



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.002>

· 综述与讲座 ·

# 垂体前叶功能减退的临床诊治进展

王诗蕊 朱惠娟

**【摘要】** 垂体前叶功能减退是各种病因导致的一种或多种垂体前叶激素缺乏,从而出现不同程度相关激素缺乏的临床表现。垂体前叶功能减退严重影响患者的生活质量和预后,早期识别、精准诊断和规范化治疗具有重要的临床意义。本文对垂体前叶功能减退的病因、临床表现、诊断与治疗进展进行总结。

**【关键词】** 垂体前叶功能减退; 激素替代治疗

**【中图分类号】** R584.2

**【文献标识码】** A

垂体是位于蝶鞍内重要的内分泌腺体,垂体前叶受下丘脑分泌的促激素释放/抑制激素调控,分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、生长激素(GH)、黄体生成素(LH)/促卵泡激素(FSH)、泌乳素等腺垂体激素,进而作用于肾上腺、甲状腺、性腺、骨骼、肌肉、乳腺等靶腺或组织,即经典的下丘脑-垂体-靶腺轴,发挥重要的生理调节作用。外伤、肿瘤、炎症等疾病可引起下丘脑、垂体激素的合成、分泌功能受损,导致一种或多种垂体前叶激素的部分或全部缺乏,即称为垂体前叶功能减退。本文旨在总结垂体前叶功能减退的病因分类、诊断与治疗相关进展。

## 一、流行病学

迄今尚缺乏中国人群垂体前叶功能减退的流行病学数据。有国外研究提示垂体前叶功能减退的患病率约为 37.5 ~ 45.5/10 万人,年发病率约为 2.07 ~ 4.21/10 万人<sup>[1-2]</sup>。垂体前叶功能减退的患病率似有增长趋势,西班牙的一项研究显示,1992 年垂体前叶功能减退的患病率为 29.9/10 万人,而 1999 年为 45.5/10 万人<sup>[2]</sup>。影像学检查技术的进步和临床普及,显著提高了垂体疾病的检出率<sup>[3]</sup>。

## 二、病因

垂体前叶功能减退病因众多,良/恶性肿瘤、自身免疫与炎症浸润性疾病、感染、血管疾病、药物、毒物、外伤、遗传与发育异常均可导致垂体前叶功能减退<sup>[4-5]</sup>。

1. 肿瘤:鞍区/鞍旁肿瘤是最常见的导致垂体功能减退的病因<sup>[4]</sup>,其中以垂体腺瘤最为高发。肿瘤导致垂体功能减退的原因包括肿瘤对垂体前叶的压迫和破坏及肿瘤治疗过程中手术、放疗等对垂体的损伤。肿瘤大小与垂体前叶功能减退的发生率密切相关,垂体大腺瘤患者更易出现垂体前叶功能减退。经鼻蝶垂体腺瘤切除术后垂体前叶功能减退的发生率约为 7.2%;放疗对垂体前叶功能的影响具有滞后性,放疗 5 年后垂体前叶功能减退的发生率约为 5%,在放疗后 20 年则达到 80%<sup>[6]</sup>。除垂体腺瘤外,颅咽管瘤、脊索瘤、生殖细胞肿瘤、脑膜瘤、星型细胞瘤、恶性肿瘤鞍区转移等均会导致垂体前叶功能减退<sup>[3]</sup>。

2. 自身免疫与炎症浸润性疾病:原发性自身免疫垂体炎也常导致部分和全部的垂体前叶功能减退,最常见的为淋巴细胞垂体炎,而少见的肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎和免疫球蛋白 G4(IgG4)相关疾病垂体炎均可导致垂体功能减退<sup>[7]</sup>。继发于其他疾病的垂体炎,如生殖细胞肿瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、结节病、结核、真菌感染等肿瘤、炎症浸润性疾病、感染均可导致垂体炎性细胞浸润、纤维化甚至影响垂体前叶功能。此外,随着免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的广泛使用,免疫检查点抑制剂相关垂体炎的报道逐渐增多,接受细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)抗体治疗的患者,垂体炎的发生率为 0.4% ~ 17.0%,其中 ACTH 缺乏和 TSH 缺乏最为常见,程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1(PD-1/PD-L1)抗体导致的垂体炎的发生率则不足 1%<sup>[8]</sup>。副肿瘤综合征亦可表现为垂体炎,如胸腺瘤继发的抗垂体特异性转录因子(PIT-1)垂体炎可表现为垂体功能减退,大细胞神经内分泌癌可导致孤立性 ACTH 缺乏<sup>[9]</sup>。

3. 外伤与血管疾病: 头部外伤与血管病变可能通过机械压迫、垂体前叶组织缺血、血脑屏障破坏导致的抗下丘脑/垂体抗体形成导致垂体前叶功能减退<sup>[4]</sup>。有资料显示, 约 15% ~ 68% 的头部外伤患者、37.5% ~ 55.0% 的蛛网膜下腔出血、15% ~ 80% 的垂体卒中患者合并垂体前叶功能减退<sup>[4,10]</sup>。希恩综合征约占所有垂体前叶功能减退的 6%, 其发病机制为围产期大出血影响垂体血供而致垂体坏死、垂体功能减退<sup>[11]</sup>。

4. 遗传与发育异常: 遗传与发育异常导致的垂体前叶功能减退常于新生儿期或幼年期起病, 目前已报道多种导致垂体前叶功能减退的基因突变。根据编码基因功能的不同, 遗传性垂体功能减退可累及单一轴系, 也可同时累及多个轴系。与激素合成、分泌及作用靶点相关的基因突变可导致单一轴系功能减退。孤立性 GH 缺乏症常见于编码 GH 的基因 GH1 和编码 GH 释放激素受体的基因 GHRHR 的突变; 约 60% 的孤立性低促性腺激素性性腺功能减退 (HH) 患者存在位于 X 染色体的 KAL1 基因的突变; 孤立性 TSH 缺乏相对罕见, 通常由参与 TSH 合成、分泌的基因 (如 TSHB、TSHR) 突变导致; 孤立性 ACTH 缺乏可能危及患儿生命, 超过 60% 的新生儿早期起病的 ACTH 缺乏与 TBX19 基因突变有关<sup>[4]</sup>。多轴系垂体前叶功能减退常见于 PROP1、POU1F1、HESX1、LHX3、LHX4、OTX2、GLI2、SOX3 等基因突变, 这些基因编码的转录因子参与下丘脑-垂体早期发育的调控<sup>[4]</sup>。遗传性多轴系垂体前叶功能减退的常见影像学改变为垂体柄阻断综合征, 该综合征因 MRI 表现为垂体柄纤细或中断而得名, 除垂体柄阻断外, 还常合并异位垂体后叶、垂体前叶发育不全等表现<sup>[12]</sup>。由于胚胎早期发育受影响, 除垂体形态异常和功能减退外, 遗传性多轴系垂体前叶功能减退还常伴有颅面部或中线发育异常<sup>[3]</sup>。

### 三、临床表现

不同垂体前叶激素具有不同的生理功能, 垂体前叶功能减退的临床表现与缺乏的垂体前叶激素种类有关, 各垂体前叶激素缺乏的临床表现见表 1<sup>[13]</sup>。垂体前叶功能减退患者既可表现为单一轴系受累, 即仅缺乏 1 种垂体前叶激素, 如 GH 缺乏症、继发性甲状腺功

能减退、继发性肾上腺皮质功能减退、HH、低泌乳素血症等, 也可同时存在多种垂体前叶激素缺乏甚至所有垂体前叶激素全部缺乏, 即全垂体前叶功能减退。

不同病因导致的垂体前叶功能减退累及的下丘脑-垂体-靶腺轴存在差异, 垂体大腺瘤导致的垂体前叶功能减退常先累及 GH 轴和性腺轴; 在部分自身免疫性垂体炎中, 肾上腺皮质轴易受影响。导致这种异质性的原因尚不明确, 可能与不同类型垂体前叶细胞对病理刺激的敏感性不同有关<sup>[3,14]</sup>。大部分垂体前叶功能减退为慢性、隐匿起病, 在垂体卒中、希恩综合征、急性垂体炎症等急性疾病状态下, 也可出现急性垂体前叶功能减退甚至垂体危象, 主要表现为急性肾上腺皮质功能减退, 患者出现恶心、呕吐、低血压、低钠血症和低血糖等临床表现, 严重时可危及生命<sup>[3,15]</sup>。

除垂体前叶激素缺乏导致的临床表现外, 患者还可能与原发性疾病相关的临床表现, 如肿瘤占位效应引起的头痛、视力视野损伤, 也有可能因垂体后叶功能受损出现尿崩症表现。如患者出现多尿、烦渴、多饮等表现, 要注意与颅咽管瘤、生殖细胞肿瘤、松果体瘤、垂体炎等相鉴别<sup>[16]</sup>。

### 四、诊断

垂体前叶功能减退的临床表现缺乏特异性, 因此, 在临床中识别可疑垂体前叶功能减退人群十分重要。除出现上述临床表现外, 在合并以下情况时需注意筛查垂体前叶功能减退: (1) 影像学检查提示鞍区/鞍旁占位, 尤其是直径超过 6 mm 的占位<sup>[6]</sup>; (2) 有颅脑外伤、卒中或放疗史、鞍区手术史; (3) 有产后大出血病史; (4) 尿崩症患者; (5) 不明原因的低钠血症。对于明确存在某一轴系垂体前叶功能减退的患者, 需要注意评估是否合并其他轴系垂体前叶功能减退。

有相关症状或危险因素的患者, 检测激素水平和垂体功能激发试验有助于垂体前叶功能减退的诊断。具体诊断标准见表 2<sup>[3,13-14,17]</sup>, 需要注意的是, 不同年龄、性别、种族人群及不同检测方法对应的参考范围可能存在差异<sup>[13,18]</sup>。准确、稳定、标准化的激素测定是准确诊断的必要前提。应注意采样时间和药物、合并症等因素对测定结果的影响, 而检测方法中液相色谱-质谱法 (LC-MS/MS) 等新型检测方法的引入将有助于提高检测准确性<sup>[19-20]</sup>。

### 五、治疗

#### 1. 垂体前叶功能减退的危害与替代治疗的意义

有 Meta 分析结果显示, 相较于一般人群, 垂体前叶功能减退与死亡率增加相关 (加权标化死亡率为 1.55,

表 1 各垂体前叶激素缺乏的临床表现

激素缺乏类型	症状/体征
泌乳素	产后无乳汁分泌
ACTH	乏力、纳差、体重减轻、恶心、低血压、肌肉关节痛
GH	乏力、缺乏活力、中心性肥胖、骨量减少、生长迟缓
TSH	畏寒、便秘、心动过缓、脱发、皮肤干燥、反射减退
LH/FSH	闭经、性功能减低、不育

表 2 垂体前叶功能减退的实验室检测诊断标准

垂体前叶 功能减退类型	诊断标准
继发性肾上腺 皮质功能减退	满足以下任意 1 项即可： (1) 早 8 点血皮质醇水平 <3 μg/dl 且 ACTH 水平下降或处于正常； (2) 如早 8 点血皮质醇水平介于 3 ~ 15 μg/dl 之间，需完善激发试验（胰岛素低血糖激发试验、ACTH 激发试验、胰高血糖素刺激试验等），30 min 或 60 min 血皮质醇峰值 <18.1 μg/dl
继发性甲状腺 功能减退	血清游离甲状腺素低于正常下限，且 TSH 水平降低、正常或轻度升高
HH	男性患者多次血睾酮水平 <10.4 nmol/L，女性患者雌二醇水平下降，同时伴有 LH、FSH 下降或处于正常范围、无相应升高
GH 缺乏	满足以下任意 1 项即可： (1) IGF-1 水平低于同年龄、同性别 IGF-1 正常范围下限，且同时合并其他 3 种垂体前叶激素缺乏或合并器质性垂体疾病； (2) GH 激发试验 GH 峰值 <3 ~ 5 μg/L（具体诊断界值需根据试验药物、患者 BMI、年龄等确定）

注：IGF-1：胰岛素样生长因子 1

95% *CI* 1.14 ~ 2.11)<sup>[21]</sup>。该现象可能与垂体前叶功能减退患者代谢综合征和头部放疗后脑血管疾病均高发有关，从而导致其因心脑血管疾病死亡的风险升高<sup>[22]</sup>。此外对肾上腺皮质功能减退患者，感染诱发的肾上腺皮质危象也是导致死亡的重要危险因素，感染事件相关的标化死亡率 (*SMR*) 为 6.32 (95% *CI* 3.36 ~ 10.80)<sup>[23]</sup>。相比未接受甲状腺激素替代治疗的患者，接受甲状腺素替代治疗患者死亡率更低 (校正后风险比 0.57, 95% *CI* 0.49 ~ 0.66)<sup>[24]</sup>。Meta 分析结果提示，接受 GH 替代治疗垂体前叶功能减退患者的 *SMR* 为 1.15 (95% *CI* 1.05 ~ 1.24)，低于未接受 GH 替代治疗 (*SMR* = 2.40, 95% *CI* 1.46 ~ 3.34)<sup>[25]</sup>。Lindholm 等<sup>[26]</sup> 研究报道，接受性激素替代治疗的女性死亡风险低于未治疗患者 (*SMR* = 0.94, 95% *CI* 0.35 ~ 2.49 比 *SMR* = 2.09, 95% *CI* 0.94 ~ 4.65)。尽管激素替代治疗能有效降低垂体前叶功能减退患者的死亡率，但死亡风险较健康人群仍偏高，这可能与外源性激素替代治疗无法完全模拟内源性激素分泌，存在替代不足或替代过量的可能性有关。

2. 替代治疗的原则与方法

垂体前叶功能减退替代治疗的主要原则为模拟生理剂量与生理节律。总结垂体各轴系功能减退的替代治疗药物及剂量和替代目标见表 3<sup>[13,27-28]</sup>。大致而言，垂体前叶功能减退的替代治疗目标为患者临床症状改善，靶腺体激素处于正常范围内。由于各轴系激素之间存在相互作用，对多轴系受累患者行激素替代治疗时，需要注意激素替代顺序并进行适当的剂量调整<sup>[28]</sup>。符合替代治疗原则的新剂型也在研发中，如设计同时含有速效和缓释成分的糖皮质激素控释片，更

表 3 垂体各轴系功能减退的替代治疗药物及剂量和替代目标

垂体各轴系 功能减退类型	替代治疗药物及剂量	替代目标
继发性肾上腺 皮质功能减退	氢化可的松：成人 10 ~ 25 mg/d， 儿童 8 ~ 10 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> (应激发状态下需加量)	症状、生活质量改善，血钠血压正常
继发性甲状腺 功能减退	左甲状腺素 1.6 μg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	FT <sub>4</sub> 水平位于正常范围
HH	男性：十一酸睾酮； 女性：绝经前女性予周期性雌二 醇-孕激素替代治疗，如有生育 需求予促性腺激素诱导排卵	男性：睾酮水平位 于正常范围； 女性：绝经前维持 正常月经周期；
GH 缺乏	重组人 GH；儿童、青少年/成人 根据不同的治疗目标确定剂量	IGF-1 位于同年龄、 同性别正常范围

注：FT<sub>4</sub>：游离甲状腺素

好地模拟皮质醇分泌的生理节律<sup>[29]</sup>。

3. 替代治疗的适宜人群

所有肾上腺皮质功能减退和甲状腺功能减退患者都应补充糖皮质激素、甲状腺激素。对于 GH 缺乏和性腺功能减退患者，应在除外禁忌证后，予以激素替代治疗。鉴于儿童肿瘤患者罹患另一肿瘤的风险增加，应用 GH 时应注意密切随访；此外在具有肿瘤家族史、老年患者中 GH 使用也应谨慎<sup>[30]</sup>。男性患者在接受睾酮替代治疗前及随访过程中，需评估前列腺癌风险、密切监测前列腺特异抗原水平；女性患者在进行雌、孕激素替代治疗前应排除子宫内膜病变、乳腺癌及血栓<sup>[13,28,31]</sup>。

综上，多种疾病可导致垂体前叶功能减退，识别垂体前叶功能减退的高危人群并对其进行筛查，有利于垂体前叶功能减退的早期诊断。诊断水平的提升则有赖于更精准的激素测定方法、更简便易行的功能试验流程。规范的激素替代治疗能够改善垂体前叶功能低减患者的预后，有待开发药代动力学更符合生理节律的药物、研发可用于评价替代充分性的生物标志物。

参 考 文 献

[1] Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(2): 278-284.

[2] Regal M, Páramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 55(6): 735-740.

[3] Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism[J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2403-2415.

[4] Prodman F, Caputo M, Mele C, et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(2): 114-129.

[5] 童涛, 杨文健, 龚宇, 等. 席汉综合征合并垂体危象二例[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 311-312.

[6] Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.

[7] Takahashi Y. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(4): R59-R66.





[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.003

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.003

· 综述与讲座 ·

# 淋巴细胞性垂体炎的诊疗现状及进展

尹雅琪 谷伟军

**【摘要】** 淋巴细胞性垂体炎(LYH)是一种较为少见的自身免疫性疾病。随着近年来对该病认识水平的提高、影像技术的发展及垂体手术量的增加,该病得到越来越多的关注。LYH 具有独特的免疫学和组织病理学特征,但发病机制尚未明确,临床表现和自然病程异质性较大,因此,及时地诊断和合理地干预往往颇具挑战。目前针对 LYH 的诊断分类及治疗方案选择等领域尚有诸多不同观点。本文将结合国内外相关报道,对目前 LYH 的发病机制、诊断和患者管理方面的概念及最新的研究进展作一概述。

**【关键词】** 淋巴细胞性垂体炎; 原发性垂体炎; 淋巴细胞性下丘脑炎

**【中图分类号】** R584 **【文献标识码】** A

自 1962 年 Goudie 和 Pinkerton<sup>[1]</sup>首次报道经活检证实的淋巴细胞性垂体炎(LYH)以来,该病逐渐被认识。最早认为 LYH 仅发生于女性,因最初报告的 20 多

例 LYH 患者均为女性。直至 1987 年,才有首例男性 LYH 患者的报道<sup>[2]</sup>。LYH 临床少见,迄今为止,用于评估其患病率的数据非常有限。原发性垂体炎(PH)的发病率为 1/900 万人<sup>[3]</sup>,而 LYH 作为 PH 中最常见的类型(占比约 76%~86%)<sup>[4]</sup>,推测其发病率约为 1/1 000 万人。随着近年来对该病认识水平的提高、影

基金项目:北京市科技计划资助项目(Z201100005520014)

作者单位:100853 北京,解放军总医院第一医学中心内分泌科

通讯作者:谷伟军, E-mail: guweijun301@163.com

- [8] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4):195-207.
- [9] Bando H, Kanie K, Takahashi Y. Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: An emerging concept[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022, 36(3):101601.
- [10] Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. JAMA, 2007, 298(12):1429-1438.
- [11] Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, et al. Sheehan syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16092.
- [12] Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(5):R199-R209.
- [13] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11):3888-3921.
- [14] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency[J]. Lancet, 2021, 397(10274):613-629.
- [15] Capatina C, Inder W, Karavitaki N, et al. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5):R179-R190.
- [16] Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(1):23-30.
- [17] Matsumoto AM. Diagnosis and Evaluation of Hypogonadism[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022, 51(1):47-62.
- [18] Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults[J]. N Engl J Med, 2019, 380(26):2551-2562.
- [19] El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(5):673-680.
- [20] Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018[J]. Endocr Connect, 2019, 8(2):R44-R54.
- [21] Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2017, 56(1):33-42.
- [22] Ebrahimi F, Kutz A, Wagner U, et al. Excess Mortality Among Hospitalized Patients With Hypopituitarism-A Population-Based, Matched-Cohort Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11):dgaa517.
- [23] Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4):1466-1475.
- [24] Huang HK, Wang JH, Kao SL. Association of Hypothyroidism With All-Cause Mortality: A Cohort Study in an Older Adult Population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9):3310-3318.
- [25] Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4):1405-1411.
- [26] Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, et al. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(1):51-58.
- [27] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency[J]. Lancet, 2021, 397(10274):613-629.
- [28] Alexandraki KI, Grossman A. Management of Hypopituitarism[J]. J Clin Med, 2019, 8(12):2153.
- [29] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2):473-481.
- [30] Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):893.
- [31] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(5):1715-1744.

(收稿日期:2022-06-15)

(本文编辑:高婷)