

• 综 述 •

垂体柄阻断综合征发病机制及临床特征研究进展*

胡彦利¹, 王文韬¹综述, 陈宗兰^{2△}审校

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院内分泌遗传代谢科, 山东 济宁 272029)

[摘 要] 垂体柄阻断综合征(PSIS)是一种罕见垂体发育异常的疾病,其临床特征因垂体激素缺乏的种类和程度不同而表现各异。目前,PSIS 病因尚不明确,其致病机制可能与围生期损伤及相关基因突变有关。PSIS 临床表现复杂多样,极易导致漏诊及误诊。该文对 PSIS 发病机制及诊治进展进行了综述,旨在为该疾病的临床诊疗提供参考。

[关键词] 垂体柄阻断综合征; 垂体功能减退; 基因突变; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.023 **中图法分类号:**R584.2;R584.3

文章编号:1009-5519(2023)06-1006-05 **文献标识码:**A

**Research progress on pathogenesis and clinical characteristics of
pituitary stalk interruption syndrome***

HU Yanli¹, WANG Wentao¹, CHEN Zonglan^{2△}

(1. College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067,
China; 2. Department of Endocrinology Genetics and Metabolism, Affiliated Hospital of
Jining Medical University, Jining, Shandong 272029, China)

[Abstract] Pituitary stalk interruption syndrome(PSIS) is a rare hypophyseal dysplasia disease. Its clinical characteristics vary with the type and degree of pituitary hormone deficiency. At present, the etiology of PSIS is not clear, and its pathogenic mechanism may be related to perinatal injury and related gene mutations. The clinical manifestations of PSIS are complex and diverse, which can easily lead to missed diagnosis and misdiagnosis. The article reviews the progress in pathogenesis, diagnosis and treatment of PSIS, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

[Key words] Pituitary stalk interruption syndrome; Hypopituitarism; Gene mutation; Review

垂体柄阻断综合征(PSIS)是一种罕见的垂体先天发育异常性疾病,其特征是垂体柄变薄或缺失及垂体后叶异位,可导致单一或多种激素的缺乏而引起相应临床症候群。1987 年, FUJISAWA 等^[1]率先提出 PSIS 在磁共振成像(MRI)上表现为三联征:(1)垂体柄纤细或缺如;(2)垂体窝内无正常神经垂体的高信号;(3)垂体后叶异位、垂体前叶发育不良。PSIS 在新生儿中发生率约为 0.005%^[2],在生长激素缺乏儿童中约为 6.8%^[3],其发病机制尚不明确,围生期损伤和基因突变可能是其致病机制^[4]。因缺乏的垂体激素种类和程度不同,PSIS 患者临床表现具有显著的个体化差异。ZHANG 等^[5]研究发现,PSIS 患者生长激素、促性腺激素、促肾上腺皮质激素和促甲状腺激素(TSH)缺乏率分别为 100.00%、86.52%、75.28%、

79.78%。PSIS 表现为散发性的,仅约 5% 的患者呈家族聚集性^[6]。临床工作中,PSIS 患者多因身材矮小、阴茎短小为主诉就诊。也有部分患者以低钠血症、低血糖、黄疸、非酒精性脂肪肝等为主要临床表现。PSIS 的临床表现复杂多样,易造成漏诊、误诊。本文通过对 PSIS 病因机制和诊治进展进行综述,旨在提高临床医生对该疾病的精准诊疗。

1 PSIS 的发病机制

PSIS 的发病机制目前尚未完全明确。许多研究认为围生期损伤(如臀位产、足先露、产后窒息史等)、基因突变及染色体异常可能是其发病机制。

1.1 围生期损伤 PSIS 患者臀位分娩、难产和新生儿窒息的发生率较高。PSIS 患者中臀位分娩发生率较高,推测其可能是导致垂体柄中断的原因。围生期

* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2018PH009);济宁医学院附属医院博士科研启动基金项目(2017-BS-15)。

△ 通信作者, E-mail: czlan@163.com。

损伤或相类似的隐匿机制与 PSIS 发生可能有关。臀位分娩引起的新生儿头部变形可能导致垂体柄损伤或断裂。另外,出生后缺氧引起的低氧血症或低灌注也是导致垂体柄和垂体损伤的可能病因^[7]。GUO 等^[8]研究共纳入 55 例 PSIS 患者,其中臀位或足位分娩患者共 40 例,难产史患者 13 例。目前,基因缺陷导致疾病发生的观点更容易被接受。

1.2 基因点突变 随着全外显子基因测序在临床诊疗中的应用,越来越多的与垂体柄阻断相关基因被发现。WU 等^[9]研究指出,48% 的 PSIS 患者有垂体外畸形,其更可能是由基因突变引起的。垂体特异性转录因子祖蛋白(PROP1)、POU 结构域转录因子 1(POU1F1)、胚胎干细胞表达的同源盒基因 1(HESX1)和 LHX3、LHX4(二者均隶属 LIM 同源框基因家族)基因编码的信号分子和转录因子是垂体正常发育和功能所必需的。不同基因在垂体发育的不同时期表达不同,发挥的作用也不尽相同。POU1F1、PROP1、HESX1、LHX3、LHX4、SOX3(隶属 SOXB1 亚组,是唯一定位于 X 染色体上的 SOX 基因)和 SOX2(SOX 基因家族成员)基因突变可能导致垂体激素的缺乏及垂体解剖结构的异常,如垂体柄纤细或缺如、垂体前叶发育不良或更复杂的疾病(如中膈神经发育不良、前脑无裂畸形)。HESX1、OTX2(邻位齿状同源盒基因家族的一员)、SOX3、LHX4 的突变可能与漏斗部发育不良或垂体后叶异位有关。胶质瘤相关癌基因同源物 2、SOX2、SOX3、HESX1、LHX3、LHX4 在垂体发育早期表达,PROP1、POU1F1 在垂体发育晚期表达。这些基因参与了下丘脑-垂体关键信号通路的调控,如 Wnt、Notch、SHH 等。在这些基因中,以 PROP1、HESX1 基因突变最为常见。

PROP1 基因突变是目前全世界范围内导致泛垂体功能减退症的最常见遗传原因^[10],在不同国家的发生率为 0.8%~64.8%。大多数先天性泛垂体激素缺乏症患者都存在 PROP1 基因突变导致常染色体隐性遗传模式,因此,这些突变在家族病例中的发生率更高。对目前报道的所有 PROP1 变异体进行分类,其中 29 种是致病性的,2 种可能是致病性的,2 种意义不明。与其他病因所致的先天性泛垂体功能减退症患者不同,PROP1 基因缺陷患者在新生儿时期没有垂体功能低下的围生期体征,且平均出生体重和身长通常在正常范围内,另外新生儿低血糖和黄疸时间延长的情况少见。该基因突变常表现为儿童期身材矮小和青春期内分泌发育缺乏。生长激素缺乏通常是 PROP1 基因突变患者的第 1 特征,常在出生第 1 年被发现,且儿童时期逐渐加重,就诊时患者骨龄严重

延迟。经促甲状腺素释放激素刺激试验发现,疾病早期阶段 TSH 水平在正常范围内,仅游离 T4 水平略有下降,促性腺激素水平可进行性下降,表现为原发性或继发性性腺功能缺乏。Arg120Cys、Phe88Ser 和 c.150delA PROP1 突变可导致自发性青春期后促性腺功能下降。部分 PROP1 缺乏症患者存在促肾上腺皮质激素缺乏症。PROP1 可能间接导致促肾上腺皮质激素缺乏,其在促肾上腺皮质激素分化中起一定作用。由于肾上腺功能随着时间的推移逐渐下降,促肾上腺皮质激素缺乏表现为迟发性。因此,对 PROP1 基因突变患者激素状态的随访极其重要。

HESX1 在前脑、视神经、下丘脑和 Rathke 囊的发育中发挥重要作用。TONG 等^[11]进行的一项基础研究研究了 HESX1 对人类胚胎干细胞中胚层分化的新作用,并建立了转录因子和谱系相关信号之间的功能联系,结果显示细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)信号通路可能介导 HESX1 增强人胚胎干细胞自我分化的功能。该团队从细胞形态和相关基因的表达水平上进行探究并指出,人类胚胎干细胞中 HESX1 的表达受 OCT4(也称为 OCT3 或 POU5F1,是含 POU 结构域的转录因子)和 NANOG(参与胚胎干细胞中自我更新和维持多能性的关键转录因子)调控,其表达水平随人胚胎干细胞分化而变化。敲除 HESX1 基因不会破坏人类胚胎干细胞的未分化状态,但人类胚胎干细胞中 HESX1 缺陷会损害其中胚层分化,而 HESX1 的过度表达会显著增强中胚层分化标记基因的表达。人类胚胎干细胞中 HESX1 基因的敲除,抑制了中胚层诱导激活的 ERK1/2 信号通路。HESX1 的过度表达显著增强了人胚胎干细胞中胚层分化期间的 ERK1/2 活性。值得注意的是,丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 PD0325901 以剂量依赖性的方式减弱甚至消除 HESX1 过表达介导对中胚层分化的促进作用。

COUTINHO 等^[12]报道了 1 例来自葡萄牙的 14 岁男性 PSIS 患儿,其表现为身材矮小及青春期延迟,并合并中枢性甲状腺功能减退症和继发性肾上腺功能不全。目前全世界仅报告了 26 种 HESX1 突变,包括错义、无义、移码和剪接位点突变。该研究是首次发现 HESX1 中的同义突变。经生物信息分析和 RNA 分析表明,这种同义突变破坏了外显子剪接调控序列。在该研究中观察到异常 RNA 加工,进而导致过早产生终止密码,并产生缺失整个同源结构域的截短 HESX1 蛋白。该研究中的患者表现出广泛的表型,但似乎没有基因型-表型相关性。HESX1 杂合子突变患者生长激素、TSH、卵泡刺激素、黄体生成素和

可能的促肾上腺皮质激素缺乏与垂体结构缺陷有关。

1.3 染色体微缺失及微重复 18p 缺失、2p25 重复、2q37 缺失和 17q21.31 微缺失染色体异常与 PSIS 发病相关。EL CHEHADEH-DJEBBAR 等^[13]报道了 1 例有胎内发育延迟史 PSIS 患儿,因臀位行剖宫产,患儿智力低下、面部畸形、喂养困难、身材矮小、双侧隐睾、阴茎短小和室间隔缺损,且染色体微阵列分析显示,17q21 存在 493kb 微缺失,但未证实该缺失的表型-基因型相关性。17q21 重要功能区基因的缺失可能是造成患者 PSIS 的潜在机制。YANG 等^[14]通过外周血染色体核型分析发现,患儿 18 号染色体短臂存在未知缺失。该研究中患儿除具有 18 染色体缺失综合征最常见的临床特征,如智力障碍、生长发育迟缓、身材矮小、颅面部畸形(耳朵突出、小头畸形、上睑下垂)等,还伴有全垂体功能减退。VETRO 等^[15]报道了 1 例染色体 2p25 重复和 2q37 缺失患儿,其临床特征表现为严重的精神运动迟缓及因垂体发育不良导致的生长激素缺乏,同时合并畸形面部特征,如短头畸形、上睑下垂、耳下垂、小颌畸形等。

2 PSIS 的临床特征

PSIS 患者的临床表现复杂多样,可表现为生长激素的单一激素缺乏,也可表现为合并 TSH、促肾上腺皮质激素、促性腺激素的多种激素缺乏。在新生儿时期往往表现为阴茎短小、隐睾、低血糖、胆汁淤积;在儿童及青春期表现以第二性征发育迟缓、身材矮小为主,也有患者表现为低钠血症、癫痫、尿崩症、非酒精性脂肪肝等。尽管该疾病具有先天性特征,但垂体功能不全引起的症状可能出现在人生的各个阶段。确诊时的年龄不仅取决于激素紊乱的严重程度,更取决于临床医生的警惕性。由于疾病的临床表现显著不同,极易导致误诊、误治。因此,应警惕该 PSIS 的可能。

PSIS 最常见的临床表现是由生长激素缺乏导致的生长激素缺乏症(GHD)。LEE 等^[16]报道了 1 例由 PSIS 引起的垂体激素缺乏女性患儿,患儿反复发作低血糖,6 岁前曾多次因高热惊厥和低血糖进行急救,其血液生长激素和胰岛素样生长因子-1 水平低于正常水平,但其胰岛素水平正常。该患儿终身高达到 168 cm,高于其遗传靶身高,提示这种非依赖生长激素的线性生长可能与患儿骨骺闭合延迟及其他未知的机制相关。生长激素不仅对儿童的线性生长有影响,对人体的脂质代谢、身体成分、有氧能力和情绪的调节等起着重要作用,这种调节作用一直持续到成年。

RATKU 等^[17]指出,成人生长激素缺乏症的重要特征是内脏脂肪组织质量增加、肌肉力量减少、脂质

分布不良、生活质量受损、死亡率增加、心血管疾病风险增加。在未经治疗的生长激素缺乏症患者中,由于血脂异常(总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低)和糖代谢受损,可导致心血管疾病发生风险增加。生长激素替代治疗可降低患者心血管疾病发生率。生长激素缺乏也影响脂质代谢,生长激素-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)轴功能减退与非酒精性脂肪肝的发生、发展密切相关。TAKAHASHI 等^[18]的研究发现,成人生长激素缺乏症患者非酒精性脂肪肝/非酒精性脂肪性肝炎的发生率增加,生长激素替代治疗可显著改善肝脏脂质代谢异常。

TSH 缺乏导致的中枢性甲状腺功能减退症是 PSIS 患者的另一重要临床特征。ZHANG 等^[19]研究发现,89 例 PSIS 患者及 34 例席汉综合征患者中枢性甲状腺功能减退发生率分别为 79.8% 和 70.6%。HU 等^[20]进行的一项回顾性研究共纳入 100 例伴有垂体发育不全的身材矮小患者,将其中 68 例单纯性生长激素缺乏患者作为研究组,另选取 68 例无垂体异常的单纯性生长激素缺乏症患者作为观察组,结果显示,研究组游离甲状腺素水平低于观察组。血清游离甲状腺素水平与血清生长激素峰值、IGF-1 水平呈正相关。游离甲状腺素水平可能有助于区分先天性中枢性甲状腺功能减退和轻度先天性甲状腺功能减退。下丘脑-垂体的结构性异常可导致中枢性甲状腺功能减退,其特点是 TSH 分泌不足,甲状腺激素水平低下。甲状腺激素可刺激 IGF-1 受体的表达,在甲状腺功能减退中呈现低水平的 IGF-1。

PSIS 患者可能因性激素水平分泌低下而表现为第二性征缺如和外生殖器发育不良,其中男性表现为小阴茎、小睾丸,女性表现为外生殖器幼稚型、乳腺不发育或发育不良、无阴毛及腋毛生长。WANG 等^[21]报道了 3 例低血糖伴有黄疸的 PSIS 新生儿,其中病例 1 伴有小阴茎、胆红素血症、甲状腺功能减退、电解质紊乱、低钠血症、低血糖和代谢性酸中毒,给予氢化可的松[12.5 mg/d, 55.3 mg/(m²·d)]、9 α -氟可的松(0.1 mg/d)和优甲乐[25.0 mg/d, 7.0 mg/(kg·d)]替代治疗。经治疗,患儿电解质紊乱得到改善,3 个月后黄疸消失,但仍有间歇性低血糖发生。在患儿 30 d 时使用生长激素[0.4 U/d, 0.14 U/(kg·d)]治疗,血糖水平最终上升至正常范围。4 个月零 15 d 时加用人绒毛膜促性腺激素改善小阴茎,注射 10 次后,阴茎长度从小于 0.5 cm 增加到 1 cm。随访期间,3 例患儿低血糖、低钠血症和黄疸均未复发。

李玉川等^[22]研究发现,PSIS 患者血皮质醇水平

均降低。DIWAKER 等^[23]进行的一项回顾性研究共纳入 179 例生长激素缺乏症患者(包括 56 例 PSIS 患者),其中表现为青春期后性腺轴、甲状腺轴和肾上腺皮质醇轴受影响的比例分别为 94%、59% 和 59%。该研究与 ZHANG 等^[5]研究结果相似。另外,围生期事件如新生儿低血糖及黄疸,可能与全垂体激素缺乏有关。在更多的 PSIS 新生儿中,低血糖和胆汁淤积是常见的。胆汁淤积与皮质醇缺乏有关,且胆管转运蛋白的免疫组化表达会减少。早期诊断和适当的激素替代可减轻全垂体激素缺乏症婴儿的低血糖和胆汁淤积症状。

3 PSIS 的诊断及治疗

垂体 MRI 仍是目前确诊 PSIS 最可靠的办法,激素的缺乏具有重要的提示作用。PSIS 临床表现复杂多样,极易导致漏诊、误诊。发病年龄变异性大,但其典型的临床表现是儿童期进行性垂体激素联合缺乏,在成年期也可能进展为泛垂体功能减退症。因此,全程随访对于全面管理至关重要。

GUO 等^[24]通过精液代谢组学分析及脂质组学分析对 PSIS 患者的诊断及治疗进行了进一步研究。该研究共纳入 21 例成人 PSIS 患者[(24.6±4.9)岁]及 23 例健康对照者[(24.3±5.7)岁],采用联合促性腺激素诱导精子发生(18.0±6.0)个月,在禁欲至少 2 d 及最多 7 d 后取得精液样本,且患者未服用其他干扰代谢组学及脂质代谢药物,如精神药物。对样本进行离心、干燥等处理后,经质谱数据采集与处理获得代谢组学数据及脂质组学数据,结果显示,PSIS 患者多种类型脂质,如三酰甘油、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、神经酰胺和磷脂酰胆碱水平均有所降低,表明精子形成的微环境较差。补充相关脂质可改善精子的产生,但仍需要在未来的研究中验证。孕酮和 L-糖蛋白是诊断 PSIS 的潜在生物标志物。

DEAL 等^[25]进行的 1 项为期 12 个月的随机对照研究将来自澳大利亚、加拿大等 21 个国家的 228 例生长激素缺乏症患者随机分为 2 组,其中 A 组给予每周 1 次的生长激素治疗,B 组给予每天 1 次的生长激素治疗。治疗 12 个月后发现,2 组疗效相似、生长速度增加的结果相当,且 IGF-1 水平和骨年龄的增长均在正常范围内。提示 2 种治疗方式具有相似的安全性和耐受性。这为因 PSIS 所致的生长激素缺乏患者选择生长激素治疗方式提供了有力证据。

4 小 结

PSIS 是一种罕见垂体发育异常的疾病,其临床特征因垂体激素缺乏的种类和程度不同而表现各异。PSIS 病因尚不明确,因此临床诊疗过程中应提高警惕

以免耽误疾病治疗的最佳时机。目前仍没有具体的药物及可行的手术恢复垂体的功能,激素替代疗法是唯一有效治疗方法。

参考文献

- [1] FUJISAWA I, KIKUCHI K, NISHIMURA K, et al. Transection of the pituitary stalk: Development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging[J]. Radiology, 1987, 165(2): 487-489.
- [2] 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): 199-209.
- [3] MAGHNIE M, LINDBERG A, KOLTOWSKA-HÄGGSTRÖM M, et al. Magnetic resonance imaging of CNS in 15 043 children with GH deficiency in KIGS (pfizer international growth database)[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(2): 211-217.
- [4] FANG X, ZHANG Y, CAI J, et al. Identification of novel candidate pathogenic genes in pituitary stalk interruption syndrome by whole-exome sequencing[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20): 11703-11717.
- [5] ZHANG Q, ZANG L, LI Y, et al. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome [J]. Medicine, 2018, 97(2): e9084.
- [6] BRAUNER R, BIGNON-TOPALOVIC J, BAS HAMBOO A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e242358.
- [7] WANG C Z, GUO L L, HAN B Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: From clinical findings to pathogenesis[J]. J Neuroendocrinol, 2017, 29(1): 12451.
- [8] GUO Q, YANG Y, MU Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in chinese people: Clinical characteristic analysis of 55 cases[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53579.
- [9] WU Z Y, LI Y L, CHANG B. Pituitary stalk interruption syndrome and liver changes: From clinical features to mechanisms [J]. World J

- Gastroenterol, 2020, 26(44):6909-6922.
- [10] CORREA F A, NAKAGUMA M, MADEIRA J, et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by PROP1 mutations: Update 20 years post-discovery [J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(2):167-174.
- [11] TONG R, WANG H, JIN Y, et al. Transcription factor HESX1 enhances mesendodermal commitment of human embryonic stem cells by modulating ERK1/2 signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 619:27-33.
- [12] COUTINHO E, BRANDÃO C M, LEMOS M C. Combined pituitary hormone deficiency caused by a synonymous HESX1 gene mutation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7):2851-2854.
- [13] EL CHEHADEH-DJEBBAR S, CALLIER P, MASUREL-PAULET A, et al. 17q21. 31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome [J]. Eur J Med Genet, 2011, 54(3):369-373.
- [14] YANG A, KIM J, CHO S Y, et al. A case of de novo 18p deletion syndrome with panhypopituitarism [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(1):60-63.
- [15] VETRO A, PAGANI S, SILENGO M, et al. Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion [J]. Mol Cytogenet, 2014, 7(1):41.
- [16] LEE S S, HAN A, AHN M B, et al. Growth without growth hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(1):55.
- [17] RATKU B, SEBESTYÉN V, ERDEI A, et al. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile [J]. Pituitary, 2022, 25(2):211-228.
- [18] TAKAHASHI Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-i in the liver [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1447.
- [19] ZHANG Q, ZANG L, LI Y, et al. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome [J]. Medicine, 2018, 97(2):e9084.
- [20] HU Y, ZHU L, LIU Q, et al. Thyroid function in children with short stature accompanied by isolated pituitary hypoplasia [J]. Hormones (Athens), 2021, 20(4):707-713.
- [21] WANG Q, MENG X, SUN Y, et al. Hypoglycemia and jaundice in newborns with pituitary stalk interruption syndrome [J]. Medicine, 2021, 100(19):e25843.
- [22] 李玉川, 谢新宝, 陆怡, 等. 以新生儿胆汁淤积症为首要表现的垂体柄阻断综合征 4 例 [J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(5):359-363.
- [23] DIWAKER C, THADANI P, MEMON S S, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: Phenotype, predictors, and pathophysiology of perinatal events [J]. Pituitary, 2022, 25(4):645-652.
- [24] GUO Y, LI X, WANG X, et al. Seminal plasma metabolomics and lipidomics profiling to identify signatures of pituitary stalk interruption syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):267.
- [25] DEAL C L, STEELMAN J, VLACHOPAPADOPOULOU E, et al. Efficacy and safety of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: A phase 3 study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(7):e2717-e2728.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2023-01-12)