

聚乙二醇化重组人生长激素对去垂体幼鼠胰岛分泌的影响及其机制

程盼贵¹, 张知新^{1*}, 潘琳², 刘应科³, 杨晔³, 赵秋玲¹, 李鸿², 贺春²

1. 中日友好医院, 北京 100029

2. 中日友好临床医学研究所, 北京 100029

3. 北京市和平里医院, 北京 100013

摘要: **目的** 观测长效生长激素聚乙二醇化重组人生长激素(PEG-rhGH)是否引起胰岛素抵抗及其与短效生长激素注射用重组人生长激素(rhGH)的差异。**方法** 3周龄SD雄性幼鼠106只,随机取88只进行去垂体手术造模,取成模的幼鼠54只分为模型组、rhGH组、PEG-rhGH组,另18只假手术组为对照组。分别给予生理盐水($0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、rhGH($0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、PEG-rhGH($1.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{周}^{-1}$)处理。4周后进行糖耐量实验和胰岛素释放试验,计算胰岛素曲线面积与葡萄糖曲线面积比值,胰岛素稳态模型(HOMA-IR);检测血清生长抑素水平;免疫组织化学法检测胰岛胰岛素(INS)、胰高血糖素(GLU)、生长抑素(SS)、胰多肽(PP)。**结果** PEG-rhGH组HOMA-IR较对照组、模型组低($P<0.05$),与rhGH组比较无差异。AUCI/AUCG值组间比较显示PEG-rhGH组高于rhGH组,但无统计学差异。PEG-rhGH组GLU蛋白表达与模型组表达无差异。PEG-rhGH组INS表达较模型组表达上升($P<0.05$)。PEG-rhGH组SS、PP表达与rhGH无差异。血清SS各组间均无明显差异。**结论** 未观察到PEG-rhGH引起去垂体大鼠胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌能力下降,对胰岛分泌蛋白的表达无明显影响。

关键词: 聚乙二醇化重组人生长激素(PEG-rhGH);注射用重组人生长激素(rhGH);去垂体幼鼠;胰岛素抵抗

中图分类号: R963; R965.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)04-0465-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.004

Effect of pegylation recombinant human growth hormone on secretion function of pancreas islet in hypophysectomized rats and its mechanism

CHENG Pan-gui¹, ZHANG Zhi-xin¹, PAN Lin², LIN Ying-ke³, YANG Ye³, ZHAO Qiu-ling¹, LI Hong², HE Chun²

1. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

2. Institute of Clinical Medical, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

3. Hepingli Hospital of Beijing City, Beijing 100013, China

Abstract: Objective To observe whether the long-acting growth hormone polyethylene glycol recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) causing insulin resistance or not, and the differences with the short-acting growth hormone recombinant human growth hormone (rhGH). **Methods** Sprague-Dawley young rats (106 rats) weighing 60 — 80 g were underwent hypophysectomy via parapharyngeal approach, and 18 rats with Sham operation were selected into the control group. Fifty-four qualified rats were randomly divided into the model, rhGH, and PEG-rhGH groups after two weeks, which were administered with saline ($0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), rhGH ($0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), and PEG-rhGH ($1.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{week}^{-1}$), respectively. After treatment for 4 weeks, glucose tolerance test and insulin release test were performed to calculate area under the curve insulin (AUCI), area under the curve glucose (AUCG), and homeostasis model assessment (HOMA-IR). Serum somatostatin (SS) levels were determined. Immunohistochemistry displayed the insulin (INS), glucagon (GLU), SS, and pancreatic polypeptide (PP). **Results** Glucose tolerance test and insulin release test indicated that HOMA-IR in PEG-rhGH group declined compared with those in the control and model groups ($P < 0.05$), and there were no difference between rhGH and PEG-rhGH groups. The value of AUCI/AUCG in PEG-rhGH group was higher than that of rhGH group without significant difference. Protein expression of GLU indicated no difference among PEG-rhGH, control, and model groups. The INS expression in PEG-rhGH group increased compared with the control group ($P<0.05$). SS and PP expression in PEG-rhGH group

收稿日期: 2014-02-21

作者简介: 程盼贵(1988—),男,北京中医药大学硕士研究生,研究方向为小儿内分泌遗传代谢病。E-mail: abc316824680@163.com

*通信作者 张知新(1963—),女,教授,主任医师,从事小儿内分泌遗传代谢病的研究。E-mail: Zhangzhixin032@163.com

had no difference compared with that in rhGH group, and there was no significant difference of SS in serum among each group.

Conclusion Insulin resistance and decreased islet β cell secretory capacity are not observed, and no significant effects of PEG-rhGH on secretion function of pancreas islet in hypophysectomized rats are observed.

Key words: polyethylene glycol recombinant human growth hormone; recombinant human growth hormone; hypophysectomized rat; insulin resistance

目前临床治疗儿童生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 的重组人生长激素 (recombinant human Growth Hormone, rhGH) 是一种短效生长激素 (short-acting growth hormone, SGH), 需要每晚临睡前皮下注射, 在长期用药患者中存在着漏打现象。而只需每周注射 1 次的长效生长激素的诞生解决了该临床问题。经聚乙二醇修饰的 rhGH 分子, 改变了 rhGH 在体内的药动学特点^[1], 降低肾脏清除率, 提高稳定性, 从而延长药物代谢的半衰期, 减少患儿的注射频次。生长激素是胰岛素的对抗激素, 短期以及长期的生长激素替代治疗容易引起胰岛素抵抗^[2]。为了观察长效生长激素是否引起胰岛素抵抗, 本实验应用去垂体幼鼠造成生长激素缺乏症幼鼠模型, 采用短效重组人生长激素 rhGH 和长效聚乙二醇化重组人生长激素 (polyethylene glycol recombinant human growth hormone, PEG-rhGH) 对去垂体幼鼠进行研究, 评价 PEG-rhGH 对去垂体幼鼠胰腺分泌的影响及其机制, 为 PEG-rhGH 的安全性用药提供实验依据。

1 材料

清洁级 3 周龄雄性 SD 幼鼠 106 只, 体质量 60~80 g, 购于军事医学科学院实验动物中心, 动物许可证号 SCXK (京) 2009-0007。

注射用重组人生长激素, 每支 30 U/10 mg, 产品批号 201105010; 聚乙二醇化重组人生长激素注射液, 63 U/9 (mg/mL), 批号 20110307011, 均由长春金赛药业有限责任公司提供。胰岛素购自美国 Neomarkers 公司, 规格 1.5 mL, 批号 MS-1379-P; 胰高血糖素购自美国 Cell Marque 公司, 规格 1.5 mL, 批号 259A-16; 生长抑素购自美国 Cell Marque 公司, 规格 1.5 mL, 批号 023211708907; 胰多肽购自美国 Invitrogen 公司, 规格 1.5 mL, 批号 11198A11; 二抗及 DAB 购自上海杰美基因医药科技有限公司, 规格 5 mL, 批号 GK500705; One Touch UltraVue 微型血糖仪购自强生医疗器材有限公司; 生长激素放射免疫试剂盒购于北方生物研究所, 规格 100T, 批号 20111220; 生长抑素放射免疫试剂

盒购于美国凤凰公司, 规格 120T, 批号 407982。

2 方法

2.1 造模方法^[3]及动物分组

采用去垂体术对 88 只幼龄大鼠进行生长激素缺乏症模型的建立。另取 18 只幼龄大鼠进行去垂体假手术作为对照组。选取去垂体术后 2 周, 体质量变化小于术前 $\pm 10\%$ 为模型成功的幼鼠, 选体质量 (87.24 ± 7.21) g 的 54 只随机分为模型组、rhGH 组、PEG-rhGH 组, 每组 18 只。干预期间隔日定点称量体质量、身长 (鼻尖到肛门)、体长 (鼻尖到尾尖)。各组给药方法参照临床推荐量^[4], rhGH 组每晚颈部 sc 给予 rhGH 0.25 mg/kg, PEG-rhGH 组每周第 1 天颈部 sc 给予长效的 PEG-rhGH 1.4 mg/kg, 其余时间给予同 rhGH 组等量的生理盐水, 模型组每晚颈部 sc 给予生理盐水 0.25 mg/kg。

2.2 检测指标

2.2.1 血清生长抑素、生长激素采用放射免疫法检测 由北方生物研究所提供检测。大鼠共 40 只, 动物麻醉下腹主动脉取血, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 000 r/min 离心后取血清存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检。

2.2.2 腹腔糖耐量实验、胰岛素释放试验 大鼠共 32 只, 实验前禁食 8~10 h。10%水合氯醛 0.3 mL/100 g 麻醉后取眦静脉血, 测量空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 随即 ip 20%葡萄糖 (2 g/kg), 分别测量 30、60、90、120 min 的血糖。另取 0、30、60、90、120 min 眦静脉血 1 mL, 离心后于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏, 采用放射免疫法测定血清胰岛素的浓度 (由北方生物研究所提供检测)。分别计算胰岛素曲线下面积 (area under the curve insulin, AUCI)、葡萄糖曲线下面积 (area under the curve glucose, AUCG), 计算 AUCI/AUCG 比值, 评价葡萄糖刺激的 β 细胞分泌胰岛素能力。HOMA-IR 评价机体胰岛素抵抗。

$$\text{AUCI} = 1/2 (\text{INS}_0 + \text{INS}_{120}) + \text{INS}_{30} + \text{INS}_{60}$$

$$\text{AUCG} = 1/2 (\text{GLU}_0 + \text{GLU}_{120}) + \text{GLU}_{30} + \text{GLU}_{60}$$

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FBG} + \text{FINS}) / 22.5$$

2.2.3 胰腺免疫组织化学检测 生长激素干预 4 周

后每组处死 8 只大鼠, 迅速取出新鲜胰腺固定于 Bouin 溶液中, 脱水、透明、浸蜡、包埋、制片。免疫组化 EnVision 法标记胰岛素、胰高血糖素、生长抑素和胰多肽。

2.2.4 平均吸光度值的检测 采用 IPP (Image-Pro Plus, 美国 Media Cybernetics 公司) 图像分析软件分析胰岛组织切片胰岛素、胰高血糖素、生长抑素和胰多肽的蛋白含量; 每张免化样本在 20 倍物镜下选取 6 个视野, 读取阳性区域的平均吸光度值, 取每组均值进行比较。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 所得数据符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对血清生长抑素和生长激素的影响

模型组血清生长激素低于对照组, 提示去垂体

模型造模成功。外源性生长激素干预后, 两干预组血清生长激素较模型组高 ($P < 0.05$), 且长效组高于短效组。各组血清生长抑素水平无差异。见表 1。

3.2 糖耐量和胰岛素释放试验

PEG-rhGH 组空腹血糖较模型组低 ($P < 0.05$), rhGH 组与 PEG-rhGH 组比较差异不显著。120 min 后, PEG-rhGH 组血糖与对照组血糖差异无显著性, 较 rhGH 组血糖下降明显 ($P < 0.05$)。120 min 后, 4 组血糖分别为空腹血糖的 149%、268%、532%、259%。PEG-rhGH 组空腹胰岛素水平与模型组、rhGH 组比较差异无显著性。120 min 后, PEG-rhGH 组胰岛素水平较对照组和模型组低, 但组间差异无统计学意义。120 min 后, 4 组胰岛素水平分别为空腹胰岛素的 84%、144%、173%、93%。PEG-rhGH 组 120 min 血糖和胰岛素水平平均较 rhGH 恢复快速。提示 PEG-rhGH 组胰岛素分泌功能较 rhGH 有改善。见表 2。

表 1 长效重组人生长激素对生长抑素和生长激素的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)
Table 1 Effects of PEG-rhGH on somatostatin and growth hormone ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组 别	剂 量	生长抑素/(pg·mL ⁻¹)	生长激素/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	403.84 ± 71.44	2.16 ± 0.63
模型	—	447.16 ± 135.36	1.29 ± 0.24 [*]
rhGH	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	474.12 ± 90.7	26.85 ± 10.95 [△]
PEG-rhGH	1.4 mg·kg ⁻¹ ·周 ⁻¹	503.26 ± 121.81	52.76 ± 37.67 ^{△#}

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$; 与 rhGH 组比较: [#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group; [△] $P < 0.05$ vs model group; [#] $P < 0.05$ vs rhGH group

表 2 长效重组人生长激素对血糖和胰岛素的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 2 Effects of PEG-rhGH on glucose and insulin ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组 别	剂 量	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
		0 min	30 min	60 min	120 min
对照	—	5.68 ± 0.65	16.48 ± 3.35	10.18 ± 1.91	8.46 ± 1.57
模型	—	5.60 ± 1.68	13.55 ± 9.26	15.93 ± 8.94	14.99 ± 5.6
rhGH	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	3.97 ± 1.51	14.99 ± 5.60	20.47 ± 4.67	21.15 ± 6.92
PEG-rhGH	1.4 mg·kg ⁻¹ ·周 ⁻¹	3.13 ± 1.52 [△]	21.15 ± 6.92	10.12 ± 5.09	8.12 ± 3.28 [#]

组 别	剂 量	胰岛素/(U·mL ⁻¹)			
		0 min	30 min	60 min	120 min
对照	—	43.83 ± 16.50	61.46 ± 28.27	53.19 ± 23.72	37.25 ± 18.03
模型	—	27.97 ± 10.32 [*]	28.88 ± 9.69	26.37 ± 7.76	40.36 ± 11.66
rhGH	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	16.16 ± 10.55	21.60 ± 17.61	24.56 ± 14.80	27.99 ± 18.84
PEG-rhGH	1.4 mg·kg ⁻¹ ·周 ⁻¹	19.48 ± 8.85	27.09 ± 14.12	21.60 ± 7.40	18.30 ± 13.01 ^{△#}

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$; 与 rhGH 组比较: [#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group; [△] $P < 0.05$ vs model group; [#] $P < 0.05$ vs rhGH group

3.3 对 HOMA-IR、AUCI/AUCG 值的影响

PEG-rhGH 组 HOMA-IR 较模型组低 ($P < 0.05$), 与 rhGH 组比较差异无显著性, 并未显示出胰岛素抵抗。AUCI/AUCG 值组间比较差异有统计学意义, 模型组大鼠较对照组有明显下降 ($P < 0.01$)。生长激素干预后, PEG-rhGH 组与模型组比较差异无统计学意义, 较 rhGH 组有改善, 提示

PEG-rhGH 对胰岛细胞分泌功能较 rhGH 有显著改善。见表 3。

3.4 胰岛免疫组织化学结果

胰岛 β 细胞胰岛素阳性表达呈棕黄色, 占胰岛大部分区域。 α 细胞胰高血糖素阳性区域、 γ 细胞胰多肽阳性区域、 δ 细胞生长抑素阳性表达均位于胰岛周边。见图 1。

表 3 长效重组人生长激素对 HOMA-IR、AUCI/AUCG 值的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 3 Effects of PEG-rhGH on HOMA-IR and AUCI/AUCG ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量	HOMA-IR/(pg·mL ⁻¹)	AUCI/AUCG
对照	—	11.14±4.43	4.63±0.63
模型	—	7.39±4.86	2.89±1.58**
rhGH	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	2.52±2.33	1.52±0.70 [△]
PEG-rhGH	1.4 mg·kg ⁻¹ ·周 ⁻¹	2.73±1.63 [△]	2.49±0.91 [#]

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.05$ vs model group

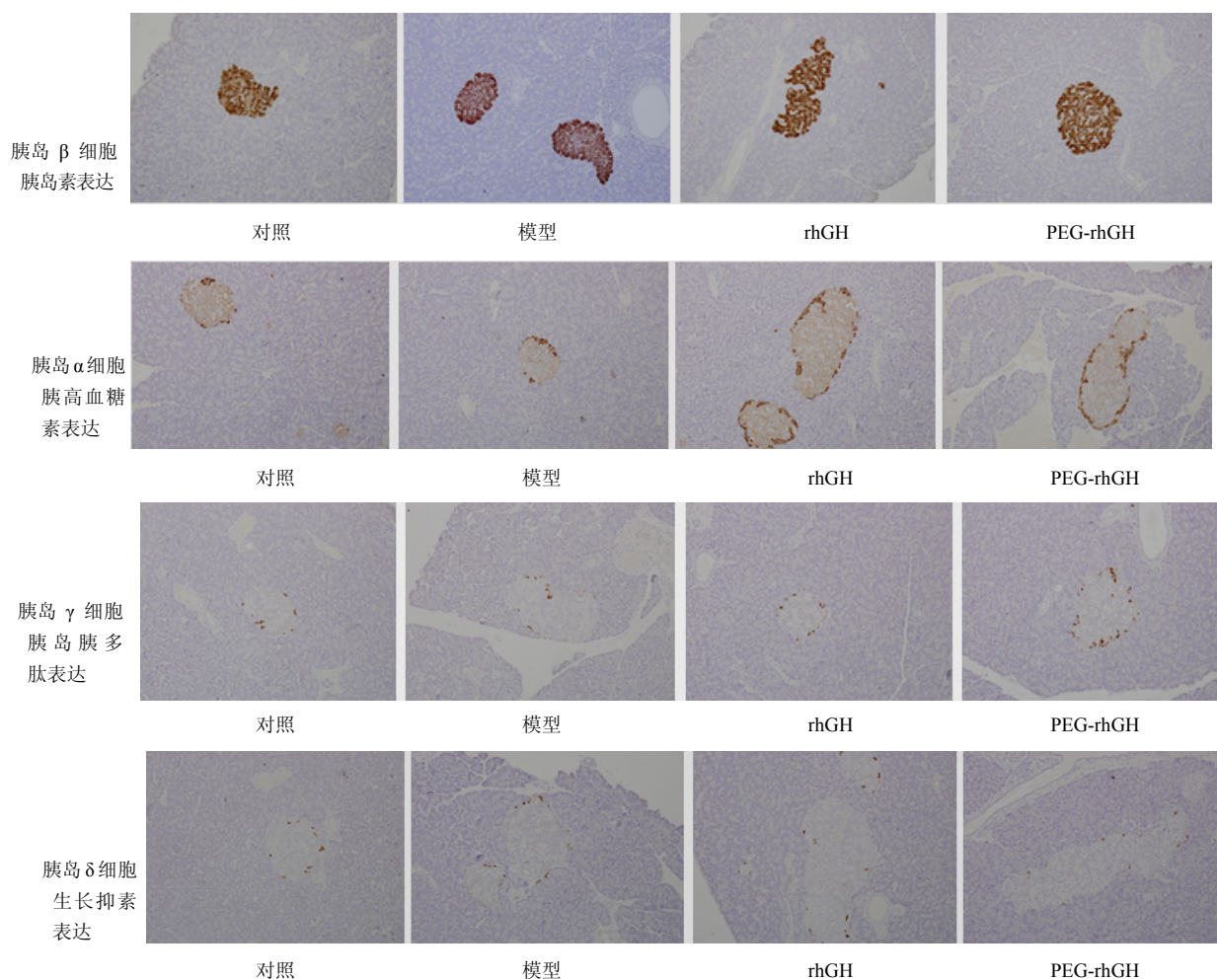


图 1 长效重组人生长激素对胰岛分泌蛋白的影响

Fig. 1 Effects of PEG-rhGH on protein pancreas islet secreted

3.5 对胰高血糖素、胰岛素、生长抑素和胰多肽表达的影响

PEG-rhGH 组胰高血糖素与 rhGH 组比较差异无显著性。rhGH 组胰岛素较模型组表达上升 ($P <$

0.05), 与 PEG-rhGH 组比较差异无显著性。PEG-rhGH 组生长抑素、胰多肽表达与模型组、rhGH 组比较差异无统计学意义。提示 PEG-rhGH 对胰岛的蛋白分泌无明显影响, 且与 rhGH 无差异。见表 4。

表 4 长效重组人生长激素对胰高血糖素、胰岛素、生长抑素和胰多肽表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 4 Effects of PEG-rhGH on GLU, INS, SS, and PP ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂 量	胰高血糖素/(pg·mL ⁻¹)	胰岛素/(pg·mL ⁻¹)	生长抑素/(pg·mL ⁻¹)	胰多肽/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	158.43±7.46	137.27±14.20	130.27±14.97	141.21±22.17
模型	—	153.74±6.61	115.68±20.38	150.90±5.97	144.09±12.16
rhGH	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	149.75±15.31	131.95±14.66 [△]	139.35±15.86	138.67±11.32
PEG-rhGH	1.4 mg·kg ⁻¹ ·周 ⁻¹	152.04±14.35	138.88±17.16	141.94±18.77	140.73±11.65

与模型组比较: [△] $P < 0.05$

[△] $P < 0.05$ vs model group

4 讨论

聚乙二醇化重组人生长激素 (PEG-rhGH) 是在 rhGH 分子的 N-末端偶联 1 个聚乙二醇修饰剂分子从而构成 PEG-rhGH 共价偶联物, 聚乙二醇化修饰在不改变 rhGH 分子的空间结构下, 改善了 rhGH 分子在体内的药动学特点, 降低肾脏清除率, 从而延长药物代谢的半衰期, 而目前临床用以治疗儿童 GHD 的 SGH 在人体内只能持续 2~4 h^[5]。经过聚乙二醇修饰的 PEG-rhGH, 其半衰期是 SGH 的 20 倍^[1]。PEG-rhGH 在体内持续性的高水平释放, 将打乱胰岛素与 GH 交替调控血糖的规律。机体餐后血糖主要依靠胰岛素调控, 而空腹状态时通过 GH 促进糖原分解, 维持血糖的稳定。而目前关于 PEG-rhGH 对胰岛分泌功能的影响尚未有文献报道。本实验采用 PEG-rhGH 对去垂体幼鼠进行干预, 并使用短效重组人生长激素 rhGH 进行对照, 检测 PEG-rhGH 是否引起胰岛素抵抗, 观察 PEG-rhGH 对去垂体幼鼠胰岛分泌功能的影响。

文献报道^[2]显示, 短期以及长期的 GH 替代治疗容易引起胰岛素抵抗。GH 通过增加内脏葡萄糖的产生, 降低外周葡萄糖的利用, 使得包括肌肉组织对葡萄糖的摄取下降, 产生胰岛素抵抗。本实验中, 两个干预组空腹血糖、胰岛素均较对照组低, HOMA-IR 也低于对照组, 未显示出胰岛素抵抗。一项针对成年 GHD 患者的调查显示, 6 个月的 GH 替代治疗后, 空腹血糖、胰岛素水平上升^[6], HOMA-IR 显示胰岛素敏感性受损, 胰岛素释放试验显示第一时相分泌上升^[7]。AUCI/AUCG 比值反映胰岛 β 细胞的分泌能力, 实验结果显示, 模型组

AUCI/AUCG 比值较对照组下降, 在补充外源性生长激素后, 比值未见上升, 空腹血糖、胰岛素和胰岛素释放试验第一时相均未出现异常增高。因此 PEG-rhGH 是否影响胰岛素分泌及血糖水平仍需进一步长期观察。

实验中, PEG-rhGH 组空腹血糖较对照组和模型组低 ($P < 0.05$), rhGH 组与 PEG-rhGH 组无差异。PEG-rhGH 组空腹胰岛素水平较正常组低 ($P < 0.05$), 与模型组、rhGH 组比较无差异。而 GLU、INS 和 SS 蛋白表达并无明显差异。胰腺是人体重要的内分泌器官, 散布于胰腺各处的胰岛是胰腺的内分泌组织。胰岛 β 细胞分泌 INS 胰岛素, α 细胞分泌 GLU, δ 细胞分泌 SS, PP 细胞分泌胰多肽。GLU 在空腹时分泌, 进入肝脏后促进肝糖原的分解, 起到稳定空腹血糖的作用。INS 在餐后分泌, 稳定餐后血糖。胰岛 SS 通过旁分泌作用于胰岛 α 细胞、 β 细胞^[8], 调节 INS 和 GLU 的分泌, 共同调节机体葡萄糖稳态。本实验中, 胰岛 GLU、INS 和 SS 蛋白表达各组间无明显差异, 而模型组、rhGH 组、PEG-rhGH 组空腹血糖及空腹胰岛素均较正常组下降。这种低水平血糖及胰岛素, 文献报道^[9]可能与去垂体幼鼠 GH、糖皮质激素缺乏导致外周脂肪及肌肉组织对糖的代谢发生障碍, 机体对糖的需求减少有关。实验中也观察到去垂体幼鼠生长缓慢、活动量少, 其能量消耗确实较对照组少。

另外, 本实验中, 两个干预组血清 GH 高于对照组和阴性对照组, 而血清 SS 水平各组并无差异。生长抑素是由多种组织分泌, 如大脑、胃肠道、肝、胰腺等组织分泌。下丘脑生长抑素主要调节垂体激

素的分泌,抑制 GH 的合成和释放^[10]。本实验中,PEG-rhGH 的使用未引起 SS 的高表达。

从实验结果可以看出,长效生长激素 PEG-rhGH 不能引起胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌能力的下降,也对去垂体大鼠胰岛分泌蛋白的表达无明显影响。此外,本实验周期为 4 周,PEG-rhGH 共使用 4 次,其对机体糖代谢的长期影响及对胰岛内分泌功能的影响仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 姜 凌,蔡永明,曾 勇,等.聚乙二醇化重组人生长激素在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. *药学报*, 2009, 44(5): 506-509.
- [2] Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E, *et al.* Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1455-1463.
- [3] 李湛军,杨化新,徐康森.聚乙二醇化重组人生长激素长效作用及在体生物活性研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(11): 1170-1173.
- [4] 责长恩. *医学科研思路方法与程序* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 155.
- [5] George N, Mary S, Elizabeth A, *et al.* A long-acting, mono-PEGylated human growth hormone analog is a potent stimulator of weight gain and bone growth in hypophysectomized rats [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 1590-1597.
- [6] Fowelin J, Attvall S, Lager I, *et al.* Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. [J]. *Metabolism*, 1993, 42(11): 1443-1447.
- [7] Weaver J U, Monson J P, Noonan K, *et al.* The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(1): 153-159.
- [8] Chancón B, Martínez-Fuentes A J, Gracia-Navarro F. Role of SST, CORT and ghrelin and its receptors at the endocrine pancreas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3:114.
- [9] Parman A U. Effects of hypophysectomy and short-term growth hormone replacement on insulin release from and glucose metabolism in isolated rat islets of Langerhans [J]. *J Endocrinol*, 1975, 67(1): 1-17.
- [10] Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(3): 123-133.