

下丘脑垂体与创面修复疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.003335

儿童脑肿瘤治疗后长期存活患者下丘脑垂体功能 早期破坏的诊治研究进展

付景云

(昆明医科大学第一附属医院内分泌科, 昆明 650032)



【摘要】儿童脑肿瘤是最常见的儿童肿瘤之一,其严重影响儿童健康。不同类型儿童脑肿瘤经过治疗后生存情况发生变化。鞍区肿瘤、颅后窝肿瘤及垂体外肿瘤经过治疗后长期存活患儿,所面临的主要并发症之一是内分泌功能障碍。早期识别儿童脑肿瘤下丘脑垂体功能破坏并及时治疗,对患儿的生长、发育及预后非常重要。针对早期生长激素缺乏,下丘脑-垂体-甲状腺、肾上腺、性腺3条靶腺轴功能损伤,结合患儿生长发育情况,积极开展内分泌功能实验,借助神经外科、内分泌科、影像科、儿科等科室合作,开展多学科诊疗模式,探索建立一套内分泌功能障碍监测和重建系统,以正确调节各种代谢激素的相互作用,来满足儿童生长发育的个性化需求,提高患儿应对术后肿瘤复发风险的能力,准确评估儿童代谢紊乱程度,辅以精确治疗,全面提高患儿预后和生活质量。

【关键词】儿童脑肿瘤;下丘脑垂体功能;诊断及治疗

【中图分类号】R584

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-06-25

Research advances in diagnosis and treatment of early hypothalamic-pituitary dysfunction in long-term surviving children after brain tumor treatment

Fu Jingyun

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Childhood brain tumor is one of the most common childhood tumors, which seriously affects children's health. Endocrine dysfunction is one of the major complications for children with long-term survival after treatment of sellar region tumors, posterior fossa tumors and extrapituitary tumors. Moreover, early identification of pituitary dysfunction in children with brain tumors, and prompt treatment is critical for their growth, development, and long-term well-being. In the case of growth hormone deficiency and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid, hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes, early diagnosis of axis impairment can be aided by conducting endocrine function tests. This approach aims to aid in the timely evaluating the child's growth and development. In addition, it is necessary to actively adopt a multi-disciplinary (MD) diagnosis and treatment model involving departments such as neurosurgery, endocrinology, radiology etc, to proactively consider the risk of tumor recurrence in children after surgery, accurately assess the degree of metabolic disorders in children, and provide precise treatment at the hospital to improve the prognosis and quality of life of affected children.

作者介绍:付景云,教授、主任医师、昆明医科大学第一附属医院内分泌科三级主任医师、硕士研究生导师、美国哈佛医学院布莱根妇女医院专科访问学者。中国垂体腺瘤协作组委员,中华医学会糖尿病学分会青年委员会委员,中华医学会糖尿病学分会内分泌相关疾病学组委员,中华医学会糖尿病学分会妊娠糖尿病学组委员,云南省内分泌疾病诊疗质量控制中心专家委员会专家,云南省医学会肿瘤病学组委员,云南省高层次卫生技术人才医学学科带头人。主持完成多项国家自然科学基金、云南省科技厅和教育厅等科研课题基金项目。发表科研论文30余篇,主编出版专著两部:《垂体瘤的来龙去脉》《昆明医科大学第一附属医院内分泌代谢疑难、罕见疾病病例汇编》。两次获得昆明医科大学优秀教师“三育人”称号和昆医附一院骨干医师高级进修班“优秀带教”老师称号。参与教学研究并在昆明医科大学学报发表了论文《MBBS 留学生临床实习带教方法及考核模式改革研究》,中华医学会医学教育分会医学教育研究与改革学组专题研讨会发表论文《论偶然性与必然性在精准医学研究中的作用》。Email: 2356759240@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81860265)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1734.036>
(2023-10-07)

【Key words】Childhood brain tumor; Hypothalamic pituitary function; Diagnosis and treatment

1 儿童脑肿瘤流行情况

儿童脑肿瘤在儿童肿瘤中所占比例较高,是严重影响儿童健康的疾病之一。全球每年有10万名左右的儿童被诊断患上脑肿瘤^[1-2]。而亚洲地区儿童脑肿瘤的病例数量在过去的30年间呈现出明显的增加趋势。在中国,儿童脑肿瘤是最常见的儿童肿瘤之一,每年有超过8 000名儿童被诊断患病^[3]。因此,对儿童脑肿瘤的防治研究和临床治疗具有十分重要的意义。中国儿童脑瘤的流行病学调查显示,儿童脑瘤的年发病率为7.7至9.6例/10万,其中男性比女性高。此外,中国南方的儿童脑瘤发病率比北方高,这被认为与气候和环境有关。另外儿童早期暴露于一些化学物质和电磁辐射增加了脑瘤的风险。

儿童脑肿瘤的种类繁多,有统计显示5~8岁是儿童脑肿瘤的发病高峰。据2020年中国中枢神经系统肿瘤统计学分析的数据^[4],在17岁及以下的中国儿童中,最常见的脑肿瘤类型依次是:胶质瘤、髓母细胞瘤、蛛网膜下腔肿瘤、脑神经胶质瘤、室管膜瘤、神经母细胞瘤、垂体瘤、脊髓肿瘤、颅咽管瘤。具体来说,不同类型的肿瘤可能对垂体轴的不同组分产生不同的影响。比如,肿瘤可能在垂体中直接压迫或侵犯垂体组织,导致垂体功能减退;也可能通过干扰下丘脑释放调节因子的产生或释放而导致垂体轴功能异常。

在最常见的脑肿瘤类型当中,儿童脑肿瘤治疗后长期存活患者下丘脑垂体功能早期破坏的临床特点^[5-6]主要是患儿年龄较小,男性患者的比例高于女性患者。针对患儿下丘脑垂体功能早期破坏的症状多为非特异性,包括生长迟缓、嗜睡、喂养不良、体重下降、腹痛、呕吐等。患儿的激素水平在非应激情况下检测多在正常范围,此时患儿下丘脑垂体功能的早期破坏主要依据一系列相关内分泌功能实验或新研究开发的具有潜在生物标志物的相关蛋白来界定。因此根据2018 ESE/PES临床实践指南和中国儿童青少年内分泌和代谢专业委员会:生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)诊疗指南(2017)指出,儿童下丘脑垂体功能早期破坏通常以生长发育延迟和性早熟为主要特征^[7]。

2 儿童脑肿瘤治疗后长期存活情况

由于不同类型儿童脑肿瘤的生存情况不同,具体来说常见儿童脑肿瘤生存情况的变化为:髓母细胞瘤属于恶性肿瘤,其在历经综合治疗后,儿童的生存率可以在5年内达到70%~85%,在10年可以达到80%~90%。室管膜瘤通常被认为是低级别肿瘤,大约有60%~90%的儿童能够生存5年以上,一些研究显示,病情较轻的室管膜瘤患儿5年生存率可高达95%及以上。胶质母细胞瘤因为其侵袭性和高度恶性,胶质母细胞瘤的生存率相对较低。这种类型的肿瘤5年生存率约为20%~30%左右,10年生存率约为10%^[8]。儿童治疗后的垂体腺瘤10年生存率可以达到85.2%,这意味着大多数患者可以成功地接受治疗,并获得很好的生存结果。颅咽管瘤通常是一种低级别恶性肿瘤,治愈率极高,10年生存率为80%~100%^[9]。临幊上我们需要注意的是,每种肿瘤的个体差异很大,因此生存情况的变化仅为平均值。每个患者的情况都是个体化的,而生存率取决于多种因素,包括肿瘤

类型、分级、年龄等等。

在儿童脑肿瘤经过治疗后,长期存活患者中出现下丘脑垂体功能早期破坏的主要肿瘤类型包括:^①鞍区肿瘤:包括垂体腺瘤、胶质母细胞瘤及其他鞍区肿瘤,这些肿瘤直接压迫垂体,导致早期下丘脑垂体功能受损。^②颅后窝肿瘤:主要包括髓母细胞瘤、星形细胞瘤等颅后窝肿瘤,这些肿瘤可侵犯到脑干及下丘脑区域,导致下丘脑垂体功能早期破坏。^③垂体外肿瘤:主要包括颅咽管瘤、脑膜瘤等。这些肿瘤位于垂体附近,并未直接侵犯垂体,但可能通过压迫或影响垂体供血等方式而导致垂体受损^[10-11]。因此,我们在治疗过程中需要密切监测患者的垂体功能,并及时采取有效的治疗措施。

3 儿童脑肿瘤治疗后出现下丘脑垂体功能早期破坏的主要临床表现及治疗策略

儿童脑肿瘤经过治疗后,长期存活患者下丘脑垂体功能早期破坏是一类常见的并发症。相关研究表明,儿童脑肿瘤治疗后5年内,有43%的患者出现下丘脑-垂体功能异常^[12];治疗后10年内,累计发生下丘脑垂体功能异常的比例为58%;治疗10年以上的随访,发现有90%的患者出现下丘脑-垂体功能异常的表现。GHD是中枢神经系统儿童脑肿瘤幸存者中最早报道和最常见的垂体激素缺乏症,发病率12.5%^[13]。生长激素促进骨骼肌的蛋白质正平衡,从而增加氨基酸摄取和蛋白质合成代谢酶的转录作用,生长激素通过降低血胆固醇水平和维持葡萄糖稳态来降低胰岛素抵抗。脑肿瘤引起下丘脑垂体功能障碍或靶细胞对生长激素无应答反应均会造成儿童生长落后。早期对患儿实施长期的随访、管理及实验室检查等是非常必要的医学治疗手段^[14]。GHD的诊断在儿童脑肿瘤的早期诊断中常需参考胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor I, IGF-I)和胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)相关指标,但临幊上由于接受颅脑照射的患者对IGF-I水平的敏感性较差,因此在儿童脑肿瘤治疗中使用IGF-I的水平值来筛查GHD时需要谨慎,在放疗过程中只有当IGF-I小于-2 SDS时临幊上才考虑其具有诊断价值。由于IGFBP-3在儿童脑肿瘤患者人群中可以表现为正常或增高,因此我们仅靠它来诊断GHD是一个很不理想的指标。而临幊上进一步增加诊断难度的是当患儿青春期开始启动后,IGF-I和IGFBP-3水平的增加会干扰GHD的诊断,这时我们需要借助生长激素激发试验及胰岛素激发试验,通过多次检测血清样本指标来诊断GHD^[15-16]。近来有研究通过SWATH-MS方法分析血清蛋白,将儿童GHD潜在生物标志物的相关蛋白分类作为诊断GHD的补充,通过蛋白质组学测量发现高密度脂蛋白相关的载脂蛋白在GHD儿童中丰度下降,存在不均匀的脂蛋白颗粒沉积^[17-19]。由于血清载脂蛋白的下降反映了GHD产生的脂肪分解停滞,因而可以考虑采用生长激素替代治疗可逆转血清载脂蛋白的下降,从而起到调节患儿脂代谢紊乱的作用。

儿童脑肿瘤经手术、放疗和某些化疗药物治疗后,会对甲状腺和垂体细胞造成损伤,导致甲状腺激素或促甲状腺激素分泌减少,进而增加了儿童甲状腺功能低下的风险^[20]。甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)脉冲的频率为每

天5~20次,平均振幅为0.6 mU/L^[23]。这些脉冲叠加在基础昼夜节律上,导致TSH分泌在午夜达到最大值,之后逐渐减少,直到第2天夜间再次达峰。当出现儿童中枢性甲状腺功能减退(*congenital central hypothyroidism*, CCH)时,TSH脉冲消失,FT4下降>20%时被证明具有临床意义^[21]。治疗方面:TSH理论上是治疗的理想药物,由于口服稳定性低、适用性有限、费用高,目前被L-T4所取代。而左旋甲状腺素是一种安全、适当的治疗CCH的方法。

对于儿童中枢性甲状腺功能减退症早期的患儿,中国甲状腺疾病防治指南推荐左甲状腺素钠替代参考剂量如下:1岁以上,6岁以下:起始剂量为50~75 μg/d,每4~6周调整剂量;6~12岁:起始剂量为75~100 μg/d,每4~6周调整剂量;12岁及以上:起始剂量为100~150 μg/d,每4~6周调整剂量。值得注意的是,这只是一个参考剂量,每个儿童的具体用药量还需要根据病情、体质量等特殊情况来确定。与原发性甲状腺功能减退症相比较,提倡早期使用左旋甲状腺素制剂,以尽可能避免患者在幼儿期、学龄期、青春期的大脑发育、身心发育及心理健康受到影响。

儿童下丘脑垂体肾上腺轴损伤,早期临床特点主要包括疲劳、血压变化、电解质紊乱、食欲不振、免疫功能下降所致儿童易感染、性成熟延迟等情况发生。若症状出现应及时就诊治疗^[21]。国际儿科内分泌学协会和欧洲儿科内分泌学协会(2016年共同发布的《儿童肿瘤后内分泌病变指南》建议^[22],下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的评估应包括促肾上腺皮质激素(adrenocortical hormone, ACTH)刺激实验和24 h尿皮质激素测定。其中发布的关于小儿恶性肿瘤治疗后内分泌并发症的指南中提到了儿童下丘脑垂体肾上腺轴损伤的糖皮质激素替代治疗^[23~27]。治疗的具体方案应根据患儿的具体情况,如年龄、体质量、身高、药物不适应症、耐药、生长发育、初始剂量、病程、应激剂量和应激状况等因素进行制定。一般来说,儿童HPA损伤的糖皮质激素替代治疗剂量应该根据患者的严重程度和病情动态调整。目标是维持患者的生长发育和身体应激能力,同时尽量减少患者的不良反应。《小儿内分泌学诊疗规范》(2019年版)^[28]初期治疗时的参考剂量是氢化可的松或泼尼松0.05~0.10 mg/kg/d(体质量剂量),每天2次到3次口服。在逐渐稳定后,该剂量应逐渐减少到0.02~0.05 mg/kg/d。应激情况下剂量需要相应增加,如感染期间,需增加剂量至3~4次/d,每次1~2 mg/kg(体质量剂量)为静脉或肌肉注射。而在更严重的应激情况下需要适当加大剂量。我们在对患儿的治疗过程中,应经常复查血压、血糖、电解质和尿钠排泄量等指标,以确定治疗效果和评估不良反应的影响。

由于下丘脑垂体分泌的促性腺激素释放激素,垂体激素和性激素受到肿瘤本身及其治疗后的影响,患者的性发育可能会出现异常,如性早熟或性发育迟缓。促性腺激素释放激素刺激试验(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)是一种评估HPA功能的常用方法^[29],也是评估儿童脑肿瘤经治疗后,长期存活患者HPA功能损伤的重要手段之一。GnRH刺激试验是通过给予患者GnRH刺激,观察性激素反应来评估垂体和性腺的功能。在正常情况下,GnRH能够引起垂体前叶促黄体激素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的释放,进而刺激男性和女性性腺分泌生殖激素的产生。但是,对于经抗肿瘤治疗后

长期存活的患儿,由于抗肿瘤治疗对下丘脑垂体性腺轴产生不可逆的影响,GnRH的刺激会显示出儿童的慢性性腺功能低下。因此,GnRH刺激试验对于评估HPA功能的损伤,对于及早发现患者的生殖功能障碍有很大帮助^[30]。在对治疗后长期存活的儿童脑肿瘤患者进行GnRH刺激试验时,需要注意的是,具体的检查方法和参数需要根据患者的性别、年龄等因素加以考虑。GnRH刺激试验在男性和女性中的具体检查方法和参数会有所不同。对于男性,主要检测FSH和LH水平的变化;而对于女性,除了FSH和LH的变化,还需要考虑雌激素和孕酮水平的变化。在进行GnRH刺激试验之前,需要先获取基线值,即在刺激之前的激素水平,患者的性别、年龄和月经周期等因素。通常在早上空腹状态下采集血液样本。GnRH刺激试验的剂量和刺激方式根据患者的情况进行调整。常用的GnRH剂量包括0.1 μg/kg或100 μg。刺激方式可选择静脉注射或鼻喷剂。刺激的时间和采集血液样本的频率也需要根据患者的情况加以考虑。通常在GnRH刺激后的30、60、90、120 min后分别采集血液样本,以评估激素水平的变化。在解读结果时需要结合患者的临床状况与其他生化检查和影像学检查相结合,2019版儿童应用GnRH指南在女性GnRH激发试验的界值方面给予了更新,具体标准为LH在0.3~0.83 IU/L之间如临床表现不确定,需进行刺激试验。因此全面评估患者的垂体性腺轴功能,有助于对患儿进行更精准的治疗和给予康复计划。

儿童脑肿瘤经手术或放射照射治疗后可能引起垂体后叶损伤,对患儿尿液的调节和控制产生影响。垂体后叶是负责合成、储存和释放抗利尿激素的重要结构,其中主要的激素是抗利尿激素-vasopressin,又称为抗利尿激素(anti-diuretic hormone, ADH)。ADH替代治疗,虽然存在多种给药途径,但口服DDAVP(desmopressin)是儿童的首选制剂,口服给药简单、剂量滴定容易、低钠血症风险低。然而需要注意每位患儿每日口服DDAVP的需要量各不相同,存在每天服用0.04~10 mg的宽谱剂量范围^[30~31]。而脑肿瘤治疗后、多种垂体激素缺乏症的患儿一般需要大剂量DDAVP治疗。临幊上我们将血清钠控制在目标范围内,一般就不会存在DDAVP的绝对最大值,调整给药剂量方面则可以根据需要向上滴定以控制临幊症状。ADH替代治疗目标是达到机体正常的盐和水平衡,同时可以让患儿在晚上平静睡觉和正常上课。催产素是垂体后叶释放的第二种神经肽,已知介导神经精神作用,包括抗抑郁、抗焦虑和稳定社会情绪功能的特性,这表明催产素缺乏在增加的精神病理中可能起作用。因此临幊上针对精神症状明显的患儿,可以考虑适当加用催产素治疗。

4 展望

儿童脑肿瘤治疗后长期存活患者面临的主要隐患之一是内分泌功能障碍,儿童生长发育需要调节内分泌功能,虽然有许多药物可供临幊医生选择调节内分泌功能,但大多数药物缺乏准确有效的临幊依据,从而出现临幊治疗混乱、无序。因此积极采用多学科合作诊疗模式(图1),提前考虑应对术后肿瘤复发的风险,准确评估儿童代谢紊乱程度,辅以医院的精准治疗,提高患儿的预后和生活质量^[32]。

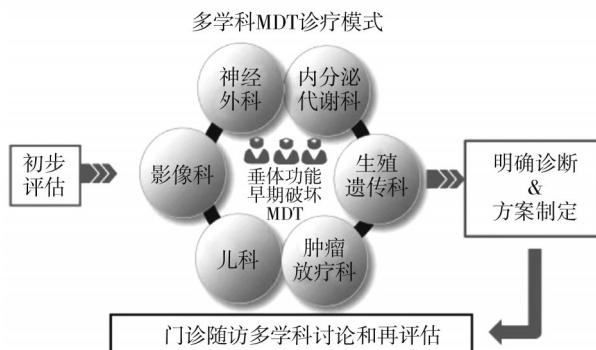


图 1 多学科合作诊疗模式

未来建立一套完善的内分泌功能障碍监测和重建系统,以正确应对各种代谢激素的相互作用,满足儿童生长发育的个性化需求,优化患儿的治疗体验和预后。该系统主要包括以下内容:①生长发育的监测:监测儿童的身高、体重、骨龄和性腺发育指标,以及在质控方面,做好与年龄、地域、性别等相对应的正常标准值是非常关键的步骤之一。②内分泌功能监测:通过 Devile 等提出的改良内分泌症候评分进行评估内分泌功能障碍的程度^[3],包括 10 种下丘脑-垂体轴功能紊乱和代谢异常:GHD、中枢性性早熟、LH/FSH 缺乏、TSH 缺乏、ACTH 缺乏、中枢性尿崩症、抗利尿激素分泌异常综合征、脑性盐耗综合征、肥胖、糖耐量受损和 2 型糖尿病。患者接受的治疗包括:化疗、放疗、手术(肿瘤切除术、活检术、为缓解脑积水所行的减压术)。监测结果被系统实时记录和分析,并给出相应的健康评估和干预建议。③内分泌功能的重建:基于监测结果和患者的身体特征(如年龄、性别、生活方式等),系统可以给出个性化的内分泌功能重建方案,包括药物治疗、营养干预、运动康复等,以达到治疗效果最佳化。④大数据共享系统的构建:能够与其他医疗机构、医生和患者共享监测和重建数据,帮助康复效果评估,以实现医疗资源优化。⑤家长参与和教育:儿童的治疗需要家长的配合和参与,因此系统需要考虑向家长提供专业知识和教育,以增强他们的理解和配合度。⑥人工智能辅助诊断:该系统可结合人工智能技术^[34-37],对监测数据进行深度学习和分析,提高内分泌疾病的诊断准确性和效率。包括呈现有疾病的患者的数据,训练机器学习算法以识别内分泌功能障碍的辅助策略,自动识别实验室和影像学结果之间的关联等,注重进行终身性随访^[38-40]。

目前针对内分泌功能障碍的监测和重建系统正在不断推进和研究。建立一个完整的内分泌功能障碍监测和重建系统是一项复杂而有挑战性的任务,以下是我们可能遇到的一些难点和挑战:①数据收集和整合,建立这样一个系统需要收集和整合大量的临床数据,包括患者的病史、体检结果、激素水平检测、影像学等多个方面的信息。这些数据可能来自不同的医疗机构和科室,因此需要解决数据来源的异质性和不一致性。②数据质量和准确性,需要建立标准化的数据收集和质量控制流程。确保收集到的数据质量和准确性是非常重要的。不准确的数据可能导致错误的分析和判断,从而影响系统的有效性和可靠性。③多因素影响的复杂性,内分泌功能障碍通常受到多种因素的影响,包括基因、环境、生活方式等影响。因此,建立一个系统来监测和重建内分泌功能

需要考虑这些多因素的相互作用和复杂性。这将需要利用先进的数据解析技术和人工智能算法来分析和建模。④个体差异和个性化处理:建立一个适用于个体化处理的监测和重建系统是非常重要的。由于每个患者的内分泌功能障碍都可能具有独特的特点和个体差异。因此,这需要将患者的病史、临床表现、激素水平等个体化信息纳入系统,以便为每个患者提供定制的治疗和管理方案。

针对上述这些难点和挑战,我们给出了一些具体建议:①提倡多学科合作:建立内分泌功能障碍监测和重建系统需要跨越多个学科的合作,包括内分泌学、计算机科学、统计学等。建立一个跨学科的团队,集结专家和研究者的力量,共同参与系统的开发和优化。②数据标准化和整合:建议制定标准化的数据收集和整合流程,确保所有数据的一致性和可比性。同时,制定规范的数据质量控制措施,确保收集到的数据准确可靠。③算法和模型开发:建立内分泌功能障碍监测和重建系统需要利用先进的数据解析技术和人工智能算法。建议将专业的计算机科学家和数据科学家加入团队,共同开发和优化算法和模型,以提高系统的准确性和可靠性。④临床验证和优化:在建立内分泌功能障碍监测和重建系统之后,需要进行广泛的临床验证和优化。建议与多个医疗机构和医生合作,在实际临床环境中验证系统的效果,并根据实际需求进行不断的优化和改进。总的来说,建立一个完整的内分泌功能障碍监测和重建系统是一个复杂而具有挑战性的任务。通过多学科合作、数据标准化和整合、算法和模型开发以及临床验证和优化,可以逐步解决难点和挑战,提高系统的可行性和实用性。

参 考 文 献

- Soleman J, Kozyrev DA, Ben-Sira L, et al. Management of incidental brain tumors in children: a systematic review[J]. Childs Nerv Syst, 2020, 36(8): 1607-1619.
- Cunningham RM, Walton MA, Carter PM. The major causes of death in children and adolescents in the United States[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2468-2475.
- Liu P, Zhao Y, Mu X, et al. Descriptive epidemiology of childhood brain tumors in eastern China: a population-based study[J]. Cancer Epidemiol, 2019(3), 59: 38-43.
- 中国神经肿瘤组. 2020 年中国中枢神经系统肿瘤统计学分析 [J/OL]. 中华神经外科杂志, 2021, 57(2): 117-123.
Chinese Neurotumor Group. Statistical analysis of central nervous system tumors in China in 2020[J/OL] Chinese Journal of Neurosurgery, 2021, 57(2): 117-123.
- Maciel, J, Dias, D, Cavaco, D, et al. Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patients[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(11): 2367-2374.
- Weyl-Ben-Arush M. The price of the successful treatment of pediatric malignancies[J]. Curr Pediatr Rev, 2017, (5)13: 4-7.
- Charles AS, Zoltan A, Wassim C, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of Childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(8): 1-24.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathologica, 2016, 131(6): 803-820.

- [9] Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(6):853–862.
- [10] Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood cancer treatments and associated endocrine late effects: a concise guide for the pediatric endocrinologist[J]. Hormone Research in Paediatrics, 2019, 9(1):74 – 82.
- [11] Clement SC, Schouten-van Meeteren AY, Boot AM, et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (36):4362–4370.
- [12] 徐晓军, 汤永民. 儿童恶性肿瘤长期生存者健康状况评估[J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34(6):423–426.
- Xu XJ, Tang YM Assessment of the health status of long-term survivors of childhood malignant tumors[J]. International Journal of Pediatrics, 2007, 34(6):423–426
- [13] Cattoni A, Clarke E, Albanese A. The predictive value of insulin-like growth factor 1 in irradiation-dependent growth hormone deficiency in childhood cancer survivors[J]. Horm Res Paediatr, 2018, 90 (5) : 314–325.
- [14] Nguyen Quoc A, Beccaria K, González Briceño L, et al. GH and childhood-onset craniopharyngioma: when to initiate GH replacement therapy? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8):1929–1936.
- [15] 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.
- [16] Clayton, P. E., Cuneo, R. C., Juul, A. Consensus statement on the management of growth hormone therapy in the childhood cancer survivor [J]. Hormone Research, 2007, 68(5):257–266.
- [17] Oyefiade A, Paltin I, De Luca CR, et al. Cognitive risk in survivors of pediatric brain tumors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (16) : 1718–1726.
- [18] Ortega I, Ruiz-Sánchez I, Cañete R, et al. Identification of candidate serum biomarkers of childhood-onset growth hormone deficiency using SWATH-MS and feature selection[J]. J Proteomics, 2018, 175 (7):105–113.
- [19] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病防治指南(2018 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(8):679–701.
- Chinese Society of Endocrinology. Guidelines for the Prevention and Treatment of Thyroid Diseases in China (2018 Edition)[J]. Chinese Journal of Endocrine Metabolism, 2018, 34 (8):679–701.
- [20] Lebbink, CA, van den Bos, Dierselhuis, MP, et al. Thyroid profile in the first three months after starting treatment in children with newly diagnosed cancer[J]. 2023, 15(5):1500–1505.
- [21] Talat Mushtaq , 1Salma R Ali, Nabil Boulos, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes-consensus guidance[J]. Arch Dis Child. 2023, 9(0):1 – 8.
- [22] Wolff EL, Utzurum KRL. Guidelines for the management of endocrine problems following childhood cancer treatment[J]. Hormone Research in Paediatrics, 2016, 86(6):374 – 395.
- [23] Chemaitilly W. Endocrine late effects of childhood cancer therapies[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(1):29–34.
- [24] Brignardello E. Endocrine late effects in survivors of cancer in adolescence and young adulthood: a national consensus statement[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(6):433–441.
- [25] Yavaş Abalı, Z, Öztürk, AP, Baş, F, et al. Long-term endocrinologic follow-up of children with brain tumors and comparison of growth hormone therapy Outcomes: a single center experience[J]. Turk Arch Pe- diatr, 2023, 58(3):308–313.
- [26] Müller HL. Neuroendocrine tumors of the hypothalamus and pituitary gland in children and adolescents: frequent complications of chronic diseases—a diagnostic and therapeutic challenge[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(5):266–270.
- [27] 中国实用儿科杂志编辑部.《2019年版中国小儿内分泌诊疗规范》[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 46(7):489–508.
- Editorial Department of Chinese Journal of Practical Pediatrics. 2019 Chinese Pediatric Endocrine Diagnosis and Treatment Standards [J] Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2019, 46(7):489–508
- [28] Shomali M, Maroufizadeh S, Amirjannati N, et al. The diagnostic value of gonadotropin-releasing hormone(GnRH) stimulation test in patients with hypogonadotropic hypogonadism[J]. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2019, 17(1):35–42.
- [29] Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewant P, et al. Diagnosis of hidden central hypogonadism in survivors of childhood cancer using the gonadotropin-releasing hormone agonist test[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(1):52–61.
- [30] Almutlaq, N; Eugster, EA. Variability in Oral DDAVP Dose requirements in children with central diabetes insipidus[J]. J Pediatr-US, 2021, 12(239):228–230.
- [31] Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions[J]. J Neurosurg Pediatr, 2019, 23(3):261–273.
- [32] Picariello, S, Cerbone, M, D'Arco, F, et al. A 40-year Cohort study of evolving hypothalamic dysfunction in infants and young children (<3 years) with optic pathway gliomas[J]. Cancers, 2022, 14(2):747.
- [33] Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma(SJYC07) : therapeutic and molecular outcomes from a multicentre , phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(8):768 – 784.
- [34] 张晓玉, 陈学军. 儿童内分泌学中的人工智能应用综述[J]. 现代医信, 2020, 37(22):15–19.
- Zhang XY, Chen XJ A review of artificial intelligence applications in pediatric endocrinology [J] Modern Medical Information, 2020, 37(22):15–19.
- [35] 石 云. 儿科内分泌学领域中人工智能技术的现状与未来[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(51):201–203.
- Shi Y The current status and future of artificial intelligence technology in the field of pediatric endocrinology [J] World's Latest Medical Information Digest, 2020, 20 (51):201–203.
- [36] Huttunen J, Kiviniemi T, Puolakka K, et al. Machine learning and pediatric endocrinology: a scoping review[J]. Journal of Medical Internet Research, 2019, 21(3):e10664.
- [37] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer[J]. New Engl J Med, 2006, 355(15):1572–1582.
- [38] De Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, et al. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55 (5) : 408–417.
- [39] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96) : long-term results from a prospective, multicentre trial[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(10):813–820.
- [40] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency [J]. Lancet, 2021, 397(5):613–629.

(责任编辑:唐秋姗)