

过渡期生长激素缺乏症的管理

成胜权

(空军军医大学西京医院儿科, 陕西西安 710032)

[摘要] 随着对生长激素缺乏症认识的不断深入, 临床逐渐重视过渡期生长激素缺乏症 (transition growth hormone deficiency, TGHD) 的管理。TGHD 诊治不足是主要的临床痛点, 为规范 TGHD 诊治, 国内外已发布了相关指南/共识。该文结合指南/共识和现有临床研究, 总结了 TGHD 的评估、诊断、治疗和临床挑战, 以期优化和进一步改善 TGHD 临床诊治和管理。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (3): 224-229]

[关键词] 生长激素缺乏症; 过渡期; 疾病管理; 重组人生长激素

Management of transition growth hormone deficiency

CHENG Sheng-Quan. Department of Pediatrics, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China (Email: quanyi@fmmu.edu.cn)

Abstract: With an increasing understanding of growth hormone deficiency, there has been a growing emphasis on the management of transition growth hormone deficiency (TGHD) in clinical practice. The inadequate diagnosis and treatment of TGHD have been a major clinical concern, leading to the development of relevant guidelines and consensus internationally. This article summarizes the evaluation, diagnosis, treatment, and clinical challenges of TGHD based on these guidelines, consensus, and existing clinical studies, aiming to optimize and further improve the clinical diagnosis, treatment, and management of TGHD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(3): 224-229]

Key words: Growth hormone deficiency; Transition period; Disease management; Recombinant human growth hormone

生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 是指因垂体前叶嗜酸性细胞分泌的生长激素 (growth hormone, GH) 缺乏或者生物效应不足所引起的生长障碍^[1]。在过渡期发生或由儿童期完全性 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), 大多数 TGHD 由儿童期 GHD 延续而来, 部分 TGHD 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出现 GHD 的症状和表现^[2]。过渡期定义为从青春期后期线性生长结束 (生长速率 $<1.5\sim2.0$ cm/年) 到完全成熟为成年个体之间的阶段, 此阶段历时 6~7 年^[2]。

GHD 患儿确诊后通常需要接受重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗, 以改善生长障碍和因 GH 缺乏导致的代谢异

常。临床实际工作中, GHD 患儿达到成年身高后, 在儿科内分泌科医生的建议下绝大多数会停止 rhGH 治疗, 有时会延迟 3~4 年, 直到成人内分泌科医生对患者进行重新检测^[3]。但超过 1/4 的患儿在线性生长完成后存在持续性 GHD^[4], 若过渡期存在持续性 GHD 的患儿没有继续接受 rhGH 治疗, 可能导致过渡期或成人期出现多种并发症^[2]。因此, 有必要在过渡期复查 GH 分泌水平, 及时确定是否存在 TGHD 以及评估 rhGH 治疗需求。明确 TGHD 管理的重要性以及规范化 TGHD 患者的诊治和管理, 有望改善患者的生存现状。

1 TGHD 管理具有重要的临床意义

从生长发育角度来看, 过渡期仍存在剩余身

[收稿日期] 2023-10-07; [接受日期] 2023-12-28

[作者简介] 成胜权, 男, 博士, 教授, 主任医师。Email: quanyi@fmmu.edu.cn。

高增长空间,且体细胞发育(骨骼和瘦体重)仍在继续,该时期也是获得骨量的关键时期^[5]。若TGH患者未及时治疗或持续rhGH治疗,可能会导致过渡期或成人期面临心血管疾病风险增加、骨质疏松及其他代谢并发症、生活质量下降等一系列问题^[2, 6]。据多项研究报道,TGH患者中断rhGH替代治疗可能导致:(1)脂质代谢恶化,且rhGH治疗中断的时间越长,脂质代谢的恶化程度越深^[7];(2)内脏脂肪增加、瘦体重减少(尤其在持续GH缺乏的患者中)^[8];(3)腰椎和股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD)降低,与rhGH治疗的中断时间高度相关^[9]。但是,过渡期rhGH治疗中断对葡萄糖代谢的影响尚存在争议,有研究认为中断rhGH治疗后糖代谢改善(胰岛素敏感性增加),也有研究认为会导致糖代谢恶化(胰岛素抵抗增加)^[10-11]。

重视TGH临床管理,对GHD持续存在的患者继续使用rhGH治疗,或有望改善上述问题。综合现有证据发现,过渡期接受rhGH治疗对于体成分和骨骼的改善较为明确。回顾性观察性研究^[12]结果表明,过渡期继续rhGH治疗的患者体成分显著改善(脂肪率下降5.2%、瘦体重增加12.1%),且骨量显著增加(腰椎BMD增加6.9%、腰椎和股骨颈的BMD Z评分分别升高0.33和0.27)。在生活质量方面,虽然过渡期rhGH治疗对生活质量的改善不如成人期那么明确,但仍然支持rhGH治疗能有效改善过渡期生活质量^[10]。而对于糖脂代谢,目前尚无足够的证据表明恢复与未恢复rhGH治疗的患者间存在实质性差异^[10-11]。

基于以上,我们认为过渡期长期中断rhGH治疗对整个机体健康具有长远的不良影响,即使后期重新启动rhGH治疗,短时间内不足以恢复长期中断rhGH治疗造成的各项参数的改变^[7]。因此,重视和关注TGH的诊治具有至关重要的临床意义,旨在为有持续GH缺乏风险的患者提供全面的身体成熟、代谢控制和生活质量的改善^[13]。

2 TGH诊疗管理,严格把控“识别-评估-治疗-监测”各个环节

2.1 识别TGH高风险人群

有研究统计,20%~87%的GHD患儿在进入过渡期或成人期时的GH分泌趋于正常^[5];另一项研究中纳入的GHD患儿在过渡期同样未观察到需要

rhGH治疗的临床特征^[14]。这些研究结果提示,临床中并非所有GHD患儿过渡期均需要接受rhGH治疗。为避免rhGH的过度治疗,建议在纵向生长(生长速率 $<1.5\sim 2.0$ cm/年,女童骨龄14~15岁、男童骨龄16~17岁)完成后重新检测以确认TGH诊断^[15]。TGH诊断的第一步是识别TGH高风险人群,依据每个患者的临床情况进行风险分层,当临床怀疑存在TGH临床特征时,再进行GH激发试验^[5, 14, 16]。

我国《过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识》^[2](以下简称“国内共识”)和美国《成人和从儿科向成人过渡患者生长激素缺乏症的管理指南》^[17](以下简称“国外指南”)建议:(1)在儿童期孤立性生长激素缺乏症(isolated growth hormone deficiency, IGHD)患者中,血清胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) <0 标准差(standard deviation, SD)的患者,应在完成纵向生长后进行1种或2种GH激发试验;血清IGF-1 ≥ 0 SD的患者,很可能GH激发试验结果正常,此类患者无需进行GH激发试验和rhGH治疗,可排除TGH。(2)依据垂体激素缺乏的种类,伴有0~2种垂体激素缺乏,同时IGF-1 <0 SD的患者,需进行1种GH激发试验;伴有 ≥ 3 种垂体激素缺乏,同时IGF-1 <-2 SD的患者,无需进行GH激发试验即可诊断TGH,直接接受rhGH治疗。(3)对于高度怀疑TGH的患者,包括影像学证实鞍区和/或鞍上区先天性结构异常、器质性下丘脑-垂体疾病、直接影响下丘脑-垂体的手术或大剂量放疗以及基因突变导致的GH分泌功能异常,同样无需进行GH激发试验即可诊断TGH,直接接受rhGH治疗。

在上述几类患者中,尤其需要重视IGHD患儿的重新检测。探索特发性和IGHD患儿(没有多种激素缺乏和/或影像学重大改变)过渡期GH分泌的研究显示,在过渡期复查GH激发试验,仅16.13%的患儿表现出持续GH缺乏,其余患儿的GH分泌完全恢复正常^[16]。该研究指出,应对特发性和IGHD患儿进行早期复查,即达到最终身高和/或成年青春期阶段之前,以避免rhGH过度治疗。

2.2 TGH评估首选胰岛素耐量试验

对于TGH高风险人群,需再次进行GH激发试验,以重新评估GH分泌水平。考虑到rhGH对IGF-1的影响,国内共识和国外指南建议在重新评估之前需停用rhGH 1~3个月^[2, 17]。并且有研究提

出,停用rhGH治疗的时间间隔最迟不应超过6个月^[10]。此外,对于临床高度怀疑TGHD的患者,也需要考虑长时间停用rhGH产生的不良后果^[2]。

选择GH激发试验时,应首选胰岛素耐量试验(insulin tolerance test, ITT),建议采用GH峰值5 $\mu\text{g/L}$ 作为诊断切值^[18]。临床中ITT检测期间需密切监测患者的血糖,若血糖降至1.9 mmol/L以下,应终止测试;同时该试验禁用于存在心脑血管疾病及癫痫发作风险的患者^[2, 17]。当患者存在ITT禁忌证或不可进行ITT试验时,可用胰高血糖素试验和醋酸马西瑞林激发试验代替。胰高血糖素试验禁忌证相对较少^[5],选择该试验时,对于正常体重[体重指数(body mass index, BMI) <25 kg/m²]或者超重(BMI: 25~30 kg/m²)的临床高度怀疑者,可将GH切值定为3 $\mu\text{g/L}$;对于超重(BMI: 25~30 kg/m²)或者肥胖(BMI>30 kg/m²)的临床非高度怀疑者,可采用较低的GH切值,即1 $\mu\text{g/L}$ ^[5, 17]。若选择醋酸马西瑞林激发试验,美国食品药品监督管理局建议的GH切值为2.8 $\mu\text{g/L}$ 。此外,欧洲内分泌协会还推荐使用GH释放激素与精氨酸复合试验结合以代替ITT,意大利医疗机构建议该试验的GH切值为19 $\mu\text{g/L}$ ^[10],但不同研究的切值差异较大(5.6~20.3 $\mu\text{g/L}$),且在青少年和成人中尚未建立基于BMI的明确GH切值^[2, 17]。需要注意的是,单一精氨酸试验的敏感性和特异性在TGHD患者中较低,因此不推荐作为常规TGHD诊断试验。另外,儿童GHD诊断中常用的可乐定、左旋多巴等激发试验在TGHD中的诊断效率和精度更低,同样不推荐作为TGHD的诊断试验^[2]。

除了GH激发试验外,脑垂体磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断永久性GHD的另一种有效工具。然而,并非所有初次诊断时检测到神经放射学异常都表明存在永久性GHD,如垂体发育不全和异位垂体后叶^[5]。

2.3 TGHD确诊后及时恢复rhGH治疗,起始剂量与剂量调整注重个体化

一经确诊为TGHD,应考虑立即开始rhGH治疗或将儿童期GHD治疗剂量逐渐过渡到成人期。过渡期接受rhGH替代治疗的目的是维持激素替代治疗的连续性并预防健康问题^[19]。在应用rhGH治疗TGHD患者时,宜从小剂量开始,采用个性化、渐进化的药物调整方案。国内共识和国外指南建议^[2, 17]:(1)由儿童GHD延续而来的TGHD,考虑到此类患者可能对较高的剂量更具耐受性,

rhGH起始剂量可采用原使用剂量的50%;(2)过渡期始发的TGHD,建议rhGH的起始剂量为0.4~0.5 mg/d;(3)对于已诊断肥胖症、糖尿病或糖代谢异常的TGHD患者,为避免糖代谢紊乱,建议rhGH的初始剂量为0.1~0.2 mg/d;(4)如同时存在其他多种激素缺乏,在使用rhGH前需进行规范的糖皮质激素、甲状腺激素等替代治疗。

TGHD患者起始rhGH治疗后,需逐渐调整剂量直至IGF-1水平正常化。因此,血清IGF-1水平可视为rhGH剂量调整的生物标志物^[20]。建议剂量调整阶段,每1~2个月监测1次IGF-1水平,按照0.1~0.2 mg/d的剂量调整,直至IGF-1水平达到同年龄同性别的正常范围且不超过正常上限(即0~2 SD),同时关注患者的临床症状改善情况和不良反应。达到维持剂量后,保持每隔3~6个月监测1次IGF-1水平^[2, 17]。除IGF-1水平外,TGHD患者的rhGH治疗剂量还受多种因素影响。例如,与青春期男童相比,青春期女童需给予更大的rhGH用量;肥胖患者应给予小剂量rhGH治疗,以提高其胰岛素敏感性;TGHD伴有其他垂体激素缺乏的患者,通常面临rhGH与肾上腺皮质激素、甲状腺素、性激素等药物的联合治疗,在rhGH治疗前后,应对其他垂体激素水平进行定期监测,以及时调整rhGH或其他药物的剂量^[2]。临床中需严格评估以上指标,制定rhGH最佳治疗方案。

通常情况下,TGHD患者应持续rhGH治疗至成人期,再重新评估诊断成人GHD,以决定是否继续rhGH治疗;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^[2]。需要注意的是,临床中如果TGHD患者rhGH治疗12~18个月后仍没有主观或客观获益,内分泌科医生可与患者讨论是否中断rhGH治疗^[5]。

2.4 重视TGHD临床监测

意大利GHD管理共识^[21]中指出,无论GHD病因如何,建议对垂体功能进行长期监测,以预防其他垂体激素缺乏的发展。多种垂体激素缺乏更可能发生于严重器质性IGHD患者,尤其是具有颅内肿瘤史、垂体发育先天异常或影响下丘脑-垂体轴发育和/或功能的基因突变的患者,这些患者需重视垂体功能的长期监测。此外,TGHD患者在接受rhGH治疗期间,应注意监测临床症状的改善情况,同时为避免可能与rhGH治疗相关的不良事件的发生,还需监测身高/体重等基本情况、甲状

腺功能、空腹血糖/空腹血脂等代谢参数、心脏超声/颈动脉内膜中层厚度等心血管事件风险以及BMD等参数，具体可参见我国国内共识^[2]。

3 TGHD管理的挑战与思考

3.1 改善医患对TGHD的认知不足，促进医患合作

TGHD管理的主要挑战之一是儿科内分泌医生或成人内分泌科医生对于GHD患儿过渡期继续接受rhGH治疗的认知存在不足。大多数医生仅较为片面地了解rhGH治疗的促线性生长作用，尚不清楚在纵向生长完成后继续接受rhGH治疗的重要性，以及对TGHD治疗不当可能导致的潜在问题^[22]。此外，患儿及其家属或护理者也缺乏相应的疾病认知。建议医疗机构针对医护人员（包括儿科和成人内分科医生）制定疾病教育培训计划，同时，通过口头教育或教育单页等形式向患儿和家属传递相关疾病知识，包括过渡期管理以及持续rhGH治疗的重要性等内容，从而最大程度地改善TGHD认知，减少rhGH治疗中断^[2, 23-24]。

另一个主要挑战是以患儿为中心的医患沟通。一方面，既往长期的rhGH注射会导致患儿的依从性下降^[25]，研究显示，接受rhGH治疗的GHD儿童中不依从率为7%~71%，关键原因包括缺乏对疾病和治疗的认知与理解、医护人员与患者的关系等^[26]。另一方面，患儿从儿科转至成人内分泌科将脱离熟悉的医生和环境，可能产生恐惧和担忧等心理问题。应对这些问题，首先可以借助问卷等辅助工具，以帮助医生了解患者对治疗的接受情况、过渡期认知情况、心理情况等，促进医生与患者/家属之间的沟通^[24, 27]。国外最新研究探索了一项名为TUI TEK患者支持计划对患者依从性的改善情况，该计划将培训与问卷相结合，其结果显示67.5%的患者依从性显著改善^[28]。此外，儿科内分泌医生也可对患儿进行心理疏导，并与成人内分泌科医生一起参与患儿的诊治和管理，进而促进过渡^[24]。临床工作中，为确保患者的顺利过渡，过渡规划可从13~14岁甚至确诊时即可开始^[27, 29]。

3.2 探索TGHD预测标志物和更精准的诊断切值

考虑到多数患者重新进行GH激发试验时结果正常，若存在可识别高度怀疑TGHD患者的生物标

志物，将减少不必要的GH激发试验。一项回顾性单中心研究探索了持续性GHD的预测指标，结果显示，GHD诊断时身高<-3标准偏差评分和MRI垂体区域异常的患者患持续性GHD的风险分别增加7.7倍、10.6倍，这些因素可用于预测成年身高达到后的持续性GHD^[4]。未来可开展更多的研究探索用于识别高度怀疑TGHD的生物标志物，或构建预测模型。对于GH激发试验，更精准的GH切值有助于改善TGHD诊断。在上述的TGHD评估方法中已提到目前广泛认可的GH切值，部分试验基于BMI分层提出了不同的GH切值，提高了诊断的精确性。未来的真实世界研究评估还可基于脑垂体MRI外观、基线IGF-1和已存在的多种垂体激素缺乏，以衡量这些因素对诊断TGHD的准确性和rhGH治疗反应的影响^[30]。

3.3 为综合改善TGHD管理，建议构建我国过渡期管理平台并积极开展临床研究

目前，国外多国已构建了过渡期管理平台或覆盖过渡期的rhGH治疗登记平台，如英国Ready Steady Go平台、美国Got Transition平台和德国INSIGHTS-GHT平台等，通过这些平台可获取问卷和过渡期工具包，以了解患者的准备情况、传递疾病知识、促进GHD患者的平稳过渡^[24, 30-31]。我国也在积极建设此类平台，期待符合我国国情的相关平台能快速建成，以促进内分泌科医生、患者和家属对于TGHD疾病管理的深入理解，改善临床管理。此外，迄今为止关于TGHD的文献报道仍然较少。尽管国外已建立了多个rhGH治疗数据库，如辉瑞国际生长数据库、澳大利亚和新西兰生长数据库等，但这些数据库仅提供了较少的过渡期数据，未注重过渡期治疗情况。结合以上，我们认为应进一步开展临床研究，包括临床试验、健康经济学和疗效研究，以增加支持长期接受rhGH治疗获益的证据。

综上，目前国内医疗服务提供者对于TGHD的管理尚处于初级探索阶段，缺乏规范有效的管理模式和方案。国内TGHD共识的发表对TGHD诊疗进行了部分标准化和规范化，但临床实践时仍需医生与患儿共同努力，制定相对个体化的治疗方案，促进患儿与成人内分泌科医生间的无缝对接。未来还应继续开发临床随机双盲对照研究和高质量Meta分析，为TGHD的诊疗提供更多的循证证据，完善规范化管理。

[参 考 文 献]

- [1] 王丽. 生长激素缺乏症儿童的代谢异常研究进展[J]. 医药前沿, 2022, 12(32): 60-62.
- [2] 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. PMID: 32521956. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200314-00237.
- [3] Yuen KCJ, Alter CA, Miller BS, et al. Adult growth hormone deficiency: optimizing transition of care from pediatric to adult services[J]. Growth Horm IGF Res, 2021, 56: 101375. PMID: 33341524. DOI: 10.1016/j.ghir.2020.101375.
- [4] Mericq V, Iñiguez G, Pinto G, et al. Identifying patient-related predictors of permanent growth hormone deficiency[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1270845. PMID: 37881494. PMCID: PMC10597646. DOI: 10.3389/fendo.2023.1270845.
- [5] Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care[J]. J Pediatr (Rio J), 2021, 97(6): 595-602. PMID: 33773961. PMCID: PMC9432185. DOI: 10.1016/j.jped.2021.02.007.
- [6] 范婷婷, 程昕然. 过渡期生长激素缺乏症的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(7): 1175-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.020.
- [7] Lee YJ, Choi Y, Yoo HW, et al. Metabolic impacts of discontinuation and resumption of recombinant human growth hormone treatment during the transition period in patients with childhood-onset growth hormone deficiency[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2022, 37(2): 359-368. PMID: 35504604. PMCID: PMC9081298. DOI: 10.3803/EnM.2021.1384.
- [8] Ferruzzi A, Vrech M, Pietrobelli A, et al. The influence of growth hormone on pediatric body composition: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1093691. PMID: 36843617. PMCID: PMC9947344. DOI: 10.3389/fendo.2023.1093691.
- [9] Tritos NA, Hamrahan AH, King D, et al. A longer interval without GH replacement and female gender are associated with lower bone mineral density in adults with childhood-onset GH deficiency: a KIMS database analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(3): 343-351. PMID: 22711759. PMCID: PMC4890184. DOI: 10.1530/EJE-12-0070.
- [10] Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, et al. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of growth hormone deficiency during the transition period: review of the literature[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 634288. PMID: 33716984. PMCID: PMC7943868. DOI: 10.3389/fendo.2021.634288.
- [11] Ahmid M, Ahmed SF, Shaikh MG. Childhood-onset growth hormone deficiency and the transition to adulthood: current perspective[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 2283-2291. PMID: 30538484. PMCID: PMC6260189. DOI: 10.2147/TCRM.S136576.
- [12] Doknic M, Stojanovic M, Soldatovic I, et al. Mapping the journey of transition: a single-center study of 170 childhood-onset GH deficiency patients[J]. Endocr Connect, 2021, 10(8): 935-946. PMID: 34259648. PMCID: PMC8428021. DOI: 10.1530/EC-21-0274.
- [13] Hage C, Gan HW, Ibba A, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(10): 608-624. PMID: 34417587. DOI: 10.1038/s41574-021-00539-5.
- [14] 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. PMID: 29553045. PMCID: PMC6083473. DOI: 10.4274/jcrpe.0010.
- [15] 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-R171. PMID: 31370006. DOI: 10.1530/EJE-19-0298.
- [16] 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. PMID: 30678118. PMCID: PMC6388362. DOI: 10.3390/ijerph16030307.
- [17] 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. PMID: 31760824. DOI: 10.4158/GL-2019-0405.
- [18] 中华医学会儿科学分会内分泌学分会. 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.cn11282-20201130-00798.
- [19] Kim JH, Chae HW, Chin SO, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency: a position statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2020, 35(2): 272-287. PMID: 32615711. PMCID: PMC7386113. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.272.
- [20] 宋田田, 陈树春. 2019 年美国《成人和从儿科向成人过渡患者生长激素缺乏症的管理指南》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(12): 1037-1041. DOI: 10.19538/j.nk2020120116.
- [21] Cannavò S, Cappa M, Ferone D, et al. Appropriate management of growth hormone deficiency during the age of transition: an Italian Delphi consensus statement[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(1): 189-200. PMID: 35960476. DOI: 10.1007/s40618-022-01880-w.
- [22] Henry RK. When they're done growing, don't forget they may still need growth hormone[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2021, 19(5): 257-263. PMID: 33596132. DOI: 10.1089/met.2020.0130.
- [23] Touraine P, Polak M. Challenges of the transition from pediatric care to care of adults: "say goodbye, say hello" [J]. Endocr Dev, 2018, 33: 1-9. PMID: 29886491. DOI: 10.1159/000487521.
- [24] Yuen KCJ, Alter CA, Miller BS, et al. Adult growth hormone deficiency: optimizing transition of care from pediatric to adult

- services[J]. Growth Horm IGF Res, 2021, 56: 101375. PMID: 33341524. DOI: 10.1016/j.ghir.2020.101375.
- [25] Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(1): 101-108. PMID: 33029711. DOI: 10.1007/s11154-020-09604-2.
- [26] Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying potentially modifiable factors associated with treatment non-adherence in paediatric growth hormone deficiency: a systematic review[J]. Horm Res Paediatr, 2018, 90(4): 221-227. PMID: 30522126. DOI: 10.1159/000493211.
- [27] Hauffa BP, Touraine P, Urquhart-Kelly T, et al. Managing transition in patients treated with growth hormone[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 346. PMID: 29312142. PMCID: PMC5732460. DOI: 10.3389/fendo.2017.00346.
- [28] Assefi AR, Graham S, Crespo ML, et al. Evaluating the TUI TEK® patient support program in supporting caregivers of children diagnosed with growth hormone deficiency in Argentina[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1129385. PMID: 37091843. PMCID: PMC10117813. DOI: 10.3389/fendo.2023.1129385.
- [29] Wexler TL, Reifschneider K, Backeljauw P, et al. Growth hormone deficiency following traumatic brain injury in pediatric and adolescent patients: presentation, treatment, and challenges of transitioning from pediatric to adult services[J]. J Neurotrauma, 2023, 40(13-14): 1274-1285. PMID: 36825511. PMCID: PMC10294565. DOI: 10.1089/neu.2022.0384.
- [30] Bidlingmaier M, Gleeson H, Latronico AC, et al. Applying precision medicine to the diagnosis and management of endocrine disorders[J]. Endocr Connect, 2022, 11(10): e220177. PMID: 35968864. PMCID: PMC9513637. DOI: 10.1530/EC-22-0177.
- [31] Schnabel D, Kreitschmann-Andermahr I, Strasburger CJ, et al. Investigating significant health trends in growth hormone treatments registry: rationale, aims and design of a nationwide prospective registry (study protocol) [J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 112. PMID: 37165422. PMCID: PMC10173596. DOI: 10.1186/s13023-023-02716-3.
- (本文编辑: 杨丹)
- (版权所有©2024 中国当代儿科杂志)