

## · 指南与共识 ·

欧洲内分泌学会生长激素替代治疗安全性的共识解读  
——颅咽管瘤术后

余红 何庆

天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052

通信作者: 何庆, Email: hech69@163.com

**【摘要】** 2022 年, 欧洲内分泌学会更新了《在癌症、颅内肿瘤及垂体瘤幸存者中生长激素替代治疗的安全性: 共识声明》, 共包含了 15 条国际关注的安全性问题和态度声明。在欧洲内分泌学会的支持下, 生长激素研究学会邀请了 16 个国家涵盖 10 个专业学会的 55 位专家组成国际专家小组, 讨论了癌症和颅内肿瘤患者生长激素替代安全性的问题, 并形成国际专家共识。

**【关键词】** 颅咽管瘤; 术后; 生长激素缺乏症; 生长激素替代

**基金项目:** 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-030A); 天津市科技局重大专项(21ZXJBSY00060); 天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20210, RC20126)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230504-05006

**Interpretation of the European Endocrine Society Consensus on the safety of growth hormone replacement therapy-Postoperative craniopharyngioma** Yu Hong, He Qing. Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

**【Abstract】** In 2022, the European Society of Endocrinology updated Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours; a consensus statement, which includes 15 internationally recognized safety issues and attitude statements. With the support of the European Society of Endocrinology, the Growth Hormone Research Society (GRS) convened a workshop, where 55 international key opinion leaders from 16 countries representing 10 professional societies discussed the safety of growth hormone replacement in cancer and intracranial tumor patients and reached an international expert consensus.

**【Keywords】** Craniopharyngioma; Postoperative; Growth hormone deficiency; Growth hormone replacement

**Fund program:** Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-030A); Major Project of Tianjin Science and Technology Bureau (21ZXJBSY00060); Project of Tianjin Health Commission (ZC20210, RC20126)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230504-05006

随着临床上对于儿童和成人生长激素(GH)缺乏症(GHD)的逐步重视,生长激素替代治疗的安全性引起了广泛讨论。重组人GH(rhGH)最早被批准用于儿童生长激素缺乏症,1996年,rhGH被批准治疗成人生长激素缺乏症,目前临床上积累了大量的应用经验,总体上治疗是安全的。GHD最常见的原因是儿童特发性生长激素缺乏、成人下丘脑-垂体肿瘤和(或)治疗后引起的生长激素缺乏。成人下丘脑-垂体部位常见的肿瘤是垂体腺瘤和颅咽管瘤。颅咽管瘤治疗以手术、放疗为主,治疗后常伴有生长激素缺乏症。临床医师迫切希望能够改善颅咽管瘤术后患者的GHD,GH替代治疗可以促使儿童

GHD和儿童向成人过渡时期的GHD身高增长及骨骼和肌肉成熟,可以使成人GHD在身体成分、运动能力、骨骼、心血管功能等方面获益,可以提高患者的生活质量。2022年,欧洲内分泌学会更新了《在癌症、颅内肿瘤及垂体瘤幸存者中生长激素替代治疗的安全性: 共识声明》,共包含了 15 条国际关注的安全性问题和态度声明。本文结合最新共识对颅咽管瘤术后 GHD 患者使用 GH 替代治疗的安全性进行综述和讨论。

## 1 颅咽管瘤的发病率

颅咽管瘤是起源于垂体胚胎发育过程中颅颊囊残存鳞状上皮细胞的良性肿瘤,全球每年每 100 万人

中有 0.5~2.5 个新病例, 颅咽管瘤占成人颅内肿瘤的 1.2%~4.6%<sup>[2]</sup>。颅咽管瘤占儿童颅内肿瘤的 5.6%~15.0%, 占儿童鞍区肿瘤的 54%, 是儿童常见的颅内肿瘤。颅咽管瘤可发生在任何时期, 但呈双峰分布, 第一个峰值出现在 5~14 岁的儿童期, 第二个峰值出现在 50~75 岁的成人期, 与性别与种族无关<sup>[3]</sup>。

## 2 颅咽管瘤的治疗

颅咽管瘤可因压迫周围正常组织而产生多种非特异性症状, 早期以颅内压增高、视力障碍和内分泌紊乱为主。颅咽管瘤通常是良性的, 并且很少会发生恶变。颅咽管瘤的治疗以手术为主, 辅以或不辅放疗<sup>[4-5]</sup>。由于颅咽管瘤位置靠近重要的神经和血管, 使得完整切除肿瘤备受挑战, 当手术风险过高无法实现肿瘤完全切除时, 二次手术切除残留肿瘤和放疗成为常见的治疗方案, 手术和放疗后常出现垂体功能减退, 生长激素缺乏最常见。

## 3 颅咽管瘤术后的生长激素缺乏症

垂体激素缺乏症是颅咽管瘤中常见的疾病和/或与治疗相关的疾病。大多数颅咽管瘤患者术前就已经合并垂体激素缺乏, 40%~87% 的儿童在颅咽管瘤诊断时至少存在一个下丘脑-垂体轴缺陷<sup>[4]</sup>。颅咽管瘤手术和放疗导致垂体功能减退的发生率进一步提高, 手术治疗后出现垂体功能减退发生率为 57%~98%, 其中生长激素缺乏症最常见, 据报道, 颅咽管瘤术后生长激素缺乏发生率为 88%~100%<sup>[4]</sup>。颅咽管瘤术后出现 GHD 随放疗后的时间而进展, 与放疗的剂量显著相关, 当放疗时的生物有效剂量大于 40 Gy, 患者出现 GHD 的可能性超过 50%<sup>[6]</sup>。

## 4 生长激素缺乏症的临床表现

GHD 的临床表现因发病年龄而异。新生儿 GHD 多表现为多种垂体激素缺乏症, 偶为单一的生长激素缺乏症, 主要表现为嗜睡和体重不增。GHD 在儿童期的典型临床表现为生长速度下降和矮小身材, 而青少年时期最常见的表现是生长迟缓和青春期延迟<sup>[7]</sup>。成人 GHD 表现为肌肉力量和运动能力降低, 糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、冠心病等心血管疾患风险增加, 骨量减少、骨密度下降和骨折风险增加, 以及记忆力下降、情绪低落等, 生活质量低于正常人。GH 可发挥生理作用, 促进生长发育, 对机体各器官组织产生广泛影响, 为 GHD 患者带来诸多获益, 但由于国人对生长激素缺乏症的替代治疗认识不足和临床医生对生长激素使用安全性的顾虑, 对于颅咽管瘤术后合并 GHD 患者, 生长激素替代治疗没有得到广泛接受。

## 5 生长激素替代治疗的获益

颅咽管瘤手术和放疗后的内分泌功能水平决

定患者的生活质量, 在合适的内分泌替代治疗下, 患者不但可以长期生存, 还可以提高生活质量。对 GHD 患者来说, 补充生长激素可以改善临床表现, 使患者获得不同程度的受益。儿童 GHD 使用生长激素替代主要在身高方面获益; 儿童向成人过渡时期 GHD 中“过渡期”是指从青春期后期线性生长结束到完全成熟为成年个体之间的阶段, 身体成分可进一步改善, 骨量逐渐达到峰值, 此阶段历时 6~7 年<sup>[8]</sup>, 有一部分儿童期特发性 GHD 的患者在这个时期 GH 分泌趋于正常, 因此过渡期需要重新评估是否存在 GHD 来避免过度治疗, 对持续 GHD 患者进行 GH 替代治疗可使患者维持成年后正常体成分及保持糖脂代谢平衡<sup>[9]</sup>。由于过渡时期的患者可能没有达到潜在最大骨体积, 通过 GH 替代治疗可以增加骨体积, 获得骨骼的成熟, 也可以减少躯干脂肪, 增加瘦体重, 并增加骨密度<sup>[10]</sup>; 成人 GHD 通过 rhGH 治疗可改善身体组分与运动能力, 降低心血管风险, 显著改善骨骼质量和增加骨密度, 提高生活质量<sup>[11]</sup>。北京协和医院 20 例颅咽管瘤术后成年患者在补充各种垂体靶腺激素后, 增加生理剂量 rhGH 治疗 4~6 个月, 结果表明 GH 替代治疗总体上可减轻体重, 缩小腰围, 减少内脏脂肪含量, 改善肝功能和血脂<sup>[12]</sup>。

## 6 生长激素替代的安全性

目前生长激素替代治疗的安全性越来越受到重视。鉴于生长激素和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的促有丝分裂和抗凋亡特性, 在癌症、颅内肿瘤及垂体瘤患者中使用生长激素替代治疗的安全性尤其受到关注。

颅咽管瘤位置靠近重要的神经和血管, 术中为了不损伤这些结构使得肿瘤残存, 这是导致颅咽管瘤复发的主要原因, 据统计, 肿瘤残存的患者远期复发率为 100%, 近期复发率也高达 50%<sup>[13]</sup>。尽管颅咽管瘤复发率高, 但大量研究表明 rhGH 并不会增加颅咽管瘤复发率, rhGH 替代疗法在颅咽管瘤进展和复发风险方面是安全的。一项随访 13 年的大型研究表明 GH 替代治疗不会增加颅咽管瘤患者肿瘤复发或进展的风险<sup>[14]</sup>; 美国一项随访时间中位数为 4.3 年的研究显示, 在 739 例儿童颅咽管瘤患者中, 使用生长激素替代治疗不会增加其术后颅咽管瘤的复发率<sup>[15]</sup>; 另有对两项前瞻性队列研究的回顾性分析显示在儿童癌症中 GH 替代治疗不会使肿瘤复发或继发性肿瘤的风险增加<sup>[16]</sup>; HypoCCS (Hypopituitary Control and Complications Study) 数据库回顾性分析了颅咽管瘤的复发率, 在平均 4.8 年随访中, 经 rhGH 治疗和未经治疗的颅咽管瘤患者的肿瘤复

发风险也无显著差异<sup>[17]</sup>;2018 年的一项荟萃分析显示接受生长激素替代治疗的儿童颅咽管瘤复发率低于未接受治疗的儿童<sup>[18]</sup>;2018 年的另一项系统回顾和荟萃分析表明,接受生长激素替代治疗的颅咽管瘤患者与未接受治疗者在继发性肿瘤和肿瘤复发风险方面没有显著差异<sup>[19]</sup>。2020 年发表的研究表明,对于颅咽管瘤引起的 GHD 患者,rhGH 替代治疗与患者的肿瘤复发风险之间没有关联<sup>[20]</sup>;2021 年的一篇综述显示,关于生长激素替代治疗非恶性颅内肿瘤(包括颅咽管瘤和无功能垂体腺瘤)的安全性研究,在肿瘤复发的风险方面普遍令人放心<sup>[21]</sup>。

在该共识之前,欧洲内分泌和儿科内分泌学会以及美国儿科内分泌学会的两份实践指南<sup>[22-23]</sup>,已经指出:生长激素替代治疗在儿童癌症和颅内肿瘤缓解期的 GHD 患者中已经开展多年,被认为是安全的。我国 2017 年《颅咽管瘤术后长期内分泌治疗专家共识》指出,GH 替代治疗不会影响颅咽管瘤的复发,不会增加恶性肿瘤的发生率或恶性肿瘤的复发率<sup>[24]</sup>。我国 2020 年《成人生长激素缺乏症诊治专家共识》也指出,在成人 rhGH 替代治疗开展 20 多年后,无明确证据表明成人 rhGH 替代治疗会增加恶性肿瘤风险或加速下丘脑-垂体区域肿瘤的复发<sup>[11]</sup>。

该共识提出目前的证据不支持生长激素替代治疗与 GHD 患者的原发肿瘤或癌症的复发存在关联<sup>[1]</sup>。该共识也指出,虽然关于生长激素治疗不会增加颅咽管瘤复发的总体风险,但临床医生在考虑生长激素替代疗法时必须谨慎,并根据患者的具体情况,从颅咽管瘤进展程度、复发风险、GHD 严重程度、患者目标等多方面进行权衡,做出个体化决策。

## 7 生长激素替代治疗的时机

GH 替代治疗的开始时间,需要与患者、家属、肿瘤科医师或神经外科医师、内分泌科医师进行多方讨论。

该共识指出,在颅咽管瘤术后儿童中当检测到身高增长速度下降并经生化证实生长激素缺乏时,应考虑启动生长激素治疗。对于影像学稳定的颅咽管瘤儿童,尽早进行 GHD 检测,并在颅咽管瘤治疗后 3 个月开始 GH 治疗来改善部分患儿的生长和身体成分<sup>[1]</sup>。2018 年,欧洲内分泌学会建议,对于儿童颅咽管瘤生长激素替代最早可以在诊断 GHD 后 0.7 年开始<sup>[23]</sup>。法国 2023 年的一项最新研究首次表明,儿童颅咽管瘤治疗后 GHD 患者早期启动 rhGH 替代治疗与晚期启动相比,肿瘤复发或进展的风险相似,研究认为儿童颅咽管瘤治疗后 6 个月启动生长激素替代治疗可能更安全<sup>[25]</sup>。

该共识还指出,对于成人颅咽管瘤术后 GHD,在开始生长激素替代治疗前需要有 12 个月的等待期,但在这方面尚有不同意见。有专家认为,颅咽管瘤或良性垂体腺瘤患者在垂体手术后开始 GH 替代治疗是安全的,只要其他垂体激素缺乏得到充分替代,GH 替代无须等待<sup>[1]</sup>。2017 年《颅咽管瘤术后长期内分泌治疗专家共识》表明,对于颅咽管瘤手术或放疗的患者随访至少 1 年无肿瘤复发证据,才可以考虑开始生长激素替代治疗,同时要注意在给予 rhGH 治疗前以及治疗过程中应仔细检测肿瘤进展或复发迹象。对治疗后有肿瘤残留的颅咽管瘤患者,GH 替代治疗的预后并不十分清楚,推荐在残余颅咽管瘤稳定 1 年不再增大后可考虑给予 GH 替代治疗<sup>[24]</sup>。

另外,在开始 GH 替代治疗后需要重新评估垂体激素轴,对于合并中枢性甲状腺功能减退和肾上腺皮质功能不全的患者,可能需要调整剂量<sup>[23,26]</sup>。

## 8 生长激素替代治疗的滴定和随访

对颅咽管瘤的 GH 替代治疗需要加强监测,以避免过度治疗。在儿童中,监测身高增长速度是核心,大多数儿童通过低起始剂量 GH,然后缓慢增加剂量可以达到可接受的生长反应<sup>[1]</sup>。血清 IGF-1 是儿童和成人 GH 替代期间的 rhGH 剂量滴定的生物标记物,剂量调整期间约每 3 个月测定 1 次,之后至少每年测定 1 次。在成人中,血清 IGF-1 也是一个重要的安全性生物标志物,建议将血清 IGF-1 水平控制在正常范围内。

对于成人 GHD 患者,根据 2011 年美国内分泌协会的成人 GHD 诊疗指南建议<sup>[27]</sup>,每 6~12 个月要评价生活质量(QoL),可使用生活质量量表,如生活满意度问卷-垂体功能减退(Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism,QLS-H)、生活质量测量关于生活满意度模块的问卷-垂体功能减退(QoL measure Questions on Life Satisfaction Modules-Hypopituitarism,QLSM-H)、成人 GHD 的生活质量评估(The Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults,QoL-AGHDA)等。

## 9 生长激素替代的特定副作用

在成人 GHD 的生长激素替代过程中发生的特定不良反应主要与水钠潴留有关,通常在 rhGH 治疗开始和剂量增加期间出现,大多数可通过减量或停药减轻<sup>[11]</sup>。在成人中,与无肿瘤病史者相比,没有数据表明生长激素替代治疗有不同的副作用<sup>[1]</sup>。然而,在儿童中,颅内压增高、股骨头骨骺滑脱和脊柱侧凸恶化可能更常见<sup>[23]</sup>。

目前对于颅咽管瘤术后 GHD 进行生长激素替



代治疗的研究,绝大多数来源于国外,国内研究提供的证据较少,希望国内相关学科加强对颅咽管瘤术后 GHD 的重视,积极而慎重地开展对颅咽管瘤术后 GHD 患者的 GH 替代治疗,获得更多更有说服力的中国证据,指导颅咽管瘤术后患者的综合治疗,造福广大颅咽管瘤术后患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186 (6): P35-P52. DOI: 10. 1530/EJE-21-1186.
- [2] Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 75. DOI: 10. 1038/s41572-019-0125-9.
- [3] Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, et al. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 (8): 1070-1078. DOI: 10. 1093/neuonc/nos142.
- [4] Bogusz A, Müller HL. Childhood-onset craniopharyngioma: latest insights into pathology, diagnostics, treatment, and follow-up [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18 (10): 793-806. DOI: 10. 1080/14737175. 2018. 1528874.
- [5] Drapeau A, Walz PC, Eide JG, et al. Pediatric craniopharyngioma [J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35 (11): 2133-2145. DOI: 10. 1007/s00381-019-04300-2.
- [6] Jalali R, Maitre M, Gupta T, et al. Dose-constraint model to predict neuroendocrine dysfunction in young patients with brain tumors: data from a prospective study [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9 (4): e362-e371. DOI: 10. 1016/j. pro. 2019. 02. 011.
- [7] Flavell S, Cummings E. Case 2: An unusual case of delayed puberty [J]. *Paediatr Child Health*, 2012, 17 (9): 505-507. DOI: 10. 1093/pch/17. 9. 505a.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (6): 455-460. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200314-00237.
- [9] Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25 (11): 1191-1232. DOI: 10. 4158/GL-2019-0405.
- [10] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (6): 1587-1609. DOI: 10. 1210/jc. 2011-0179.
- [11] 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识 (2020 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (12): 995-1002. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20201130-00798.
- [12] 茅江峰, 王曦, 熊舒煜, 等. 重组人生长激素替代治疗对颅咽管瘤术后成人患者代谢指标的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (42): 3286-3290. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 42. 003.
- [13] 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组, 《颅咽管瘤治疗专家共识 (2016)》编写委员会. 颅咽管瘤治疗专家共识 (2016) [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (17): 1283-1289. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 17. 002.
- [14] Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (6): 1061-1068. DOI: 10. 1530/EJE-12-0077.
- [15] Smith TR, Cote DJ, Jane JA Jr, et al. Physiological growth hormone replacement and rate of recurrence of craniopharyngioma: the Genentech National Cooperative Growth Study [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 18 (4): 408-412. DOI: 10. 3171/2016. 4. PEDS16112.
- [16] Woodmansee WW, Zimmermann AG, Child CJ, et al. Incidence of second neoplasm in childhood cancer survivors treated with GH: an analysis of GeNeSIS and HypoCCS [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168 (4): 565-573. DOI: 10. 1530/EJE-12-0967.
- [17] Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, et al. Incidence of primary cancers and intracranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (6): 779-790. DOI: 10. 1530/EJE-14-1123.
- [18] Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, et al. Physiologic growth hormone-replacement therapy and craniopharyngioma recurrence in pediatric patients: a meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: 487-496. e1. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2017. 09. 164.
- [19] Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al. GH therapy in childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (8): 2794-2801. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01205.
- [20] Losa M, Castellino L, Pagnano A, et al. Growth hormone therapy does not increase the risk of craniopharyngioma and nonfunctioning pituitary adenoma recurrence [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (5): dgaa089. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa089.
- [21] Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, et al. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors—a review of research and clinical practice [J]. *Pituitary*, 2021, 24 (5): 810-827. DOI: 10. 1007/s11102-021-01173-0.
- [22] Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy—a report from the pediatric endocrine society drug and therapeutics committee [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (6): 2192-2203. DOI: 10. 1210/jc. 2015-1002.
- [23] Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (8): 2761-2784. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01175.
- [24] 颅咽管瘤治疗专家共识编写委员会, 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组. 颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识 (2017) [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (1): 11-18. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 01. 004.
- [25] Nguyen Quoc A, Beccaria K, Briceño LG, et al. Growth hormone and childhood-onset craniopharyngioma: When to initiate growth hormone replacement therapy? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, dgad079. DOI: 10. 1210/clinem/dgad079.
- [26] Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86 (6): 361-397. DOI: 10. 1159/000452150.
- [27] Inzaghi E, Cianfarani S. The challenge of growth hormone deficiency diagnosis and treatment during the transition from puberty into adulthood [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 34. DOI: 10. 3389/fendo. 2013. 00034.

(收稿日期: 2023-05-04)