

· 标准与规范 ·

生长激素相关肝硬化诊治专家共识

中国老年保健协会生长发育和性腺疾病委员会 中国民族卫生协会内分泌代谢分会

通信作者: 伍学焱, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科, 北京 100730, Email: wsheyan@vip.sina.com

【摘要】 生长激素相关性肝硬化(GHRC)是指垂体前叶功能减退症患者长期生长激素缺乏引起的肝硬化及其并发症。疾病以垂体前叶功能减退、生长激素缺乏和肝硬化为主要临床特征。生长激素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)缺乏导致肝内脂肪积累是引发GHRC主要始动机制。生长激素生理剂量补充治疗可改善症状,逆转疾病进展。GHRC严重损害患者生活质量,甚至危及生命,但当前绝大多数临床医师对此认识不足,误诊误治率极高。因此各科医师对于隐源性肝硬化患者,应警惕GHRC可能。开展垂体前叶激素尤其是生长激素和IGF-1水平测定,精准识别GHRC并及时开始生长激素补充治疗,以逆转病情,挽救生命,避免不必要的肝移植。知晓和提高对GHRC的理解和认识,具有重要临床和理论价值,并可能彻底改变此类患者的诊治和预后。鉴于此,本共识汇聚了国内内分泌科、神经外科、消化科、呼吸科、血液科和肝移植科等领域50余位专家,以推荐意见分级评估、制订与评价(GRADE)系统证据质量分级作为依据,围绕GHRC的诊断、高危因素、生长激素补充治疗风险和获益等关键科学问题,制订本专家共识。再结合德尔非法评价意见,最终确定10条推荐意见,以帮助临床医师合理应对GHRC。

【关键词】 肝硬化; 生长激素缺乏症; 垂体柄中断综合征; 颅咽管瘤; 颅内生殖细胞瘤; 多种垂体前叶激素缺乏; 肝肺综合征; 诊断; 治疗

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN381)

Expert consensus on the diagnosis and treatment of growth hormone-related cirrhosis

Pubertal Development and Gonadal Disorders Committee from Chinese Aging Well Association; Society of Endocrinology and Metabolic Disease China National Health Association

Corresponding author: Wu Xueyan, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: wsheyan@vip.sina.com

【Abstract】 Growth hormone-related cirrhosis (GHRC) refers to cirrhosis and its complications caused by long-term growth hormone deficiency in patients with anterior hypopituitarism. The primary clinical characteristics include anterior pituitary hypofunction, growth hormone deficiency, and cirrhosis. The main pathogenic mechanism of GHRC is hepatic fat accumulation due to the lack of growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). The replacement therapy with physiological doses of growth hormone can improve symptoms. GHRC severely impairs patient quality of life and can be life-threatening. Yet current clinical awareness is inadequate, leading to high rates of misdiagnosis and mistreatment. Clinicians should be vigilant for GHRC in patients with cryptogenic cirrhosis. Conducting screenings for anterior pituitary hormones especially growth hormone and IGF-1 to accurately identify GHRC and promptly initiate growth hormone replacement therapy, with the aim of reversing the disease condition, saving lives, and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250324-00713

收稿日期 2025-03-24 本文编辑 陈莹

引用本文: 中国老年保健协会生长发育和性腺疾病委员会, 中国民族卫生协会内分泌代谢分会. 生长激素相关肝硬化诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(27): 2266-2275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250324-00713.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



avoiding unnecessary liver transplantation. Enhancing understanding and awareness of GHRC holds significant clinical and theoretical value and could revolutionize the diagnosis, treatment, and prognosis of these patients. This consensus statement was developed by over 50 experts from various fields, including endocrinology, neurosurgery, gastroenterology, respiratory medicine, and hematology, based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system for clinical evidence levels. It addressed key scientific issues such as the diagnosis, risk factors, and risks and benefits of growth hormone replacement therapy. Integrating Delphi method feedback, the consensus ultimately formulated 10 recommendations to guide clinicians in managing GHRC.

【Key words】 Liver cirrhosis; Growth hormone deficiency; Pituitary stem interruption syndrome; Craniopharyngioma; Intracranial germinoma; Multiple anterior pituitary hormone deficiencies; Hepatic pulmonary syndrome; Diagnosis; Treatment

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN381)

生长激素相关性肝硬化 (growth hormone-related cirrhosis, GHRC) 是指垂体前叶功能减退症患者长期生长激素缺乏引起的肝硬化及其并发症。本病常表现为垂体前叶功能减退(如生长迟缓、青春不发育、中枢性甲状腺功能减退和肾上腺皮质功能减退)以及消化道出血、脾功能亢进、血细胞减少、肝肺综合征等临床特征。生长激素生理剂量补充治疗可改善上述症状,提高动脉血氧分压,延缓或逆转肝硬化进程^[1]。目前,绝大多数临床医师对该病认识明显不足,导致严重的误诊误治。因此精准识别 GHRC 并及时开始生长激素补充治疗,有助于逆转病情,挽救生命,避免不必要的肝移植^[2]。此外,生长激素作用抵抗,往往参与了各种原因肝硬化进程的终末环节。本共识聚焦于生长激素缺乏所致的肝硬化的诊治,旨在规范 GHRC 的识别、治疗和疗效评价,为临床医师预防、诊断和治疗 GHRC 提供合理建议。

一、共识制订方法

1. 共识工作组与利益冲突管理:本共识由中国老年保健协会生长发育和性腺疾病专业委员会及中国民族卫生协会内分泌代谢分会参与制订。共识专家组涵盖内分泌科、神经外科、消化科、呼吸科、血液科等领域专家。工作组所有成员均填写了相关利益声明,不存在与本共识相关的利益冲突。

2. 共识制订流程及临床问题确定:参与本共识制订的临床专家组由全国各地 50 余位各相关专业专家组成。采用德尔菲法以问卷形式征询专家意见,通过 3 次线下或线上会议,讨论共识的框架和难点,提出关键科学问题。将专家赞同百分比≥70% 的条目列入共识。针对这些问题(诊断和鉴别诊断、生长激素治疗、疗效评估指标)进行反复讨论

后整理成文。

3. 证据检索:以“growth hormone”“cirrhosis”“hepatic pulmonary syndrome”“liver”“生长激素”“肝硬化”“肝肺综合征”“肝脏”等检索词在 PubMed、万方数据库和中国知网等数据库进行文献检索,全面获取 GHRC 文献信息,检索时间为 1990—2025 年。文献纳入标准:(1)临床和基础研究,包括病例报道;(2)与生长激素相关;(3)与垂体前叶功能减退症和肝硬化相关。排除标准:(1)无法获取全文;(2)发表语言非中文或英文;(3)重复文献。

4. 证据评价与分级:根据推荐意见分级评估、制订与评价 (grading of recommendations, assessment, development, and evaluation, GRADE) 系统证据质量分级(分为 A、B、C、D 等级)^[3],推荐等级根据专家投票分为强推荐和弱推荐 2 个级别(表 1、2)。由 100 余名专科医师(内分泌科、消化科、呼吸科等)对共识的关键性问题进行投票表决,代表国内专家的推荐意见。推荐意见采用专家一致性原则,存在不同专家意见时,采用投票超过 2/3 的专家意见,直至达成推荐意见。部分推荐虽缺乏高级别证据支持,但存在临床疗效。

5. 共识使用者和目标人群:本共识使用者为内分泌科、消化科、呼吸科、肝病专科、全科、普通外科、肝移植科以及其他相关专业人员。本共识的目标人群为垂体前叶功能减退症伴生长激素缺乏合并肝硬化或肝肺综合征 (hepatic pulmonary syndrome, HPS) 患者。

6. 共识的传播与更新:本共识将通过学术会议、学术期刊、解读、宣讲、新媒体和推文等多种途径传播,促进本共识推广实施。计划在 3~5 年内,



表1 推荐意见分级评估、制订与评价(GRADE)系统证据质量分级

证据级别	具体描述	研究类型
高级证据(A)	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度	RCT;质量升高二级的观察性研究
中级证据(B)	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果	质量降低一级的RCT;质量升高一级的观察性研究
低级证据(C)	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变	质量降低二级的RCT;观察性研究
极低级证据(D)	对效应估计值几乎没有信心;真实值很可能与估计值大不相同	质量降低三级的RCT;质量降低一级的观察性研究;系列病例观察;个案报道

注:RCT为随机对照试验

表2 本共识涉及的推荐强度分级与定义

推荐类别	定义
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	干预的利弊不确定或证据质量较低,需结合患者个体情况(如偏好、资源条件)决策

根据进一步收集到的最新循证医学证据和实际临床应用情况评估,进行更新。

二、GHRC定义及发病机制

中国肝硬化患病率为1.2%(95%CI:0~2.5%),据此推算患病人数约1 600万。我国肝硬化的主要病因为慢性病毒性肝炎和酗酒,但还有3%的患者病因不明,称之为“隐源性肝硬化”^[4]。在这些隐源性肝硬化患者中,必定存在一定数量的垂体前叶功能减退伴生长激素缺乏所致的GHRC患者。近20年来,一方面随着垂体功能重建临床水平的提升,除生长激素之外的其他激素补充被广泛实施,明显地延长了垂体前叶功能减退症患者生存期;另一方面,因长期生长激素缺乏进而继发肝硬化和HPS的病例陆续显现。已有充分的证据证明,生长激素缺乏及胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)降低是隐源性肝硬化的新的病因。尽管该病因所致肝硬化占总体肝硬化比例不高,但我国人口众多,肝硬化患者基数庞大,因此GHRC患者的绝对人数可能高达数十万人^[2]。

垂体前叶功能减退以生长激素缺乏最为常见。生长激素缺乏导致脂肪肝和肝纤维化,最后进展为GHRC。GHRC常见于垂体柄中断综合征(pituitary stem interruption syndrome, PSIS)、颅咽管瘤术后和鞍区生殖细胞瘤放疗化疗后等垂体前叶功能减退的长期存活患者。由于经济、依从性不佳以及患者和家属,甚至临床医师对肿瘤复发的担忧和恐惧等原因,阻碍了启动生长激素补充治疗。临床证据显示,垂体前叶功能减退患者补充生理剂量的甲状腺激素、糖皮质激素和性激素虽能维持机体的绝大部分正常功能,但仍难以阻断或逆转脂肪肝、肝纤维

化、GHRC和HPS的病程进展。只有补充了生长激素且体内IGF-1水平升高到正常水平后,肝硬化和HPS才能得到有效改善^[1, 5-20]。至此,生长激素缺乏和肝硬化之间的因果关系得以确认。本共识在国内首次将因垂体前叶功能减退症导致长期生长激素缺乏所引起的肝硬化命名为“GHRC”。虽然垂体前叶功能减退症与生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)是内涵不同的两种疾病,但垂体前叶功能减退症几乎包含了GHD,提出垂体前叶功能减退症的概念是为了使临床医师更为容易地联想和关注到GHD,尤其是身高正常的成人GHD。

正常情况下,体内生长激素水平虽有波动,但其分泌相伴终生。由垂体前叶分泌的生长激素作用于肝细胞表面的生长激素受体,产生IGF-1。在成人中生长激素和IGF-1通过促进脂质分解和增加蛋白合成等生理作用,调节糖、脂和蛋白质代谢;在儿童中生长激素和IGF-1除了有调节上述物质代谢作用之外,更令人瞩目的是通过促进骨骼软骨增殖而增加身高线性增长。传统上认为,成人生长激素缺乏会引起腹型肥胖、肌肉减少和骨质疏松,但一般不会诱发危及生命的并发症。但随着医疗水平提高和患者存活时间延长,长期生长激素缺乏相关的严重并发症开始显现,如肝硬化和HPS。适时补充生长激素可显著改善HPS症状,延缓和避免肝或肝-肺等多脏器移植。

虽然目前基础和临床研究证据有限(缺乏随机对照临床研究),但因临床上GHRC患者持续不断出现,而本病可防可治;患者因隐源性肝硬化或消化道出血而初诊于消化科,或因呼吸困难而首诊于呼吸科,相关临床医师对GHRC认识不足而常延误诊治;患者未能获得精准治疗而走向肝衰竭,导致不必要的器官移植或再移植,甚至因得不到适配的肝源而危及生命。所以对GHRC早诊早治具有重要的社会价值及经济价值,且具有重要的医学临床



实践和理论价值。

三、具体临床问题和推荐意见

临床问题 1: 哪些患者人群易发生 GHRC?

推荐意见 1: GHRC 是肝硬化的一种新类型, 既往归因于隐源性肝硬化之中, 尚未被临床广泛认识。PSIS、颅咽管瘤和生殖细胞瘤等垂体前叶功能减退患者是发生 GHRC 主要人群。(证据等级 A, 强推荐)

汇总文献显示, PSIS (19 例)、颅咽管瘤术后 (20 例)、生殖细胞肿瘤 (4 例) 等垂体前叶功能减退患者是发生 GHRC 的高危人群^[1, 5-20] (扫描本文首页二维码查看附录 1)。这些患者均存在生长激素缺乏, 在发现垂体前叶功能减退后 4~40 年后确诊为肝硬化^[1]。在发现肝硬化之前, 均接受了长期规范的肾上腺糖皮质激素、甲状腺激素和性激素的补充治疗。在发现肝硬化之后, 仅 1/3 患者接受了生长激素治疗并因此获得了相关临床指标改善。上述证据表明, 垂体前叶功能减退与生长激素缺乏几乎总是同时出现, 生长激素缺乏与 GHRC 相关联, 且在补充生长激素治疗后, 肝硬化相关症状随之明显改善。由此可以得出结论, 生长激素缺乏是 GHRC 的确切原因。

值得注意的是, 上述汇总的已发表的病例报道只是冰山一角。由于目前临床上对此疾病的认识还严重不足, 因此数据存在公开发表的偏倚。在编写本共识的专家讨论会上, 有专家 (包括内分泌科、消化科和呼吸科医师) 提到了曾经遇到的类似病例, 但因当时认识不足而未得到有效诊治。GHRC 的诊断需同时存在垂体前叶功能减退、生长激素缺乏和肝硬化, 并除外病毒感染、长期酗酒等其他因素导致的肝硬化 (诊治流程扫描本文首页二维码查看附录 2)。PSIS、颅咽管瘤和鞍区生殖细胞瘤等垂体前叶功能减退患者发生 GHRC 风险增加, 因此对这些患者需定期检测肝硬化相关指标。

临床问题 2: 生长激素缺乏导致 GHRC 的机制?

推荐意见 2: 生长激素缺乏所介导的代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 是导致 GHRC 的主要原因。(证据等级 A, 强推荐)

生长激素具有强烈脂肪分解作用: 其能显著减少肝内和内脏脂肪堆积^[21-22]。生长激素促进脂肪酸发生 β 氧化。颅咽管瘤术后或肥胖生长激素缺乏患者 ($n=7$) 给予生长激素补充, 脂肪酸氧化增加 17%, 而葡萄糖氧化下降 12%^[21]。GHD 患者补充生

长激素后体脂减少 $4.5\% \pm 2.2\%$, 腰围下降 4~5 cm^[23-24]。

IGF-1 水平降低和脂肪肝严重程度相关: 研究显示, MAFLD 患者 (肝活检病理确诊, $n=199$) 的 IGF-1 水平低于健康对照组 ($n=2\,911$), (112 比 $121\ \mu\text{g/L}$, $P<0.001$); 在 MAFLD 组中有 11.6% 的患者 IGF-1 水平低于 $-2SD$; IGF-1 降低和肝小叶间炎症以及肝纤维化程度负相关 (均 $P<0.001$); IGF-1 降低和 MAFLD 严重程度相关^[25]。多项肥胖人群研究显示, IGF-1 水平降低和 MAFLD 严重程度增加相关^[26-27]。IGF-1 $<110\ \mu\text{g/L}$ 是预测代谢相关脂肪性肝炎的独立危险因素^[28]。另一项研究发现, MAFLD 组 ($n=1\,667$) 生长激素水平低于正常对照组 ($n=5\,479$), 以生长激素水平 $0.07\ \mu\text{g/L}$ 作为切点值, 把人群分为低生长激素组和高生长激素组, 低生长激素组 MAFLD 发生率高于高生长激素组 (28.8% 比 17.2%, $P=0.001$)^[29]。

GHD 人群 MAFLD 发生率明显增加: 荟萃分析显示, GHD 人群 MAFLD 发生率 51% (95%CI: 39%~63%), 是非 GHD 患者的 4.27 倍 ($OR=4.27$, 95%CI: 1.33~13.68)^[30]。多项大样本横断面研究显示, 垂体前叶功能减退人群中 MAFLD 发生率明显增加^[31], 分别为 50.5%、54% 和 77%^[32-34], 其中两项研究患者中肝硬化发生率分别为 4.3% 和 14%^[32-33]。国内报道 9 例颅咽管瘤术后及 1 例生殖细胞瘤局部放疗患者, 均存在肥胖 [出现垂体功能减退诊断后体质指数增加 (7.3 ± 4.3) kg/m^2] 并发生 MAFLD^[35]。一般在诊断垂体前叶功能减退后 2~3 年进展为 MAFLD^[18, 35]。

IGF-1 降低和肝纤维化增加相关: 在垂体前叶功能减退症患者中, 87.5% (14/16) 接受肝活检后诊断为“代谢相关脂肪性肝炎”^[34]。对 10 例垂体前叶功能减退症患者行肝活检, 6 例存在肝硬化组织学表现, 2 例存在纤维化增多^[18]。生长激素治疗可显著改善肝纤维化^[17], 补充 IGF-1 使小鼠模型肝纤维化下降 70%^[36]。

生长激素治疗显著减少肝内脂肪含量: 生长激素通过脂肪酸分解作用而减少肝内脂肪堆积, 防止 MAFLD 进展为代谢相关脂肪性肝炎, 缓解和逆转脂肪肝^[27, 34]。接受肝移植治疗的患者, 因生长激素缺乏而致移植肝迅速进展为 MAFLD^[7]。应用生长激素 ($0.21\ \text{U/kg/d}$) 后, 肝脏甘油三酯含量从 50% 下降到 21%^[15]。这说明无论 GHRC 患者是否接受肝移植, 都应适时开始生长激素治疗以减少肝脏脂肪



含量。小鼠模型显示,补充 IGF-1 让肝脏气球样变性坏死细胞数量下降 50%,肝内甘油三酯含量下降 20%^[36]。

生长激素是逆转脂肪肝的关键激素:以往研究认为多种垂体前叶激素缺乏共同作用导致 MAFLD 和肝硬化,掩盖了生长激素在肝硬化发生和预防中的主要作用。近期积累的临床证据显示:(1)多数患者虽然补充了甲状腺激素、糖皮质激素和性激素,但仍进展为肝硬化和 HPS。随后在补充生长激素后,血氨、肝内动静脉分流、动脉氧分压等关键指标明显改善^[1, 8, 37],凸显了生长激素在防治 GHRC 中的重要作用。(2)临床流行病学数据显示,虽然原发性甲状腺激素减少、糖皮质激素缺乏或过多、性激素缺乏会引起糖脂代谢异常、MAFLD 和肥胖发生率增加,但罕见导致肝硬化报道。这些人群中也未见到肝纤维化生物标记物升高。

其他垂体前叶激素分泌异常一般不引起肝硬化:(1)性激素缺乏(如低促性腺激素性性腺功能减退症、klinefelter 综合征、特纳综合征、卵巢早衰等高促性腺激素性性腺功能减退症)并不增加肝硬化风险。(2)垂体前叶功能减退的儿童均可发生 GHRC,但正常青春期前儿童不发生肝硬化,提示性激素并非引起肝硬化的重要激素。(3)甲状腺激素缺乏,包括原发性甲状腺功能减退症、桥本甲状腺炎或碘 131 治疗后发生的甲状腺功能减退,均未报道肝硬化风险增加。(4)糖皮质激素缺乏不增加肝硬化风险,而库欣综合征或高皮质醇血症患者也未见肝硬化报道。(5)垂体前叶功能减退患者常规补充除生长激素以外的其他激素,但仍会发生肝硬化。只有在补充生长激素后肝硬化症状才得以改善,病程得到逆转。

总之,大量临床研究显示,生长激素缺乏及 IGF-1 水平降低和脂肪肝发生风险增加有关。生长激素缺乏及 IGF-1 降低介导的 MAFLD 是导致肝硬化的主要因素,补充生长激素能改善 MAFLD 和阻止肝硬化进展。生长激素及 IGF-1 还通过抑制肝星形细胞活化和减少氧化应激反应来延缓肝纤维化疾病进展^[34, 36]。

临床问题 3: GHRC 患者有哪些主要临床表现?

推荐意见 3: GHRC 患者常表现为肝硬化及其并发症或顽固性低氧血症。(证据等级 A, 强推荐)

部分 GHRC 患者以消化道出血、脾大、血细胞降低、蜘蛛痣、发绀为首发症状而就诊于消化科、肝病科或血液科,在诊治过程中才偶然注意到患者同

时存在生长发育迟缓或发现包括生长激素在内的多种垂体前叶激素缺乏。还有部分 GHRC 患者以呼吸困难和劳动耐力下降为首发临床表现而就诊于呼吸内科^[1, 9, 37]。肺首次通过显像和动脉血气分析结果均显示肺内动静脉分流导致顽固性低氧血症,符合“HPS”的诊断^[1, 8]。经生长激素治疗后,肺内动静脉分流量从 50%~60% 下降到正常(0),氧分压从 45~50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 逐渐升高到 90~106 mmHg^[1]。血氧饱和度从 70%~80% 到 100%。因此对病因不明 HPS 患者,应筛查垂体前叶激素水平,明确是否存在生长激素缺乏^[2]。

临床问题 4: 哪些危险因素可能诱发 GHRC?

推荐意见 4: GHRC 患者常合并肥胖或身材高大,因此推测生长激素缺乏及 IGF-1 水平降低所导致的胰岛素抵抗和(或)肥胖可能是 GHRC 发生的高危因素。(证据等级 C, 弱推荐)

临床观察发现,尽管明确存在生长激素缺乏,有些青春期前起病的垂体前叶功能减退症患者虽从未经历生长激素和(或)性激素治疗却出现不明原因的身材高大^[1]。既往将这种现象牵强地归因于性激素水平低下导致不能自主青春发育、骨骼长期不能闭合及生长周期延长。研究发现,生长激素缺乏发生 GHRC 的 6 例 PSIS 患者虽从未经历过生长激素治疗,但平均身高却反常性地达到了 182 cm^[1]。现在认为,因患者存在生长激素缺乏和(或)下丘脑功能障碍,导致代谢紊乱、胰岛素敏感性下降及高胰岛素血症,而胰岛素有类似 IGF-1 的促生长作用^[38]。因此,部分青春期前起病的垂体功能减退患者,由于高胰岛素血症原因出现不依赖生长激素的身材高大。这种奇特现象被称为“不依赖于生长激素的生长”。GHRC 患者常常伴有肥胖,颅咽管瘤术后患者发生下丘脑性肥胖高达 50%~70%^[39]。本共识纳入的病例汇总分析显示,多数 GHRC 患者为肥胖或极度肥胖,且部分患者已经罹患 2 型糖尿病。这表明生长激素缺乏和(或)下丘脑功能障碍所导致的代谢紊乱,胰岛素抵抗和肥胖可能是促发 GHRC 的高危因素。

临床问题 5: GHRC 有哪些预警或筛查指标?

推荐意见 5: 肝纤维化 4 项和肝脏超声弹性成像指数是主要预警或筛查指标。(证据等级 C, 弱推荐)

肝纤维化 4 项包括血透明质酸、Ⅲ型前胶原 N 端肽、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白,可间接反映肝纤维化的程度。Child-Pugh 分级越高,上述指标的水平也



越高^[40]。其中透明质酸和Ⅳ型胶原和肝硬化之间的关系更加密切^[40]。研究显示,IGF-1水平和反映肝纤维化严重程度的血透明质酸水平呈负相关($r=-0.427$, $P=0.004$)^[41]。颅咽管瘤术后患者人群中,上述各项指标的均值都明显高于MAFLD人群,与病毒性肝炎导致肝硬化人群相似。

肝脏超声弹性成像技术,通过测定肝脏硬度评分(liver stiffness measurement, LSM)定量评价肝纤维化程度。LSM值越高提示肝脏纤维化程度越高。LSM指数 $<7\sim 8$ kPa可除外肝纤维化^[42],而LSM ≥ 20 kPa可确诊肝硬化。诊断切点与所用超声机型号相关。2023年国内关于超声诊断肝硬化的专家共识指出,LSM ≤ 10 kPa可排除肝脏纤维化病变,而LSM ≥ 15 kPa提示高度可疑纤维化病变^[43]。但检查过程易受到肥胖限制,在肥胖人群中检查失败率高达30%。此外,MRI弹性成像技术评价肝纤维化程度,预测的准确性更高^[44],但目前尚未在临床广泛应用。

联合应用上述非创伤性检查手段,有助于及早诊断肝硬化^[45]。目前,有限的数据提示,肝纤维化4项阴性和肝脏超声弹性成像LSM ≤ 8 kPa可除外肝纤维化。也有关于肝硬化的诊治指南建议,LSM ≥ 20 kPa联合血小板 $<150\times 10^9/L$,高度提示肝硬化诊断^[46]。

其他用于评价肝硬化严重程度的方法(如FIB4指数和磁共振波谱检查)在GHRC疾病诊治中的应用经验有限。血氨升高、凝血功能异常、腹水和消化道出血、白蛋白降低、门静脉增宽等多发生在肝硬化晚期,也可作为生长激素治疗改善肝硬化的重要疗效评价指标,但并非早期预警指标^[1]。因末梢血氧饱和度测定极为方便,可作为HPS高危人群的常规检查手段。

近期对颅咽管瘤术后患者的筛查结果显示,部分患者的动脉血氧分压下降和肺泡-动脉氧分压差异常早于肝硬化的临床诊断。

临床问题 6: 应用生长激素治疗后哪些指标会改善?

推荐意见 6: 生长激素能改善肝硬化相关指标,尤其是动脉血氧分压水平。(证据等级 A, 强推荐)

临床证据显示,生长激素补充可改善下述肝硬化或HPS患者相关的临床指标^[1, 47-48]:(1)生长激素治疗可降低丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶及高敏C反应蛋白水平;(2)减少肝内

脂肪含量;(3)肺内动静脉分流明显减少,动脉血氧分压逐渐改善至正常水平,活动耐力明显改善;(4)血氨下降;(5)凝血功能改善;(6)肝脏超声弹性成像LSM指数改善;(7)肝纤维化改善;(8)蜘蛛痣减少或消失;(9)生长激素治疗是否改善白蛋白水平和门静脉宽度,未见数据(病例数量有限)。

根据临床经验,建议在开始生长激素补充治疗6个月内,应1~2个月评价IGF-1、肝功能、动脉血氧分压、血氨、凝血功能和LSM。6个月后如病情稳定可间隔3~4个月评估上述指标。

根据2018年欧洲发表的一份肝硬化诊治指南,HPS患者动脉血氧分压 <60 mmHg是进行肝移植的指征之一^[49]。但GHRC导致的HPS应先尝试生长激素治疗,多数患者可改善氧分压和延缓肝病进程。

反映纤维化活动度的血清生化指标(透明质酸等),在治疗后短期内一般无明显变化,不能作为评价生长激素疗效的近期指标。此外部分患者生长激素治疗效果不佳,可能归因于患者处于肝硬化晚期,肝脏不能合成IGF-1而发挥治疗效应^[1]。

临床问题 7: 生长激素治疗起始剂量是多少?是否安全?

推荐意见 7: 成人生长激素补充的起始剂量为短效生长激素 1 U/d 或长效生长激素 1 mg/周。间隔 3~4 周调整剂量,根据 IGF-1 水平滴定生长激素剂量,使 IGF-1 水平逐渐升高到年龄对应的正常范围之内(一般为 $100\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$),且生理剂量补充生长激素是安全的。(证据等级 A, 强推荐)

临床数据表明,儿童和成人补充生理剂量生长激素不增加新肿瘤和肿瘤复发风险^[50-51]。成人生长激素补充的起始剂量为短效生长激素 1 U/d 或长效生长激素 1 mg/周。间隔 3~4 周调整剂量,根据 IGF-1 水平滴定生长激素剂量,使 IGF-1 水平逐渐升高到年龄对应的正常范围之内(一般为 $100\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$)^[1]。临床上,以 IGF-1 水平而不以生长激素水平反映生长激素剂量是否合适,因为生长激素半衰期仅 20~40 min,而 IGF-1 半衰期高达 12 h。治疗过程中监测肝肺功能(尤其是动脉血氧分压和肺泡-动脉氧分压差)。生理剂量生长激素补充的不良反应少,偶有眼睑水肿、关节肿胀和头疼,发生风险均 $<1\%$ 。减少药量能降低不良反应^[52]。

肥胖人群MAFLD进展为肝硬化和肝癌的风险增加^[53]。生长激素缺乏人群肿瘤发生率降低^[54]。补充生长激素促进IGF-1恢复到同龄同性别人群



均值水平,不增加鞍区肿瘤复发或其他新发肿瘤风险^[55]。对同时存在 HPS 和恶性肿瘤的患者,需综合评估和权衡生长激素治疗改善 HPS 的获益和可能促进肿瘤生长的风险之间的利弊,在多学科讨论决策和充分知情同意情况下,尝试最小有效剂量进行治疗,以提高生活质量,获得最大获益及风险比值。

临床问题 8: 有哪些措施能预防 GHRC?

推荐意见 8: 减重和早期生长激素生理剂量补充可能预防 GHRC。(证据等级 D, 弱推荐)

对于普通肥胖患者,减重能改善 MAFLD^[56]。而对于 GHD 患者,长期生理剂量补充生长激素能减少肝内脂肪堆积,降低肝酶水平,理论推测应该能预防和推迟 GHRC 发生,但这一点尚未得到临床研究的证实。因此,这类高危患者应按照鞍区肿瘤术后 GHD 的诊治意见进行管理,在评估风险和利弊后决定是否进行生长激素治疗^[52, 57]。

临床问题 9: 生长激素治疗后 IGF-1 升高幅度有何临床意义?

推荐意见 9: 生长激素缺乏是发生 GHRC 的首要因素。GHRC 患者,生长激素治疗后 IGF-1 水平变化可作为是否进行肝移植的参考指标之一;肝移植术后,经生长激素生理剂量补充治疗后,IGF-1 水平升高到正常水平,可成为肝移植手术成功的参考指标之一。(证据等级 D, 弱推荐)

生长激素作用于肝脏产生 IGF-1,后者是改善 GHRC 最主要激素。经足量足疗程(3 个月)生长激素补充治疗后,如 IGF-1 水平仍无明显升高,表明肝脏已不能被生长激素诱导生成 IGF-1,肝硬化已进入终末期,肝功能完全衰竭,应及时进行肝移植术以挽救生命。在肝移植术后,仍应生理剂量补充生长激素。若 IGF-1 水平明显升高达正常水平,表明移植手术成功,移植肝脏已有功能。患者需终身补充生长激素治疗,以降低移植肝脏再发肝硬化风险。文献报道, GHRC 患者肝移植术后如不及时补充生长激素可导致移植肝脏再次快速进展为脂肪肝,进而导致肝移植手术失败或再移植^[15]。

临床问题 10: 其他病因导致的肝硬化,生长激素治疗能否获益?

推荐意见 10: 其他病因导致的非 GHRC 肝硬化患者,可能出现生长激素水平升高,IGF-1 水平降低,超生理剂量生长激素治疗可能有效;若超生理剂量生长激素治疗后,IGF-1 水平升高不明显,提示肝细胞功能完全衰竭,应及时进行肝移植手术。如肝移植手术成功,则 IGF-1 水平自然恢复正常。生

长激素抵抗和 IGF-1 水平降低参与了非 GHRC 患者终末期肝硬化进程。(证据等级 D, 弱推荐)

其他病因导致的非 GHRC 肝硬化终末期患者,常表现为血生长激素水平升高,IGF-1 水平降低,此时存在对生长激素部分性不敏感,或称之为“生长激素抵抗”^[58]。若尚存少许有功能肝细胞,可尝试超生理剂量生长激素治疗,诱导肝脏生成更多 IGF-1,促进肝细胞再生和正氮平衡^[59],进而减缓肝硬化进程或改善肝硬化程度以及肝功能,为肝移植赢得宝贵时间,甚至避免肝移植。这表明在非 GHRC 肝硬化终末期患者中,IGF-1 也参与了加速肝硬化发展的进程。如大剂量生长激素治疗后 IGF-1 水平仍不能升高,则应尽快行肝移植。因此,生长激素尤其是其作用于肝脏后所产生的 IGF-1 参与了不同原因不同阶段肝硬化的发生或发展。由于非 GHRC 患者体内生长激素分泌正常,如肝移植手术成功,则术后 IGF-1 自然恢复到正常水平。

综上,PSIS、颅咽管瘤手术和生殖细胞瘤放疗常导致多种垂体前叶激素缺乏,其中生长激素缺乏是 MAFLD 进展为 GHRC 的最主要因素。患者可能以肝硬化并发症或低氧血症或蛋白尿而首诊于不同科室^[60],常因这些科室医师对其认识不足而导致诊治延误^[2]。及时补充生长激素能有效降低肝内脂肪量,改善肝硬化生化指标和 LSM,改善 HPS 临床症状,推迟或避免肝移植或肝肺多脏器移植。血肝纤维化指标升高和肝脏超声弹性成像 LSM $\geq$ 15 kPa 可能是发生肝硬化的预警指标。肝脏对生长激素治疗反应存在窗口期,因此对已处于终末期的肝硬化高危患者应尽早开始最小有效剂量生长激素补充。对存在生长激素抵抗的非 GHRC 的肝硬化患者可尝试用超生理剂量的生长激素治疗,纠正其低 IGF-1 水平状态,延缓肝硬化的进程,为肝移植赢得宝贵时间。

四、展望

随着对 GHRC 诊断警惕性提高,临床医师将会遇到更多类似病例。笔者团队提议开展多中心临床研究,进一步探索疾病临床特点,寻找最佳诊治途径。目前尚存在诸多临床问题亟待解答:例如, GHRC 的预警指标有哪些? 疾病治疗的最优流程? 生长激素治疗改善 HPS 的疗效能持续多久? 尽管目前的个案报道显示,生长激素治疗 3~5 年仍能维持患者的血氧饱和度和肝功能在正常状态,但需要大样本、更长时间的临床研究加以验证。尽管本共



识具有一定创新性和先进性,但目前基础和临床研究依据尚不十分充分,这是其不可忽视的缺陷,有待于今后丰富和完善。

本共识在制订过程中,除了纳入最新研究进展,还汇总了国内专家的重要经验。随着新的临床研究数据的出现,本共识也将会不断更新。本共识不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医疗责任认定依据,仅供相关医护人员参考。

本共识制订专家组名单

牵头专家:伍学焱(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科)

执笔专家:茅江峰(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科)

学术秘书:王曦(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科)

专家组(按照姓氏汉语拼音排序):程昱(北京佑安医院肝病中心);戴佳原(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院罕见病科);高政南(大连中心医院内分泌科);巩纯秀(北京儿童医院内分泌科);龚勋(宜昌市中心人民医院重症医学科);管庆波(山东省立医院内分泌科);郭清华(解放军总医院第一医学中心内分泌科);韩冰(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院血液科);韩者艺(空军特色医学中心消化科);郝文真(航空总医院消化科);蒋升(新疆医科大学附院医院内分泌科);李明喜(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肾内科);李鹏(北京友谊医院消化科);李太生(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染科);连伟(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科);刘喆隆(华中科技大学武汉同济医院内分泌科);刘强(宜昌市中心人民医院感染性疾病科);刘兆祥(北京清华长庚医院内分泌科);吕玉飞(中山大学孙逸仙医院消化科);马洪波(北京佑安医院肝病科);茅江峰(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);毛一雷(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肝外科);聂敏(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);漆松涛(南方医科大学南方医院神经外科);邱晓光(北京天坛医院放射治疗科);曲伸(上海第十人民医院内分泌科);沈敏(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院罕见病科);施举红(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸科);舒慧君(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化科);万乃君(北京积水潭医院儿科);王曦(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);魏来(清华长庚医院肝胆胰中心);温俊平(福建省立医院内分泌科);吴东(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化科);伍学焱(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);伍东升(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化科);肖建忠(清华长庚医院内分泌科);肖扬(中南大学湘雅二医院内分泌科);夏雷(上海仁济医院

肝脏外科);徐朝(山东省立医院内分泌科);徐剑(北京天坛医院内分泌科);薛君力(湖北省荆州市中心医院内分泌科);杨彩哲(空军特色医学中心内分泌科);于冰青(北京大学人民医院超声科);于岩岩(北京大学人民医院感染科);曾天舒(华中科技大学武汉协和医院内分泌科);张建军(上海仁济医院肝脏外科);张洁莉(国家应急医学研究中心应急总医院呼吸与危重症医学科);张俊廷(北京天坛医院神经外科);张泉(徐州矿务局医院消化科);张睿(北京阜外医院内分泌科);张伟(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);郑超(浙江大学第二医院内分泌科);钟历勇(北京天坛医院内分泌科);朱强(山东省立医院消化科);朱伊祎(浙江大学第二医院内分泌科);朱华栋(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院急诊科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 茅江峰,徐洪丽,刘兆祥,等.生长激素补充对垂体前叶功能减退症患者肝肺功能的影响[J].中华医学杂志,2024,104(6):450-452. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00137.
- [2] 伍学焱,张君宜.多学科联动,努力提高垂体前叶功能减退所致肝硬化的诊治水平[J].中华医学杂志,2024,(4):241-246. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231012-00723.
- [3] Balslem Howard, Helfanda Mark, Schunemann Holger J. 等. GRADE 指南:Ⅲ.证据质量分级[J].中国循证医学杂志,2011,11(4):451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017.
- [4] Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, et al. Global pprevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(7): 1123-1134. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.08.020.
- [5] Mazerkina NA, Savateev AN, Gorelyshev SK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a rare manifestation of cirrhosis in patient with diencephalic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma[J]. Probl Endokrinol (Mosk), 2021, 67(5):58-66. DOI: 10.14341/probl12723.
- [6] Yang Y, Qi ZR, Zhang TT, et al. Rapidly progressive non-alcoholic fatty liver disease due to hypopituitarism. Report of 5 cases[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2018, 39(2): 99-104.
- [7] Jonas MM, Krawczuk LE, Kim HB, et al. Rapid recurrence of nonalcoholic fatty liver disease after transplantation in a child with hypopituitarism and hepatopulmonary syndrome[J]. Liver Transpl, 2005, 11(1): 108-110. DOI: 10.1002/lt.20332.
- [8] Ji W, Nie M, Mao JF, et al. Growth hormone cocktail improves hepatopulmonary syndrome secondary to hypopituitarism: a case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(18):4852-4858. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i18.4852.
- [9] Alabsawy E, Serry Y, Kotha S, et al. Hepatopulmonary syndrome as the first and only manifestation of cirrhosis in a patient with hypopituitarism[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(9): e244805. DOI: 10.1136/bcr-2021-244805.
- [10] 孙丽娜,蒋伟,高鑫,等.儿童期鼻咽癌放疗后生长激素缺



- 乏症合并肝硬化一例报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 715-717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.012.
- [11] 袁仙仙, 陈适, 阳洪波, 等. 全垂体功能减退合并肝硬化 3 例及文献综述[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(2): 92-96, 101. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.004.
 - [12] Marta GR, Lidia HR, Gonzalez GD, et al. Panhypopituitarism due to absence of the pituitary stalk: a rare aetiology of liver cirrhosis[J]. Case Rep Endocrinol, 2016, 2016: 9071097. DOI: 10.1155/2016/9071097.
 - [13] Torii N, Ichihara A, Mizuguchi Y, et al. Hormone-replacement therapy for hepatopulmonary syndrome and NASH associated with hypopituitarism[J]. Intern Med, 2018, 57(12): 1741-1745. DOI: 10.2169/internalmedicine.0027-17.
 - [14] Jung D, Seo GH, Kim YM, et al. Hepatopulmonary syndrome caused by hypothalamic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma: a case report[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 23(1): 51-55. DOI: 10.6065/apem.2018.23.1.51.
 - [15] Gilliland T, Dufour S, Shulman GI, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis after growth hormone replacement in a pediatric liver transplant patient with panhypopituitarism[J]. Pediatr Transplant, 2016, 20(8): 1157-1163. DOI: 10.1111/ptr.12819.
 - [16] Fujio A, Kawagishi N, Echizenya T, et al. Long-term survival with growth hormone replacement after liver transplantation of pediatric nonalcoholic steatohepatitis complicating acquired hypopituitarism[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 235(1): 61-67. DOI: 10.1620/tjem.235.61.
 - [17] Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency[J]. Gastroenterology, 2007, 132(3): 938-943. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.024.
 - [18] Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction[J]. Hepatology, 2004, 39(4): 909-914. DOI: 10.1002/hep.20140.
 - [19] Altuntaş B, Özçakar B, Bideci A, et al. Cirrhotic outcome in patients with craniopharyngioma[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002, 15(7): 1057-1058.
 - [20] Takano S, Kanzaki S, Sato M, et al. Effect of growth hormone on fatty liver in panhypopituitarism[J]. Arch Dis Child, 1997, 76(6): 537-538. DOI: 10.1136/adc.76.6.537.
 - [21] Nielsen S, Møller N, Christiansen JS, et al. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure[J]. Diabetes, 2001, 50(10): 2301-2308. DOI: 10.2337/diabetes.50.10.2301.
 - [22] Bergan HE, Kittilson JD, Sheridan MA. PKC and ERK mediate GH-stimulated lipolysis[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 51(2): 213-224. DOI: 10.1530/JME-13-0039.
 - [23] Hwu CM, Kwok CF, Lai TY, et al. Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(10): 3285-3292. DOI: 10.1210/jcem.82.10.4311.
 - [24] 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.
 - [25] Sumida Y, Yonei Y, Tanaka S, et al. Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Res, 2015, 45(7): 771-781. DOI: 10.1111/hepr.12408.
 - [26] Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, et al. Fatty liver index associates with relative sarcopenia and GH/IGF-1 status in obese subjects[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145811. DOI: 10.1371/journal.pone.0145811.
 - [27] Cristin L, Montini A, Martinino A, et al. The role of growth hormone and insulin growth factor 1 in the development of non-alcoholic steato-hepatitis: a systematic review[J]. Cells, 2023, 12(4): 517. DOI: 10.3390/cells12040517.
 - [28] García-Galiano D, Sánchez-Garrido MA, Espejo I, et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. Obes Surg, 2007, 17(4): 493-503. DOI: 10.1007/s11695-007-9087-1.
 - [29] Xu L, Xu C, Yu C, et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e44136. DOI: 10.1371/journal.pone.0044136.
 - [30] Kong T, Gu Y, Sun L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocr J, 2023, 70(10): 959-967. DOI: 10.1507/endocrj.EJ23-0157.
 - [31] Kang S J, Kwon A, Jung M K, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among adolescents and young adults with hypopituitarism due to growth hormone deficiency[J]. Endocr Pract, 2021, 27(11): 1149-1155. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.06.003.
 - [32] Huang Q, Xu H, Wang X, et al. Relationship between growth hormone deficiency and nonalcoholic fatty liver disease in patients with pituitary stalk interruption syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 97(5): 612-621. DOI: 10.1111/cen.14732.
 - [33] Yuan XX, Zhu HJ, Pan H, et al. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adult hypopituitary patients[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(14): 1741-1752. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1741.
 - [34] Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(1): 67-74. DOI: 10.1530/EJE-12-0252.
 - [35] 杜婷婷, 姚辉, 陈晓红, 等. 儿童鞍区肿瘤术后垂体功能减退并非酒精性脂肪性肝病的临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1332-1339. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.013.
 - [36] Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34605. DOI: 10.1038/srep34605.
 - [37] 刘宏颖, 聂敏, 茅江峰, 等. 第 581 例 青年女性一颅咽管瘤术后一生长激素缺乏-肝肺功能异常[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(4): 308-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231012-00726.
 - [38] 王雨涵, 伍学焱. 不依赖生长激素的生长现象研究进展[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(24): 2276-2278. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240321-00650.



- [39] Weismann D, Pelka T, Bender G, et al. Bariatric surgery for morbid obesity in craniopharyngioma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(3): 385-390. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04409.x.
- [40] 郑震, 徐光武, 姚濛. 肝纤维化四项指标检测对肝硬化诊断及肝功能评估的价值[J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.01.046.
- [41] Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, et al. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2007, 1(2):287-294. DOI: 10.1007/s12072-007-9007-4.
- [42] Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis[J]. Hepatology, 2018, 67(1):260-272. DOI: 10.1002/hep.29179.
- [43] 中华医学会超声医学分会, CHESS 中国门静脉高压联盟. 中国超声弹性成像技术诊断肝硬化门静脉高压专家共识 (2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(32):2480-2494. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230513-00782.
- [44] Kennedy P, Wagner M, Castéra L, et al. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions[J]. Radiology, 2018, 286(3): 738-763. DOI: 10.1148/radiol.2018170601.
- [45] Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis[J]. Gut, 2020, 69(7): 1343-1352. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317593.
- [46] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [47] Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency[J]. Growth Horm IGF Res, 2014, 24(5): 174-179. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.07.002.
- [48] Li S, Wang X, Zhao Y, et al. Metabolic effects of recombinant human growth hormone replacement therapy on juvenile patients after craniopharyngioma resection[J]. Int J Endocrinol, 2022, 2022: 7154907. DOI: 10.1155/2022/7154907.
- [49] Angeli P, Bernardi M, Villanueva, et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [50] Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma--results of the multicenter prospective trial craniopharyngeom 2000 after three years of follow-up[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(3): 175-180. DOI: 10.1159/000284358.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4):223-238. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6.
- [54] Guevara-Aguirre J, Peña G, Acosta W, et al. Cancer in growth hormone excess and growth hormone deficit[J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30(10): e220402 [pii]. DOI: 10.1530/ERC-22-0402.
- [55] Iglesias P. Clinical management of postoperative growth hormone deficiency in hypothalamic-pituitary tumors[J]. J Clin Med, 2024, 13(15): 4307. DOI: 10.3390/jcm13154307.
- [56] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [57] Boguszewski M, Boguszewski CL, Chémaitilly 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.
- [58] Donaghy A, Ross R, Wicks C, et al. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety[J]. Gastroenterology, 1997, 113(5):1617-1622. DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9352864.
- [59] Kumari S, De A, Kalra N, et al. Growth hormone therapy in decompensated cirrhosis: an open-label, randomized control trial[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(1): 116-126. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002300.
- [60] 刘宏颖, 伍学焱. 1 例合并 NAFLD 和肝肾综合征的垂体柄中断综合征病例报道及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2025, 41(2): 152-155. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20241016-00474.

