

· 综述 ·

肠道炎症阻滞儿童体格生长的免疫和内分泌机制

马静秋 综述 盛晓阳 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院儿童与青少年保健科 上海市儿科医学研究所
上海市环境与儿童健康重点实验室,上海 200092)

[摘 要] 肠道炎症常伴发儿童的生长落后。生长激素(GH)和胰岛素生长因子-1(IGF-1)是调控出生后骨骼纵向生长的重要物质,抑制 GH/IGF 轴可阻滞儿童体格生长。肠道发生炎症时,异常升高的促炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 通过干扰 GH/IGF 轴,系统性以及在生长板局部水平影响骨骼生长,进而导致儿童生长阻滞。

[中国当代儿科杂志,2011,13(9):767-771]

[关 键 词] 肠道炎症;促炎症因子;生长激素/胰岛素生长因子轴;生长落后;儿童

[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)09-0767-05

Intestinal inflammation-induced child growth failure: immunologic and endocrine mechanisms

MA Jing-Qiu, SHENG Xiao-Yang. Department of Child and Adolescent Health Care, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Institute for Pediatric Research; Shanghai Key Laboratory of Children's Environment Health, Shanghai 200092, China (Sheng X-Y, Email: shengxiaoyangcn@yahoo.com.cn)

Abstract: Faltering linear growth is commonly encountered in children with intestinal inflammation. Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are important regulators of postnatal longitudinal bone growth. Inhibition of GH/IGF axis will result in growth failure in young children. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) abnormally increase in children with intestinal inflammation, and may affect linear growth both systemically and locally at the level of the growth plate though disturbing the GH/IGF axis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):767-771]

Key words: Intestinal inflammation; Pro-inflammatory cytokine; Growth hormone/insulin-like growth factor axis; Growth failure; Child

慢性肠道炎症是一组以光镜下可见肠道黏膜改变为特点、肠道功能紊乱为主要症状的疾病总称,包括消化道细菌、病毒和寄生虫感染,食物过敏反应(如脂肪泻和食物过敏等),免疫调节异常(如溃疡性结肠炎、克罗恩病、憩室病等)。肠道炎症可损伤肠道黏膜功能,降低肠道对各种营养素的消化或吸收能力而导致婴幼儿的生长发育落后^[1]。然而,近年来研究发现,肠道发生炎症时升高的主要促炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 也可抑制儿童的体格生长^[2-4]。人体出生后骨骼的纵向生长依赖于骨骺生长板,生长板内软骨细胞的生长主要由生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路调控,许多生长激素/胰岛素样生长因子轴(growth hormone/insulin-like growth factor 轴, GH/IGF 轴)紊乱的临床案例提示, GH 和 IGF-1 信号通路的阻滞可导致生长落后^[5]。而炎症反应中升高的促炎症因子可单独,也

可相互协同作用抑制 GH/IGF 轴,系统性以及在生长板水平局部性地影响骨骼纵向生长^[6]。本文将重点阐述促炎症因子通过生长板水平局部效应,以及通过全身系统性作用阻滞儿童线性增长的作用机制。

1 儿童肠道炎症与生长落后

1.1 感染性肠道炎症

在社会经济落后的贫穷国家和地区,即使有充足和适宜的食物供给,儿童体格生长水平仍明显落后。一些研究者通过深入的调查和研究,发现当地不良环境卫生因素所导致的慢性或反复肠道炎症与儿童生长落后之间存在着显著的相关性。Lunn^[7]和 Campbell 等^[8]先后在冈比亚贫困农村的研究中发现,当地 2~16 月龄的婴幼儿在获得足够食物,并且没有明显疾病症状的情况下,体格生长指标仍明

[收稿日期]2011-05-19;[修回日期]2011-06-10
[作者简介]马静秋,女,博士研究生,主治医师。

显落后,并且落后程度随年龄增长而加剧,2月龄和16月龄时身长的体重Z评分(weight-for-length Z score, WLZ)分别为 -0.09 ± 1.04 和 -1.28 ± 1.10 。WLZ是世界卫生组织评价0~5岁儿童营养与健康状况的常用指标之一,Z评分越低,代表营养状况越差,WLZ <-2 则为消瘦^[9]。另一方面,婴幼儿的肠道渗透性、血浆免疫球蛋白、内毒素及内毒素核心抗体滴度则明显升高,并均与婴幼儿的体格生长指标成负相关,提示肠道局部炎症及其激发的全身免疫反应导致了婴幼儿的体格生长落后。

Panther-Brick等^[10]通过对尼泊尔贫困和中产两个不同社会经济阶层的3~18月龄婴幼儿的研究发现,该地区的中产家庭的婴幼儿虽有充足的食物供给,但在环境因素的影响下,由于肠道炎症所致的肠道黏膜损伤和免疫炎症刺激,婴幼儿的体格生长仍受到一定程度的影响;而贫困家庭的婴幼儿则由于肠道炎症和食物供给不足的双重影响,体格生长更为落后。

国内研究者也在对上海和云南两地婴儿体格生长的调查观察中发现,云南贫困农村婴儿的体格生长指标明显落后于城市同龄婴儿^[11],而且这一落后趋势随年龄增加而逐步加剧^[12]。更值得重视的是,作为肠道炎症最有效监测指标之一的粪钙卫蛋白(fecal calprotectin),在贫困农村未出现腹泻及其他感染症状的婴儿中,其水平显著高于城市婴儿^[13-14]。钙卫蛋白(calprotectin)是一种钙、锌结合的蛋白复合物,在中性粒细胞中大量存在,占其总蛋白的5%和胞质蛋白的60%。当发生肠道炎症时,中性粒细胞迁移至肠壁以及肠腔中,导致粪钙卫蛋白浓度的增加^[15-16]。粪钙卫蛋白相比其他反映肠道炎症的血液生化指标,如血白细胞计数、C反应蛋白、红细胞沉降率等,具有更高的敏感度和特异性^[17],在肠道发生轻微炎症时,就已经能检测到粪钙卫蛋白的升高^[18-19]。虽然农村儿童均未表现腹痛、腹泻等明显的临床症状,但异常升高的粪钙卫蛋白提示贫困农村不良的卫生环境可能导致了肠道炎症,并进而阻滞了儿童的体格生长。

1.2 非感染性肠道炎症

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,而生长落后是IBD的常见并发症之一。IBD主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)。15%~40%的IBD患儿可出现生长落后,然而,无论在确定诊断之时还是在之后的随访期间,克罗恩病患儿的生长落后现象都比溃疡性结肠炎患儿多见^[20]。克罗恩患儿中,40%~

50%有短期的生长阻滞,10%~20%则有持续的生长落后。大约10%~15%的克罗恩患儿在确定诊断时就有严重的生长落后(身高标准差积分 <-2),而在2年随访期后,约有21%的患儿身高标准差积分仍然低于 -2 ^[21]。一项针对128名IBD患儿的纵向研究发现,这些患儿进入成人期后,多达25%的患儿由于生长阻滞未达到他们的理想身高,而且,7%~30%患儿的最终身高低于第5百分位数^[22]。

IBD患儿常伴有促炎症因子的升高,主要包括IL-1 β 、IL-6和TNF- α 。利用IBD患儿的肠镜活检组织,研究者发现,有炎症的肠道黏膜中,IL-1 β 和IL-6出现了显著的升高,而在没有炎症的肠道黏膜中,IL-1 β 和IL-6都没有升高^[23-24]。然而,对于处在缓解期的克罗恩患儿,虽然内窥镜显示肠道黏膜正常,但仍可检测到TNF- α 的异常升高^[25]。

2 GH/IGF轴和体格生长

2.1 GH/IGF轴对骨骼生长的系统性作用

GH和IGF-1是人体纵向生长的主要调节物质。对于不同转基因鼠系生长情况的研究,证实了GH和IGF-1对于出生前后骨生长的作用。生长激素受体基因(*Ghr*基因)敲除鼠在出生后2周出现生长迟缓,说明GH缺乏会导致生长落后^[26]。然而,IGF-1缺乏对于出生前后的生长都有阻滞作用,*igf-1*基因敲除鼠显示了更为明显的生长缺陷^[26]。

GH通过与GH受体(一条单链跨膜糖蛋白受体)结合而发挥作用。GH受体大量表达于肝脏、脂肪组织、心脏、肾脏、肠道、肺、胰腺、软骨和骨骼肌^[27]。GH通过Janus激酶-信号转导及转录活化因子(JAK-STAT)途径完成其信号传导。JAK为非受体型酪氨酸激酶,GH与受体结合后,使受体二聚体化,JAK相互靠近,活化后作用于STAT5分子使之发生酪氨酸磷酸化,磷酸化的STAT5形成二聚体后进入细胞核内,结合到特殊DNA位点即 γ -激活序列(GAS),激活肝细胞GH诱导基因的转录而合成IGF-1^[28]。

血循环中的IGF-1在GH诱导下主要由肝脏合成,并介导GH的生物效应。血循环IGF-1通过与骨骼生长板软骨细胞表面的IGF-1受体结合,刺激软骨细胞的增生和肥大,发挥GH/IGF-1轴促进长骨生长的系统性作用^[22,29]。

绝大多数血循环中的IGF-1与胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)或者IGFBP-5和酸敏感亚单位(acid-labile subunit, ALS)结合而形成分子量为150 KDa的三元复合物,这种150 KDa的三元复合

物有助于保持 IGF-1 稳定,延长 IGF-1 在血循环中的半衰期并调节其对靶组织的作用,对于 IGF-1 发挥激素功能起着决定性的作用^[30]。

2.2 GH/IGF 轴对生长板局部的作用

生长板是所有长骨末端附近的一薄层软骨,由软骨细胞和基质构成。出生后骨的线性增长是骨骺生长板软骨内骨化的结果^[31]。GH 除了诱导肝脏合成 IGF-1,以循环激素形式介导其作用以外,也可直接作用,或通过刺激局部 IGF-1 的生成间接作用于生长板软骨细胞^[32]。

GH/IGF-1 轴作用于生长板的双重效应理论认为,GH 直接作用于生长板的生发区前体,刺激软骨细胞的分化和局部 IGF-1 的分泌。局部产生的 IGF-1 再以一种自分泌/旁分泌方式促进软骨的增生和肥大,继而促进骨的生长。因此,尽管肝脏来源的 IGF-1 决定了全身 IGF-1 的水平,但对于出生后的骨骼生长而言,生长板来源的 IGF-1 可能比血清 IGF-1 更为重要^[6]。GH 和 IGF-1 对生长板软骨细胞的生长既有独立的作用,也有共同的效应。同时敲除 *ghr* 和 *igf-1* 基因的小鼠相对于仅敲除其中一种基因的小鼠而言,具有更严重的生长落后表现^[27]。双基因敲除鼠胫骨的生长落后程度几乎是单基因敲除鼠的两倍,因此,GH 和 IGF-1 分别对于软骨细胞的独立作用也许更占优势。

生长板局部 IGF-1 的功能通过表达在生长板软骨细胞表面的 IGF-1 受体来实现。2 型 IGF-1 受体遍布于生长板所有的成熟区,而 1 型受体高度表达于增生的软骨细胞表面^[29]。胎儿期,IGF-1 的信号传导并不依赖于 GH;出生后 IGF-1 的信号传导部分或全部依赖于 GH,并以 STAT5b 的磷酸化作为中介^[33]。IGF-1 信号通路对于调节软骨内生长和一系列关键的软骨细胞生理进程具有重要的作用,这些软骨细胞生理进程包括软骨细胞的增生、基质合成、分化、肥大和生存^[34]。

3 炎症因子通过干扰 GH/IGF 轴影响正常体格生长

3.1 炎症因子抑制 GH/IGF 轴,系统性阻滞体格生长

IL-1 β 是一种多功能的促炎症因子,在急慢性炎症反应中起着关键性的作用,也是肠道炎症激发的常见促炎症因子之一。

IL-1 β 可增加 HepG2 肝细胞瘤细胞株 IGFBP-1 mRNA 表达和 IGFBP-1 蛋白质的合成,继而抑制

IGF-1 的活性^[35]。IGFBP-1 在血循环中的含量主要由胰岛素水平调控,由于磷酸化的 IGFBP-1 相比 IGF 受体而言,与 IGF-1 有更高的亲和力,因此 IGFBP-1 的升高可降低血循环 IGF-1 的生物活性^[36]。IL-1 β 还可抑制 CWSV-1 (一种由猴病毒 40 转化的大鼠肝细胞系) 细胞株 GH 诱导的 IGF-1 和丝氨酸蛋白酶抑制剂 2.1 mRNA 的合成,继而产生对 GH 的抵抗^[37]。

体内实验中,注射 IL-1 β 可增加大鼠血浆、肝脏和骨骼肌的 IGFBP-1 和 IGFBP-2 水平,减少大鼠血浆 IGF-1 水平,并降低肝细胞 GH 诱导的酸敏感亚单位 (ALS) 的 mRNA 水平和 ALS 的分泌^[38]。

IL-6 是具有多重免疫调节功能的促炎症因子,肠道发生炎症时,IL-6 可异常升高。IL-6 可抑制 GH 诱导启动子而引发 CWSV-1 肝细胞株的 GH 抵抗。这种抑制作用是时间依赖性的,并与转录因子 STAT5 和特定 DNA 序列结合量的减少有关^[39]。

在 IL-6 的刺激下,含 SH2 结构的细胞因子诱导蛋白 (cytokine inducible SH2 containing protein, CIS) 和细胞信号传导抑制因子-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3) 的表达明显增加。CIS 和 SOCS-3 的升高将抑制与 IGF-1 表达相关的转录因子 STAT5b 的活化而减少肝脏 IGF-1 的分泌^[40]。IL-6 还可增加 IGFBP-3 的蛋白质水解,抑制 IGF-1/IGFBP-3/ALS 三元复合物的形成,因而缩短血循环中 IGF-1 的半衰期并加快 IGF-1 的清除^[41]。

转基因鼠血浆 IL-6 浓度的异常升高还可导致其生长落后、血浆 IGF-1 浓度降低,以及骨骺生长板的异常。而经抗 IL-6 抗体干预后,虽然大肠炎大鼠未增加营养摄入或减轻炎症反应,但其血清和肝脏的 IGF-1 水平以及肝脏 IGF-1 mRNA 的表达明显增加了,大鼠的线性增长指标也明显恢复^[42]。

TNF- α 是另一种与肠道炎症相关的重要促炎症因子,主要由巨噬细胞合成并在炎症刺激时释放。TNF- α 可通过下调肝细胞表面 GH 受体的表达来降低 IGF-1 的水平。TNF- α 通过抑制反式作用因子 Sp1 和 Sp3 结合至 GH 受体启动子的顺式作用元件而下调肝细胞表面 GH 受体 mRNA 的表达^[43]。

TNF- α 还可抑制 CWSV-1 肝细胞株 GH 介导的 *IGF-1* 和 *Spi 2.1* 基因的转录,而这种抑制作用与 STAT5 的磷酸化以及 JAK2/STAT5 信号通路无关^[44]。近期的体外实验则认为,TNF- α 对于 GH-诱导启动子活动的抑制作用是由细胞核因子- κ B (NF- κ B) 信号传导通路所介导的,NF- κ B 减少了 GH 诱导的转录因子 STAT5 与 DNA 结合的持续时间并由此

减少了肝细胞 IGF-1 mRNA 的表达^[28]。

脓毒症大鼠经 TNF- α 结合蛋白处理后,能阻止炎症引起的肌肉蛋白的分解代谢,改善炎症对腓肠肌蛋白合成的抑制作用,并减弱炎症反应对血浆 IGF-1 水平的抑制^[45]。

3.2 炎症因子抑制 GH/IGF 轴,在生长板局部水平阻滞体格生长

IL-1 β 和 TNF- α 均可通过改变软骨细胞的增生和凋亡速度,减少生长板增生区的宽度和软骨内生长的速度。而且,IL-1 β 和 TNF- α 还可减少软骨细胞蛋白多糖的合成^[46]。

在兔生长板的体外培养物中,IL-1 β 能抑制软骨细胞的分化。TNF- α 能诱导体外培养的鸡生长板软骨细胞的凋亡和减少胎鼠跖骨的蛋白多糖合成^[2,47]。而 IL-1 β 和 TNF- α 对于体外培养的胎鼠跖骨生长板有直接和协同的抑制作用,可导致生长板软骨细胞的增生减少和凋亡增加;加入 IGF-1 能部分逆转 IL-1 β 和 TNF- α 对于生长板的抑制作用^[47]。

促炎症因子可能通过抑制 IGF-1 信号传导阻滞生长板软骨细胞的生长^[48]。但无论 TNF- α 还是 IL-1 β 都不能在 IGF-1 受体水平影响 IGF-1 的信号传导^[36,49]。然而,促炎症因子可能对 IGF-1 受体的下游信号有干扰作用,这些下游信号包括胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)磷酸化,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路或磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)信号通路。IL-1 β 可通过干扰 PI-3K 信号通路抑制 IGF-1 对于软骨细胞的促增生效应^[50]。

促炎症因子还可以干扰 GH 受体信号通路,改变 GH 对于生长板的效应。IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 均可通过诱导细胞信号传导抑制因子,SOCS 的表达增加,而抑制 GH 的信号通路^[51],进而影响 GH 对于生长板的作用。

4 结论

肠炎相关促炎症因子通过对 GH/IGF 轴的抑制,从全身系统性和在生长板局部水平两方面影响儿童的正常体格生长。因此,肠道炎症继发的生长落后并不能完全用营养干预来纠正。深入了解炎症因子影响儿童生长板发育的作用机制有利于更有效地干预肠道炎症导致的生长落后,也为改善和促进贫困地区儿童体格生长提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(6): 839-849.
- [2] Wong SC, MacRae VE, McGrogan P, Ahmed SF. The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 43(2): 144-155.
- [3] Ahmed SF, Sävdahl L. Promoting growth in chronic inflammatory disease; lessons from studies of the growth plate[J]. *Horm Res*, 2009, 72(Suppl 1):42-47.
- [4] Shono T, Kato M, Aoyagi Y, Haruna H, Fujii T, Kudo T, et al. Assessment of growth disturbance in Japanese children with IBD[J]. *Int J Pediatr*, 2010, 2010: 958915.
- [5] Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the GH IGF-I axis in mouse and man[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(Suppl 1): S15-S26.
- [6] MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 18(6): 1011-1018.
- [7] Lunn PG. The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood[J]. *Proc Nutr Soc*, 2000, 59(1):147-154.
- [8] Campbell DI, Elia M, Lunn PG. Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation[J]. *J Nutr*, 2003, 133(5): 1332-1338.
- [9] The WHO Child Growth Standards[DB/OL]. [May 19, 2011] Available at <http://www.who.int/child/growth/en/>.
- [10] Panter-Brick C, Lunn PG, Langford RM, Maharjan M, Manandhar DS. Pathways leading to early growth faltering: an investigation into the importance of mucosal damage and immunostimulation in different socio-economic groups in Nepal[J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(4):558-567.
- [11] 刘金荣,盛晓阳,胡燕琪,余晓刚,刘珊珊,张杰. 贫困农村和富裕城市 6 月龄婴儿粪钙卫蛋白水平的差异及其影响因素[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1):48-53.
- [12] 孙倩倩,王俊丽,薛敏波,盛晓阳. 不发达地区农村 6 至 8 月龄婴幼儿喂养指数的横断面调查与其生长发育的相关性研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2009, 4(6):499-503.
- [13] Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease[J]. *JPGN*, 2007, 45(4): 414-420.
- [14] Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzzone C, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(7): 547-553.
- [15] Baldassarre ME, Fanelli M, Lasorella ML, Laneve A, Crosso R, Falone MR, et al. Fecal calprotectin (FC) in newborns: is it a predictive marker of gastrointestinal and/or allergic disease? [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(1):220-223.
- [16] Baldassarre ME, Altomare MA, Fanelli M, Cabone D, Di Bitonto G, Mautone A, et al. Does calprotectin represent a regulatory factor in host defense or a drug target in inflammatory disease? [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007, 7(1):1-5.
- [17] Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1):56-66.
- [18] Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, et al. Fecal calprotectin complements routine la-

- boratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(5):756-759.
- [19] Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kuqathan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(5):669-673.
- [20] Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3:CD003873.
- [21] Cezard JP, Touati G, Alberti C, Hugot JP, Brinon C, Czernichow P. Growth in Paediatric Crohn's Disease[J]. *Horm Res*, 2002, 58 (Suppl 1):11-15.
- [22] Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(5):620-628.
- [23] Grottrup-Wolfers E, Moeller J, Karbach U, Muller-Lissner S, Endres S. Elevated cell-associated levels of interleukin 1 β and interleukin 6 in inflamed mucosa of inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 1996, 26(2):115-122.
- [24] Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hübner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL, et al. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1 β and interleukin-6 in inflammatory bowel disease[J]. *Horm Res*, 2004, 61(4):159-164.
- [25] Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(5):547-557.
- [26] Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse post-natal growth[J]. *Dev Biol*, 2001, 229(1):141-162.
- [27] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(5):535-559.
- [28] Buzzelli MD, Nagarajan M, Radtka JF, Shumate ML, Navaratnarajah M, Lang CH, et al. Nuclear factor-kappa B mediates the inhibitory effects of tumor necrosis factor-alpha on growth hormone-inducible gene expression in liver[J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (12):6378-6388.
- [29] Parker EA, Hegde A, Buckley M, Barnes KM, Baron J, Nilsson O. Spatial and temporal regulation of GH-IGF-related gene expression in growth plate cartilage[J]. *J Endocrinol*, 2007, 194(1):31-40.
- [30] Ahmed SF, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins[J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(3):249-259.
- [31] Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(1):46-62.
- [32] Shapiro IM, Adams CS, Freeman T, Srinivas V. Fate of the hypertrophic chondrocyte: microenvironmental perspectives on apoptosis and survival in the epiphyseal growth plate[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2005, 75(4):330-339.
- [33] Klammt J, Pfäffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(6):197-205.
- [34] Nilsson O, Mitchum RD Jr, Schrier L, Ferns SP, Barnes KM, Trendle JF, et al. Growth plate senescence is associated with loss of DNA methylation[J]. *J Endocrinol*, 2005, 186(1):241-249.
- [35] Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. Stimulation of insulin-like growth factor binding protein-1 synthesis by interleukin-1 β : requirement of the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(9):3156-3164.
- [36] Pass C, MacRae VE, Ahmed SF, Farquharson C. Inflammatory cytokines and the GH/IGF-I axis: novel actions on bone growth [J]. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27(3):119-127.
- [37] Shumate ML, Yumet G, Ahmed TA, Cooney RN. Interleukin-1 inhibits the induction of insulin-like growth factor-I by growth hormone in CWSV-1 hepatocytes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(2):G227-G239.
- [38] Katsanos KH, Tsianos EV. Insulin-like growth factor system and inflammatory bowel disease [J]. *Ann Gastroenterol*, 2002, 15 (1):11-17.
- [39] Ahmed TA, Buzzelli MD, Lang CH, Capen JB, Shumate ML, Navaratnarajah M, et al. Interleukin-6 inhibits growth hormone-mediated gene expression in hepatocytes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(6):G1793-G1803.
- [40] De Pascalis B, Bianchi A, Satta MA, Lupascu A, Mentella MC, Leo D, et al. Growth hormone in inflammatory bowel disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10(1):13-16.
- [41] De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, et al. Effects of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(11):4818-4826.
- [42] Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, et al. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the-174 IL-6 G/C polymorphism in children [J]. *PNAS*, 2005, 102(37):13260-13265.
- [43] Theiss AL, Fruchtmann S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10 (6):871-880.
- [44] Ahmed T, Gladys Y, Margaret S, Lang CH, Rotwein P, Cooney RN. Tumor necrosis factor inhibits growth hormone-mediated gene expression in hepatocytes [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(1):G35-G44.
- [45] Yumet G, Shumate ML, Bryant P, Lin CM, Lang CH, Cooney RN. Tumor necrosis factor mediates hepatic growth hormone resistance during sepsis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(3):E472-E481.
- [46] Macrae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The restricted potential for recovery of growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth following exposure to pro-inflammatory cytokines [J]. *J Endocrinol*, 2006, 189:319-328.
- [47] Mårtensson K, Chrysis D, Sävdahl L. Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(11):1805-1812.
- [48] Broussard SR, McCusker RH, Novakofski JE, Strle K, Shen WH, Johnson RW, et al. IL-1 β impairs insulin-like growth factor i-induced differentiation and downstream activation signals of the insulin-like growth factor i receptor in myoblasts [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12):7713-7720.
- [49] Strle K, Broussard SR, McCusker RH, Shen WH, Johnson RW, Freund GG, et al. Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide [J]. *Endocrinology*, 2004, 145 (10):4592-4602.
- [50] Macrae VE, Ahmed SF, Mushtaq T, Farquharson C. IGF-I signalling in bone growth: inhibitory actions of dexamethasone and IL-1 β [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17(5):435-439.
- [51] Shi H, Tzameli I, Bjorbaek C, Flier JS. Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33):34733-34740.

(本文编辑:邓芳明)