sup>[14-16]</sup>。肠道微生物群的组成多种多样,其中厚壁菌及拟杆菌占 90% 以上<sup>[6]</sup>。肠道微生物的代谢产物如 SCFAs、多巴胺、血清素、支链氨基酸对宿主的免疫系统、神经系统、内分泌、代谢等具有重要的影响<sup>[7,17]</sup>。

SCFAs 由植物细胞壁多糖、低聚糖和抗性淀粉等非消化性碳水化合物发酵产生,肠道中 95% 的 SCFAs 为乙酸、丙酸及丁酸<sup>[18]</sup>。SCFAs 有助于宿主免疫系统的成熟、新陈代谢、性激素和肠道激素的产

△ 通信作者, E-mail: ektyh520@163.com。

生<sup>[17,19]</sup>。SCFAs 可直接降低肠道 pH 值,减少肠道钙磷化合物形成,增加钙离子入血,促进骨形成<sup>[15]</sup>。此外,SCFAs 作为肠道上皮细胞的能量来源可能会改善肠道健康和肠道屏障功能<sup>[16]</sup>。

## 2 肠道微生物及 SCFAs 对 GH/IGF-1 轴的影响

### 2.1 GH/IGF-1 轴概述

GH/IGF-1 轴是一个具有合成与分解代谢作用的轴线,其中包括 GH 释放激素、GH、GH 受体、IGF-1、IGF-1 受体等<sup>[5]</sup>。GH 促进增殖期软骨细胞增殖、分化,从而促进骨骼生长,达到增加骨长度的目的<sup>[20]</sup>。已有研究表明,GH 促进机体纵向生长,既可直接作用于生长板,也可通过 IGF-1 间接发挥促生长作用<sup>[21]</sup>。GH 作为儿童线性生长的激动剂,与 GH 受体结合使细胞内结构域发生构象改变,随着 Janus 酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2) 磷酸化,将信号传导至转录激活因子 5 蛋白,激活包括 IGF-1 等在内的基因转录。IGF-1 与 IGF-1 受体结合后激活受体自身磷酸化和完成衔接蛋白的募集,以促进细胞增殖、分化和器官功能的成熟<sup>[8]</sup>。IGF-1 与胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)、酸性不稳定亚基相结合形成三聚体,延缓 IGF-1 的半衰期并调节其生物利用度<sup>[5,22]</sup>。此外,其他调节因子如甲状腺激素、甲状旁腺激素、性激素也与 GH/IGF-1 轴相互作用,共同影响骨骼的生长与代谢<sup>[8]</sup>。

### 2.2 肠道微生物及 SCFAs 调节 IGF-1

IGF-1 主要在肝脏、脂肪、肌肉中产生,IGF-1 已明确对生长具有重要作用<sup>[8]</sup>。有研究发现,SCFAs 可升高血清、肝脏、骨骼中的 IGF-1 水平<sup>[10]</sup>。如在小鼠模型中添加 SCFAs 可升高其肝脏及脂肪组织中的 IGF-1 水平<sup>[8]</sup>,此外 YAN 等<sup>[10]</sup> 研究证明,肠道菌群的定植可通过 SCFAs 升高血清 IGF-1 水平,由此可推断肠道微生物可通过 SCFAs 促进 IGF-1 的产生。有实验结果显示,给予抗生素治疗的小鼠出现 IGF-1 水平降低,补充 SCFAs 可使其血清 IGF-1 水平恢复至未使用抗生素前的水平<sup>[12]</sup>。说明或许在不依赖特定肠道微生物的情况下外源性 SCFAs 也可诱导 IGF-1 的产生。但 SCFAs 促进 IGF-1 产生的具体机制尚不清楚。果蝇相关试验结果显示,幼虫的生长受果蝇胰岛素样肽 (dILPs, 人类 IGF-1 的同源物) 调控,胰岛素受体 (InR) 基因的表达可作为 dILPs 活性的负性分子标记,低 InR 表达与高 dILPs 活性相关,InR 基因的转录是通过叉头转录因子 O (FoxO) 的活性直接负调控 InR 信号通路的,植物乳杆菌相关的幼虫中 InR 的表达始终低于无菌幼虫<sup>[23]</sup>。在小鼠实验中用常规菌群定植后骨髓中 IGF-1 的表达显著增加,IGF-1 靶基因 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 的表达也显著增加<sup>[23]</sup>。在野生型小鼠和无菌小鼠实验模型中给予重组 IGF-1

后,野生型小鼠没有发现促生长作用,但可促进无菌小鼠生长至野生型水平,可能与增加肝脏磷酸化 S473-Akt 信号相关。表明肠道菌群可诱导 IGF-1 相关的信号传导调控生长<sup>[24]</sup>。

### 2.3 肠道微生物及 SCFAs 直接或间接调节 GH

SCFAs 除直接影响 GH 产生外,还可通过胃饥饿素、瘦素对 GH 间接产生影响<sup>[8,25]</sup>。大量研究表明,GH 释放激素、胃饥饿素、瘦素均可促进 GH 产生,生长抑素可抑制 GH 产生。其中胃饥饿素、瘦素、生长抑素在调节 GH 分泌的同时可调节肠道运动和骨的形成<sup>[8]</sup>。

#### 2.3.1 肠道微生物及 SCFAs 通过环腺苷酸 (cAMP)/蛋白激酶 A (PKA)/cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 途径直接抑制 GH 的产生

体外研究发现,SCFAs 通过 cAMP/PKA/CREB 途径可直接抑制 GH 的产生<sup>[25]</sup>。GH 由垂体前叶合成并分泌 G 蛋白偶联受体 (GPR),而其中 GPR41 和 GPR43 在 2003 年被鉴定为 SCFAs 的细胞表面受体且其 mRNA 已被证实在牛垂体中表达<sup>[26-27]</sup>。GPR41 和 GPR43 的活化可诱导细胞内钙离子水平升高,抑制细胞内 cAMP 累积<sup>[28]</sup>。故推测 SCFAs 对垂体分泌 GH 的作用可能是通过 cAMP/PKA 途径。垂体特异性正转录因子 (Pit-1) 被发现是 GH 表达所必需的转录因子<sup>[25]</sup>。Pit-1 启动子包含 1 个 Pit-1 结合位点和 2 个 CREB 结合位点<sup>[29]</sup>。故 CREB 磷酸化水平的变化可直接或间接改变 GH 基因的转录水平。有实验分别用 SCFAs 与 SCFAs + 百日咳毒素 [一种游离脂肪酸受体 (FFAR) 抑制剂] 处理奶牛垂体前叶细胞 (DCAPCs) 观察 G 蛋白信号通路活性及 GH 基因转录,结果显示,与对照组比较,SCFAs 处理组 GH mRNA 表达降低,cAMP、PKA、CREB 水平均明显降低,cAMP 水平降低导致 PKA 活性随之降低<sup>[25]</sup>。PKA 催化 CREB 上丝氨酸残基的磷酸化,激活 Pit-1,从而在细胞内启动反应<sup>[30]</sup>。表明 SCFAs 能抑制 DCAPCs 中 cAMP/PKA/CREB 信号通路的活性。

#### 2.3.2 肠道微生物及 SCFAs 通过对 GH 上游激素的影响间接影响 GH 的产生

##### 2.3.2.1 胃饥饿素对 GH 的调节

胃饥饿素可增加脂肪的生成,抑制胰岛素的分泌,调节糖异生、肠道运动和骨代谢<sup>[31]</sup>。早在 1997 年就已发现胃饥饿素与 GH 促分泌受体 (GHS-R) 相结合可刺激 GH 的产生<sup>[8]</sup>。有研究证明,胃饥饿素与 GHS-R 均与肠道微生物有关,并且肠道微生物的代谢产物 SCFAs 可能改变胃饥饿素及 GHS-R 水平<sup>[30,32]</sup>。在给小鼠分别静脉注射乙酸、丙酸和丁酸 (均为 SCFAs) 后发现,小鼠血浆胃饥饿素水平均降低,并且降低程度无明显差

异<sup>[33]</sup>。有研究表明, SCFAs 可直接激活迷走神经, 并且静脉注射胆碱能阻滞剂可抑制膳食诱导的血浆胃饥饿素水平下降, 说明迷走神经激活后通过胆碱能降低胃饥饿素水平<sup>[25, 33-34]</sup>。因此, 推断 SCFAs 可通过直接激活迷走神经从而抑制胃饥饿素的产生。肠道微生物-肠道-脑轴中迷走神经在中枢神经系统与肠道神经系统及肠道内分泌细胞之间双向传递信息并且可以表达 GHS-R<sup>[35]</sup>, 其中肠道内分泌细胞是监测肠腔菌群及其代谢产物(如 SCFAs)的关键。一方面, 胃饥饿素与 GHS-R 结合后通过迷走神经将信息传递给中枢神经系统并产生调节胃肠道功能及进食行为等相关反应, 间接影响 GH 的产生与分泌<sup>[13]</sup>; 另一方面, 肠道菌群通过 SCFAs 调节胃饥饿素水平, 间接影响迷走神经传入通路<sup>[13, 35]</sup>。故 SCFAs 与胃饥饿素均可通过迷走神经直接或间接影响 GH 的产生, 从而影响儿童的生长、发育。

**2.3.2.2 瘦素对 GH 的调节** 瘦素主要由脂肪细胞产生, 通过作用于下丘脑瘦素受体参与了脂肪生成, 调节食欲、代谢等<sup>[8]</sup>。已有实验证明, 瘦素能促进 GH 的产生, 此外, GH 缺乏患者循环瘦素水平下降<sup>[8, 36]</sup>。使用百日咳毒素的体外研究结果显示, SCFAs 通过与 FFAR3 结合激活脂肪细胞中瘦素的表达<sup>[37]</sup>。这种作用可能通过抑制 PKA 使瘦素显著增加<sup>[38]</sup>。故 SCFAs 可通过抑制 PKA 使瘦素分泌增加。然而, 体内瘦素合成受机体内部环境多种因素的影响<sup>[19]</sup>, 故体内 SCFAs 与瘦素尚无明确的因果关系, 仍需进一步研究。瘦素在胃中也有少量产生, 并且瘦素敏感的迷走神经传入末梢已在大鼠胃中发现<sup>[8, 19]</sup>, 迷走神经传入神经可表达胃饥饿素、瘦素等受体<sup>[13, 39]</sup>。故胃饥饿素、瘦素与相应受体结合可能通过迷走神经传入神经将信号传递给中枢神经系统从而影响 GH 的产生与分泌。目前为止, 肠道微生物及 SCFAs 对 GH 和 IGF-1 影响的研究均表明了存在一定的相关性, 在环境、性别、种族等混杂因素的影响下没有确切的因果关系。

### 3 肠道微生物群及 SCFAs 对甲状腺的影响

甲状腺激素能协同 GH 的促生长作用, 刺激骨化中心的发育和成熟, 使软骨骨化, 促进骨骼生长, 甲状腺素缺乏可影响 GH 发挥正常作用, 导致长骨生长缓慢<sup>[40]</sup>。儿童甲状腺功能减退也是影响儿童生长, 导致身材矮小的重要原因<sup>[3]</sup>。有研究发现, 甲状腺功能减退患者存在菌群失调和细菌过度生长<sup>[41]</sup>。肠道微生物群和甲状腺之间的关系主要是通过自身免疫系统及矿物质的吸收。

**3.1 肠道微生物及 SCFAs 影响自身免疫** 肠道微生物群是肠道相关淋巴组织(GALT)发育的基础, 能

调节体内平衡和免疫细胞的发育。GALT 通过控制肠黏膜中的 toll 样受体发挥作用<sup>[42]</sup>。GALT 有许多 T 淋巴细胞群, 包括促炎辅助性 T 淋巴细胞(Th)和抗炎调节性 T 淋巴细胞(Treg), Th 包括 Th1、Th2 和 Th17。其中 Th17 是最重要的自身免疫相关细胞, Treg 是免疫耐受的关键介质。桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病与 Th17 密切相关, 正常情况下 Th17 与 Treg 处于动态平衡状态, 以维持肠道黏膜的免疫稳态<sup>[43]</sup>。肠道微生物群可影响肠道树突状细胞, 肠道树突状细胞可分泌转化生长因子- $\beta$ , 促进细胞分化 Th17 和 Treg。树突状细胞也产生视黄酸, 其可促进 Treg 的发育, 但抑制 Th17。一些研究发现, 梭状芽孢杆菌能创造转化生长因子- $\beta$  丰富的环境, 节段丝状细菌能促进 Th17 的分化和成熟<sup>[44]</sup>。SCFAs 中的丁酸水平与 Treg 数量呈正相关<sup>[45]</sup>, SCFAs 中丁酸盐介导的核因子- $\kappa$ B 的降低和组蛋白去乙酰化酶的抑制实现了调节免疫和抗炎作用<sup>[45]</sup>。支持肠道微生物及 SCFAs 可通过自身免疫系统影响甲状腺功能。

**3.2 肠道微生物及 SCFAs 影响矿物质代谢** 已知一些矿物质(包括碘、硒、锌和铁)能促进甲状腺素合成, 改善甲状腺代谢。有研究表明, 乳酸菌科与饲料铁呈负相关, 与硒、锌呈正相关, 并且这些细菌在桥本甲状腺炎中减少<sup>[46]</sup>。如减重手术会导致这些营养物质吸收不足, 影响促甲状腺激素和三碘甲状腺原氨酸水平, 导致甲状腺功能障碍, 补充益生菌对甲状腺激素和甲状腺功能均具有明显的促进作用<sup>[42]</sup>。表明肠道微生物群及 SCFAs 能改善甲状腺功能, 但具体机制及发挥作用的微生物尚不明确。

### 4 肠道微生物及 SCFAs 对性激素的影响

在儿童青春期线性生长过程中性激素与 GH/IGF-1 轴协同调控发挥作用。在青春发育早、中期雌激素即可协同 GH, 也可直接促进前软骨细胞的增殖实现促生长, 晚期高浓度的雌激素可抑制生长, 雄激素可促进骨骼中钙盐的沉积使骨骼增厚生长<sup>[47]</sup>。如性早熟患儿会出现骨骺提前闭合、身高生长过早终止而导致成年身高受损。程静茹等<sup>[48]</sup>总结了一些研究依据, 证明了肠道微生物群及其代谢产物对性激素水平调节的机制: (1) 通过分泌  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶和  $\beta$ -葡萄糖苷酶将雌激素解偶联为其活性形式参与雌激素代谢; (2) 通过兼具  $3\beta$ -羟化类固醇脱氢酶( $3\beta$ -HSD) 及  $17\beta$ -HSD 活性的  $3\alpha$ -HSD 参与雄激素的代谢; (3) 一些肠道菌群自身具有类固醇脱氢酶活性, 可将糖皮质激素转化为高活性的雄激素  $11\beta$ -羟基雄烯二酮。

### 5 益生菌、益生元和菌群移植

目前为止, 益生菌的作用机制归因于其与肠腔界面的黏附、与病原体争夺营养物质和受体结合、强化

黏膜屏障、促进宿主固有和适应性免疫反应、产生细菌素、中枢神经系统信号分子的产生和细胞动力学的调节<sup>[6]</sup>。益生元能激活肠道内有益菌群(如乳酸杆菌、双歧杆菌)的生长和(或)活性,从而改善宿主健康、促进生长<sup>[6]</sup>,其中果聚糖,如菊粉和低聚果糖被认为是与多种益生菌有关的最常用、最有效的益生元<sup>[6]</sup>。

多个物种的相关研究已证实,长期菌群定植促进了宿主的生长,并且大量的研究证明了益生菌对 GH/IGF-1 及骨骼的积极影响<sup>[9,49]</sup>。如在无菌小鼠体内注入植物乳杆菌可使其 IGF-1、IGFBP3 及整体生长水平提高,同样植物乳杆菌可提高鸡肝脏内 GH 与 IGF-1 的转录水平<sup>[8,24]</sup>,但对人体作用的研究尚少见相关文献报道。此外,益生菌对甲状腺疾病也具有积极的作用,在甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症中乳酸菌科和双歧杆菌科常减少。补充罗伊氏乳杆菌被证明通过增加游离甲状腺素、甲状腺质量和生理参数,如更活跃的行为,对小鼠的甲状腺功能有益<sup>[42]</sup>。但相关研究仍依赖动物模型。相关的人体研究尚需进一步设计和完善。目前,已知双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌等益生菌在很多临床疾病中得到了广泛应用<sup>[8]</sup>,如双歧杆菌和乳酸杆菌益生菌已被报道可改善精神障碍,包括焦虑、抑郁、自闭症谱系障碍、强迫症和记忆能力<sup>[13,18]</sup>;布拉氏酵母菌用于治疗急性水样腹泻;乳双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌用于预防牛奶蛋白过敏引起的湿疹;罗伊氏乳杆菌、约氏乳杆菌用于清除幽门螺杆菌,辅助治疗胃炎;嗜酸乳杆菌、副干酪乳杆菌可调节胰岛素水平,辅助治疗高血糖、高血脂,降低胆固醇等<sup>[50]</sup>。我国专家共识推荐菌群移植在临床用于复发性或难治性艰难梭菌感染、慢性便秘、腹泻、肠易激综合征、炎性肠病等肠道疾病,孤独症、抑郁症、焦虑症、帕金森病等神经精神疾病,以及代谢系统疾病、肿瘤免疫疾病等的治疗<sup>[51]</sup>。

在基因测序技术快速发展的背景下未来将会有更多的肠道微生物群及其代谢产物对儿童生长影响的作用机制被发现,益生菌及益生元的应用及菌群移植技术将成为改善儿童矮身材的重要手段。

## 6 小结与展望

本文主要综述了肠道微生物及 SCFAs 对 GH/IGF-1 轴、甲状腺功能及性激素影响的作用机制,但这些均只是冰山一角,肠道微生物对宿主生长的影响是多种因素共同作用的结果,SCFAs 也只是其中的一部分,是否存在其他代谢产物协同或拮抗 SCFAs 的相关作用,以及通过何种作用机制发挥作用仍需进一步研究。目前,随着高通量测序技术的快速发展,对肠道微生物群及其代谢产物有了更加深入和详细的认

识,对其与宿主的相关机制也有了更多的发现。2012 年世界卫生组织通过一项关于孕产妇、婴幼儿营养问题的决议并商定了全球目标,其中最主要的目标是到 2025 年将 5 岁以下发育不良儿童的数量减少 40%,按目前的进展速度,到 2025 年将有 1.27 亿发育不良儿童,比目标只减少了 26%<sup>[1]</sup>。在改善儿童矮身材的路上还任重道远。未来通过对肠道菌群及其代谢产物更加具体的研究,外源性补充特定益生菌、益生元及粪菌移植或许可为改善儿童矮身材提供新方案。

## 参考文献

- [1] DE ONIS M, FRONGILLO E A, BLÖSSNER M. Is malnutrition declining? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980[J]. Bull World Health Organ, 2000, 78(10):1222-1233.
- [2] 姚海波, 强梅. 矮小身材儿童预防性筛查和临床治疗路径管理方案的探索[J]. 中国校医, 2017, 31(2):87-89.
- [3] 李雪, 吴瑾. 儿童生长发育障碍的识别与对策[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2):138-141.
- [4] 张磊, 王耀邦, 高凤, 等. 生长激素-胰岛素样生长因子轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22):2441-2444.
- [5] YAKAR S, ISAKSSON O. Regulation of skeletal growth and mineral acquisition by the GH/IGF-1 axis: Lessons from mouse models[J]. Growth Horm IGF Res, 2016, 28:26-42.
- [6] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3):473-493.
- [7] YAMASHIRO Y. Gut microbiota in health and disease[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71(3/4):242-246.
- [8] JENSEN E A, YOUNG J A, MATHES S C, et al. Crosstalk between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and the gut microbiome: A new frontier for microbial endocrinology[J]. Growth Horm IGF Res, 2020(53/54):101333.
- [9] JENSEN E A, YOUNG J A, JACKSON Z, et al. Growth hormone deficiency and excess alter the gut microbiome in adult male mice[J]. Endocrinology, 2020, 161(4):bqaa026.
- [10] YAN J, TAKAKURA A, ZANDI-NEJAD K, et

- al. Mechanisms of gut microbiota-mediated bone remodeling[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(1): 84-92.
- [11] YAN J, CHARLES J F. Gut microbiota and IGF-1 [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(4): 406-414.
- [12] YAN J, HERZOG J W, TSANG K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(47): E7554-E7563.
- [13] WANG S Z, YU Y J, ADELI K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4): 527.
- [14] WANG H X, WANG Y P. Gut microbiota-brain axis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(19): 2373-2380.
- [15] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [16] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836.
- [17] RASTELLI M, CANI P D, KNAUF C. The gut microbiome influences host endocrine functions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1271-1284.
- [18] KUWAHARA A, MATSUDA K, KUWAHARA Y, et al. Microbiota-gut-brain axis: Enterendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system [J]. *Biomed Res*, 2020, 41(5): 119-216.
- [19] NEUMAN H, DEBELIUS J W, KNIGHT R, et al. Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2015, 39(4): 509-521.
- [20] 黄诚花, 李林祖, 袁知明, 等. 儿童矮小的病因及血清 GH、IGF-1、IGFBP-3、骨龄生长关系研究 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(1): 96-97.
- [21] 王喜平, 刘珍珍, 陆扬, 等. 生长激素-胰岛素样生长因子-1 轴与儿童矮小症关系研究 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(8): 859-860.
- [22] 邓演超, 李全双, 沈红艳, 等. 胰岛素样生长因子在诊断儿童生长激素缺乏症中的临床价值 [J]. *中国校医*, 2019, 33(11): 807-808.
- [23] HUMAM A M, LOH T C, FOO H L, et al. Effects of feeding different postbiotics produced by *Lactobacillus plantarum* on growth performance, carcass yield, intestinal morphology, gut microbiota composition, immune status, and growth gene expression in broilers under heat stress [J]. *Animals (Basel)*, 2019, 9(9): 644.
- [24] 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.
- [25] WANG J F, FU S P, LI S N, et al. Short-chain fatty acids inhibit growth hormone and prolactin gene transcription via cAMP/PKA/CREB signaling pathway in dairy cow anterior pituitary cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21474-21488.
- [26] MISHRA S P, KARUNAKAR P, TARAPHER S, et al. Free fatty acid receptors 2 and 3 as microbial metabolite sensors to shape host health: Pharmacophysiological view [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 154.
- [27] BROWN A J, GOLDSWORTHY S M, BARNES A A, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13): 11312-11319.
- [28] WU Y, WANG C Z, WAN J Y, et al. Dissecting the interplay mechanism between epigenetics and gut microbiota: Health maintenance and disease prevention [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6933.
- [29] SUGINO T, HASEGAWA Y, KUROSE Y, et al. Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep [J]. *Anim Reprod Sci*, 2004(82/83): 183-194.
- [30] TIAN C, YE F, XU T, et al. GHRP-6 induces CREB phosphorylation and growth hormone secretion via a protein kinase C $\sigma$ -dependent pathway in GH3 cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(2): 183-187.
- [31] LEEUWENDAAL N K, CRYAN J F, SCHELLEKENS H. Gut peptides and the microbiome: Focus

- on ghrelin [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2): 243-252.
- [32] ABIZAID A, HOUGLAND J L. Ghrelin signaling: GOAT and GHS-R1a take a LEAP in complexity [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(2): 107-117.
- [33] FUKUMORI R, SUGINO T, HASEGAWA Y, et al. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2011, 41(1): 50-55.
- [34] LAL S, KIRKUP A J, BRUNSDEN A M, et al. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(4): G907-G915.
- [35] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
- [36] YUE R, ZHOU B O, SHIMADA I S, et al. Leptin receptor promotes adipogenesis and reduces osteogenesis by regulating mesenchymal stromal cells in adult bone marrow [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(6): 782-796.
- [37] GABRIEL F C, FANTUZZI G. The association of short-chain fatty acids and leptin metabolism: A systematic review [J]. *Nutr Res*, 2019, 72: 18-35.
- [38] SOLIMAN M M, AHMED M M, SALAH-ELDIN A E, et al. Butyrate regulates leptin expression through different signaling pathways in adipocytes [J]. *J Vet Sci*, 2011, 12(4): 319-323.
- [39] LUND M L, EGEROD K L, ENGELSTOFT M S, et al. Enterochromaffin 5-HT cells: A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites [J]. *Mol Metab*, 2018, 11: 70-83.
- [40] 奚立, 罗飞宏. 从内分泌激素角度审视身材矮小的评估 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(8): 581-585.
- [41] ZHAO F, FENG J, LI J, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients [J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 175-186.
- [42] KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, et al. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1769.
- [43] HOU J, TANG Y, CHEN Y, et al. The role of the microbiota in Graves' disease and Graves' orbitopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 739707.
- [44] HEDBLOM G A, REILAND H A, SYLTE M J, et al. Segmented filamentous bacteria-metabolism meets immunity [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1991.
- [45] KOHLING H L, PLUMMER S F, MARCHESI J R, et al. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases [J]. *Clin Immunol*, 2017, 183: 63-74.
- [46] FRÖHLICH E, WAHL R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(8): 479-490.
- [47] 杜敏联, 傅君芬. 对生长迟缓和生长追赶的再认识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 173-176.
- [48] 程静茹, 陶俊, 李艳. 肠道菌群与性激素影响高尿酸血症发生发展的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6): 651-655.
- [49] POINSOT P, SCHWARZER M, PERETTI N, et al. The emerging connections between IGF1, the intestinal microbiome, *Lactobacillus* strains and bone growth [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): T103-T113.
- [50] 朱佑民. 益生菌功效、应用及研发方向 [J]. *中国社区医师*, 2022, 38(28): 7-9.
- [51] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生物生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(增 1): 14-20.

(收稿日期: 2022-10-20 修回日期: 2023-01-03)