

过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗 专家共识

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

通信作者:傅君芬,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科,杭州 310052, Email: fuf68@zju.edu.cn; 罗小平,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系,武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

Expert consensus on the diagnosis and management of growth hormone deficiency during the transition period

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Fu Junfen, Department of Endocrinology, the Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China, Email: fuf68@zju.edu.cn; Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 随着对儿童青少年期生长激素缺乏症认识的不断深入,青春后期到成年的过渡期生长激素缺乏症(TGHD)的重新评估、诊断和治疗日益引起儿科临床医生的关注。重组人生长激素仍然是TGHD治疗的首选药物,但治疗的目的和用法与儿童期生长激素缺乏症已有不同,为进一步规范TGHD的诊断、治疗、评估和临床监测,由中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和中华儿科杂志编辑委员会组织有关专家展开讨论,在参考国内外最新研究成果和诊疗指南的基础上,结合国内的临床经验,制订本共识。

基金项目: 十三五国家重点研发计划(2016YFC1305300);国家自然科学基金(81570759); 2018国家卫生计生委科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划重大项目(WKJ-ZJ-1804)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200314-00237

过渡期是指从青春期后期线性生长结束(生长速率 $<1.5\sim 2.0$ cm/年)到完全成熟为成年个体之间的阶段,此阶段的青少年仍然处于生理、心理各个方面转变的时期,线性身高增长停止但体成分进一步改善,骨量逐渐达到峰值,此阶段历时6~7年^[1]。在此期间发生或由儿童期完全性生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)延续而来仍持续存在的称为过渡期生长激素缺乏症(transition growth hormone deficiency, TGHD)。TGHD如终止重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)替代治疗,可能导致过渡期或成年期出现多种并发症,因此应该考虑持续使用rhGH替代治疗^[2]。鉴于此部分患者最初由儿科医生诊治,因此儿科医生有必要尽早向患者提供过渡期的

医学资讯,并与成人内分泌科医生密切合作,帮助患者顺利过渡到成人阶段。但TGHD的诊断、治疗仍缺少共识指导,在实践应用中易产生困惑,可能导致TGHD诊断延误、治疗不足及轻易停药。为逐步完善TGHD患者的诊治和管理,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和中华儿科杂志编辑委员会组织有关专家,在参考国内外最新研究成果和诊断及治疗指南的基础上,制定本共识。旨在帮助儿科内分泌专业医生对TGHD进行规范诊断及治疗,也为成人内分泌科医生参与过渡期管理提供参考。

由于TGHD以往认识不多,缺乏大型研究数据,尤其是临床随机双盲对照研究和高质量Meta分析研究,因此在本共识中未标注证据等级。但为

便于临床实践应用,根据学组专家讨论,在本共识中以推荐等级表示,以期规范其临床应用,更好地服务于临床。将推荐等级分为强、中、弱及专家意见 4 类(推荐强度强:国际学会指南强推荐,有循证证据;推荐强度中:国际学会指南中等推荐,暂无循证依据,但学组≥80% 专家同意;推荐强度弱:国际学会指南弱推荐,暂无循证依据,但学组≥80% 专家同意;专家意见:国际学会指南有专家意见,暂无循证依据,但学组≥80% 专家同意)。

一、TGH 的评估及诊断

(一)TGH 的常见病因和主要表现

大多数 TGH 是由儿童期完全性 GH 延续而来。影像学证实鞍区(或)鞍上区先天性结构异常、获得性下丘脑-垂体疾病如颅咽管瘤、直接影响下丘脑-垂体区域的手术或大剂量放疗以及由明确基因变异导致的生长激素分泌功能异常者为 TGH 高度疑似,可能存在永久性 GH(推荐强度:中)。部分 TGH 是由于下丘脑和(或)垂体结构破坏或功能损害导致在达到终身高后才发生的 GH 的症状和表现。在过渡期初发的 GH 临床表现通常是非特异性的,但长时间的生长激素缺乏会导致包括肌肉组织减少、脂肪组织增加、向心性肥胖等身体组分的改变,血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低等脂质代谢异常^[3,4],胰岛素抵抗、心血管疾病风险增加^[3,5],骨量减少、骨密度降低^[6],疲劳、虚弱、精力不济、情绪低落、记忆力下降、生活质量差等改变(推荐强度:强)^[2,7]。TGH 如为多垂体激素缺乏,可伴有其他垂体激素缺乏的表现,如性腺发育落后等。但对远期并发症的研究集中在成人生长激素缺乏症(adult growth hormone deficiency, AGHD)患者,TGH 远期并发症的研究甚少,需要尽快开展大样本、多中心、长时间的队列研究来进一步明确。

(二)TGH 的评估

儿童期特发性孤立性 GH,尤其是部分性 GH 患者,有相当一部分在过渡期或成年期生长激素分泌趋于正常,足以维持机体代谢需求,因此在过渡期再次进行生长激素激发试验非常重要,以决定是否需要持续 rhGH 治疗(推荐强度:强)^[8-9]。建议儿童期诊断的特发性 GH 患儿(非高度怀疑 TGH 者)在女童骨龄 14~15 岁,男童骨龄 16~17 岁(此时往往身高已达到成年终身高的 98%~99%),在正规使用 rhGH 治疗情况下生长速率<1.5~

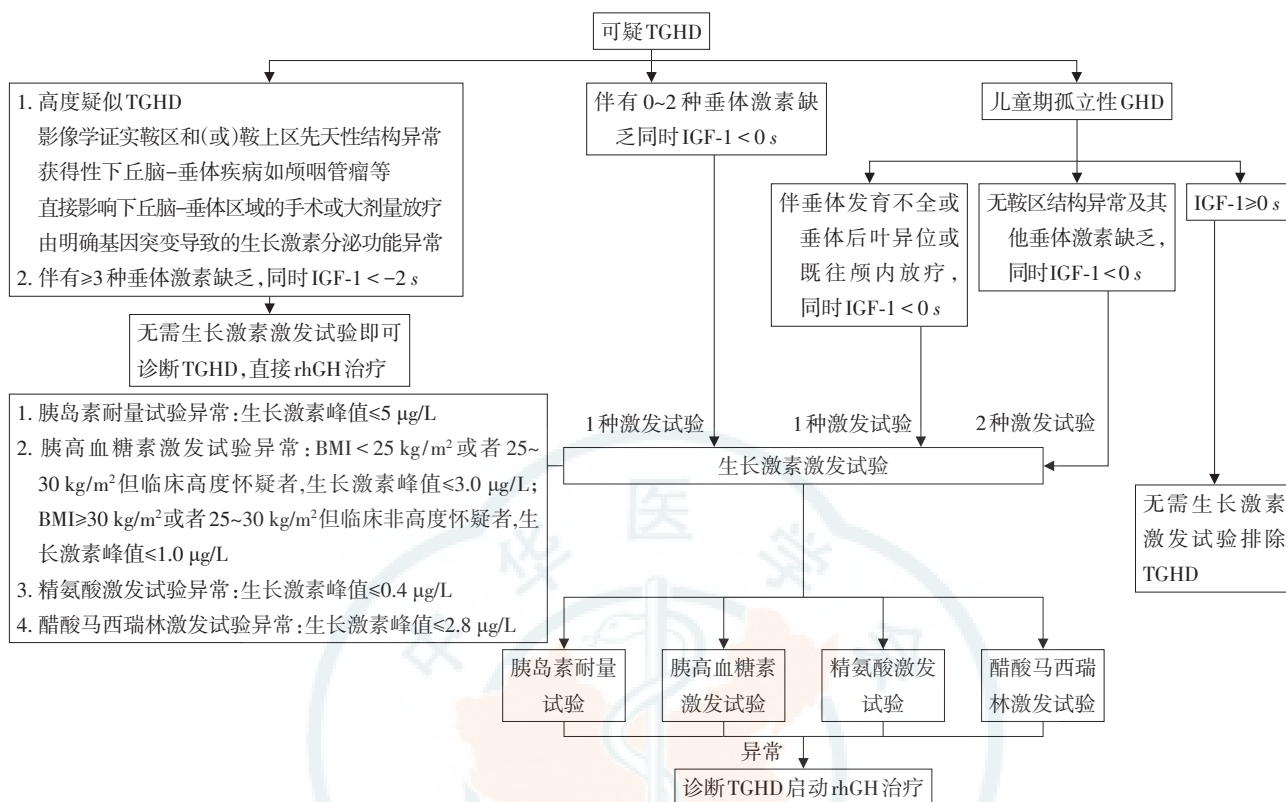
2.0 cm/年,选用至少一种生长激素激发试验重新评估生长激素分泌水平(推荐强度:中)^[10]。考虑到 rhGH 对类胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的影响,在重新评估之前停用 rhGH 1~3 个月,但如临床高度怀疑 TGH 者,也需注意长时间停用 rhGH 产生的不良后果(推荐强度:弱)^[11]。而对临床高度疑似 TGH 者,如存在多种垂体激素缺乏,在排除其他慢性疾病后 IGF-1 水平低于均值-2 s,则无需重新评估生长激素分泌水平,直接给予 rhGH 治疗(推荐强度:中)^[12]。

(三)TGH 评估方法

对于 TGH 患者,公认可行且有效的生长激素激发试验研究较少。普遍认为 TGH 生长激素分泌状态评估首选胰岛素耐量试验(insulin tolerance test, ITT)(推荐强度:强)^[2,13]。由于 ITT 可诱发低血糖,故禁用于存在心脑血管疾病及癫痫发作风险的患者。如 ITT 实施有禁忌,美国临床内分泌协会推荐可以使用胰高血糖素试验和醋酸马西瑞林激发试验代替(推荐强度:中),欧洲内分泌协会推荐使用生长激素释放激素+精氨酸复合试验代替(推荐强度:中)^[11],但这几种药物在国内获取困难、实际使用经验过少。少量文献报道使用单一精氨酸试验作为替代检查^[14],但没有经过系统的评估和验证,其灵敏度和特异度在 AGHD 和 TGH 患者中均较低,不常规推荐作为 TGH 诊断试验,如选择其作为诊断方法,切值应放在 0.4 μg/L^[15]。此外,在儿童生长激素缺乏症(childhood growth hormone deficiency, CGHD)诊断中常用的可乐定、左旋多巴等激发试验在 AGHD 及 TGH 中的诊断效率和精确度更为低下,不推荐作为 TGH 的诊断试验(推荐强度:中)^[2];吡啶斯的明+左旋多巴、精氨酸+左旋多巴复合试验在 TGH 的诊断效率也需要更多的评估和验证(专家意见)。具体诊断流程见图 1。需要强调的是,不同实验室的生长激素和 IGF-1 检测差异度较大,建议不同医疗机构建立各自的实验室参考标准(推荐强度:弱)^[2]。

二、TGH 治疗

rhGH 用于 GH,除了在儿童期可促进线性生长外,还可让 TGH 患者获得成年后正常体成分的维持及糖脂代谢平衡等益处。因此对于 TGH 患者,需要考虑长期甚至终生使用 rhGH 替代治疗,尽量避免在过渡期由于身高增长的停止而中断 rhGH 治疗(推荐强度:强)^[16]。同时也需要特别关注 rhGH 滥用的问题,需要在谨慎评估患者的临



注:TGH为过渡期生长激素缺乏症;IGF-1为类胰岛素样生长因子1;GHD为生长激素缺乏症;rhGH为重组人生长激素;BMI为体质指数

图1 TGH诊断流程

床表现及实验室结果后,规范使用rhGH替代治疗^[9]。

(一) rhGH治疗剂量及调整

1. 初始剂量、剂量调整及监测:一旦确诊为TGH患者,应考虑立即开始治疗或将CGHD治疗剂量逐渐过渡到成人期。由CGHD延续而来的TGH,rhGH的起始剂量为原使用剂量的50%(专家意见);过渡期始发的TGH,rhGH的起始剂量0.4~0.5 mg/d;对已诊断肥胖症、糖尿病或糖代谢异常的TGH患者,建议rhGH的初始剂量为0.1~0.2 mg/d(推荐强度:强)^[2];如同时存在多种激素缺乏,在使用rhGH前需进行规范的糖皮质激素、甲状腺激素等替代(推荐强度:中)。对于颅咽管瘤等儿童青少年高发的鞍区占位性病变患儿,建议在手术治疗后1年无临床及影像学复发或进展迹象后,才考虑rhGH应用^[17],但需结合肿瘤科医生意见根据不同肿瘤类型进行rhGH使用前的评估(专家意见)。rhGH的吸收利用和药物敏感性的个体差异很大,临床医师需要重视rhGH应用的个性化、渐进性的药物调整方案(推荐强度:强)。确诊TGH前未使用rhGH治疗的患儿建议从小剂量开始,每隔1~2个月,根据临床表现改善情况、IGF-1水平、不

良反应等调整剂量,可按照0.1~0.2 mg/d的剂量调整,保持IGF-1水平在同年龄同性别正常范围上限(0~2 s)(推荐强度:强)^[2,18]。达到维持剂量后,建议至少每隔3~6个月监测1次^[2]。监测项目包括临床症状改善情况、药物不良反应、体质指数、腰围、腰臀比、血清IGF-1水平、甲状腺功能、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖、空腹血脂等;双能量X线片吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)体成分测量等检查可按照患儿具体情况进行检查和复测(推荐强度:弱);至少6个月评估1次血脂水平、心脏超声、颈动脉内膜中层厚度等评估心血管不良事件风险(推荐强度:弱);每6~12个月进行1次生活质量评估(推荐强度:弱);若治疗初始阶段DEXA扫描骨密度异常,建议每1年复查1次;若成年期继续用药,仍建议定期复查(推荐强度:弱);下丘脑垂体肿瘤术后残余或垂体微腺瘤患儿建议每6~12个月复查鞍区磁共振成像(专家意见);同时接受糖皮质激素、甲状腺激素和性激素替代疗法的患儿在开始rhGH治疗后应及时调整剂量,待稳定后仍继续维持至少6个月1次的复查(推荐强度:中)。

建议确诊TGH后持续用药至成人期,然后重

新评估诊断 AGHD,以决定是否继续 rhGH 应用(推荐强度:中);如患者因个人原因决定停药,需在停药 6 个月后随访观察是否出现 TGHD 的临床症状(推荐强度:中)。

2. rhGH 剂量影响因素:(1)TGHD 患者的 rhGH 治疗剂量受多种因素影响,最为明显的是青春期生长激素生理分泌显著增加和成年后生长激素分泌随年龄逐渐下降^[19]。青春期女童分泌的生长激素比男童更多,可能与女童体内较高水平的雌激素相关。因此,建议青春期女童给予更大的 rhGH 用量(推荐强度:中)。对于极个别在过渡期妊娠的患者,由于没有足够的依据证实其生长激素的妊娠期变化,因此可以考虑维持原有剂量,根据患者的临床表现进行剂量的调整。(2)肥胖人群内源性生长激素分泌较正常人群降低,但其肝脏生长激素受体相应上调,以维持血清 IGF-1 水平在正常或正常低限^[20]。对于 TGHD 肥胖患者给予小剂量 rhGH 治疗反而可以提高其胰岛素敏感性^[21]。建议初始诊断的肥胖 TGHD 患者, rhGH 起始量为 0.1~0.2 mg/d,以减少糖代谢紊乱的发生率(推荐强度:强)。(3)联合用药方面, TGHD,尤其是过渡期发生的 TGHD,常见原因是下丘脑和(或)垂体结构破坏或功能损害,往往同时伴有其他垂体激素的缺乏,需要肾上腺皮质激素、甲状腺素、性激素的替代治疗。因此,在 rhGH 治疗前后,应对垂体其他激素水平进行定期监测并正规替代(推荐强度:强)。由于 GHD 可能会掩盖肾上腺皮质功能不全,故在 rhGH 治疗前应仔细评估患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能。即使初始下丘脑-垂体-肾上腺轴功能正常者,在 rhGH 治疗期间也应进行每 6 个月 1 次的监测,如出现肾上腺皮质功能减退,应立即接受糖皮质激素替代治疗^[3]。对于已经接受小剂量糖皮质激素替代治疗的垂体机能减退症患者,也应注意 rhGH 治疗后糖皮质激素剂量不足的可能(推荐强度:强)。建议在 rhGH 治疗前后,对血清游离甲状腺素水平进行规律监测,并且按需调整甲状腺素治疗剂量。对于血清游离甲状腺素水平处于正常低限的 TGHD 患者,可在开始 rhGH 治疗之前,采用小剂量左甲状腺素替代(推荐强度:强)。雌激素口服更容易因雌激素的拮抗作用而产生生长激素抵抗,建议 rhGH 使用剂量稍高,如病情允许可考虑使用雌激素缓释透皮贴片以避免对 rhGH 的影响^[22];由于睾酮可以增强 rhGH 的作用,使用睾酮替代治疗的患者可能需要降低 rhGH 剂量以保证安全性(推荐强度:中)^[23]。

(4)药物依从性方面,研究表明同等 rhGH 周剂量情况下每日注射或每周 3 次注射在提高 AGHD 和 CGHD 患者的血清 IGF-1 水平、改善脂质代谢和骨代谢、骨密度和身体成分以及心脏功能等多方面具有同等效力^[24-25]。考虑到 TGHD 患者每日用药的依从性可能无法保证,国外指南建议可以隔日注射或者每周 3 次注射(推荐强度:弱)^[2]。已有长效 rhGH 应用于 AGHD 的临床药物试验,但需要更多的研究来确定其在 TGHD 治疗中的有效剂量及安全范围(推荐强度:弱)。

(二)rhGH 治疗的安全性

1. 糖代谢异常和糖尿病:rhGH 对糖代谢的影响一直是内分泌专科医生的担忧,尽管尚无长期 rhGH 替代增加 AGHD 和 CGHD 患者糖尿病患病风险的证据^[26],但有报道指出 rhGH 治疗可引起 AGHD 患者胰岛素敏感性下降、空腹血糖、HbA1c 等某些糖代谢指标改变^[27],故 TGHD 患者若继续使用 rhGH 治疗,也应密切监测糖代谢情况。如 TGHD 患者存在糖尿病的高危因素如肥胖、遗传因素等,建议采用相对偏小的 rhGH 起始剂量,随后根据临床表现缓慢调整剂量,同时应监测患者糖代谢水平如空腹血糖、空腹胰岛素和 HbA1c 等指标。若患者已经诊断为糖尿病,如有必要,可以在常规糖尿病治疗的基础上进行 rhGH 治疗,从 0.1~0.2 mg/d 的小剂量开始,但需要加强血糖监测和剂量调整(推荐强度:强)。

2. 肿瘤再生和(或)复发:rhGH 禁忌用于活动期恶性肿瘤患者^[28]。尚无证据证明接受 rhGH 治疗的儿童患者肿瘤发病率增加,也无明确数据说明 rhGH 治疗可能诱发或加速鞍区肿瘤复发(推荐强度:中)^[29]。但流行病学研究结果显示高水平的 IGF-1 或生长激素水平和肿瘤的发病率相关^[30],建议对该部分患者进行长期监测, rhGH 治疗前需要谨慎考虑并进行充分沟通(推荐强度:中)。

三、TGHD 患者转诊问题

国内尚无针对 TGHD 患者的医疗管理先例。将 GHD 患者粗略地根据年龄划分使医疗服务领域无法有效对 TGHD 患者进行治疗和评估,而过渡期的治疗管理缺失,可能导致部分患者在成年后面临心血管并发症、骨质疏松及其他代谢并发症、生活质量下降等一系列问题。儿科内分泌专业医生在 GHD 儿童的教育中起着至关重要的作用。在诊断时或治疗开始后,儿科内分泌专业医生应与 GHD 患儿父母讨论持续甚至终生需要 rhGH 治疗的必要

性,以最大程度地减少 TGHd rhGH 治疗的中断。临床医生需对 TGHd 患者制定相应的治疗和管理计划,促进并确保他们从儿科内分泌到成人内分泌的有序衔接,提高患者依从性并且最大程度减少患者治疗过程的中断(推荐强度:弱)。各个地区可以根据医疗法规规定,制定相对个体化的治疗方案,与成人内分泌医生进行无缝对接,实现该部分患者的规范管理。

(黄轲 巩纯秀 罗小平 傅君芬 执笔)

参加本共识制定单位及人员(按单位及姓名汉语拼音为序):北京大学第一医院(熊晖);成都市妇女儿童医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(朱岷);复旦大学附属儿科医院(陆炜、罗飞宏);福建省福州儿童医院(陈瑞敏);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);江西省儿童医院(杨玉);贵阳市妇幼保健院(刘毓);哈尔滨医科大学附属第一医院(崔岚巍);海南省妇女儿童医学中心(黄晓燕);华中科技大学同济医学院附属同济医院(罗小平、梁雁);空军军医大学西京医院(成胜权);南京医科大学第二附属医院(王安茹);山东省立医院(李桂梅);山西省儿童医院(宋文惠);上海交通大学附属儿童医院(李斌);上海交通大学医学院附属瑞金医院(董治亚);上海交通大学医学院附属新华医院(张惠文);深圳市妇幼保健院(董国庆);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津市儿童医院(孟英韬);天津医科大学总医院(刘戈力);武汉市儿童医院(姚辉);新疆医科大学第一附属医院(米热古丽·买买提);云南省第一人民医院(李利);浙江大学医学院附属第一医院(梁黎、王春林);浙江大学医学院附属第二医院(谷卫);浙江大学医学院附属邵逸夫医院(郑芬萍);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、黄轲);郑州大学第三附属医院(王伟);河南省儿童医院(卫海燕);中国医科大学附属盛京医院(赵云静);中南大学湘雅二医院(张星星);中日友好医院(张知新);中山大学附属第一医院(李燕虹);中山大学孙逸仙纪念医院(梁立阳)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis[J]. Horm Res, 2003, 60 Suppl 1: 74-77. DOI: 10.1159/000071230.
- [2] Yuen K, Biller B, 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.
- [3] Sbardella E, Pozza C, Isidori AM, et al. Endocrinology and adolescence: dealing with transition in young patients with pituitary disorders[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(4): R155-R159. DOI: 10.1530/EJE-19-0298.
- [4] Çamtosun E, Şıklar Z, Berberoğlu M. Prospective follow-up of children with idiopathic growth hormone deficiency after termination of growth hormone treatment: is there really need for treatment at transition to adulthood[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10(3): 247-255. DOI: 10.4274/jcrpe.0010.
- [5] Colao A, Di Somma C, Rota F, et al. Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(4): 2056-2062. DOI: 10.1210/jc.2004-2247.
- [6] Drake WM, Carroll PV, Maher KT, et al. The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1658-1663. DOI: 10.1210/jc.2002-021541.
- [7] Kołtowska-Häggström M, Geffner ME, Jönsson P, et al. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with nonidiopathic childhood-onset GH deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2646-2654. DOI: 10.1210/jc.2009-2013.
- [8] Loche S, Di Iorgi N, Patti G, et al. Growth hormone deficiency in the transition age[J]. Endocr Dev, 2018, 33: 46-56. DOI: 10.1159/000487525.
- [9] 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. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [10] Penta L, Cofini M, Lucchetti L, et al. Growth hormone (gh) therapy during the transition period: should we think about early retesting in patients with idiopathic and isolated gh deficiency[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(3): 307. DOI: 10.3390/ijerph16030307.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Secco A, di Iorgi N, Napoli F, et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(11): 4195-4204. DOI: 10.1210/jc.2009-0602.
- [14] Biller BM, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(5): 2067-2079. DOI: 10.1210/jcem.87.5.8509.
- [15] Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(6): 737-747. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.002.
- [16] Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(6): 749-755. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.005.
- [17] 颅咽管瘤治疗专家共识编写委员会, 中华医学会儿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.

- [18] Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA[J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(3):377-382. DOI: 10.1007/s40618-014-0201-7.
- [19] Martha PM Jr, Gorman KM, Blizzard RM, et al. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(2):336-344. DOI: 10.1210/jcem.74.2.1730812.
- [20] Savastano S, Di Somma C, Barrea L, et al. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: the long and winding road[J]. Growth Horm IGF Res, 2014, 24(6): 221-226. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.09.002.
- [21] Yuen KC, Frystyk J, White DK, et al. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(4):428-436. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02359.x.
- [22] O'Sullivan AJ, Ho KK. Route-dependent endocrine and metabolic effects of estrogen replacement therapy[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000, 13 Suppl 6: 1457-1466. DOI: 10.1515/jpem-2000-s620.
- [23] Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2):477-484. DOI: 10.1210/jc.2005-0957.
- [24] Pincelli AI, Bragato R, Scacchi M, et al. Three weekly injections (TWI) of low-dose growth hormone (GH) restore low normal circulating IGF-I concentrations and reverse cardiac abnormalities associated with adult onset GH deficiency (GHD) [J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(5): 420-428. DOI: 10.1007/BF03345197.
- [25] Ciresi A, Ciccio F, Radellini S, et al. More Favorable Metabolic Impact of Three-Times-Weekly versus Daily Growth Hormone Treatment in Naïve GH-Deficient Children[J/OL]. Int J Endocrinol, 2017: 8469680 [2020-03-01]. <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/8469680>. DOI: 10.1155/2017/8469680.
- [26] Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. No increased risk of glucose metabolism disorders in adults with growth hormone deficiency undergoing long-term treatment with biosimilar somatropin (Omnitrope®): data from an observational, longitudinal study[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):138. DOI: 10.1186/s12902-019-0464-2.
- [27] Ikeda H, Kudo M. Long-term follow-up results of growth hormone therapy for patients with adult growth hormone deficiency[J]. Hormones (Athens), 2016, 15(1): 45-53. DOI: 10.14310/horm.2002.1637.
- [28] Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2):P1-9. DOI: 10.1530/EJE-15-0873.
- [29] Tamhane S, Sfeir JG, Kittah N, 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.
- [30] Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, et al. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers[J]. Cancer Med, 2016, 5(11):3353-3367. DOI: 10.1002/cam4.871.
- (收稿日期:2020-03-14)
(本文编辑:刘瑾)

·会议·征文·消息·

儿科疾病的规范化诊治与管理高峰论坛——第十九届全国儿科内分泌遗传代谢病会议征文通知

由《中华医学杂志》社有限责任公司、《中华儿科杂志》编辑委员会、中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组共同举办的儿科疾病的规范化诊治与管理高峰论坛——第十九届全国儿科内分泌遗传代谢病会议拟于2020年9月在西安举行。欢迎广大国内外儿科内分泌遗传代谢专业同道踊跃投稿、参会。

稿件内容:儿科遗传代谢疾病、内分泌疾病的临床和基础研究进展。

稿件要求:(1)来稿必须是未在国内公开发表的学术论文。(2)请提供大中文摘要1份,只接受摘要投稿。摘要篇幅:中文摘要800~1000字;摘要内容:包括目的、方法、结

果、结论四部分。(3)稿件上须写清文题,并在文题下依次注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系电话和Email。(4)投稿方式:请登录本次会议的网站 <https://cjpgrowth2020.medmeeting.org> 进行注册和投稿。不接受邮件和纸质投稿。(5)本次会议征文不收取审稿费。

参会代表将获得国家级继续医学教育 I 类学分。

截稿日期:2020年6月30日。

组稿会联系方式:苗时雨, 010-51322417, 13522589664, Email: miaoshiyu@cma.org.cn。

请关注中华儿科杂志网站(www.cmaped.org.cn), 微信“中华儿科杂志”了解更多会议资讯。