



成年生长激素缺乏动物模型与骨代谢相关研究进展

袁人飞^{1,2}, 邓伟民^{1,2*}, 韩丽萍², 陈小香^{2,3}, 苏海容^{2,3}

(1. 广东药学院, 广州 510006; 2. 广州军区广州总医院, 广州 510010; 3. 广州中医药大学, 广州 510403)

【摘要】 **目的** 探讨成年生长激素缺乏动物模型的几种建立方法, 为实验研究和治疗因生长激素缺乏引起的骨代谢异常提供良好的模型。**方法** 通过查阅文献, 对成年生长激素缺乏动物模型的建立方法进行综述和评价。**结果** 成年生长激素缺乏动物模型可分为自发性生长激素缺乏动物模型、垂体切除动物模型、基因敲除模型三种。**结论** 垂体切除动物模型价格低廉, 可操作性强, 但受影响的因素较多, 不适合于生长激素与骨代谢之间关系的研究; 自发性生长激素缺乏动物模型与基因敲除动物模型价格高昂, 但特异性缺乏生长激素, 利于研究生长激素缺乏对骨代谢的影响。

【关键词】 生长激素缺乏; 动物模型; 骨代谢; 胰岛素样生长因子 1

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016) 02-0208-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.02.019

Research progress of adult animal models of growth hormone deficiency and bone metabolism

YUAN Ren-fei^{1,2}, DENG Wei-min^{1,2*}, HAN Li-ping², CHEN Xiao-xiang^{2,3}, SU Hai-rong^{2,3}

(1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010;

3. Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, Guangzhou 510403)

【Abstract】 **Objective** To explore the establishment methods of animal models of adult growth hormone deficiency, and to provide a good model for experimental research and treatment for abnormal bone metabolism caused by growth hormone deficiency. **Methods** The methods of establishment of animal models of adult growth hormone deficiency were reviewed and evaluated referring to literature. **Results** There were three methods including spontaneous lack-of, pituitectomized and gene knockout can establish animal models of adult growth hormone deficiency. **Conclusions** Hypophysectomized animal models are inexpensive and easy to create, but not suitable for studying the relationship between growth hormone and bone metabolism. Spontaneous lack-of and gene knockout models are specific growth hormone deficiency and of great research significance in exploring the relationship between growth hormone and bone metabolism.

【Key words】 Growth hormone deficiency; Animal model; Bone metabolism; Insulin-like growth factor-I

Corresponding author: DENG Wei-min, Email: dengweimin1959@21cn.com

代谢性骨病是指机体因先天或后天性因素破坏或干扰了正常骨代谢和生化状态, 导致骨生化代谢障碍而发生的骨疾患。整个生命过程中, 生长激素 (growth hormone, GH) 与胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 在体内骨代谢平衡起

了重要的调控作用^[1-3]。GH 可直接作用于骨骼细胞, 但更多的是通过影响 IGF-1 的合成进行调控, 循环和骨骼局部的 IGF-1 在骨形成以及骨量的维护上起重要作用^[4,6]。通过对成年生长激素缺乏 (growth hormone deficiency, GHD) 患者进行生长激素治疗

[基金项目] 军队保健专项项目 (编号: 13BJZ13)。

[作者简介] 袁人飞 (1992 -), 男, 硕士研究生。Email: yuanrenfei@139.com。

[通讯作者] 邓伟民 (1959 -), 男, 教授。Email: dengweimin1959@21cn.com。

发现, GH 可以提高骨转换, GH 与 IGF-1 可能通过调控骨建立与骨重建来维持骨量, 而这一时期 GHD 将增加患骨质疏松症的风险^[7-8]。

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是代谢性骨病中最为常见的一种, 是骨形成与骨吸收平衡破坏导致骨密度降低、骨微结构破坏、骨量低下为特征的全身性骨病^[9]。OP 患者血浆中 GH 浓度明显低于正常值。正常人血液中的 GH 水平随着年龄的增大而逐渐降低, 到了 60 岁左右, 男性体循环内的 GH 浓度只有年青时的 5% ~ 20%^[10-12]。生长激素抑制素也会随年龄的增加而增加^[13]。GH 水平的降低与骨质疏松有无直接联系, 目前还没有准确的定论。所以, 建立一个成年后 GHD 的动物模型, 与老年 OP 患者的临床实际情况更加切合, 可以通过动物实验来更好地研究 GH 与 OP 的关系。同时, GH 缺乏也直接导致体循环中 IGF-1 缺乏, 建立成年 GHD 动物模型, 可以进一步了解 GH-IGF-1 轴与骨质疏松间的相互联系。

现有的研究 OP 的动物实验模型如去卵巢致骨质疏松模型、去势大鼠致骨质疏松模型等均均为成年动物造模, 但并不是特异性减少脑垂体分泌的 GH, 而成年 GHD 致骨质疏松症动物模型尚未建立。所以研究成年动物缺乏脑垂体分泌 GH 的实验模型, 并建立成年 GHD 致骨质疏松症的动物模型是非常迫切的。

1 自发性成年 GHD 动物模型

实验动物未经任何有意识的人工处理, 在自然状态下成年后缺乏 GH、IGF-1 的为自发性 GHD。目前用于研究 GHD 的自发性动物模型主要是由 Lewis 大鼠自然突变而来的矮种大鼠 (dwarf rat)。

这种矮种大鼠在 1985 年由 Sonntag 首次发现于 Lewis 大鼠群落中^[14]。现有的研究显示, Dwarf 大鼠在促生长激素细胞生长所需的转录因子基因上发生了突变, 并且这些突变基因是隐形遗传的^[15-16]。由于突变只影响促生长激素细胞生长所需的转录因子的合成, 所以 dwarf 大鼠脑垂体中其他激素的分泌并不会发生变化, 只降低脑垂体中 GH 的合成和血液中 GH 的浓度^[17-18]。这种 GH 合成和分泌的显著降低是在大鼠出生后的第 26 天才开始的, 表现为成年后 GHD^[19]。在自发性突变的 dwarf 大鼠中, 体循环 GH 浓度的减少十分显著, 仅为正常的 Lewis 大鼠的 10%。GH 依赖性 IGF-1 在肝内的合成也同样

减少, 体循环中 IGF-1 浓度显著降低。

Dwarf 大鼠属于隐形基因遗传, 纯合子的 dwarf 大鼠 (矮种大鼠) 体型较正常 Lewis 大鼠小。在建 dwarf 大鼠 GHD 模型时, 纯合子的 dwarf 雄性大鼠 (Dw/Dw) 和正常的 Lewis 雌性大鼠 (Le/Le) 进行杂交繁育, 产生杂合子 (Le/Dw) 后代, 这种杂合子后代体型和正常的 Lewis 大鼠一样。然后, 体型正常的杂合子 (Le/Dw) 雌性后代与纯合子的 dwarf 雄性大鼠 (Dw/Dw) 继续杂交繁育, 产生第三代。第三代有 (Dw/Dw) 和 (Le/Dw) 两种基因型, 正常体型和矮小体型两种表现型。同窝出生的纯合子与杂合子幼鼠在发育期 (1 ~ 24 d) 中体重并无明显差异, 第 25 天开始, 正常啮齿类动物体内的 GH 分泌将出现较大的增幅, 在第 30 天时, 纯合子矮种大鼠与杂合子正常大鼠的体重差异开始具有统计学意义 ($P < 0.001$)^[20]。由于是同代同胞生, 差异性较小, 此时将大鼠分为实验组 (Dw/Dw) 和对照组 (Le/Dw) 两个组别进行对照实验。

由于 Dwarf 大鼠成年后特异性减少 GH, 不影响其他脑垂体分泌的激素, 而 GH 与 IGF-1 具有促进代谢的激素减少, 有助于老年患者特有的表型模型的构建, 这些表型包括能量代谢和免疫功能的降低、神经衰退及骨量的减少^[21-22]。Sonntag 研究发现生长激素缺乏导致 ATP 水平的下降, 血浆中 IGF-1 的水平与脑中葡萄糖的利用具有高度的相关性^[14]。研究同时发现, Dwarf 大鼠体循环内 IGF-1 的浓度降低为正常大鼠的 50%, 而这个下降值和老年的啮齿类动物以及包括人在内的老年哺乳类动物体内的下降值是一致的, 进一步完善了 dwarf 大鼠模型, 为成年 GHD 模型提供了有力的证据^[19]。

2 诱导性成年 GHD 动物模型

用各种物理、化学方法损伤成年动物垂体导致脑垂体分泌 GH 减少, 如外科手术性、病毒性等, 或者通过特异性基因敲除的分子生物学方法, 特异性地敲除成年后垂体 GH 基因, 导致垂体分泌 GH 减少。基因敲除性动物模型目的性强, 发病明确, 可塑性强, 是一种较为理想的成年 GHD 动物模型, 但是高成本限制了其应用。而外科手术性 GHD 模型由于技术成熟, 现应用广泛。

2.1 垂体切除动物模型

临床研究发现, 垂体机能减退症常导致成年后 GH 的缺乏, 降低正常的生活质量, 表现为注意力不

集中,疲乏,记忆力下降等^[23]。给以 GH 治疗可以很好地改善患者的生活质量。实验中,常采用外科手术切除垂体的方式来建立垂体机能减退的模型。Wistar 大鼠是较为常用的一种垂体切除用大鼠,出生 50 d 后,通过腹侧面进行脑部垂体切除手术得到垂体切除动物模型。除了生长激素在垂体中合成分泌外,还有其他一些激素的合成与垂体具有直接或间接的关系,如催乳素(PRL)、促甲状腺激素(TSH)、黄体生成素(LH)等^[24]。垂体切除后,这些激素水平会出现相应的下降,所以在建立大鼠缺乏垂体分泌 GH 模型时,通常会在垂体切除后,给大鼠甲状腺素(andothyroxine)和氢化可的松(hydrocortisone),补充生长激素外其他受影响的激素。

垂体切除致 GHD 动物模型由于其成本较低,建立方法相对简单,现有较多的研究在使用这一模型。

2.2 基因敲除动物模型

2.2.1 靶向敲除 GHRH 基因

下丘脑分泌的生长激素释放激素(growth hormone-releasing hormone)控制着 GH 细胞的生长,以及 GH 的合成和分泌。大鼠中的 GHRH 基因有 126 个碱基对,建立动物模型时,使用 *Neor*(neomycin resistance cassette)代替了 GHRH 基因中内含子 2 的一部分和外显子 3 的大部分,获得了 GHRH 基因突变的 GHD 大鼠模型^[27-28]。在相关的研究中,杂合子(+/-)的杂交育种得到 25.8% 的正常后代(+/+),以及 52.8% 的杂合子(+/-)后代,21.4% 的突变后代(-/-),说明 GHRH 基因的变异在大鼠身上未表现出致命性^[28]。出生 3 周后,(-/-)大鼠开始表现出了较为明显的生长阻碍;12 周后,突变鼠的体重仅为正常鼠的 60%^[27,29]。之后,该大鼠表现 GH 和 IGF-1 缺乏,同时 GH mRNA 和肝内的 IGF-1 mRNA 水平下降。GHRH 敲除大鼠表现出严重的骨纵向生长缺陷,骨小梁体积减少,骨密度降低。

还有一种转基因的生长迟缓鼠 Tgr(transgenic growth-retarded)鼠也被用于 GHD 的研究。Tgr 鼠垂体中 GH 含量下降到正常鼠的 60%,分泌量则下降到正常鼠的 50%。这个 GHD 模型的程度与成年 GHD 患者的情况极为相似,并且在分析 GHD 对骨强度的影响时,此模型比高度缺乏 GH 的 Dwarf 大鼠更加合适^[30]。

2.2.2 AOiGHD 动物模型

成年后特异性缺乏 GH(adult onset-isolated GH

deficiency, AOiGHD)动物模型是通过 GH 启动子驱动诱导 Cre 重组酶的合成转基因大鼠(Cre)与 Cre 诱导白喉毒素受体(Cre-inducible diphtheria toxin receptor, iDTR)合成的转基因大鼠杂交育种得到的^[31-32]。杂交后代有杂合子的(Cre +/-, iDTR +/-),以及无 Cre 重组酶合成的(Cre -/-, iDTR +/-)。在大鼠成年后(10~12 周),对杂交后代进行为期 10 d 的白喉毒素注射(DT),每天注射两次,每次剂量为 4 ng/(g·bw)。(Cre +/-, iDTR +/-)在 DT 干预后,在垂体前叶促生长激素细胞族群中,由于 GH 启动子诱导了 Cre 合成,进而合成了(白喉毒素受体)DTR,DT 与 DTR 结合破坏组织细胞,这种破坏会导致循环中的 GH 与 IGF-1 水平的下降,表现出 AOiGHD。而其他细胞群不合成 GH,细胞中无 Cre 重组酶,未被破坏。(Cre -/-, iDTR +/-)后代则由于 GH 启动子驱动不诱导 Cre 的合成,促生长激素细胞族群在受到 DT 攻击后,生长正常。通过此类方法即可挑选出(Cre +/-, iDTR +/-)基因型,而(Cre -/-, iDTR +/-)基因型是实验组的同代同胞生大鼠,可作为 GH 正常控制的对照组。

这一模型的优点在于 GH 的缺乏时间是可控的,针对不同的实验目的,可以设计不同时段 GHD 模型。这种成年后的缺乏并不影响动物前期的生长,在靶向攻击后,也不影响其他激素的合成与分泌,特异性的减少 GH。Luque 等^[33]使用这一动物模型研究 GH 对脂肪和蛋白质代谢的影响,在实验中证实了(Cre -/-, iDTR +/-)大鼠只在垂体的促生长激素细胞群中表达 DTR,垂体的其他细胞系统生长正常,并且 DTR 在无 DT 作用时并不影响促生长激素细胞的合成和数量。实验检测发现,在注射 DT 后,促生长激素细胞群的破坏会导致垂体的尺寸减小和生长激素细胞数量按比例减少,垂体中 GH mRNA 量以及体循环中 GH 水平也下降。

利用类似的原理,Bouchoucha 等^[34]建立了小鼠垂体前叶 Egr-2 阳性细胞特异性消融的动物模型,早期生长响应因子-2(early growth response factor 2, Egr-2)在早期的各种激素细胞体系中起作用,但出生后它的表达受到生长激素细胞体系的限制。Egr-2 阳性细胞的敲除会导致脑垂体下叶发育不全。实验中,使用 Egr-2 等位基因携带活化的 Cre 重组酶毒素基因,在垂体内进行 Egr-2 阳性细胞的敲除。出生后,基因敲除小鼠的促生长激素细胞中呈现出一种特殊的渐进的消融。

3 讨论

GH 可直接作用于骨骼细胞,但更多的是通过影响 IGF-1 的合成进行控制的,循环中和骨骼局部的 IGF-1 在骨形成以及骨量的维护上起重要作用。胚胎时期,存在着一个软骨内骨化的过程,生长板内的软骨细胞增殖、生长并分化形成新的软骨,新形成的软骨被血管入侵,然后形成骨小梁。这个过程受基因、激素、环境和营养等控制,Waters 等^[6]发现这一时期胎儿生长主要是由局部分泌的胰岛素样生长因子和非垂体的胎儿组织分泌 GH 控制,此时 IGF-1 的促生长作用独立于 GH 之外。GH 和 IGF-1 在出生后的整个青春期中纵骨生长过程中都扮演着一个重要的角色,纵骨生长是由软骨组织增生和纵骨生长板细胞分化引起的软骨内骨化所决定的^[35]。这一时期 GH 和 IGF-1 的促骨合成作用也决定着骨量的积累,青春期晚期以及成年早期是骨量获得的关键时刻,此时将达到骨峰值,骨量积累的多少将决定未来患骨质疏松的风险大小。

除了影响纵骨生长外,GH 与 IGF-1 被认为与骨建立和骨重建有关。骨重建是骨吸收与骨形成的一个平衡,多核的破骨细胞吸引到特异位点进行骨的重吸收,吸收完成后,进行一个反转的过程,单核的成骨细胞被吸引到这个凹槽进行骨的重新合成。骨重建对于维持骨钙稳态以及消除潜在的坏骨组织具有重要的意义。

血液中的 GH 水平随着年龄的增长而下降,在 60 岁时达到最低点。老年人的 GH 分泌量只有年轻人的 5%~20%。GH 的这种变化与 GHRH 的下降以及生长激素抑制素的增加有关。中枢中的胆碱能的调节性下降导致生长激素抑制素的增加,可以解释 GH 水平的变化。伴随着 GH 的减少,IGF-1 也随之下降,IGF-1 与 GH 导致骨矿物密度的减少。

参 考 文 献

- [1] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton [J]. *Endocrine Rev*, 2008, 29(5):535-559.
- [2] 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*, 2015, Sep 28. pii: S1096-6374(15)30031-9. doi: 10.1016/j.ghir.2015.09.004. [Epub ahead of print].
- [3] Perrini S, Laviola L, Carreira MC, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis [J]. *J Endocrinol*, 2010, 205(3): 201-210.
- [4] Ohlsson C, Mohan S, Sjogren K, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I [J]. *Endocrine Rev*, 2009, 30(5): 494-535.
- [5] Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, et al. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003, 16(Suppl 2): 327-335.
- [6] Waters MJ, Kaye PL. The role of growth hormone in fetal development [J]. *Growth Hormone IGF Res*, 2002, 12(3):137-146.
- [7] Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM, et al. Systemic and local regulation of the growth plate [J]. *Endocrine Rev*, 2003, 24(6):782-801.
- [8] Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(2): 799-808.
- [9] Shibli JA, Aguiar K, Melo L, et al. Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37(4): 321-327.
- [10] Zadik ZVI, Chalew A, Mccarter Jr RJ, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60(3): 513-516.
- [11] Veldhuis JD, Bowers CY. Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender [J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(9):799-813.
- [12] Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness [J]. *Biogerontology*, 2008, 9(4): 213-228.
- [13] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E, et al. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(5):535-559.
- [14] Charlton HM, Clark RG, Robinson I, et al. Growth hormone-deficient dwarfism in the rat: a new mutation [J]. *J Endocrinol*, 1988, 119(1):51-58.
- [15] Nogami H, Takeuchi T. Increased population of nonhormone-producing cells suggests the presence of dysfunctional growth hormone cells in the anterior pituitary gland of the spontaneous dwarf rat [J]. *Neuroendocrinology*, 1993, 57(2): 374-380.
- [16] Pan W, Kastin AJ. Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ [J]. *Neuroendocrinology*, 2000, 72(3): 171-178.
- [17] Nieves-Martinez E, Sonntag WE, Wilson A, et al. Early-onset GH deficiency results in spatial memory impairment in mid-life and is prevented by GH supplementation [J]. *J Endocrinol*, 2010, 204(1):31-36.
- [18] Bailey-Downs LC, Sosnowska D, Toth P, et al. Growth hormone and IGF-1 deficiency exacerbate high-fat diet-induced endothelial impairment in obese Lewis dwarf rats: implications for vascular aging [J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6):553-

- 564.
- [19] Sonntag WE, Bennett C, Ingram R, et al. Growth hormone and IGF-I modulate local cerebral glucose utilization and ATP levels in a model of adult-onset growth hormone deficiency [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(3): 604–610.
- [20] Yan H, Mitschelen M, Bixler GV, et al. Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence [J]. *Endocrinol*, 2011, 211(1): 27–37.
- [21] Carter CS, Ramsey MM, Sonntag WE. The growth hormone IGF-1 axis and mammalian aging[M]. In: *Handbook of the Biology of Aging*, edited by Masoro EJ and Austad SN. Elsevier, 2005.
- [22] Hua K, Forbes ME, Lichtenwalner RJ, et al. Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I alters oligodendrocyte turnover in the corpus callosum [J]. *Glia*, 2009, 57(10): 1062–1071.
- [23] Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(2): 309–317.
- [24] Sun LY, Evans MS, Hsieh J, et al. Increased neurogenesis in dentate gyrus of long-lived Ames dwarf mice [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3): 1138–1144.
- [25] Walser M, Hansén A, Svensson PA, et al. Peripheral administration of bovine GH regulates the expression of cerebrocortical beta-globin, GABAB receptor 1, and the Lissencephaly-1 protein (LIS-1) in adult hypophysectomized rats [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2011, 21(1): 16–24.
- [26] Aberg ND, Johansson I, Aberg MAI, et al. Peripheral administration of GH induces cell proliferation in the brain of adult hypophysectomized rats [J]. *J Endocrinol*, 2009, 201(1): 141–50.
- [27] Alba M, Salvatori R. A Mouse with targeted ablation of the growth hormone-releasing hormone gene: A new model of isolated growth hormone deficiency [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4134–43.
- [28] Greenhalgh CJ, Rico-Bautista E, Lorentzon M, et al. SOCS2 negatively regulates growth hormone action in vitro and in vivo [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 397–406.
- [29] Kasukawa Y, Baylink DJ, Guo R, et al. Evidence that sensitivity to growth hormone (GH) is growth period and tissue type dependent; studies in GH-deficient lit/lit mice [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 3950–3957.
- [30] Evans B, Warner JT, Elford C, et al. Morphological determinants of femoral strength in growth hormone-deficient transgenic growth-retarded (Tgr) rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(7): 1308–1316.
- [31] Luque RM, Amargo G, Ishii S, et al. Reporter expression, induced by a growth hormone promoter-driven Cre recombinase (rGHP-Cre) transgene, questions the developmental relationship between somatotropes and lactotropes in the adult mouse pituitary gland [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5): 1946–1953.
- [32] Buch T, Heppner FL, Tertilt C, et al. A Cre-inducible diphtheria toxin receptor mediates cell lineage ablation after toxin administration [J]. *Nat Methods*, 2005, 2(6): 419–426.
- [33] Luque RM, Lin Q, Córdoba-Chacón J, et al. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOiGHD) due to destruction of pituitary somatotropes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15767.
- [34] Bouchoucha YX, Charnay P, Gilardi-Hebenstreit P. Ablation of Egr2-positive cells in male mouse anterior pituitary leads to atypical isolated GH deficiency [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 270–282.
- [35] Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor I physiology: lessons from mouse models [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(2): 231–247.

[收稿日期] 2015-10-23