

文章编号: 1001-6325(2024)05-0585-14

专家共识

儿童和青少年颅咽管瘤术后内分泌管理专家共识

中国老年保健协会生长发育和性腺疾病分会

摘要: 颅咽管瘤是发生于儿童鞍区的少见良性肿瘤,术后患者可长期存活。因肿瘤及手术常损害下丘脑和垂体功能,导致下丘脑综合征、垂体前叶功能减退症、肥胖、电解质紊乱等一系列功能异常,需内分泌科为主的多学科团队进行长期的精细的激素治疗和随访管理。本共识针对此类人群,围绕围手术期管理、肥胖管理、激素替代、身高增长和青春发育等主题,制定规范化的长期随访管理建议,以提高临床医生的应对水平和患者的健康状态。

关键词: 儿童和青少年; 颅咽管瘤; 下丘脑综合征; 激素替代治疗; 身高; 青春发育

中图分类号: R584.2 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.05.0585

Consensus on endocrine management for children and adolescents with craniopharyngioma surgeries

Growth and Development and Gonadal Diseases Committee of Chinese Aging Well Association

Abstract: Craniopharyngioma is a rare benign tumor dominantly locating in the hypothalamus region in children. Patients may have a long time of survival after surgery. Tumors or operations may lead to hypothalamic syndrome, hypopituitarism, obesity, and disturbed electrolytes. Multidisciplinary medical teams are required to conduct a long-term hormonal therapy and follow-up management. This consensus is aimed to provide recommendations focusing on perioperative management, obesity, hormonal replacement therapy, linear growth promotion and pubertal development for pediatric patients.

Key words: children and adolescents; craniopharyngioma; hypothalamic syndrome; hormonal replacement therapy; height promotion; pubertal development

1 疾病概述和共识制定方法

颅咽管瘤 (craniopharyngiomas, CP) 是一种罕见的、起源于颅咽管上皮细胞 (造釉型) 或鳞状上皮细胞 (乳头型) 的良性肿瘤,主要发生在 5~14 岁儿童。病理分两类: (1) 造釉型,以儿童常见。

(2) 乳头型,成人多见。手术完整切除肿瘤为主要治疗手段。对肿瘤残留或复发者,可行第二次手术或放射治疗。

尽管 CP 儿童的生存率一直在提高,但因肿瘤靠近下丘脑-垂体和视神经/视交叉,常导致下丘脑功能障碍、垂体功能下降、视力丧失、神经认知功能

收稿日期: 2024-02-04 修回日期: 2024-03-01

基金项目: 国家自然科学基金 (81771576, 81971375); 北京市自然科学基金 (7202151, 7212080)

* 通信作者 (corresponding author): 茅江峰,北京协和医院内分泌科,北京 100730, E-mail: maojf@pumch.cn; 伍学焱,北京协和医院内分泌科,北京 100730, E-mail: wsheyan@vip.sina.com

障碍,严重损害幸存者的生活质量。应把 CP 视为一种慢性疾病进行长期科学管理,需神经外科、内分泌科、放疗科、肿瘤化疗科、儿科、神经内科、心理医学科、眼科等多学科密切合作。

CP 术后患者各种原因导致死亡和猝死风险增加。长期随访的 CP 患者的标准化死亡率(standardized mortality ratio, SMR) 为 9.28 (99% CI: 5.84 ~ 14.75), 远高于其他原因(如垂体瘤手术)导致的垂体前叶功能减退症患者(SMR 为 1.61, 99% CI: 1.30-1.99, $P=0.0001$)^[1]。CP 术后患者死亡风险增加,主要归因于下丘脑综合征和严重肥胖相关的感染和心血管疾病,而非肿瘤复发。因此规范化的慢病管理、全面精准重建垂体前叶功能、控制体重等措施,有助于降低患者死亡风险。

本共识针对儿童和青少年 CP 术后患者制定规范化的长期随访管理措施,侧重于下丘脑综合征的应对、垂体功能的重建和肥胖的管理,最终提高患者的生活质量。针对儿童,还需兼顾生长发育问题。

本共识的制定方法:(1)以“craniopharyngiomas”“treatment”“hypothalamus syndrome”“hypothalamic obesity”“颅咽管瘤”“治疗”“下丘脑综合征”

“下丘脑肥胖”等检索词于 2023 年 9 月—10 月在 PubMed、万方数据库和中国知网等数据库进行文献检索,全面获取颅咽管瘤诊断和治疗相关的最新信息。(2)成立由 36 位专家组成的共识编写团队,通过多次线上会议,讨论共识的框架和临床难点。内容分工后,由 15 名成员执笔完成不同部分,然后进行整理和精简成文。此后,由 89 名专科医生(内分泌科、儿科和神经外科)对共识的关键性问题进行投票表决,根据结果形成共识(详见表 1)。对共识推荐的建议,以“+~+++”代表证据强度程度“+”代表弱证据,主要为专家的临床经验“+++”代表有充分的循证医学证据。最后组织编写团队专家共同讨论,审核全文。

2 颅咽管瘤的术前检查和准备

患儿常以头痛、视力下降、生长迟缓和多尿而就诊。当怀疑 CP 时需完善以下检查:

(1)首选鞍区 MR 平扫及增强(证据强度+++ ,下同)。CP 位于鞍区或鞍上区,常累及第三脑室、视交叉及垂体。肿瘤多呈囊性病变,呈类圆形或分叶状。增强示囊壁明显强化,实性部分不均匀强化。头颅 CT 平扫可见鞍上区低密度囊性肿块,囊壁及实性成分可呈现钙化,边界清楚。60%~80%病灶呈

表 1 临床医生对关键问题的诊断和处理意见汇总(n=89)

编号	关键问题	基本赞同	基本反对	需根据临床酌情而定
1	颅咽管瘤手术前需全面评估垂体前叶功能	87(98%)	0(0%)	2(2%)
2	术前行“低血糖 GH 兴奋试验”以评估 GH 是否缺乏	33(37%)	7(8%)	49(55%)
3	术前应评估下丘脑综合征相关症状(肥胖、体温、睡眠、情绪等)	81(91%)	0(0%)	8(9%)
4	术前根据多饮多尿症状和高钠血症,即可诊断中枢性尿崩症,而不必做禁水加压素试验	36(40%)	19(21%)	34(38%)
5	术后 1 个月内应每周复诊,以便及时调整糖皮质激素和弥凝剂量,防止体重快速增加和电解质紊乱	64(72%)	0(%)	25(28%)
6	术后重度肥胖者,如食欲和体力好,糖皮质激素应选择最小剂量,甚至停药	55(62%)	3(3%)	31(35%)
7	术后肥胖者,应增加优甲乐剂量让血 FT ₄ 达到正常范围中上水平	72(81%)	4(4%)	13(15%)
8	术后 GH 缺乏者,如无肿瘤复发,随时可开始 GH 治疗	14(16%)	30(34%)	45(51%)
9	术后 GH 缺乏者,无肿瘤复发,可在 2 年后开始 GH 治疗	69(78%)	4(4%)	16(18%)
10	术后重度肥胖者,年龄<18 岁,可尝试 GLP-1 减重治疗	42(47%)	14(16%)	33(37%)
11	已接受包括 GH 在内的多种垂体激素补充,仍重度肥胖者,可考虑手术减重治疗	47(53%)	6(7%)	36(40%)
12	全部切除肿瘤术后患者,还需接受放疗以降低肿瘤复发风险	25(28%)	14(16%)	50(56%)
13	术后需终生随访,6-12 个月随访一次	81(91%)	0(0%)	8(9%)
14	鼓励患者加入病友会以获取更多治疗相关信息	86(97%)	0(0%)	3(3%)
15	肿瘤复发患者,应对肿瘤组织行 BRAF-V600E 检测以便选择靶向药物治疗	78(88%)	1(1%)	10(11%)

“弧线形”和“蛋壳样”钙化,高度提示造釉型 CP(+++)。乳头型 CP 通常无钙化。

(2) 评估垂体前叶功能。①在上午 8 点测量血促肾上腺皮质激素和皮质醇(ACTH/F) 水平。如血皮质醇 $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ ($1 \mu\text{g/dL} = 27.5 \text{ nmol/L}$), ACTH 水平不高,可确诊为继发性肾上腺皮质功能减退症。当多次测定血皮质醇在 $5 \sim 10 \mu\text{g/dL}$ 时,提示皮质醇储备功能不足。当皮质醇 $\geq 15 \mu\text{g/dL}$,提示肾上腺轴储备功能良好,足以应对各种应激状态。②甲状腺功能: FT_4 低于或接近正常范围低限,而 TSH 无相应升高,均提示中枢性甲状腺功能减退症。③生长激素/胰岛素样生长因子 1(GH/IGF-1): 对存在临床生长速度迟缓、鞍区病变、且存在 ≥ 1 种其他垂体激素缺乏者,根据 IGF-1 水平低于同年龄同性别对应的正常范围,即可诊断生长激素缺乏症,无需进行 GH 激发试验^[2]。当 IGF-1 水平在正常范围内,需行 GH 激发试验才能判断是否存在生长激素缺乏(+++)。④性激素水平: 对年龄超过 11 岁女童或 13 岁男童,促性腺激素和性激素水平降低($\text{LH} < 1$, 男性睾酮 $< 1 \text{ ng/mL}$, 或女性雌二醇 $< 15 \text{ pg/mL}$), 提示性腺轴功能受累。

(3) 评估垂体后叶功能

对多数患者,根据口干多尿多饮、夜尿次数增多、血钠升高和尿比重降低,可确诊中枢性尿崩症而开始去氨加压素治疗(+++)。临床表现不典型者,应行禁水-加压素试验来确诊。

下丘脑占位损伤渴感中枢或肾上腺皮质功能减退症,均可能掩盖上述症状。因此,若多次在禁水 4~8 h 后血钠 $\geq 145 \text{ mmol/L}$,提示尿崩症,可直接给予去氨加压素治疗。长期血钠升高和有效血容量不足,会导致慢性肾功能不全,应在术前予以纠正。

(4) 下丘脑功能评估: 包括情绪、认知和行为的评估(抑郁、淡漠、情绪不稳定、强迫症、幻视、认知功能下降、行为幼稚) 以及自主神经功能紊乱的评估(间断非感染性低热、心动过速或过缓、多汗、手足发凉、腹泻或便秘、睡眠紊乱、痛觉异常、神经源性膀胱) (++)。

(5) 其他: 术前应行视野检查,评价视神经受压程度。如影像表现不典型,应测定血和脑脊液 AFP 和 $\beta\text{-HCG}$ 水平,有助于与生殖细胞瘤的鉴别诊断。

3 术中和术后短期管理

3.1 手术当天

持续静脉点滴氢化可的松。体重 $\geq 50 \text{ kg}$ 者,按成人剂量给予 $200 \sim 300 \text{ mg/d}$,分 3 次静脉输液。儿童根据体重计算氢化可的松剂量,首次剂量 50 mg/m^2 ,再给予 $50 \sim 100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$,分 3 次静脉输液(+)。常用的氢化可的松注射液的溶剂为乙醇,可能导致血管扩张、血压下降等反应,与某些药物(如青霉素、头孢菌素类抗生素等)联用时还存在双硫仑反应的风险^[3]。因此,静脉应用氢化可的松时,优先选择水溶性较好的琥珀酸氢化可的松注射液。

术后监测尿量和电解质水平: 如血钠偏高,在补液同时可经胃管补充清水,同时予去氨加压素 $12.5 \sim 25 \mu\text{g}$ 口服(+)。如不能口服,可选去氨加压素注射液 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g}$ 皮下注射或肌肉注射,每日一次,使用方便,对血压影响小^[3-4]。

3.2 术后第 1~2 天

根据患者一般状态、食欲、血压、血钠,决定补充糖皮质激素剂量(++): 静脉点滴氢化可的松 $50 \sim 100 \text{ mg/d/m}^2$ (分 2~3 次),夜间 9 点以后可停药;或口服氢化可的松 $20 \sim 40 \text{ mg}$,儿童剂量 $15 \sim 20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$,每天分 3 次服用;或口服泼尼松 $5 \sim 10 \text{ mg}$,每天 3 次。应监测电解质和尿量。如存在持续尿量过多和高钠血症,可开始口服去氨加压素 $25 \mu\text{g}$,每天 2 次;低龄儿童口服药物可减量至 $12.5 \mu\text{g}$,每天 2 次(+)

3.3 术后第 3~7 天

根据患者精神状态、食欲、血压、血钠,决定糖皮质激素剂量。可尝试将氢化可的松减量到 $10 \sim 20 \text{ mg}$,每天 3 次;或泼尼松 $2.5 \sim 5 \text{ mg}$,每天 2 次(+)

规律应用去氨加压素 $25 \sim 50 \mu\text{g}$,每天 2~3 次;儿童相应减少剂量。每 1~2 天检测电解质,及时调整药量和补液量。在血钠明显升高或降低时,需每日检测血钠 2 次,避免血钠剧烈波动引起中枢神经损害(+++)。

3.4 术后 2 周

应再次评估垂体前叶功能和下丘脑综合征相关症状(+)

4 中枢性尿崩症的术后长期管理

几乎全部患者在 CP 术后出现中枢性尿崩症,其中多数永久存在。患者需终身药物治疗。

口服去氨加压素,旨在减少尿量,提高生活质量,防止容量不足致慢性肾功能不全。口服制剂剂量为 25~300 $\mu\text{g}/\text{d}$,分 2~4 次服用。尤其注意,进食会明显干扰药物吸收,因此服药应该和其他食物或药物间隔 40~60 min^[5]。

长期服用去氨加压素者,出现食欲下降、恶心呕吐、反应淡漠、疲软乏力,提示可能发生低钠血症,必要时可暂停 1~2 次口服药物,直到血钠恢复。此后需重新滴定药物剂量。需教育患者父母了解去氨加压素和液体摄入不当而导致低钠血症的风险^[6]。部分患者为避免尿频而养成憋尿习惯,使膀胱扩张,每次尿量多达 800~1 000 mL,久之出现肾盂扩张甚至肾积水。故应嘱其改变排尿习惯,每次尿量不宜超过 500 mL 为宜,以避免上述情况(+)

对于口渴中枢受损者,尽量固定每天饮水总量(如 2 500 mL/ m^2/d)。然后根据血钠水平,分别单独调整每日饮水量或去氨加压素的药量。在术后 1 个月内,应每周复查电解质水平。此后 3~6 个月复查一次(+)

5 糖皮质激素的长期补充

约 80% 的 CP 患者术后需长期补充糖皮质激素。评估方法详见术前准备。当多次测定皮质醇水平在 5~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 时,理论上需行 ACTH 激发试验或胰岛素低血糖诱导皮质醇兴奋试验来评价肾上腺轴功能^[7-8]。根据血皮质醇水平(停用氢化可的松 1~3 d 后)、临床表现、其他垂体前叶激素缺乏严重程度,综合判断肾上腺轴功能是否减退。

糖皮质激素替代治疗,旨在尽量模拟生理分泌节律,避免皮质醇缺乏或过量的症状,遵循个体化原则。首选氢化可的松或醋酸泼尼松。成人日常替代剂量为氢化可的松 5~20 mg/d,晨起、中餐及晚餐各服 1/3 剂量(经典用药方案为氢化可的松 5 mg tid);或每天服用 2 次,晨起服用 2/3 剂量,下午 2~4 点服用 1/3 剂量。儿童应根据体表面积调整剂量(8~10 mg/ m^2/d)。在缺少氢化可的松时,可选泼尼松或泼尼松龙 3~5 mg qd。

因为缺乏评估剂量是否合适的客观指标,临床

主要根据患者的食欲、体力和体重变化来调整剂量。剂量不足会出现疲劳、厌食和体重减轻,并易发生肾上腺危象。剂量过多会出现体重增加、向心性肥胖和骨质疏松,抑制身高增长。因此,原则上应选择患者能胜任日常生活功能的最低有效剂量(+)。不能通过测定服药后的血皮质醇浓度来评估肾上腺轴的功能或调整用药剂量^[9]。

应激状态时(如发热、外伤等),糖皮质激素剂量可一过性增加到日常剂量 2~3 倍(+)。如合并低血压和神志淡漠等肾上腺危象表现,需迅速静脉注射氢化可的松 50~100 mg,随后 24 h 内连续静脉点滴 200 mg,或每 6 h 静脉注射(或肌肉注射) 50 mg。当儿童出现肾上腺危象时,应给予氢化可的松 50 mg/ m^2 静脉注射,继而 24 h 内连续静脉输注 50~100 mg/体表面积(m^2),或总剂量分为每 6 h 静脉或肌肉注射 1 次^[10]。患者生命体征日趋平稳,糖皮质激素可逐渐减量到日常剂量。建议肾上腺皮质功能减退患者随身佩戴急救卡或项链标志,备有糖皮质激素注射剂型的急救包,以备意外时及时注射。

6 甲状腺激素长期补充

当 FT_4 处于正常值下限就应开始 LT_4 替代治疗,并终身用药。长期甲状腺激素不足会导致体重增加、乏力、记忆力下降和情绪低落。儿童剂量为 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$,从小剂量开始,逐渐把 FT_4 升高并维持到正常范围内的中间或偏高水平^[11]。一般不根据 TSH 水平而调整药量。

若药物剂量增加,但 FT_4 水平未同步升高,需核实药物剂量、储存方式、服药时间和服药方法。建议药物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 以下保存,每日早餐前 1 h 或晚餐后 3 h 服药。与降压药、维生素、营养品等间隔 1 h,与含钙、铁的药物及食物间隔 2 h^[12]。有时嚼碎服药有助于药物吸收(+)

儿童和青少年 FT_3 生理水平略高于正常成人范围,所以在调整药物剂量时,让 FT_3 水平略高于正常成人范围更加合理。为弥补 FT_3 缺乏, FT_4 水平可略高于正常中值^[13]。肥胖患者剂量增加,每日剂量可高达 150~200 μg 。为避免诱发肾上腺危象,应在补充糖皮质激素后或同时进行 LT_4 治疗^[14]。因为生长激素会明显增加 FT_4 代谢,所以加用 GH 治疗时, LT_4 剂量增加 25%~30%(+++)

7 生长激素补充

生长激素(growth hormone, GH)在人体生命不同阶段发挥不同作用。对缺乏GH的儿童和青少年,补充GH能明显改善机体代谢状态,促进身高增长。若患儿身高落后于同龄同性别2SD,或伴随严重肥胖、骨质疏松、疲乏无力、情绪低落和容易感冒,且胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平低于同龄人2SD,则应给予生理剂量(或低于生理剂量)的重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)补充。临床结果表明,rhGH补充不仅能促进身高增长,还能明显改善代谢,增加肌肉含量,改善身体组分与运动能力,增加骨骼质量,降低心血管风险,改善中枢神经系统功能^[15]。

生长激素治疗时机:最近研究显示,GH治疗的起始时间不影响肿瘤复发风险^[16-17](+++)。2022年欧洲内分泌学会更新的《癌症、颅内肿瘤及垂体瘤患者中生长激素替代治疗的安全性:共识声明》指出,当出现生长速度下降、IGF-1缺乏、影像学证实肿瘤完全切除,可在术后3~6个月起始GH治疗^[16-17]。鉴于CP总体呈良性特点,因此我们认为,术后2年复查MR无肿瘤复发而开始GH治疗是一个稳妥的选择(++)。

GH治疗的安全性:尽管CP复发率较高,但临床数据证实生理剂量GH补充并不会增加CP复发风险^[18-21]。一项随访13年的大型研究也表明,GH替代不增加肿瘤复发或进展风险^[22]。但强调GH治疗过程中应监测肿瘤有无复发。

对于骨骼未闭合的儿童,rhGH剂量为0.05~0.1 IU/kg/d,即可明显改善身高增长速度(+++)。治疗期间应个体化调整rhGH剂量,每4~6个月监测身高增长幅度和IGF-1水平,每6~12个月监测骨龄。注意观察有无颅内高压、脊柱侧凸等不良反应。生长速度以每年6~8 cm为宜,IGF-1水平升高到相应年龄阶段的正常范围低限为宜(+)

由于缺乏肾上腺和性腺来源的性激素,患者骨骼闭合的时间明显延迟,获得大量身高线性生长时间。因此当身高接近平均身高时,应及时逐渐增加性激素剂量以促进骨骼闭合,防止身材过高(+)

对于过渡期青少年(从青少年晚期到成人期),

建议给予rhGH 1.2~1.5 IU/d以改善糖脂代谢,减少脂肪含量,增加肌肉含量和骨密度^[23];或减为原剂量的50%。治疗期间需根据IGF-1结果调整rhGH剂量^[24]。

成年生长激素缺乏症(adult growth hormone deficiency, AGHD)会导致腹型肥胖、抑郁情绪、体力下降、骨质疏松和糖脂代谢异常。因此,成年期生长激素的补充是垂体前叶功能重建的重要组成部分^[25]。给予rhGH每天1~2 IU治疗4~6个月,有助于减轻患者体重,缩小腰围,改善肝功能和血脂,降低C反应蛋白水平^[26](+++)。根据IGF-1水平调整剂量,逐渐让IGF-1水平升高到同年龄正常范围的中间值为宜(约150~200 ng/mL)。生长激素周制剂可提高患者治疗依从性。

长期GH缺乏可导致脂肪肝快速进展,出现肝硬化和肝肺综合征。rhGH治疗通过改善肝内脂肪代谢而逆转脂肪肝,改善肝肺综合征症状^[27]。同时,身材过高产生垂直性压力增大、骨骺闭合延迟和严重骨质疏松,会增加股骨头坏死风险。GH治疗能改善骨骼质量,降低股骨头坏死风险。因此对于无禁忌症的儿童和青少年,我们推荐长期生理剂量GH治疗(++)。

8 性激素的补充

大约90%的儿童在术后出现FSH/LH缺乏。性激素替代可维持第二性征、改善体能、增加骨密度、改善心理健康。应适时启动性激素替代治疗。一般女孩不晚于13岁,男孩不晚于14岁^[28]。对于身材明显矮小患儿,可先用GH促进身高增长,然后补充性激素(+)

对于女童,雌孕激素序贯替代治疗能够维持第二性征和规律月经来潮。在除外禁忌症(高凝状态、乳腺癌家族史等)后,在12~13岁开始雌激素替代治疗(戊酸雌二醇片0.5~1 mg/d),从小剂量开始,逐渐增加剂量。在1~2年后给予规律的雌孕激素联合治疗^[28]。期间定期评估第二性征和性器官的变化,同时关注身高增长速度和骨骺闭合程度。对于有生育需求的女性,可通过补充促性腺激素而诱导排卵。少部分保留垂体的患者,可尝试脉冲GnRH重建月经周期和诱导排卵^[29]。

男童可在13~14岁开始睾酮补充治疗(+)

始剂量为口服十一酸睾酮胶囊 40~80 mg, qd。然后逐渐增加剂量, 在 2 年后接近成人剂量为每天 3 次, 每次 80 mg。也可选择成人剂量, 长效十一酸睾酮注射制剂 250 mg, 每月深部肌肉注射 1 次。睾酮替代治疗期间, 监测阴毛、肌力、血红蛋白和血睾酮水平。同时关注身高增长速度和骨骺闭合状态。对于血细胞比容>54%、严重心功能衰竭、严重呼吸睡眠暂停综合征及前列腺癌未控制患者, 避免应用睾酮^[30]。

男性青少年患者也可选择 HCG/HMG 生精治疗或 GnRH 脉冲治疗^[30]。常用生精方案为绒促性素(HCG) 2 000 IU, 每周 2 次肌肉注射, 同时尿促性素(HMG) 75~150 IU, 每周 2 次肌肉注射。治疗期间, 间隔 3~4 个月监测睾酮水平和精液常规。一般治疗 12~18 个月后在精液中可检测到精子。睾丸体积是反映生精治疗效果的重要指标。也可选择 HCG 5 000 IU 联合 HMG 150 IU, 每周 1 次肌肉注射, 生精效果不逊于每周 2 次的双促治疗^[31]。对于保留部分垂体前叶功能或影像学可见到部分腺垂体的患者, 可尝试 GnRH 脉冲治疗。

9 下丘脑综合征的应对

下丘脑综合征(hypothalamic syndrome)是肿瘤或手术引起的下丘脑损伤而带来的临床症状, 如体重增加、活动减少、昼夜节律改变、睡眠不规律、低热、口渴、心率和血压调节失衡。35%的巨大 CP(直径>5cm)在术前就有下丘脑综合征的表现。这些患者术后下丘脑综合征的发生率高达 95%^[32]。

根据严重程度, 下丘脑综合征分为三级: I 级(轻度): 表现为肥胖(BMI \geq 2 SD), 无情感或行为异常; II 级(中度): 肥胖伴明显过量摄食或情感和行为异常; III 级(严重): 极度肥胖和摄食过量, 伴渴感受损、愤怒行为、体温异常、记忆和睡眠异常。下丘脑综合征的治疗, 以对症为主。

9.1 电解质紊乱

手术损伤下丘脑引起抗利尿激素分泌紊乱、渗透压感受失调或渴感损害, 导致术后出现高钠血症和抗利尿激素不适当分泌综合征(SIADH)的发生率分别高达 71.3%和 54.5%^[33]。

术后患者以高钠血症更常见, 且常合并口渴中枢损害和尿崩症。因此当患者准备早晨空腹取血检查时, 建议禁食不禁水, 以免过长时间不饮水导致血

钠明显上升(详见“中枢性尿崩症”章节)。

低钠血症可归因于 SIADH、糖皮质激素缺乏、过度输注低钠液或脑盐消耗综合征。这些因素可单独或联合发生。针对 SIADH, 可尝试限制液体摄入以及口服托伐普坦 3.75 mg, qd 治疗。术后应每天 1~2 次监测电解质, 避免血钠过大波动。对慢性低钠血症而言, 每 24 h 血钠升幅 \leq 8 mmol/L 为宜, 以减少发生脑白质脱髓鞘病变风险(+++)。

9.2 睡眠障碍和神志异常

视交叉上核、腹外侧视前核和下丘脑侧区的神经核团以及褪黑素等参与了睡眠的昼夜节律调节。术后常出现睡眠-觉醒周期紊乱、白天嗜睡、获得性发作性睡病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)。术后 3~6 个月上述表现更明显。下丘脑受损较重(肿瘤 Muller 分级 \geq 2 级)患者更易出现白天嗜睡。下丘脑外侧损伤常出现发作性睡病、猝倒和嗜睡。接受放疗患者嗜睡更明显。术后肥胖也加重睡眠障碍^[34]。

多导睡眠监测(PSG)有助于评价 OSAS 的类型和严重程度。活动记录仪可用于客观评估睡眠觉醒节律。利用爱普沃斯嗜睡量表(ESS)来评价白天嗜睡程度。

白天嗜睡会极大影响患者生活质量, 增加食欲和体重。以下措施有助于改善睡眠障碍。(1)重建睡眠-觉醒节律, 增加白天体育活动时间 and 强度。(2)夜间睡眠时, 佩戴呼吸机治疗 OSAS。(3)尝试莫达非尼, 它是一种多巴胺再摄取抑制剂, 已被批准用于治疗发作性睡病。可尝试短期应用右旋苯丙胺, 提高白天的精神兴奋状态。(4)补充雄激素和生长激素, 有助于改善体力, 增加肌肉含量, 增加白天活动能力。(5)褪黑素可能有一定效果^[35-36]。

下丘脑综合征的精神行为异常表现为情绪失控、攻击性和发作性愤怒、社交和情绪障碍、认知功能受损。思维和行为异常和特定损伤部位有关。下丘脑后部乳头体损伤可引起情景记忆缺陷, 额叶区损伤可导致注意力、处理速度和执行功能缺陷。疾病治疗需要得到心理医学科的支持。可尝试右旋安非他明(dextroamphetamines)改善多动症和注意力缺陷(+). 尝试哌醋甲酯(methylphenidate)减轻注意力障碍(+).

9.3 体温和出汗异常

下丘脑功能障碍会出现体温过低($\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)或过高($\geq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)。通常表现为(1)无规律的轻度体温升高($\leq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$),或每天上午体温升高到 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$,下午未经处理自行降低到正常;无感染证据;(2)季节相关,夏天体温更高;患者体温常受周围环境温度影响,因此调节室温,根据环境温度变化及时增减衣物可减少体温波动;(3)全身不出汗。

退热药疗效差。可采用冰袋或乙醇擦拭等物理降温方式。或观察体温变化,等待体温自行下降。无汗可能是去氨加压素剂量不足的表现,增加去氨加压素剂量或增加饮水量,可改善排汗功能(+)

9.4 窦性心动过速

肥胖合并下丘脑功能紊乱患儿常出现窦性心动过速。发病机制不明,可能和肥胖、交感神经功能紊乱、尿崩症相关血容量不足、体温升高、睡眠及心理行为异常等因素有关。

治疗包括(1)减重,随着体重下降,心动过速会有所缓解。(2)高钠血症患儿,需增加去氨加压素剂量,改善血容量不足。(3)调整睡眠及心理。(4)尝试小剂量选择性 β 受体阻滞剂对症治疗,如美托洛尔等(+)

10 肥胖管理

下丘脑性肥胖(hypothalamic obesity)是CP术后最常见并发症之一。肥胖的严重程度和下丘脑损伤程度相关^[37]。20%的患者在术前出现肥胖^[38],而术后高达65%~80%^[39]。术后3个月体重增长最为迅速,在9个月时达到平台期,然后略微下降,此后长期维持在较高水平^[40]。术前较高体质量指数(BMI)、肿瘤体积大并侵犯下丘脑组织、肥胖家族易感性、 LT_4 剂量不足或糖皮质激素应用过多,都是导致肥胖的高危因素^[37,41-42]。肥胖患者的心血管疾病^[43]和猝死风险^[44]明显增加。鉴于肥胖在术后管理中的重要地位,我们单独进行讨论。

下丘脑性肥胖机制包括:(1)饱感中枢受损;(2)糖皮质激素替代剂量过多、生长激素缺乏、甲状腺激素替代不足和睾酮缺乏;(3)交感和副交感神经系统调节紊乱,睡眠模式的改变和非特异性疲劳;(4)损伤下丘脑及周围相关神经组织导致的视力缺陷、癫痫、颅神经功能障碍和脑血管事件等均限制患

者体力活动^[45]。

治疗原则:(1)尽量减少对下丘脑的损伤。实施保留下丘脑功能的手术,联合术后放疗,有助于降低术后严重肥胖^[46];或尽量避免不必要的术后鞍区的放疗^[37]。(2)临床证据显示饮食限制和增加运动的减重效果甚微^[47-51],但它仍是治疗的基石。(3)优化垂体前叶激素替代方案,尤其在术后3个月内,及早减少糖皮质激素至生理替代用量,增加 LT_4 剂量。(4)拟交感神经药物。尝试应用中枢神经系统兴奋剂,如右苯丙胺、哌甲酯、芬特明或托吡酯复方制剂,可能改善非特异性乏力和嗜睡症状^[52-56](+)。(5)二甲双胍治疗的获益证据不多,但考虑到它能明显改善胰岛素敏感性、价格低廉且不良反应少,可选择试用。(6)胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA)能延缓胃排空、通过下丘脑外途径增加饱腹感及激活棕色脂肪等方面作用。多项临床研究^[57-58]和临床用药经验显示,一些患者对GLP-1RA(艾塞那肽、利拉鲁肽和司美格鲁肽)产生持续的减重作用。综合考虑药物的安全性以及可能获益,可尝试GLP-1RA治疗(++)。因国内未批准18岁以下青少年用药适应症,因此用药需谨慎并签署知情同意书。

减重手术能有效改善下丘脑性肥胖^[59]。多个病例报告显示,胃旁路术和袖状胃切除术能有效持久减重(最长随访48个月)^[60-61],但胃束带术的减重效果有限^[62-63]。因此,对于极度肥胖并严重并发症患者,若其他治疗失败,可考虑行胃旁路术或袖状胃切除术(+++)。

11 骨质疏松的防治

CP患者骨质疏松和骨折风险明显增加^[64]。其危险因素包括手术年龄小、女性、接受放疗和应用抗癫痫药物^[65]。对177例CP患者随访16年,有31例(18%)患者发生骨折^[66]。

过量糖皮质激素^[67]和甲状腺激素,以及缺乏GH和性激素均会对骨代谢造成不良影响^[68]。因此上述激素的恰当补充是防治骨质疏松的首要策略。在满足日常生活需要的前提下,尽量减少糖皮质激素剂量。应长期应用性激素和GH^[69]。

其他骨质疏松的防治措施,包括鼓励运动、补钙和维生素D。对此类患者,骨吸收抑制剂或骨形成

促进剂应用的经验非常有限。这些药物可在患者成年后再考虑应用(+)。

12 神经系统并发症

神经系统的术后并发症包括视野缺损和失明、头痛、颅神经损伤和癫痫^[70]。长期并发症发生率约8%^[71]。巨大肿瘤导致损害发生率升至36%^[72]。故神经系统并发症的发生率与瘤体大小、位置、类型、术式选择和入路选择密切相关。

视力损伤是常见并发症。经蝶窦入路的手术患者术后视神经损伤相对较小^[73]。建议患者术后补充甲钴胺营养神经治疗。术后6和12个月复查视力和视野。

术后颅神经的损伤可能会影响患儿的执行功能、记忆力、学习和精细化运动等^[74]。约63%的患者出现术后头痛,尤其儿童多见,可能和颅内压增高有关^[75]。术后损伤下丘脑会引起低钠血症从而加重头痛,纠正血钠浓度可能改善头痛。

术后癫痫发生率约3%^[76]。并非所有癫痫发作均表现为抽搐,部分患者仅表现为行为改变或精神异常,尤其是儿童,故应注重脑电图检测。术后血钠水平剧烈波动、或顽固性低钠血症与癫痫发作有关^[77]。手术操作、术后气颅以及颅内感染也是诱发癫痫的重要因素^[78],所以建议术后抗癫痫药物(卡马西平、苯妥英钠等)治疗3~6个月。放疗虽可降低肿瘤复发,但也会损伤神经系统,加重视觉障碍^[79],引起微血管功能障碍(烟雾病)和继发肿瘤^[80],故应综合评估放疗的风险和获益。GH替代治疗有助于改善神经系统功能。

13 肿瘤残留或复发的处理

CP有复发倾向。即便影像学确认全切除的病例仍有一定复发比例。次全切除、部分切除即使辅以放疗,肿瘤复发仍不可避免。尽管文献报道大多数复发发生在前次治疗的3年内,但更长时间的复发屡见不鲜。一般说来,肿瘤复发的时间跟前次手术切除程度、肿瘤自身特性、原发肿瘤的生长方式密切相关,少数肿瘤复发时伴有恶性倾向。

复发CP的处理需要综合考虑患者原来肿瘤的生长方式、前次治疗的方式策略、复发肿瘤的生长方式及患者的一般情况、内分泌状态及下丘脑功能等,

治疗手段包括再次手术切除肿瘤、放射治疗、化疗和靶向治疗等。

再次手术全切除肿瘤是最常用方法(+++)。手术的目标是尽可能完全地切除肿瘤,并减少对周围结构的损伤。复发CP建议选择有利于全切除肿瘤的入路进行手术,以更好地暴露肿瘤,并且避免在处理前次手术造成的粘连而浪费过多的时间和精力。

放射治疗(伽马刀、质子刀等)通过高能X射线或质子束等放射线来杀死肿瘤细胞,减少肿瘤的体积和生长。放射治疗常用于术后预防复发或作为无法耐受手术患者的辅助治疗方法(+++)。

14 CP的抗肿瘤药物治疗

除了传统手术、放疗外,近年也尝试抗肿瘤药物治疗。CP的两种病理类型具有不同的分子特征,提出了药物治疗的靶点,为难治病例提供了新希望。目前证据主要来自个案报道,用药前需要充分权衡利弊,并获得患者的知情同意。

乳头型CP的抗肿瘤药物治疗: BRAF V600E突变可见于81%~100%的乳头型CP,激活MAPK/ERK信号通路。现有的个案报道提示,达拉非尼或维莫非尼单药,以及与MEK抑制剂曲美替尼联用,均在进展期或复发乳头型CP中达到了良好的疗效(+++)。最常见的不良反应为发热和皮疹,其他还有关节痛、肌痛、咳嗽、转氨酶升高等^[81]。

造釉细胞型CP的抗肿瘤药物治疗: CTNBN1是造釉型CP的最常见突变基因,且仅限于第3外显子,导致 β -catenin/Wnt通路和SHH信号通路的上调。Wnt/ β -catenin通路的下游分子为VEGF。在囊性造釉型CP中,多种细胞因子和趋化因子水平升高,尤其是IL-6在囊液和实性成分中均表达增多。抗IL-6R抗体(托珠单抗±贝伐珠单抗)可以部分缩小囊肿体积。另外,在囊性为主的造釉型CP中,干扰素有抑制肿瘤作用。IFN- α 2a囊内或全身给药可达到控制肿瘤进展的作用,中位无进展时间为25个月。PEG-IFN- α 2b由于半衰期更长,效果更好。因此干扰素具有延缓肿瘤进展或推迟放疗的作用,但不足以成为治疗肿瘤的独立手段^[82]。

其他潜在的抗肿瘤靶点: 根据CP的分子学特征,尚有其他潜在的治疗靶点,如VEGF受体TKI、

EGFR 抑制剂、抗 SMO、Wnt 通路抑制剂、免疫检查点抑制剂(抗 PD-L1)等,但目前 CP 患者的应用经验尚匮乏^[81-83]。

15 慢性疾病管理模式的建立:教育、随访和心理支持

因为儿童发病且终身需要药物治疗,故患者和父母均需接受慢性疾病管理教育^[70]。主要包括以下方面:(1)应长期补充垂体前叶激素并终身随访。在术后3个月内,间隔1~2周密切随访,及时调整糖皮质激素和 LT₄ 剂量,控制体重增加。此后间隔3~6个月随访一次,以后根据病情适当的延长。检测项目包括生化、内分泌激素、鞍区 MRI 检查等,并进行体质指数及生活质量评估。CP 复发多数在5年内,但此后复发的也屡见不鲜^[18]。(2)应激状态糖皮质激素应加量。(3)肥胖教育。(4)为患者提供 CP 术后内分泌管理的科普文章。(5)心理评估,给患者和父母更多心理支持。研究表明,CP 术后儿童幸福感降低和抑郁率增加,需要更多社会心理支持^[84]。采用诸如功能行为分析、设计目标管理等康复疗法有助于改善患儿认知功能障碍和心理障碍,提高患儿生存质量^[85]。(6)建立患友会,通过患友之间分享治疗经验,获得医疗信息及心理支持。目前国内已经成立“颅咽管瘤之家”患友群,参会人数超过5000人。这些群众组织极大提高了患者对疾病的认识,方便了就医过程。(7)运动康复教育。CP 术后儿童有氧体能、运动能力和工作记忆显著下降,有氧健身和运动能改善注意力和执行功能,建立良好的工作记忆网络^[86]。(8)存在肾上腺皮质功能减退的患儿,应随身携带药物及急救卡,以备不时之需^[87]。

需要注意的是,极少数患者在术后可能仍保留部分垂体前叶功能。因此,如果影像学上可见部分垂体前叶组织,或化验提示存在垂体前叶功能残留,可尝试减量或暂停各种激素补充。可在停用氢化可的松3~7d后、停用 LT₄ 4周后、停用 GH 和促性腺激素或性激素3个月后,评估相应激素的水平;如果内源性垂体前叶激素有恢复趋势,应继续停药观察,避免过度治疗(+)。必要时可行

相应的兴奋试验评估垂体前叶的储备功能。

16 总结

CP 术后的儿童和青少年患者,需接受慢病管理的理念,需得到神经外科、内分泌科、放疗科等多学科团队的治疗,需建立战胜疾病的信心,需形成个体化和精细化的激素补充治疗方案(详见表2)。治疗过程中,不仅要警惕肿瘤复发,还应关注和应对下丘脑综合征、身高增长、肥胖等临床困境。经过全面的垂体前叶功能重建,帮助患者获得良好身高和健康状态,将来亦可能获得生育能力。探索肿瘤新分子机制,建立新理论体系,形成新治疗范式,才能全面提升 CP 的诊治水平。

编写专家组名单:

牵头专家:茅江峰(北京协和医院内分泌科)

成员(按照姓氏拼音排序)

陈晓波(首都儿科研究所附属儿童医院内分泌科)、
窦京涛(中国人民解放军总医院内分泌科)、方团育
(海南省人民医院内分泌科)、巩纯秀(首都医科大学
附属北京儿童医院内分泌遗传代谢中心)、蒋升
(新疆医科大学附属第一医院内分泌科)、逯海波
(河南科技大学第一附属医院内分泌科)、刘兆祥
(北京清华长庚医院内分泌科)、刘菊香(甘肃省人民
医院内分泌科)、茅江峰(北京协和医院内分泌科)、
马婉璐(中日友好医院内分泌科)、马丽(新疆维吾尔
自治区中医医院内分泌科)、彭俊祥(南方医科
大学南方医院神经外科)、漆松涛(南方医科大学
南方医院神经外科)、秦贵军(郑州大学第一附属
医院内分泌科)、史丽(河北北方学院附属第一医院
内分泌科)、温俊平(福建省立医院内分泌科)、
王晓梅(山东枣庄市立医院内分泌科)、伍学焱(北京
协和医院内分泌科)、王曦(北京协和医院内分泌科)、
王毅(首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传
代谢中心)、徐剑(北京天坛医院内分泌科)、云素芳
(内蒙古医科大学附属医院内分泌科)、张宏冰(中
国医学科学院基础医学研究所)、赵艳艳(郑州大学
第一附属医院内分泌科)、钟历勇(北京天坛医院内
分泌科)、郑荣秀(天津医科大学总医院儿科)

表 2 儿童青少年颅咽管瘤患者治疗和随访的简易流程

时间	项目	注意事项和调整药物
术前检查	FSH/LH/E2/T/PRL, FT ₃ /FT ₄ /TSH, ACTH/F, GH/IGF-I 增强鞍区 MR 平扫头部 CT 视野 肝肾脂全、血尿常规 身高/体重/腰围/脂肪含量 评价下丘脑功能	酌情补充 HC、LT ₄ 和去氨加压素(弥凝) - 瘤周钙化 - 血钠/Cr/尿比重 - 情绪、睡眠、食欲、体温、出汗
手术当天	监测生命体征 术后监测尿量和电解质	持续静脉点滴 HC, 200~300 mg/d; 儿童减量 如血钠高: 补液, 去氨加压素 12.5~25 μg st
术后第 1~2 天	监测一般状态、食欲、血压 电解质和尿量	静脉点滴 HC 50~100 mg bid; 或口服强的松 10 mg tid 去氨加压素 12.5-50 μg bid
术后第 3~7 天	监测一般状态、食欲、血压 电解质和尿量	逐渐减少 HC 剂量到 10~20 mg tid 或强的松 5 mg bid; 儿童减量。慢病管理教育, 应终身服药 去氨加压素 50 μg tid; 儿童减量
术后 2 周	食欲、体重、尿量、肾全、甲功 评估下丘脑功能	调整药物剂量, HC 2.5~5 mg tid; LT ₄ 12.5~25 μg qd; 去氨加压素; 固定饮水量 情绪、睡眠、食欲、体温、出汗
术后 3 周、4 周、8 周	食欲、体重、肾全、甲功	调整上述药物剂量
术后 3 个月	体力、体重、肾全、血脂、甲功、性激素、IGF-I 身高/体重/腰围/脂肪含量	调整 HC、LT ₄ 和去氨加压素; 必要时加用性激素 警惕下丘脑性肥胖, 控制饮食
术后 6 个月	鞍区增强 MR 肾全、甲功、性激素、IGF-I 身高/体重/腰围/脂肪含量	- 调整 HC、LT ₄ 和去氨加压素剂量 -
此后间隔 6 个月复诊	甲功、性激素、IGF-I; Na、Cr、血糖和血脂; 转氨酶 体力/身高/体重/腰围/脂肪含量 骨龄 每 1~2 年复查 MR 骨密度	调整垂体前叶激素和去氨加压素剂量; 酌情补充性激素 或促生育治疗; 关注有无脂肪肝 重度肥胖者, 尝试 GLP-1a 或手术减重 若无肿瘤复发, 可予 rhGH 促进身高 有无肿瘤复发 长期补钙和维生素 D ₃

HC: 氢化可的松; LT₄: 左旋甲状腺素; rhGH: 重组人生长激素

参考文献:

- [1] Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group [J]. *Lancet*, 2001, 357(9254): 425-431.
- [2] Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, *et al.* Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 86(6): 361-397.
- [3] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 肾上腺皮质功能减退症患者围手术期糖皮质激素管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(1): 1-6.
- [4] Edate S, Albanese A. Management of electrolyte and fluid disorders after brain surgery for pituitary/suprasellar tumours [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5):

- 293-301.
- [5] Patti G, Ibba A, Morana G, *et al.* Central diabetes insipidus in children: diagnosis and management [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(5): 101440.
- [6] Atila C, Loughrey PB, Garrahy A, *et al.* Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological co-morbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(10): 700-709.
- [7] 姜兰叶, 徐剑, 钟历勇. 颅咽管瘤 183 例临床分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2008, 31(9): 18-21.
- [8] 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.
- [9] Mongioi LM, Condorelli RA, Barbagallo F, *et al.* Dual-release hydrocortisone for treatment of adrenal insufficiency: a systematic review [J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 507-515.
- [10] Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 852-861.
- [11] 苗玉麒, 吴迪. 儿童颅咽管瘤术后内分泌评估及激素替代治疗 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(6): 446-450.
- [12] Benvenega S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607446.
- [13] 王慕逖. 中枢性甲状腺功能减退症 [J]. *临床儿科杂志*, 1993, 11(5): 2-4.
- [14] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism. prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement [J]. *Thyroid*, 2014, 24(12): 1670-1751.
- [15] Miguel GA, Plá AS, Muñoz MLP, *et al.* Seven years of follow-up of trabecular bone score, bone mineral density, body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency treated with rhGH replacement in a single center [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(3): 93-100.
- [16] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly 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): 35-52.
- [17] Nguyen Quoc A, Beccaria K, Briceño LG, *et al.* GH and childhood-onset craniopharyngioma: when to initiate growth hormone replacement therapy? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(8): 1929-1936.
- [18] 颅咽管瘤治疗专家共识编写委员会, 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组. 颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识(2017) [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(1): 11-18.
- [19] Smith TR, Cote DJ, Jane JA, *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.
- [20] Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, *et al.* Physiologic growth hormone-replacement therapy and craniopharyngioma recurrence in pediatric patients: a meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: 487-496.e1.
- [21] Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, *et al.* GH therapy in childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(8): 2794-2801.
- [22] Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, *et al.* Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(6): 1061-1068.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 中华医学会内分泌学分会. 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.
- [26] 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.
- [27] Zhang XY, Yuan K, Fang YL, *et al.* Growth hormone ameliorates hepatopulmonary syndrome and nonalcoholic steatohepatitis secondary to hypopituitarism in a child: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 6211-6217.
- [28] Amayiri N, Spitaels A, Zaghoul M, *et al.* SIOP PODC-adapted treatment guidelines for craniopharyngioma in low- and middle-income settings [J]. *Pediatr Blood Cancer*,

- 2023, 70(11) : e28493.
- [29] Mao JF, Xu HL, Wang X, *et al.* Congenital combined pituitary hormone deficiency patients have better responses to gonadotrophin-induced spermatogenesis than idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9) : 2031-2037.
- [30] 孙首悦,王卫庆,蒋怡然,等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性腺功能减退症 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(8) : 654-658.
- [31] Ma W, Mao J, Nie M, *et al.* Gonadotropin therapy once a week for spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(11) : 1119-1127.
- [32] Otte A, Müller HL. Childhood-onset Craniopharyngioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (10) : e3820-e3836.
- [33] Du C, Leng YS, Zhou QW, *et al.* Relationship between postoperative hypothalamic injury and water and sodium disturbance in patients with craniopharyngioma: a retrospective study of 178 cases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 958295.
- [34] Thompson CJ, Costello RW, Crowley RK. Management of hypothalamic disease in patients with craniopharyngioma [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2019, 90(4) : 506-516.
- [35] Crowley RK, Woods C, Fleming M, *et al.* Somnolence in adult craniopharyngioma patients is a common, heterogeneous condition that is potentially treatable [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(6) : 750-755.
- [36] Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep [J]. *J Neuroendocrinol*, 2003, 15 (4) : 432-437.
- [37] Müller HL, Gebhardt U, Teske C, *et al.* Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1) : 17-24.
- [38] Müller HL, Emsler A, Faldum A, *et al.* Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7) : 3298-305.
- [39] Laura VL, Brokke KE, Adan RAH, *et al.* Pathophysiology and individualized treatment of hypothalamic obesity following craniopharyngioma and other suprasellar tumors: a systematic review [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (1) : 193-235.
- [40] Müller HL, Bueb K, Bartels U, *et al.* Obesity after childhood craniopharyngioma—German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life [J]. *Klin Padiatr*, 2001, 213(4) : 244-249.
- [41] Wu W, Sun QY, Zhu XM, *et al.* Risk factors for hypothalamic obesity in patients with adult-onset craniopharyngioma: a consecutive series of 120 cases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 694213.
- [42] Van Iersel L, Meijneke RWH, Meeteren AYNS, *et al.* The development of hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: a risk factor analysis in a well-defined cohort [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(5) : e26911.
- [43] Holmer H, Ekman B, Björk J, *et al.* Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(5) : 671-679.
- [44] Mong S, Pomeroy SL, Cecchin F, *et al.* Cardiac risk after craniopharyngioma therapy [J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 38 (4) : 256-260.
- [45] Page-Wilson G, Wardlaw SL, Khandji AG, *et al.* Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: treatment approaches and the emerging role of gastric bypass surgery [J]. *Pituitary*, 2012, 15(1) : 84-92.
- [46] Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, *et al.* Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6) : 2376 - 2382.
- [47] Rakhshani N, Jeffery AS, Schulte F, *et al.* Evaluation of a comprehensive care clinic model for children with brain tumor and risk for hypothalamic obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18(9) : 1768 - 1774.
- [48] Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, *et al.* Childhood craniopharyngioma with hypothalamic obesity—no long-term weight reduction due to rehabilitation programs [J]. *Klin Padiatr*, 2014, 226(6-7) : 344-350.
- [49] Meijneke RWH, Schouten-van Meeteren AYN, de Boer NY, *et al.* Hypothalamic obesity after treatment for craniopharyngioma: the importance of the home environment [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (1-2) : 59-63.
- [50] Skorzevska A, Lal S, Wasserman J, *et al.* Abnormal food-seeking behavior after surgery for craniopharyngioma [J]. *Neuropsychobiology*, 1989, 21(1) : 17-20.
- [51] Steele CA, Cuthbertson DJ, MacFarlane IA, *et al.* Hypothalamic obesity: prevalence, associations and longitudinal

- trends in weight in a specialist adult neuroendo-crine clinic [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4): 501-507.
- [52] Ismail D, O'Connell MA, Zacharin MR. Dexamphetamine use for management of obesity and hypersomnolence following hypothalamic injury [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(2): 129-134.
- [53] Mason PW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(9): 887-892.
- [54] Horne VE, Bielamowicz K, Nguyen J, *et al.* Methylphenidate improves weight control in childhood brain tumor survivors with hypothalamic obesity [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(7): e28379.
- [55] Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, *et al.* Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(6): 10.1056/evidoa2200014.
- [56] Greenway FL, Bray GA. Treatment of hypothalamic obesity with caffeine and ephedrine [J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(6): 697-703.
- [57] Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, *et al.* A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2): 363-373.
- [58] Zoicas F, Droste M, Mayr B, *et al.* GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(5): 699-706.
- [59] Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, *et al.* Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(10): 931-940.
- [60] van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, *et al.* Pathophysiology and individualized treatment of hypothalamic obesity following craniopharyngioma and other suprasellar tumors: a systematic review [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 193-235.
- [61] Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, *et al.* Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(2): 210-216.
- [62] Weismann D, Pelka T, Bender G, *et al.* Bariatric surgery for morbid obesity in craniopharyngioma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 385-390.
- [63] Muller HL, Gebhardt U, Maroske J, *et al.* Long-term follow up of morbidly obese patients with childhood craniopharyngioma after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) [J]. *Klin Padiatr*, 2011, 223(6): 372-373.
- [64] van Santen SS, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, *et al.* Fractures, bone mineral density, and final height in craniopharyngioma patients with a follow-up of 16 years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1397-e1407.
- [65] Koppel BS, Harden CL, Nikolov BG, *et al.* An analysis of lifetime fractures in women with epilepsy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111(4): 225-228.
- [66] Holmer H, Popovic V, Ekman B, *et al.* Hypothalamic involvement and insufficient sex steroid supplementation are associated with low bone mineral density in women with childhood onset craniopharyngioma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1): 25-31.
- [67] Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone [J]. *Endocrine Rev*, 2018, 39(4): 440-488.
- [68] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, *et al.* Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(12): 1383-1389.
- [69] Van Santen SS, Olsson DS, Hammarstrand C, *et al.* Body composition and bone mineral density in craniopharyngioma patients: a longitudinal study over 10 years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dgaa607.
- [70] Muller HL. Childhood craniopharyngioma [J]. *Pituitary*, 2013, 16(1): 56-67.
- [71] Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, *et al.* Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome [J]. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(8-9): 747-757.
- [72] Elliott RE, Wisoff JH. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas [J]. *Neuro-surg Pediatr*, 2010, 6(5): 403-416.
- [73] Michal C, Sharon G, Jill H. Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma-literature review and 20 years of experience [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 81.
- [74] Cossu G, Jouanneau E, Cavallo LM, *et al.* Surgical management of craniopharyngiomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the

- EANS skull base section [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(5) : 1159-1177.
- [75] Toaz E, Benzon H. Perioperative management of the pediatric patient with craniopharyngioma [C]. <https://snacc.org/wp-content/uploads/2022/06/Perioperative-Management-of-the-Pediatric-Patient-with-Craniopharyngioma.pdf>.
- [76] Fri cR, König M, Due-Tønnessen BJ, *et al.* Long-term outcome of patients treated for craniopharyngioma: a single center experience [J]. *Br J Neurosurg*, 2023, 17: 1-9.
- [77] Komotar RJ, Robert MS, Raper DMS, *et al.* Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas [J]. *World Neurosurg*, 2012, 77(2) : 329-341.
- [78] Sandvik U, Ohlsson M, Edström E. Vascular complications in pediatric craniopharyngioma patients: a case-based update [J]. *Child's Nerv Syst*, 2019, 35(12) : 2273-2278.
- [79] Yano S, Kudo M, Hide T, *et al.* Quality of life and clinical features of long-term survivors surgically treated for pediatric craniopharyngioma [J]. *World Neurosurg*, 2016, 85: 153-162.
- [80] Li SY, Wang X, Zhao YL, *et al.* Metabolic effects of recombinant human growth hormone replacement therapy on juvenile patients after craniopharyngioma resection [J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 7154907.
- [81] Reyes M, Taghvaei M, Yu S, *et al.* Targeted therapy in the management of modern craniopharyngiomas [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(4) : 136-150.
- [82] Lara-velazquez M, Mehkri Y, Panther E, *et al.* Current advances in the management of adult craniopharyngiomas [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3) : 1645-1671.
- [83] Iglesias P. Targeted therapies in the medical management of craniopharyngioma [J]. *Pituitary*, 2022, 25(3) : 383-392.
- [84] 罗杰, 姚辉. 颅咽管瘤患儿远期生存质量影响因素研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(11) : 753-756.
- [85] Conklin HM, Ness KK, Ashford JM, *et al.* Cognitive performance, aerobic fitness, motor proficiency, and brain function among children newly diagnosed with craniopharyngioma [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2019, 25(4) : 413-425.
- [86] Shoemaker AH, Tamaroff J. Approach to the patient with hypothalamic obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(5) : 1236-1242.
- [87] 李丽婧, 桂松柏, 宫健, 等. 儿童颅咽管瘤全切术后并发症的分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(6) : 134-135.