

• 综 述 •

过渡期生长激素缺乏症的研究进展*

范婷婷 综述,程昕然[△]审校

(电子科技大学附属成都市妇女儿童中心医院内分泌与遗传代谢科,四川 成都 610031)

[摘要] 生长激素缺乏症(GHD)是一个日益严重的健康问题,不仅是单纯的疾病,更涉及医疗支出及医疗资源分配问题,加重了社会的经济负担。鉴于儿童期和过渡期生理特点的差异,医护人员需研究青春期至成年期的 GHD 患者进行重新评估时机和治疗方案。该文对过渡期 GHD 的临床表现、重新评估、诊疗的研究进展进行了简要论述。

[关键词] 生长激素缺乏症; 过渡期; 代谢; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.020

中图法分类号:R725.8

文章编号:1009-5519(2023)07-1175-06

文献标识码:A

Research progress of growth hormone deficiency during the transition periodFAN Tingting, CHENG Xinran[△]

(Division of Pediatric Endocrinology and Genetic Metabolism, Chengdu Women and Children's Central Hospital & Institute, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan 610031, China)

[Abstract] Growth hormone deficiency(GHD) is an increasingly serious health problem. It is not only a simple disease, but also involves medical expenditure and medical resource allocation, which increases the economic burden of society. In view of the differences in physiological characteristics during childhood and transition period, medical workers need to investigate the reassessment timing and treatment options for patients with GHD from adolescence to adulthood. In this paper, the research progress of clinical manifestations, reassessment, diagnosis and treatment of GHD during the transition period were briefly reviewed.

[Key words] Growth hormone deficiency; Transition period; Metabolism; Review

过渡期生长激素(GH)缺乏症(TGHD)是指在过渡期新发生的或由儿童期起病的 GH 缺乏症(CO-GHD)过渡期仍存在持续的 GH 缺乏^[1-3]。过渡期主要指从线性生长结束至成熟个体的时期,在此阶段,儿童线性生长基本完成,但在此阶段 GH 对维持身体代谢平衡具有积极作用^[1-3]。TGHD 患者停止重组人 GH(rhGH)治疗可能会导致身体成分异常、骨代谢受损、脑功能受损、心血管疾病风险增加、生活质量受损等代谢综合征,因此,建议继续 rhGH 的替代治疗。但目前 TGHD 的治疗、管理等方面仍存在争议^[1,3]。现将 TGHD 临床表现、治疗、患者管理综述如下。

1 TGHD 的常见病因及主要表现

在探讨 TGHD 的病因和临床表现前,需先了解

GH 在人体生长、发育过程中的含义。GH 是人体脑垂体前叶合成与分泌的多肽激素,具有促进蛋白质合成、促进脂肪分解,以及骨骼生长、发育,调节人体代谢等生理功能。GH 对不同阶段的机体发挥不同的效果,在儿童期以促进生长效应为主,而在过渡期和成人阶段在促进代谢方面具有重要作用。人体内各种因素均可影响 GH 的合成与分泌,其中以内分泌激素体液调节的影响为主,GH 释放激素具有主要的正反馈调节作用,而生长抑素则在负反馈调节中具有重要作用。GH 通过直接和间接作用于细胞发挥作用,主要以胰岛素样生长因子介导途径发挥的生物学作用为主^[1,4]。因此,根据国内指南可认为,GHD 是指 GH 部分或完全缺乏或由于 GH 分子结构异常等原因导致的儿童内分泌疾病^[4-6],以身材矮小为主要表

* 基金项目:四川省科学技术局基金项目(2019JDPT0034)。

[△] 通信作者,E-mail:cxrl216@sina.com。

现。其发生率为 20/10 万~25/10 万^[4]。

GHD 在过渡期仍持续存在 GH 缺乏者占 TGHD 的大多数,过渡期新发 GHD 者占小部分^[5],其中如下丘脑-脑垂体结构异常特别是鞍区结构异常、颅内肿瘤如颅咽管瘤、颅脑手术或大剂量放化疗、基因变异等所致器质性 GHD 患者成年后绝大多数仍持续性存在 GH 缺乏,特发性 GHD 中 36% 的患者成年后持续存在 GH 缺乏^[7]。此外,2019 年美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院指南认为,颅脑损伤、颅内出血、中风尤其是缺血性中风和颅内感染患者也有可能发展为 TGHD^[8-9]。

使用 rhGH 治疗 CO-GHD 最主要的目的为促进生长,使成人最终身高达到目标身高范围内,在达到或接近目标身高时通常会停用 GH;但 GH 的作用不仅于此,在过渡期和成人阶段 GH 仍在维持身体成分和代谢平衡方面具有不可替代的作用。有研究发现,CO-GHD 患者在过渡期或成年期可能正常分泌 GH^[5,8]。因此,TGHD 的临床表现通常为非特异性,但持续存在的 GH 缺乏可能会导致包括骨密度降低等骨骼发育受损、瘦体重(LBM)下降、脂肪质量(FM)增加等肌肉发育受损^[10],体脂上升、不良脂质分布等脂代谢异常,胰岛素抵抗、心脏功能下降等心血管疾病风险增加,情绪低落、记忆力下降、运动感知能力等生活质量下降^[11]。

2 TGHD 代谢情况

2.1 关于骨代谢 骨形成和骨吸收过程促进骨骼的形成与重塑,骨形成主要通过成骨细胞产生骨基质增加骨量来完成;骨重塑主要通过破骨细胞促进骨质的吸收来完成。骨骼形成过程中成骨细胞与破骨细胞产生的物质进入人体血液和(或)尿液等代谢物中,故可通过检测体液中代谢标志物水平评估骨代谢水平^[12]。骨代谢标志物血清学指标的变化远早于骨密度改变,能动态反映骨生长和重塑,对反映 GH 缺乏儿童骨代谢具有重要作用^[13]。有学者认为,儿童骨骼与成人不同,儿童生长速度快、骨代谢迅速;因此,骨代谢指标较高,年龄、性别、营养状态、性早熟、GH 缺乏、维生素 D 缺乏等均可明显影响骨代谢指标^[12]。GH 和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)促进骨形成过程,主要通过促进成骨细胞分裂实现,GH 治疗过程中主要检测血液中骨重塑标志物增加,GH 对骨骼的完全成熟具有重要作用,此外,GH 缺乏可抑制肌肉的发育和成熟,进一步减少作用于骨骼上的力量^[12-13]。有研究表明,在患有持续性 CO-GHD 的患者中到达最终身高后继续给予 rhGH 治疗对骨密度增加具有积极

的影响,1~2 年后腰椎骨密度的净效益增加 3%~6%^[14-15]。有学者通过对比给予 GH 治疗 18 个月后的 GHD 患者与同龄健康儿童体成分和骨密度的变化发现,在停止 rhGH 治疗后会抑制骨密度峰值,而重新给予 rhGH 替代治疗 9~10 个月后可提高骨密度峰值^[16]。而 NELLY 等^[8]研究表明,对过渡期 GHD 患者在达到最终身高后继续 rhGH 替代治疗 2 年骨密度并没有发生明显变化^[8]。ATTANASIO 等^[17]认为,TGHD 患者因 GH 持续缺乏引起的骨密度下降与较高的骨折风险相关。与之相反,MAO 等^[18]认为,尽管 TGHD 患者 GH 缺乏对骨结构具有不良作用,但与骨折高风险无关。因此,rhGH 对 TGHD 儿童骨密度、骨折的影响目前仍存在争议。此外,有研究者在涉及对四川籍 134 名儿童的回顾性研究中通过分别检测各组儿童骨代谢标志物发现,8~12 岁 GHD 组女童和 12~14 岁 GHD 组男童空腹血糖、血清 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)、空腹胰岛素、维生素 D 均明显低于同年龄的对照组^[19]。可能也表明 TGHD 患儿继续使用 rhGH 替代治疗可能对骨代谢有益。

2.2 关于体成分 GH 作用的敏感指标为 FM 和 LBM 的变化。在过渡期身体的体成分同时受 GH-IGF-1 和下丘脑-垂体-性腺轴的影响,FM 增加和 LBM 减少可能导致肌肉受损和发生心血管疾病的风险提高。有研究表明,rhGH 治疗停药后过渡期内被诊断为持续性 GHD 并已停止 rhGH 至少 2 年的 CO-GHD 患者瘦体质减少 8%,FM 增加 10%~17%^[17-18,20]。而重新开始 rhGH 治疗则能显著改善其身体成分,经过 2 年的治疗使瘦体质增加 14%,FM 减少 7%^[15]。有研究采用双能 X 射线吸收仪方法通过对比测量 GHD 未经治疗的成年人与接受 rhGH 替代治疗的 GHD 青春期儿童的身体成分发现,存在下丘脑-垂体肿瘤、接受大剂量放射、基因异常等复杂情况的 GHD 患者停用 GH 替代治疗后脂肪量增长幅度更大,LBM 减少更明显;并且心脏功能受损、身体成分改变、内脏脂肪增加、血脂异常、高血压等原因与心血管疾病高风险具有显著的相关性;另外其引入体成分变化评分($\Delta FM - \Delta LBM$)作为脂肪量和肌肉的绝对变化的新参数发现,GHD 患者严重程度与体成分变化评分幅度呈负相关。因此,身体成分的变化反映了 TGHD 患者 GH 缺乏的严重程度,或许体成分极大可能成为预测 TGHD 严重程度有用的临床标志物^[21]。

2.3 关于心血管风险和血糖稳态 TGHD 是一种已

知的心血管危险因素, GH 缺乏会改变脂质谱, 增加低密度脂蛋白胆固醇和降低高密度脂蛋白胆固醇, 从而导致肾功能和心功能受损。TGHD 患者左心室质量减少, 心血管内皮功能异常, 心外膜脂肪组织增加被得到证实, 而重新 rhGH 替代治疗后心血管功能得到明显改善^[16]。尽管伴有 GHD 的成人发生胰岛素抵抗的可能性增加, 但对青少年而言却尚未明确^[22]。并且受试者血糖稳态变化是否归因于 GHD 还是肥胖或其他原因尚未可知, 总之, 尚无确切证据表明 GHD 与糖尿病风险增加相关^[22]。

2.4 关于脂代谢 CO-GHD 的青少年在达到最终身高时停止 rhGH 治疗后存在不良脂质分布^[20-21], 而成年起病的 GHD 患者给予长期 rhGH 治疗(5~10 年)可改善血脂代谢^[22]。rhGH 停药时观察到的脂质分布变化可由 rhGH 治疗的短期效应进行解释, 但不能独立于儿童时期的治疗时间进行分析^[23]。因此, 需进一步探讨是否 rhGH 治疗停用时间越长脂质含量及分布异常越明显。

2.5 关于神经系统与生活质量 一项针对 GHD 儿童的研究表明, 患者脑白质、胼胝体和神经体积显著减少^[24]。更有学者发现, GH-IGF-1 轴可能在正常的大脑结构、认知功能、生活质量评估方面均具有重要作用^[25-28]。此外, CO-GHD 接受过 rhGH 治疗者进入过渡期及成年期具有正常的社会、心理和教育程度, 但有较高的失业率或就业不足、婚姻率降低及一般健康认知受损。导致此类社会、心理问题可能与身高不满意、持续性 GH 缺乏、垂体功能低下等原因相关。目前, 持续性 GH 缺乏及垂体功能低下对社会、心理方面的影响尚在研究中^[29]。一项荷兰学者进行的双盲对照研究, 通过对比检测 48 例 CO-GHD 患者与 48 名同性别、年龄健康者的脑功能发现, 青春期 CO-GHD 患者情绪和幸福感均下降, 短期记忆力、长期记忆力、运动感知能力均显著受损^[11]。有学者利用疾病特异性问卷对患者(纳入标准包括结束 GH 治疗、生长速度低于每年 1 cm、GH 激发试验峰值小于 5 g/L、IGF-1 小于同年龄、性别的 1 倍标准差进行不同 GH 剂量补充, 分别在试验前、替代治疗 1 年和结束时进行问卷调查, 要求受试者指出生活质量中某个维度对其重要性及满意度, 通过计算问卷总分及标准评分得出在人们的性唤起能力、压力耐受能力、体型、注意力、体力、自信等方面与一般人群的平均水平有显著偏差^[30]。总之, 儿科医生需要评估从儿童至成人的过渡期间停止和随后恢复 rhGH 治疗对伴 CO-GHD 者生活质量的影响。GH-IGF-I 轴可能会导致

身体成分改变、脂代谢异常、骨代谢异常、心血管事件风险增加、生活质量异常等改变^[3,5,16]。但 NELLY 等^[8]提出了相反的观点, 其对接受 rhGH 替代治疗的 CO-GHD 青少年、停用 GH 4 周后接受检查者分别给予 rhGH 或安慰剂对照治疗, 结果显示, 所有研究对象在基线和 2 年后的脂质和碳水化合物代谢、身体组成、骨密度、心功能、肌力、生活质量测量均正常; 其中 2 组研究对象血清 IGF-I 水平均下降, 但 GH 组研究对象水平更低, 因此, 其认为接受正规 rhGH 替代治疗的 CO-GHD 患者在线性生长结束时可有正常的身体成分及代谢, 并且在线性生长结束后至少 2 年内可不接受 rhGH 替代治疗。也有学者认为, TGHD 患者短期使用 rhGH 替代治疗对身体成分、代谢的影响具有积极的正向作用, 但长时间 rhGH 替代治疗并无明显改变^[16]。因此, 对 TGHD 患者使用 rhGH 替代治疗后需动态随访评估 rhGH 替代治疗的疗效、安全性及对代谢影响的水平。

3 TGHD 的评估

3.1 评估对象 CO-GHD 患者在过渡期可能有正常的 GH 分泌, 因此, GH 激发试验并不适用于所有 CO-GHD 筛选持续性 GHD 患者^[8]。但器质性病因导致的 GHD 绝大多数会延续至成人, 而特发性 GHD 也存在约 36% 的比例会持续存在^[7]。因此, 需在过渡期重新评估 GH 水平^[5,8]。重新评估内容包括, 需要评估的对象、时间和方法。器质性病变所致的 GHD 患者重新检查 IGF-1 水平前需暂停 rhGH 治疗 1~3 个月, 当 IGF-1 < 2 倍标准差可确诊 TGHD, 但 IGF-1 大于或等于 2 倍标准差仍不能完全排除 TGHD, 这种情况需完善 GH 激发试验进一步助诊^[5,31]。根据 2019 年美国内分泌学会和美国内分泌医师协会, 关于成人和过渡期患者 GH 缺乏的管理指南^[9]的诊断流程, 见图 1。

3.2 评估时间 目前, 评估 TGHD 的最佳时机尚未得到确定, 通常建议 CO-GHD 患者在接近成人最终身高和(或)使用 GH 替代治疗下生长速度低于每年 1.5~2.0 cm 需重新评估 GH 分泌水平^[5,31]。

3.3 评估方法 关于 TGHD 重新评估的统一“金标准”仍然缺乏。目前, GH 激发试验主要有胰岛素耐量试验(ITT)、GH 释放激素-精氨酸试验、胰高血糖素耐量激发试验(GST)、醋酸马西瑞林激发试验等。其中 ITT 因具有较好的灵敏度和特异度, 是目前常用、首选的 GH 激发试验, 但由于 ITT 可能导致严重低血糖, 故在临床使用方面存在禁忌^[5,9,31], 其禁用或慎用对象为存在心血管、神经系统和肾上腺相关病史。若

ITT 有禁忌,2019 年美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院指南推荐 GST 和醋酸马西瑞林激发试验。有研究表明,GST 具有可重复性、良好的安全性,且灵敏度为 97%~100%,特异度为 88%~100%。但 GST 的激发结果易受体重指数和血糖的影响,并

且 GST 持续时间较长,临床上难以开展^[5,9]。此外,因器质性原因(如颅脑接受大剂量放射)所致的 GHD,GH 释放激素-精氨酸试验可能具有误导性,可用 ITT 或 GST 替代。总之,目前仍常用 ITT。

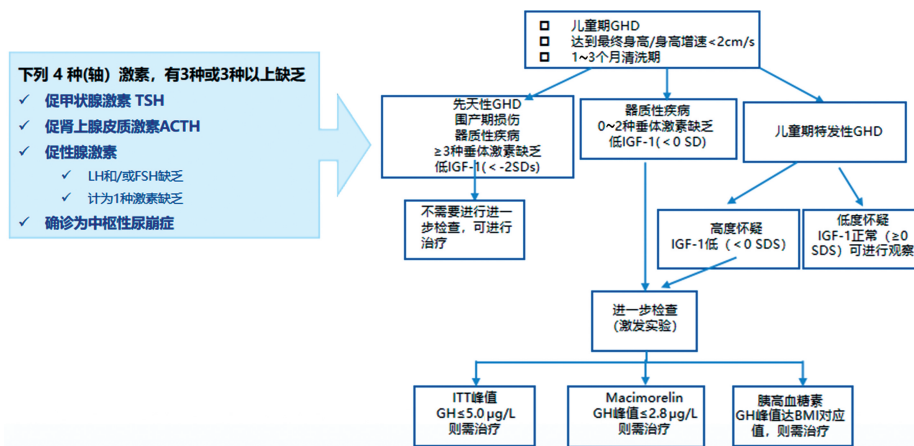


图 1 诊断流程

4 rhGH 治疗及监测指标

TGHD 患者如停用 rhGH 替代治疗可能会导致机体代谢异常和(或)生活质量下降,因此,有学者认为,TGHD 患者在过渡期继续使用 rhGH 替代治疗具有必要性^[1,4-5]。

在 GH 治疗期间应每 3~6 个月监测 1 次腰围、体重指数、身体成分、IGF-1、IGFBP3、空腹血糖、甲状腺功能、空腹胰岛素、血脂、维生素 D、生活质量量表等,每年监测 1 次骨密度、体重指数和评估受试者生活质量,并每 2~5 年进行 1 次超声心动图检查^[22]。

TGHD 患者的 rhGH 最佳治疗剂量目前存在一定争议。2019 年美国内分泌学会和美国内分泌医师协会关于成人和过渡期患者 GH 缺乏的管理指南及国内 TGHD 指南建议:(1)<30 岁患者的 TGHD 起始治疗剂量为 0.3~0.4 mg/(kg·d);(2)由 CO-GHD 延续而来的 THGD 患者起始治疗剂量为原使用剂量的 50%;(3)新发的 TGHD 患者起始治疗剂量建议为 0.4~0.5 mg/d;(4)TGHD 合并其他疾病(如合并肥胖症、糖尿病等)患者起始治疗剂量建议为 0.1~0.2 mg/d;(5)确诊多种垂体激素缺乏患者使用 rhGH 治疗前需给予规范垂体激素替代治疗;(6)鞍区占位性病变患儿术后 1 年无临床表现和复发迹象者才建议使用 rhGH,但在 GH 使用前需结合肿瘤科医生意见进行不同的评估^[5,9]。此外,也有研究表明,rhGH 剂量为 12.5~25.0 μg/(kg·d)至 200.0~500.0 μg/(kg·d)^[3,5,32]。

rhGH 的治疗宜从小剂量开始,遵从个体化。有研究表明,治疗过程中可使用血清 IGF-1 作为指导调整治疗剂量的实验室指标,GH 按 0.1~0.2 mg/d 的剂量调整 rhGH,保持血 IGF-1 水平在同年龄、性别正常范围上限(0~2 倍标准差)^[5,9,33]。

rhGH 治疗剂量受多种因素影响,主要为性别、肥胖等。目前,TGHD 监测项目主要为腰围、体重指数、体成分、IGF-1、IGFBP3、空腹血糖、甲状腺功能、空腹胰岛素、血脂、维生素 D、GH 激发试验、骨密度、生活质量量表等^[33-34]。

5 展 望

虽然国外研究中停用 rhGH 治疗对 TGHD 患者是否会导致长期的不良生理和代谢后果,以及继续使用 rhGH 治疗对 TGHD 患者是否对维持体成分、代谢平衡方面有益处,目前,仍存在争议。结合中国 TGHD 相关指南建议,CO-GHD 患者进入过渡期或成人阶段仍需动态随访身体测量数据、实验室及影像学检查,必要时进一步完善 GH 激发试验,若持续存在 THGD,建议积极使用小剂量 rhGH 替代治疗。但中国目前尚无针对 TGHD 患者停药后及重启 rhGH 治疗后人体测量和实验室检查、生活质量变化的多中心系统研究,希望未来有更多关于 CO-GHD 青少年过渡期管理模式的研究,从而对持续性 GHD 患者进行及时诊治,同时,避免可能的过度治疗。

参考文献

[1] AIMARETTI A, CANNANO N, CASTELLO

- 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 Investiga*, 2015, 38(3):377-382.
- [2] ROSENFELD O, RON G, NICODEMAS B. The transition from adolescence to adult life: Physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis [J]. *Hormone Research*, 2003, 60(Suppl 1):74-77.
- [3] ATTANASIO A F, SHALET S M. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood [J]. *Endocrinol Metabolism Clinics North America*, 2007, 36(1):187-201.
- [4] 罗小平. 身材矮小症儿童诊疗规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:21-26.
- [5] 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.
- [6] CHINOY A, MURRAY P G. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age [J]. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 2016, 30(6):737-747.
- [7] QUIGLEY C A, ZAGAR A J, LIU C C, et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood [J]. *Internat J Pediatric Endocrinol*, 2013, 2013(1):6-8.
- [8] NELLY M, HIRSCH P O, VIVEK A, et al. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood; A phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial [J]. *J Clinical Endocrinol Metabolism*, 2005, 90(7):3946-3955.
- [9] JO Y K C, KAB B M, SALLY R, 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]. *Endocrine Practice*, 2019, 25(11):1191-1232.
- [10] BINDER G, DONNER J, BECKER B, et al. Changes in body composition in male adolescents with childhood-onset GH deficiency during transition [J]. *Clin Endocrinol*, 2019, 91(3):432-439.
- [11] DEIJEN J B, DEBOER H, BLOK G J, et al. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 1996, 21(3):313-322.
- [12] 廖祥鹏, 颜崇淮, 刘忠厚. 儿童骨代谢指标的检查 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(12):956-960.
- [13] 刘敏. 骨标志物检测的临床研究 [J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(3):311-313.
- [14] MAO D W, VSA C P, TOA M K, 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 clinical endocrinol*, 2003, 88(4):1658-1663.
- [15] AHMID M, AHMED S F, SHAIKH M G. Childhood-onset growth hormone deficiency and the transition to adulthood: Current perspective [J]. *Therapeutics Clinical Risk Management*, 2018, 14(10):2283-2291.
- [16] BALERCIA G, GIOVANNINI L, PAGGI F, et al. Growth hormone deficiency in the transition period: Body composition and gonad function [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(9):709-715.
- [17] ATTANASIO A F, SHAVRIKOVA E, BLUM W F, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10):4857-4862.
- [18] MAO B A, MVD S I, PSA K E, et al. Bone mineral density and body composition in adolescents with childhood-onset growth hormone deficiency [J]. *Hormone Research*, 2009, 71(6):364-371.
- [19] 王永梅, 江咏梅, 于凡, 等. 生长激素缺乏症儿童骨代谢标志物水平分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(15):1807-1810.

- [20] BECHTOLD S, BACHMANN S, PUTZKER S, et al. Early changes in body composition after cessation of growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency [J]. *J Clinical Densitometry*, 2011, 14(4): 471-477.
- [21] CAPALBO D, ESPOSITO A, DILHASE R, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency [J]. *Minerva Endocrinol*, 2012, 37(4): 379-389.
- [22] CARMINE G, MONICA G, IOANNIS K, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH: an update [J]. *J Clinical Endocrinol Metabolism*, 2014, 99(1): 18-29.
- [23] FLAVIA P, SILVIA S, GIULIA G, et al. Effects of growth hormone (GH) therapy withdrawal on glucose metabolism in not confirmed GH deficient adolescents at final height [J]. *PloS One*, 2014, 9(1): e87157.
- [24] WEBB E A, O'REILLY M A, CLAYDEN J D, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, Motor function and cognition [J]. *Brain*, 2012, 135(1): 216-227.
- [25] XU J H, LI W Y, JIN H Y, et al. Effect of serum growth hormone releasing hormone levels on cognitive function in patients with moderate-severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2018, 41(8): 606-610.
- [26] ONG L K, CHOW W Z, TEBAY C, et al. Growth hormone improves cognitive function after experimental stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1257-1266.
- [27] CHAPLIN J E, KRISTROM B, JONSSON B, et al. Growth hormone treatment improves cognitive function in short children with growth hormone deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 25(6): 112-116.
- [28] NYBERG F, HALLBERG M. Growth hormone and cognitive function [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(6): 357-365.
- [29] BLUM W F, ATTANASION A F, HENRICH G, et al. Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, Self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module [J]. *J Clinical Endocrinology Metabolism*, 2003, 88(9): 4158-4167.
- [30] NDREA F, ELENA P, BLUM W, et al. Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood [J]. *J Clinical Endocrinology Metabolism*, 2005, 90(8): 4525-4529.
- [31] CUNEO R C, SALOMON F, MCGAULEY G. Growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: The transition [J]. *J Endocrinol Investiga*, 2011, 34(2): 150-154.
- [32] CLAYTON P E, CUNEO R C, JUUL A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(2): 165-70.
- [33] RICHMOND E, ROGOL A D. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age [J]. *Best Practice Research Clinical Endocrinol Metabolism*, 2016, 30(6): 749-755.
- [34] WILSON T A, ROSE S R, COHEN P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children; The lawson wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee [J]. *J Pediatr*, 2003, 143(4): 415-421.

(收稿日期: 2022-08-04 修回日期: 2022-11-27)