司坦唑醇对生长激素缺乏症小鼠氨基酸类神经递质及内分泌轴 GH/IGF-1 信号通路的影响

汪晓燕[1]，吴海燕[1*]，吴春燕[2]
（1. 武汉市协和江北医院内分泌科，湖北武汉 430110；2. 武汉市协和江北医院消化内科，湖北武汉 430110）

摘要：目的 探究司坦唑醇对生长激素缺乏症小鼠氨基酸类神经递质及内分泌生长激素（growth hormone，GH）/ 胰岛素样生长因子 1（insulin like growth factor，IGF）-1 的影响。**方法** 随机选择 54 只小鼠，分为健康组（A 组）、模型组（B 组）、低剂量司坦唑醇组（C 组）、中剂量司坦唑醇组（D 组）、高剂量司坦唑醇组（E 组）及醋酸泼尼松组（F 组），每组 9 只。给药期间计算小鼠体质量增量，酶联免疫吸附测定血清中氨基酸类神经递质谷氨酸（glutamic acid，Glu）、γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）及 GH 水平，苏木精 - 伊红染色法染色观察胫骨组织学形态，免疫印迹法和聚合酶链式反应分别检测海马组织中 IGF-1 及 GH 表达。**结果** 与 A 组相比，B 组大鼠体质量、血清中 GABA、GH 水平、海马组织中 IGF-1、GH 信使 RNA 及蛋白表达水平均降低，血清中 Glu 水平升高（$P < 0.01$）；与 B 组相比，C 组大鼠体质量、血清中 GABA、GH、海马组织中 IGF-1、GH 表达均升高（$P < 0.05$），血清中 Glu 水平降低（$P < 0.01$）；与 C 组相比，D 组大鼠体质量、血清中 GABA、GH、海马组织中 IGF-1、GH 表达均升高（$P < 0.01$），血清中 Glu 水平降低（$P < 0.01$）；与 D 组相比，E 组大鼠体质量、血清中 GABA、GH、海马组织中 IGF-1、GH 表达均升高（$P < 0.01$），血清中 Glu 水平降低（$P < 0.01$），E 组与 F 组大鼠体质量、血清中 GABA、Glu、GH、海马组织中 IGF-1、GH 表达无差异（$P > 0.05$）。**结论** 司坦唑醇可调节 GHD 小鼠氨基酸类神经递质，下调 Glu 水平，升高 GABA 水平，促进内分泌 GH/IGF-1 信号通路的表达，为 GHD 治疗提供新的思路。

关键词：司坦唑醇；生长激素缺乏症；氨基酸神经递质；内分泌
中图分类号：R725.8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)11-1167-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.006

Effects of stanozolol on amino acid neurotransmitters and endocrine axis GH/IGF-1 signaling pathway in mice with growth hormone deficiency

WANG Xiaoyan[1], WU Haiyan[1*], WU Chunyan[2]
(*1. Department of Endocrinology, Jiangbei Hospital of Wuhan Union Medical College, Wuhan 430110, Hubei Province, China; 2. Department of Gastroenterology, Wuhan Xiehe Jiangbei hospital, Wuhan 430110, Hubei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of Stanozolol on amino acid neurotransmitters and growth hormone (GH)/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in growth hormone deficiency mice. ***Methods*** Fifty-four mice were randomly divided into healthy group (group A), model group (group B), low-dose Stanozolol group (group C), medium-dose Stanozolol group (group D), high-dose Stanozolol group (group E), and prednisone acetate group (group F), with 9 mice in each group. During the administration period, body weight gain of mice was calculated. The levels of amino acid neurotransmitters glutamic acid (Glu) and γ-aminobutyric acid (GABA) in serum, as well as GH levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the histomorphology of tibia. Immunoblotting and polymerase chain reaction were used to detect the expressions of IGF-1 and GH in hippocampus tissue. ***Results*** Compared with group A, rats in group B had decreased body weight, serum GABA and GH levels, and IGF-1, GH mRNA, and protein expression levels in hippocampus tissue, while serum Glu level was increased ($P<0.01$). Compared

收稿日期：2022-05-25
作者简介：汪晓燕，主治医师，研究方向：生长激素缺乏症等内分泌相关基础研究。
通信作者：吴海燕，副主任医师，研究方向：生长激素缺乏症等内分泌相关基础研究。

with group B, rats in group C had increased body weight, serum GABA and GH levels, and IGF-1 and GH expressions in hippocampus tissue, while serum Glu level was decreased ($P<0.01$). Compared with group C, rats in group D had increased body weight, serum GABA and GH levels, and IGF-1 and GH expressions in hippocampus tissue, while serum Glu level was decreased ($P<0.01$). Compared with group D, rats in group E had increased body weight, serum GABA and GH levels, and IGF-1 and GH expressions in hippocampus tissue, while serum Glu level was decreased ($P<0.01$). There were no differences in body weight, serum GABA, Glu, GH, and IGF-1 and GH expressions in hippocampus tissue between group E and group F ($P>0.05$). ***Conclusion*** Stazolol can regulate amino acid neurotransmitters in GHD mice, down-regulate Glu content, increase GABA content and promote the expression of endocrine GH/IGF-1 signaling pathway, which provides a new idea for GHD treatment.

Key words: stanazolol; growth hormone deficiency; amino acid neurotransmitter; internal secretion

生长激素缺乏症（growth hormone deficiency，GHD）又称垂体性矮小症，是由生长激素缺乏引起的内分泌疾病，亦是儿童内分泌系统的常见疾病之一，常合并其他内分泌腺体机能减退[1—3]。GHD分为原发性、获得性及暂时性[4—5]。近些年，逐渐证实GHD的发生、发展与脑内神经递质水平异常密切相关。氨基酸类神经递质主要包括谷氨酸、γ-氨基丁酸、天冬氨酸及甘氨酸等。谷氨酸是脑内浓度最高的氨基酸，主要贮存在轴突末梢[6]。γ-氨基丁酸主要分布在小脑、海马、脊髓以及皮层的中间神经元中[7]。腺垂体内含有生长激素细胞、促性腺激素细胞及促肾上腺皮质激素细胞等多种内分泌细胞。生长激素是由垂体前叶生长激素细胞分泌的一种肽类激素，对蛋白起正性合成作用，能调节脂肪、糖、骨代谢等，已被证实具有促线性增长的作用[8—9]。胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）是生长激素（growth hormone，GH）依赖的生长因子，IGF-1在机体中的主要作用是促进细胞的生长分化，GH的大部分生物学效应是由肝、肾等组织依赖所产生的IGF-1介导，IGF-1对人体内维持进行合成代谢意义重大，且儿童生长主要由GH-IGF-1轴调控，因此探究IGF-1在GHD中的作用对于了解疾病发生及治疗具有重要意义[10]。目前关于GHD的治疗主要是采用重组人生长激素替代治疗，但是局部反应较严重，还易出现短暂性视盘水肿、颅内压增高等不良反应。司坦唑醇是一种蛋白同化激素类药物，在临床上被用于慢性消耗性疾病、骨质疏松症、体弱消瘦和小儿发育不良等疾病的治疗，且有良好的疗效，故推测其在治疗GHD方面有一定前景。基于此，本文展开对司坦唑醇对GHD小鼠氨基酸类神经递质及内分泌细胞发育进行探讨，意在为临床相关相关研究的开展提供一定思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SD雄性小鼠54只，2周龄，体质量55～85 g，由武汉医学实验动物研究有限公司提供，实验动物使用许可证号：[SYXK（鄂）2020-0029]；实验动物生产许可证号：[SYXK（鄂）2022-0004]。本实验经我院动物实验伦理委员会批准（2020-044），适应环境1周后按照《实验动物管理条例》规定进行实验。

1.2 试药与试剂

司坦唑醇（2 mg，广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂，100209-201003）；醋酸泼尼松[5 mg，重庆科瑞制药（集团）有限公司，419005]；Sykam高效液相色谱仪（北京铭泰佳信科技有限公司，129H3640）；电泳仪（柏北京奥易杰科技有限公司，WLA025）；单克隆抗体IGF-1（上海颜卉生物科技有限公司，A90050Hu22）、单克隆抗体GH（华拓科技生物科技有限公司，PL0402868）；山羊抗兔IgG二抗（北京百奥莱博科技有限公司，WK355）。

1.3 建模与分组干预

除健康组9只小鼠外，其余均依据文献[11]建立GHD小鼠模型，将小鼠固定，麻醉小鼠，剃掉小鼠头顶部毛发，无菌条件下，消毒，沿头部正中线做

一长 3 cm 的切口，固定双侧头皮，剥离骨膜。暴露双侧额叶，使用钻头做双侧额叶开颅手术，在前囟门及人字缝之间距中线 3 mm 进行去骨瓣手术，不能损伤硬脑膜，且骨瓣直径需大于打击器头部直径 5 mm，利用皮层可控性打击器进行控制性皮层撞击手术，打击参数为：打击速度 3.5 m/s，打击深度 1.5 mm，停留时间 400 ms，骨瓣不放回，术后将头部切口进行缝合即可。随机分为健康组（A 组）、模型组（B 组）、低剂量司坦唑醇组（C 组）、中剂量司坦唑醇组（D 组）、高剂量司坦唑醇组（E 组）及醋酸泼尼松组（F 组），每组 9 只。C 组、D 组及 E 组分别给予 0.5、1.0 及 1.5 mg/kg 司坦唑醇与 10 ml 生理盐水混合液灌胃；F 组给予醋酸泼尼松 4.5 mg/kg 与 10 ml 生理盐水灌胃；A 组和 B 组给予 10 ml 生理盐水，一日 1 次，干预 14 d。

1.4 检测方法

1.4.1 体质量测量

给药期间，分别在 D1、D7 及 D14 各称量小鼠体质量 1 次，计算小鼠体质量增量（Δbw）。计算公式：$\Delta bw = bw_i - bw_0$。其中 Δbw 为体质量增量；bw_0 为给药前体质量，bw_i 为每次实测体质量。

1.4.2 血清中氨基酸类神经递质测定

大鼠禁食 24 h，依据 0.25 ml/100 g 腹腔注射 1.5% 戊巴比妥钠麻醉大鼠后，抽取腹部静脉血 1 ml，5 ℃测空腹血糖，845 *g* 离心 15 min，上清液 1 ml 装于 1.5 ml 离心管中，−20 ℃冰箱保存待测，酶联免疫吸附测定法检测血清中谷氨酸（glutamic acid，Glu）、γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）及 GH 表达，操作步骤严格按照说明书标准进行测定。

1.4.3 胫骨病理形态比较

小鼠 2% 戊巴比妥钠麻醉断头，迅速冰浴下剥离小鼠大脑，海马组织取样结束后，取右下肢胫骨，剥离干净肌肉等组织，石蜡包埋，将标本置于 4% 多聚甲醛液固定 24 h，取出已经固定好的组织，梯度酒精脱水，透明，浸蜡包埋、切片取 4 μm 厚度，用二甲苯脱蜡，梯度酒精水化，水洗 5 min，置于苏木精（haematoxylin，H）染色 10 min，水洗，置于伊红（eosin，E）染色 10 min，再次梯度酒精脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。观察胫骨组织变化。

1.4.4 IGF-1、GH 蛋白表达量检测

取出海马组织于冰上剪碎脑组织后加入裂解液，每 100 mg 组织加入 800 μl 裂解液，冰盒中裂解约 30 min，期间每 10 min 振荡 1 次，使其充分裂解，13 400 g 离心 15 min，吸取上清即为蛋白样品。蛋白样品上样加缓冲液，煮沸 15 min。冷却后上样（25 μl / 孔），凝胶电泳分离蛋白后转移到聚偏氟乙烯（polyvinylidene fluoride，PVDF）膜上，封闭液封闭 1 h，一抗 IGF-1（1 ∶ 1 000）、GH（1 ∶ 500）4 ℃孵育过夜，洗涤 3 次，每次 15 min。室温摇床孵育二抗辣根过氧化物酶标记的鼠抗兔 IgG 抗体（1 ∶ 2 000）1 h，洗涤 3 次，每次 15 min。特超敏电化学发光显影，以甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）作为内参，计算与 GAPDH 比值求得 IGF-1、GH 蛋白的相对表达含量。

1.4.5 IGF-1、GH 信使（messenger，m）RNA 检测

严格按照试剂盒步骤进行检测，取大鼠海马组织用 TRIzol 试剂提取总 RNA，用电泳仪检测其完整性，根据互补脱氧核糖核酸（complementary DNA，cDNA）第一链合成试剂盒说明，进行逆转录合成 cDNA，利用荧光实时定量聚合酶链式反应仪，在 94 ℃条件下预变性 10 min，变性 30 s，75 ℃延伸 1 min，65 ℃退火 30 s，共 40 个循环，收集荧光信号，反应结束后进行数据分析，以 GAPDH 为内参，$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达量，引物序列见表 1，实

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	方向	引物序列	长度
IGF-1	上游	5′-CCAGTCACATCCTCCTCG-3	251
	下游	5′-TACATCTCCAGCCTCCTCA-3′	
GH	上游	5'-TGTTTGCCAACGCTCTGC-3′	119
	下游	5'-CTGGGTGTTCTGGATGGAGTA-3′	
GAPDH	上游	5'-CTGACCTGCCGCCTGGAGAAA-3'	149
	下游	5'-GTAGAAGAGTGAGTATCGATGTT-3'	

验重复 2 次。

1.5 统计学方法

采用 GraphPad Prism8 软件进行统计分析。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 Levene's 检验检测数据的方差齐性，如果方差齐，则进行单因素方差分析；若方差不齐则进行变量变换后进行单因素方差分析；若方差分析结果有统计学差异，则进一步用 Dunnett *t* 检验，进行组间比较检验，不同时间点采用重复测量方法分析，检验水准 $\alpha=0.01$，以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预治疗后不同时间段各组小鼠体质量情况

与 A 组相比，各时间点 B 组小鼠体质量增长明显降低（$P<0.01$），说明建模成功。与 B 组相比，各时间点 C 组体质量明显升高（$P<0.01$），D 组高于 C 组，E 组高于 D 组，E 组和 F 组小鼠体质量增长比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

2.2 各组小鼠血清中 Glu、GABA、GH 表达

与 A 组小鼠相比，B 组小鼠血清 Glu 水平升高，GABA、GH 水平下降（$P<0.01$），与 B 组小鼠相比，C 组、D 组、E 组及 F 组 Glu 水平下降，GABA、GH 水平升高，C 组、D 组、E 组组间存在差异（$P<0.01$），E 组合 F 组组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。

表 2 不同时间段各组小鼠体质量情况

（$\bar{x}\pm s$，$n=9$，单位：g）

Table 2 Body weight growth of mice in different time groups（$\bar{x}\pm s$, n=9, unit: g）

组别	1 d	7 d	14 d
A组	2.35±0.19	20.11±2.13	38.43±2.46
B组	1.10±0.10*	9.05±1.36*	18.05±1.51*
C组	1.33±0.08*#	13.04±1.45*#	21.58±1.59*#
D组	1.60±0.11*#&	15.11±1.56*#&	27.11±1.68*#&
E组	2.02±0.15*#&@	17.54±1.73*#&@	35.05±1.87*#&@
F组	2.01±0.16*#&@	17.49±1.74*#&@	35.03±1.89*#&@
$F_{组间}/F_{时间}/F_{相互}$值	319.100/6 142.000/42.820		
$P_{组间}/P_{时间}/P_{相互}$值	<0.001/<0.001/<0.001		

注：与 A 组相比，*$P<0.01$；与 B 组相比，#$P<0.01$；与 C 组相比，&$P<0.01$；与 D 组相比，@$P<0.01$。

Note: *vs* group A, *$P<0.01$; *vs* group B, #$P<0.01$; *vs* group C, &$P<0.01$; *vs* group D, @$P<0.01$.

2.3 各组小鼠胫骨组织病理染色结果

A 组骨小梁粗壮，饱满且着色较深，骨小梁形态结构完整，未有扭曲或者断裂，生长情况良好，骨髓腔相对较小，腔内造血细胞数量较多；B 组去垂体小鼠骨小梁纤细且着色淡，形态结构完整性差，伴有扭曲和断裂，骨小梁短且生长情况不好，髓腔大小不一，腔内造血细胞减少；C 组、D 组、E 组及 F 组胫骨形态均有所改善，E 组及 F 组骨小梁着色有所加深，形态结构趋于完整，可见扭曲断裂现象明显减少，腔内造血细胞数量明显增多，见图 1。

表 3 各组小鼠血清中 Glu、GABA、GH 表达（$\bar{x}\pm s$，$n=9$，单位：μmol/L）

Table 3 The expression of Glu, GABA and GH in serum of each group（$\bar{x}\pm s$, n=9, unit: μmol/L）

指标	A组	B组	C组	D组	E组	F组	*F*值	*P*值
Glu	1246.46±103.37	1437.13±95.34*	1385.52±65.22*#	1345.58±42.33*#&	1311.24±39.23*#&@	1309.20±41.20*#&@	9.082	<0.001
GABA	197.46±19.41	167.13±5.34*	174.22±6.30*#	185.27±8.08*#&	191.24±9.23*#&@	189.60±10.24*#&@	9.973	<0.001
GH	75.89±19.25	46.02±10.12*	55.49±12.36*#	61.49±14.65*#&	68.42±16.38*#&@	70.15±12.20*#&@	5.098	0.001

注：与 A 组相比，*$P<0.01$；与 B 组相比，#$P<0.01$；与 C 组相比，&$P<0.01$；与 D 组相比，@$P<0.01$。

Note: *vs* group A, *$P<0.01$; *vs* group B, #$P<0.01$; *vs* group C, &$P<0.01$; *vs* group D, @$P<0.01$.

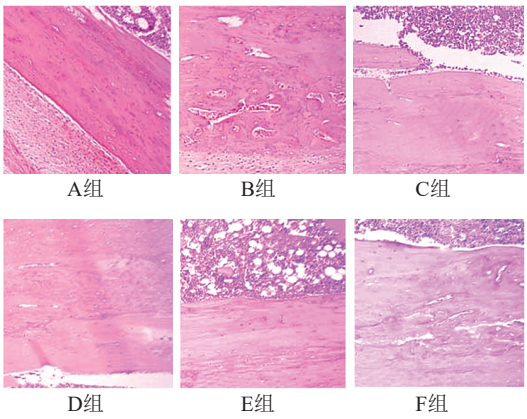
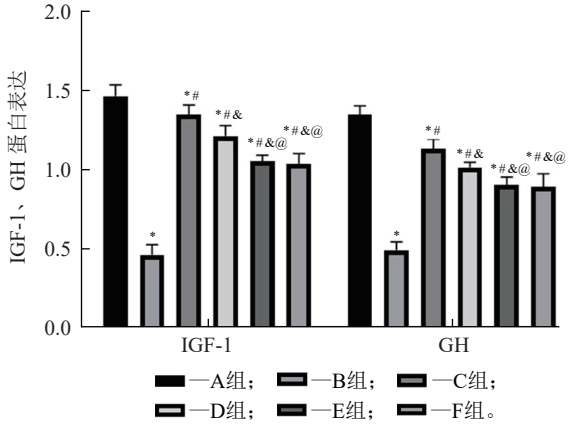


图 1　各组小鼠胫骨组织病理形态比较（HE×200）
Figure 1　Comparison of histopathologic morphology of tibia in each group（HE×200）

2.4　各组小鼠海马组织中 IGF-1、GH 蛋白表达

与 A 组小鼠相比，B 组小鼠海马组织中 IGF-1、GH 蛋白表达明显下降（$P < 0.01$），与 B 组相比，C 组 IGF-1、GH 蛋白表达明显升高（$P < 0.01$）；与 C 组相比，D 组 IGF-1、GH 蛋白表达降低（P < 0.01）；与 D 组相比，E 组 IGF-1、GH 蛋白表达降低（$P < 0.01$），E 组及 F 组中 IGF-1、GH 蛋白表达相似，组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见图 2、3。



$^{\&}P < 0.01$; *vs* group D, $^{@}P < 0.01$.

图 2　各组小鼠海马组织中 IGF-1、GH 蛋白表达
Figure 2　expression of IGF-1 and GH proteins in hippocampal tissue of mice in each group

2.5　各组小鼠海马组织中 IGF-1、GH mRNA 表达

与 A 组小鼠相比，B 组小鼠海马组织中 IGF-1、GH mRNA 下降（$P < 0.01$）；与 B 组相比，C 组、D 组、E 组及 F 组小鼠海马组织中 IGF-1、GH mRNA 升高（$P < 0.01$）；C 组、D 组及 E 组组间 IGF-1、GH mRNA 逐渐升高（$P < 0.01$）；E 组及 F 组中 IGF-1、GH mRNA 相似，组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见图 4。

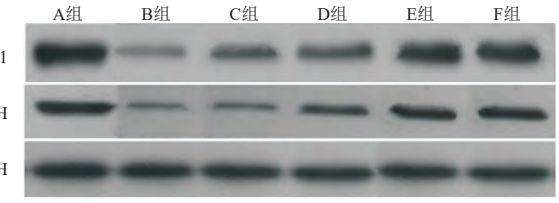
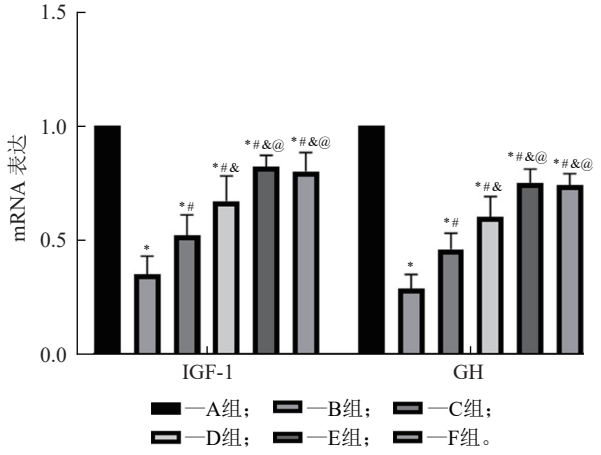


图 3　各组小鼠海马组织中 IGF-1、GH 蛋白表达
Figure 3　IGF-1 and GH proteins expression in hippocampal tissue of mice in each group



注：与 A 组相比，$^{*}P < 0.01$；与 B 组相比，$^{\#}P < 0.01$；与 C 组相比，$^{\&}P < 0.01$；与 D 组相比，$^{@}P < 0.01$。

Note: *vs* group A, $^{*}P < 0.01$; *vs* group B, $^{\#}P < 0.01$; *vs* group C, $^{\&}P < 0.01$; *vs* group D, $^{@}P < 0.01$.

图 4　各组小鼠海马组织中 IGF-1、GH mRNA 表达比较
Figure 4　Comparison of IGF-1 and GH mRNA expression in hippocampal tissues of mice in each group

3　讨论

生长激素是由垂体前叶分泌的一种多肽激素，对身体的生长、代谢具有重要作用。GHD 可由多种原因引起，包括垂体发育异常、遗传突变、脑外伤、

颅内肿瘤及自身免疫性疾病等。GHD 主要表现为生长速度减慢，与同性别健康儿童相比生长曲线 3% 以下或低于 ±2 个标准差。患儿虽生长落后，但智能发育正常[12]。研究显示，GHD 男童发病率要高于女童。长期熬夜、缺乏运动或运动过量、营养不均衡、饮食偏食、情绪压抑以及精神压力过大等均是导致 GHD 的原因[13—14]。其治疗主要依赖于人工合成的生长激素注射，以促进生长发育，改善患者身高、体质量、肌肉力量和骨密度等[15]。GHD 对患者的生活质量和社会适应能力有很大影响。因此，及早发现并进行有效治疗至关重要。

中枢神经系统中游离 GABA、Glu 对维持神经系统的平衡起关键作用。其中，Glu 过量释放引起突触后神经元去极化、离子内流、细胞水肿及自稳态破坏，是导致急性神经元和迟发性神经元死亡的重要原因。GABA 是脑内最重要的抑制性氨基酸递质，不仅具有突触后抑制作用，还可通过突触后膜超极化、减少离子内流、降低细胞代谢及氧消耗等机制使突触后神经元处于保护性抑制状态，并可通过突触前抑制减少谷氨酸的释放，从而减少神经元的死亡[16]。本研究结果表明，经过药物干预后 Glu 和 GABA 具有不同程度的升高和降低，提示司坦唑醇对 GHD 小鼠的 Glu 和 GABA 可能具有一定调节作用。司坦唑醇是一种抗癫痫药物，主要用于治疗部分性癫痫和全身性强直 - 阵挛癫痫，其作用机制涉及中枢神经系统的 GABA 和 Glu。而分析原因，司坦唑醇可能通过增强中枢神经系统中 Glu 活性，促进 Glu 的释放，抑制 Glu 再摄取，并增加 Glu 受体的敏感性，影响 GABA 的释放和兴奋性，进而有助于调节神经元之间的正常兴奋与抑制平衡，从而减少异常电活动，稳定疾病。但其对 GABA、Glu 的具体干预机制仍需进一步探究。

在 GHD 患者中体质量也会受到影响，由于生长激素是促进线粒体脂肪氧化、减少脂肪合成和提高胰岛素敏感性的重要激素。因此，脂肪失衡导致整体身高发育不足，代谢率下降，使得能量消耗减少。本文研究显示，经过药物干预 0、7 及 14 d 的体质量均有所升高，说明司坦唑醇对 GHD 导致的体质量异常可能具有一定改善作用。醋酸泼尼松是肾上腺皮质激素，可用于自身免疫性疾病的治疗，但极易产生精神症状、躁动、月经紊乱及胃肠道刺激等系列不良反应[17]。司坦唑醇为蛋白同化类固醇类药物，不仅具有促进蛋白质合成、抑制蛋白质异生、降低血胆固醇和三酰甘油、促使钙磷沉积和减轻骨髓抑制等作用，还能增强体力、增进食欲、增加体质量。由此推测，司坦唑醇可能通过改善小鼠的进食量，促进体质量增长，改善发育迟缓。郭廷宜[18]等也在大鼠试验中发现，降低 Glu 水平，升高 GABA 水平能够改善幼鼠宫内发育迟缓，增加体质量，具有促进生长发育的作用，本结果与上述研究一致。

骨骺软骨生长板是个体实现骨骼纵向生长与成熟的重要场所，GH/IGF-1 等促生长的激素及因子可通过生长板实现调控作用。GH 主要作用是促进生长发育、代谢，提高骨骼生长的作用，既往主要用于儿童 GHD 的治疗。GH 及其受体同时存在于成骨细胞和破骨细胞的表面，不但可以促进成骨细胞的增殖和分化，而且还可激活破骨细胞，通过增加破骨细胞的聚集而促进其分化，进而调节骨吸收。IGF 是一类既有胰岛素样合成代谢作用，又有促生长作用的单链多肽，可反映内源性 GH 的分泌状态，测定血清 IGF-1 水平对生长激素缺乏的诊断及治疗具有重要作用[19]。本研究显示，模型小鼠去垂体小后骨小梁形态结构完整性差，经过药物干预后有所改善。说明司坦唑醇对提高 IGF-1、GH 及促进骨生长可能具有一定作用。腺垂体内含有多种内分泌细胞，这些细胞所产生的激素对促进人体的代谢和生长、促进甲状腺激素的合成和分泌，调节性激素水平，进而影响生殖细胞的发生和发育。司坦唑醇为高效同化激素，其蛋白同化的作用为睾丸素的 30 倍，能促进机体蛋白质的合成，减少骨髓抑制等作用。胡玲[20]等通对 120 例生长激素缺乏的患儿进行研究，检测 IGF-1 水平及患儿身高，发现经司坦唑醇干预过后，

IGF-1 的水平明显升高，身高增加，说明司坦唑醇可以提高 IGF-1 水平，对生长激素缺乏的治疗有积极作用。

4 结论

司坦唑醇对 GHD 小鼠可以调节氨基酸类神经递质，下调 Glu 水平，升高 GABA 水平，促进内分泌 GH/IGF-1 信号通路的表达，为 GHD 治疗提供新的思路。但本研究仍存在一定局限性，如未进行细胞、临床研究及对照干预，时间及样本量不足，未进行更多实验等，今后会加强与其他单位合作，增加样本量和实验内容，为 GHD 治疗提供理论基础。

参考文献：

[1] He X, Barkan AL. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency: a critical assessment of the literature[J]. Pituitary, 2020, 23(3): 294-306.

[2] Krejí T, Krejí O, Mrzek M, *et al*. Non-communicating hydrocephalus with a primary empty sella presenting with growth hormone deficiency and delayed puberty successfully treated by endoscopic third ventriculocisternostomy[J]. Acta Neurochir(Wien), 2021, 163(2): 511-514.

[3] Hwang J, Sang WJ, Kwon EB, *et al*. Prevalence of brain MRI findings in children with nonacquired growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuroradiology, 2021, 63(7): 1121-1133.

[4] Demiral M, Karaca MS, Unal E, *et al*. A novel diagnostic tool for the evaluation of hypothalamic-pituitary region and diagnosis of growth hormone deficiency: pons ratio[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(6): 735-742.

[5] Qutub LM, Saadah OI. Prevalence of combined growth hormone deficiency and celiac disease among Saudi Arabian children with short stature: a tertiary care center experience[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(6): 729-731.

[6] Shariatgorji R, Nilsson A, Strittmatter N, *et al*. Bromopyrylium derivatization facilitates identification by mass spectrometry imaging of monoamine neurotransmitters and small molecule neuroactive compounds[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2020, 31(12): 2553-2557.

[7] 黄麟荇, 王彭汉, 郭斌, 等. 针药结合对脑卒中肢体痉挛大鼠脑组织海马Y-氨基丁酸a型受体和脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 45-50.

[8] 郝亚华, 梁英, 张凡. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 418-419.

[9] Johansson M, Ricci F, Schulte J, *et al*. Circulating levels of growth hormone in postural orthostatic tachycardia syndrome[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8575.

[10] 陈玉辉, 郭迎春. 重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症的临床观察[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(10): 27-30.

[11] 李湛军, 刘倩, 李刚, 等. 聚乙二醇重组人生长激素注射液对去垂体大鼠模拟成人生长激素缺乏症的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(20):2382-2387.

[12] Papadimitriou DT, Spiteri A, Attilakos A, *et al*. Cerebral salt wasting complicated by central diabetes insipidus and growth hormone deficiency[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(7): 580-581.

[13] 高蓓瑶, 许东升, 谢蓓菁, 等. 改良强制性运动调节脑缺血再灌注模型大鼠运动皮层内神经递质水平的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(5): 611-617.

[14] Furigo IC ,Teixeira PDS, Souza GO, *et al*. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons[J]. Nat Commun, 2019,10(1): 662.

[15] Hawkes CP, Gunturi H, Dauber A, *et al*. Racial and ethnic disparities in the investigation and treatment of growth hormone deficiency[J]. J Pediatr, 2021, 236(1): 238-245.

[16] 魏文静, 仝立国, 仲启明, 等. 蛇床子催眠活性组分对对氯苯丙氨酸致失眠大鼠海马钟基因与氨基酸类神经递质表达的影响[J]. 中草药, 2018, 49(11): 131-136.

[17] 张献文, 竹建强, 游晓娟, 等. 口服醋酸泼尼松对早期食管癌术后食管狭窄的预防效果及安全性分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 917-919.

[18] 郭廷宜, 王华. 宫内发育迟缓大鼠脑内氨基酸类神经递质及其受体表达的研究[J].国际儿科学杂志, 2019, 46(8): 604-608.

[19] 张弦, 孙灿光. 特发性矮小儿童体格发育指标与其血清GH、IGF-1水平及微量元素的相关性[J]. 临床医学工程, 2021, 28(1): 61-62.

[20] 胡玲, 黎小年. 重组人生长激素对特发性矮小症患儿血清Ghrelin及胰岛素样生长因子-1水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 108-111.

(编辑：沈 盈)