

颅咽管瘤术后致全垂体功能减退症伴肝硬化1例报道并文献复习

郑 惠*, 张永莉, 白小岗

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月16日; 发布日期: 2022年8月23日

摘 要

下丘脑-垂体是内分泌激素的中枢, 下丘脑分泌相应释放激素刺激腺垂体激素合成及分泌增加, 腺垂体激素作用于靶腺, 由此构成完整的神经内分泌反射轴系。各种全身性疾病、手术、放疗、感染、炎症等病因引起的垂体分泌激素减少, 导致靶腺功能减退的一系列临床症状称为垂体功能减退症。若所有激素全部受累及包括神经垂体, 则称为全垂体功能减退症。肿瘤因素中垂体瘤、颅咽管瘤均是引起垂体功能减退的常见原因, 可以是肿瘤的直接压迫, 也可由手术后诱发。颅咽管瘤是由Rathke囊或颅咽管残存的胚胎上皮细胞分化而来, 是儿童常见的颅内肿瘤, 虽然在细胞学上属良性病变, 但由于解剖位置毗邻视神经、垂体、下丘脑及颈动脉等重要结构, 故全切手术容易造成患者终身神经内分泌功能障碍。尽管在治疗上使用了激素替代, 但神经内分泌的复杂性决定了外援替代不可能完全模拟自身的激素分泌, 从而影响患者生活质量。本文报道一例颅咽管瘤术后全垂体功能减退伴肝硬化的病例, 并复习相关文献, 以提高临床医师对垂体功能减退患者中激素替代治疗的认识。

关键词

全垂体功能减退, 肝硬化, 激素替代治疗

One Case of Hypohypopituitarism with Cirrhosis after Craniopharyngioma Was Reported and Reviewed in the Literature

Hui Zheng*, Yongli Zhang, Xiaogang Bai

Department of the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 16th, 2022; published: Aug. 23rd, 2022

*通讯作者。

文章引用: 郑惠, 张永莉, 白小岗. 颅咽管瘤术后致全垂体功能减退症伴肝硬化 1 例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7777-7783. DOI: 10.12677/acm.2022.1281120

Abstract

Hypothalamic-pituitary is the center of endocrine hormones. The corresponding secretion stimulates the synthesis and secretion of pituitary hormones. Adenular pituitary hormones act on the target glands, thus forming a complete neuroendocrine reflex axis. A series of clinical symptoms caused by various systemic diseases, surgery, radiotherapy, infection, inflammation and other etiologies, leading to hypotarget adenism are called hypopituitarism. If all hormones are involved, including the nerve pituitary gland, it is called hypohypopituitarism. In tumor factors, pituitary tumor and craniopharyngioma are common causes of hypophyuitary function, which can be the direct compression of tumor or can be induced after surgery. Craniopharyngioma is by Rathke capsule or craniopharyngeal tube remnant of embryonic epithelial cell differentiation, is a common intracranial tumor in children, although on cytology is benign lesions, but due to the anatomical location adjacent to the optic nerve, pituitary, hypothalamus and carotid artery and other important structure, total surgery is easy to cause lifelong neuroendocrine dysfunction in patients. Despite the therapeutic use of hormone replacement in patients, the neuroendocrine complexity determines that additional replacement treatments cannot completely mimic their own hormone secretion, thereby affecting the patient's quality of life. We report a case of postoperative total hypopituitarism with cirrhosis after craniopharyngioma, and review the relevant literature to improve clinicians' awareness of hormone replacement therapy in patients with hypopituitarism.

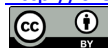
Keywords

Hypohypopituitarism, Cirrhosis, Hormone Replacement Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例介绍

患者女性, 30岁, 未婚 14年前无明显原因出现双眼视野缺损, 诊断为“颅咽管瘤”, 后行手术治疗。术后口服“醋酸泼尼松、左甲状腺素钠片、去氨加压素”激素替代治疗。10年前自行停用醋酸泼尼松(当时剂量为 1.25 mg 1次/日), 自觉无特殊不适。6年前自行停用左甲状腺素钠片、去氨加压素片。停药 2月后感间断乏力、伴齿龈出血。急诊查血常规: WBC: 1.6×10^9 、RBC: 2.99×10^9 、HB: 97.9 g/L、PLT: 10×10^9 , 予以止血、输注血小板、激素、白蛋白、利尿、纠正电解质、营养支持治疗后未见明显好转, 呈浅昏迷状态, 转入 ICU 治疗, 意识逐渐恢复, 尿量恢复、血压稳定、病情较前好转。之后转入内分泌科, 予以口服“醋酸泼尼松、早 5 mg 晚 2.5 mg、左甲状腺素钠片 125 ug 1次/日, 戊酸雌二醇片 0.3 mg 1次/日, 去氨加压素 0.05 mg 2次/日”, 维 D 钙、骨化三醇、地榆升白片、氨肽素片升白治疗。好转出院后定期门诊复查, 逐渐自行调整剂量口服“醋酸泼尼松 1.25 mg 1次/日、左甲状腺素钠片 75 ug 1次/日, 戊酸雌二醇片 1 mg 1次/日(吃 21 天停 9 天), 黄体酮胶囊 200 mg 2次/日(第 9 天开始服用第 21 天停)”替代治疗)。1年前患者无明显原因出现口干、多饮, 伴全身乏力, 体重变化不明显, 门诊查随机血糖 Hi, 收住院后行相关检查诊断为:

1) 全垂体功能减退(颅咽管瘤切除术后)中枢性肾上腺皮质功能减退症、中枢性甲状腺功能减退中枢性女性性腺功能低下、中枢性生长激素缺乏症、中枢性尿崩症

- 2) 2 型糖尿病
- 3) 肝硬化、脾功能亢进
- 4) 渗透性脑病?

查体: T: 36.2°C、P: 68 次/分、R: 20 次/分、BP: 106/74 mmHg、Ht: 155 cm、Wt: 69 Kg

BMI: 29.64 Kg/m²、腰围 107 cm。神志清, 精神可。双侧甲状腺未触及肿大。无肝掌及蜘蛛痣。颈部、腋窝可见黑棘皮, 无腋毛、阴毛, 乳晕颜色淡, 心肺查体未见明显异常。腹膨隆, 全腹无压痛及反跳痛, 肝、脾肋下未及, 肝-颈静脉回流征阴性, 双下肢不肿, 双侧足背、颈后动脉搏动良好。

入院后予以小剂量胰岛素静滴、补液、激素替代等对症治疗, 完善相关检查, 急查血常规: WBC: $7.51 \times 10^9/L$ 、RBC: $5.51 \times 10^{12}/L$ 、PLT: $51 \times 10^9/L$ 、尿常规: GLU: 4+, 白细胞: 97.1 ul; 肾功电解质: K: 3.61 mmol/L、Na: 134.4 mmol/L、尿酸: 359 umol/L、Glu: 36.7 mmol/L、凝血系列未见明显异常。肝功: TP: 59 g/L、ALB: 33 g/L、TBIl: 14.5 umol/L、DBiL: 9.3 umol/L、糖化血红蛋白: 16.4%、糖尿病自身抗体阴性、甲功五项 TSH: 0.04 uIU/ml (0.35~5.5)、T4: 82 nmol/L (58.1~170)、T3: 0.96 nmol/L (0.92~2.79)、FT4: 11.23 pmol/L (11.5~22.7)、FT: 32.53 pmol/L (3.5~6.5); 性激素全套见表 1; 血清生长激素: 0.26 ng/ml (0.126~9.880); 体脂测定: 内脏脂肪面积 138 cm², 腹部皮下脂肪面积 283 cm²; 胸部 CT: 右肺下叶及左肺小结节灶, 右侧心膈区淋巴结, 肝硬化改变, 脾脏大, 少量腹水, 胆囊结石; 腹部超声: 脾大, 结石型胆囊炎, 肝、胰、双肾大小图形未见明显异常。脊柱 X 线: 胸腰段侧弯, 后突, 胸 11、12 椎体楔形改变、胸 11、12 椎体前方可见椭圆形密度增高影; 垂体 MRI: 1) 颅咽管瘤术后改变; 2) 空泡蝶鞍, 垂体柄显示不清, 视交叉未见明显受压; 3) 所见脑干(桥脑占位)。OGTT + 同步胰岛素、C-肽试验、皮质醇、ACTH 节律见下表 2、表 3。CT、超声提示肝硬化, 肝炎病毒系列: 甲型肝炎抗体 IgG: 13.55 S/CO; 乙型肝炎表面抗体 414.7 mIU/L; HBV-DNA: Not Detected; HCV-DNA: Not Detected; HDV-IgM 阴性; 肝纤维化系列: HA (透明质酸) 551.84 ng/ml、IV 型胶原蛋白 196.408 ng/ml、自身免疫肝病谱未见明显异常。

治疗上经胰岛素泵强化降糖后, 出院更换为门冬胰岛素 4 u 皮下注射降糖治疗方案, 激素替代治疗剂量维持不变, 为“醋酸泼尼松 5 mg 1 次/日、左甲状腺素钠片 75 ug 1 次/日, 戊酸雌二醇片 1 mg 1 次/日(吃 21 天停 9 天), 黄体酮胶囊 200 mg 2 次/日, 去氨加压素 0.05 mg 2 次/日”。定期门诊复查, 后因胰岛素用量较小, 停用胰岛素, 单纯饮食运动控制血糖尚可, 2021 年 5 月复查糖化血红蛋白 7.1%, 空腹血糖 7.2 mmol/L。

Table 1. Sex hormone

表 1. 性激素

项目	结果	参考范围
泌乳素(PRL)	955.96 uIU/ml	未怀孕: 59~619
促卵泡生成素(FSH)	<0.3 IU/L	卵泡期: 2.5~10.2 排卵期: 3.4~33.4 黄体期: 1.5~9.1
促黄体生成素(LH)	0.12 IU/L	卵泡期: 1.9~12.5 排卵期: 8.7~76.3 黄体期: 0.5~16.9
睾酮测定(Testo)	0.38 nmol/L	绝经前: 0.31~1.66 绝经后: 0~1.58
雌二醇(E2)	285.65 pmol/L	卵泡期: 71.6~529.2 排卵期: 243.5~1309 黄体期: 204.8~786.1
孕酮(Prog)	>190.80 nmol/L	卵泡期: 0.48~4.45 排卵期: 2.4~9.4 黄体期: 10.62~81.28

2. 讨论

该患者系垂体功能减退症伴发 2 型糖尿病及肝硬化。因出现糖尿病典型的“多饮、多尿”症状而就诊, 意外发现肝硬化。上腹增强 CT、超声检测肝硬化、肝纤维化指标高, 肝炎病毒检测甲肝病毒抗体 IgG

Table 2. OGTT, insulin releasing test and C-peptide release test
表 2. OGTT + 同步胰岛素、C-肽试验

时间/项目	胰岛素(uU/ml)	C-肽(ng/ml)	葡萄糖(mmol/L)
0 h	4.33	1.55	4.8
1 h	19.31	1.99	7.9
2 h	31.48	3.17	9.6
3 h	25.33	3.58	9.6

Table 3. Cortisol and ACTH rhythms
表 3. 皮质醇、ACTH 节律

	8:00	16:00	24:00
皮质醇	13.26 ug/dl	3.76 ug/dl	1.74 ug/dl
ACTH	1.87 pg/ml	0.39 pg/ml	0.19 pg/ml

阳性, 乙肝抗体阳性, 余丙、丁、戊肝病病毒定量均为 Not Detected, 表明不符合病毒性肝炎后肝硬化的诊断标准。排除病毒性、自身免疫性、酒精性、药物性、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、胆道梗阻等肝硬化等病因。结合该患者系生长激素缺乏、体重超重等综合因素考虑为脂肪性肝硬化, 诊断 NAFLD 成立。NAFLD 涉及范围广泛, 从非酒精性脂肪肝到非酒精性肝炎, 并可进展为肝硬化和肝细胞癌。从疾病进展顺序来说, 该患者此次入院前肝脏早就发生损害, 病理学上表现为单纯脂肪性病变至今的晚期纤维化和硬化。对于该病例, 内分泌系统激素影响的问题较为突出。

已有研究表明, 内分泌激素异常与 NAFLD 的发展密切相关。GH 和 IGF-1 在肝脏中的作用尤为突出 [1]。生长激素可以减少内脏脂肪, GH 也可以直接减少肝细胞中的脂肪生成, 内脏脂肪在非酒精性脂肪性肝炎(NASH Non-alcoholic Steatohepatitis)的发展中起着重要的作用。IGF-1 作用表现为改善胰岛素抵抗, 减少活性氧(ROS), 改善线粒体功能, 减少肝细胞中甘油三酯的聚积。此外, IGF-1 还诱导 HSC (肝星状细胞)衰老, 使其失活, 限制了纤维化[2]。GH 通过自分泌和旁分泌在各种靶组织中产生 IGF-1, 但大多数循环游离的 IGF-1 是在肝细胞中产生[3]。在鼠中特异性删除肝脏 GH 受体, 结果显示小鼠胰岛素抵抗, 葡萄糖不耐受, 游离脂肪酸增加和肝脏脂肪变性严重, 这表明肝脏中 GH 生理性信号传导的重要性。此外, 实验中 GHRLD 小鼠肝细胞再生受损, 说明 GH 在肝细胞的增殖和抗凋亡能力中起重要作用。GH 和 IGF-1 的发挥作用的潜在机制为 GH 与 GH 受体结合并激活 janus 激酶 2 (JAK2)-信号转导子和转录激活子 5 (STAT5)信号通路。STAT5 的几个靶基因, 包括胰岛素样生长因子-I (IGF-I)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ), 在肝脏中发挥重要作用[4]。若 GH 受体信号传导的减少, 则导致 IGF-I 表达的减少, 从而导致纤维化的进展。同时, PPAR γ 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、辅激活因子-1 α (PGC1 α)、分化簇 36 (CD36)和脂蛋白脂酶(LPL)的表达增加, 以及极低密度脂蛋白受体(VLDLR)表达减少, 导致脂质代谢受损、脂肪变性[5]。另外关于 GH-IGF-1 轴在一般 NAFLD/NASH 发病机制中的作用, 有报道称, 血清 GH、IGF-1 和 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP-3)水平与 NAFLD 患者的肝脂肪变性和纤维化有关, 非 GH 缺乏者也有报告[6]。

甲状腺激素浓度紊乱可能导致胰岛素抵抗、肥胖和高脂血症, 这是 NAFLD 发展的众所周知的危险因素。由于促甲状腺激素(TSH)可直接增加肝脏糖异生, 降低 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶磷酸化诱导的高胆固醇血症, 在垂体功能减退情况下, TSH 分泌不足, 故引发 NAFLD 的危险因素增多[7]。一项系统性综述和荟萃分析包括 13 项研究中的 42,000 多名患者, 发现甲状腺功能减退和 NAFLD

之间存在高度相关性,为亚临床和显性甲状腺功能减退的 NAFLD 风险提供了强有力的流行病学证据。与亚临床甲状腺功能减退症相比,显性甲状腺功能减退症(定义为 TSH 升高和低游离 T4 (FT4))与 NAFLD 的相关性更为显著,亚临床甲状腺功能减退症称为 TSH 升高和正常 FT4,这可能是由于低甲状腺激素和高 TSH 水平的共同作用。亚临床甲状腺功能减退与 NAFLD 呈剂量依赖关系,即使在 TSH 水平正常的范围内,与 NAFLD 的相关性也独立于其他公认的代谢风险因素[8]。此外,据报道,“低正常”甲状腺功能可能是晚期纤维化的危险因素。有报道称,甲状腺激素受体在肝星状细胞活化中的作用已被提出,但甲状腺功能不全是否或如何加速 NAFLD 的进展,从而导致晚期纤维化,仍不清楚[9]。另外,甲状腺激素替代疗法可显著降低血脂,并对超重或肥胖有良好效果,针对该垂体功能减退患者甲状腺激素的使用,获益程度不单单体现在维持正常机体代谢,尤其是影响肝脏各类物质的合成、分泌等[10]。

性腺功能减退症或绝经后妇女中可能出现的雌激素缺乏症与 NAFLD 和晚期肝纤维化的发病率较高有关。长期雌激素缺乏与晚期肝纤维化的长期风险有关[11]。性腺机能减退与 NAFLD 之间的主要病理生理机制很复杂,仍在研究中,主要因素包括雌激素缺乏、雄激素减少的肠道失调、脱氢表雄酮水平低和肥胖。脱氢表雄酮是一种影响胰岛素抵抗和纤维生成的激素,而肥胖降低糖耐量增加 NAFLD 发展和进展的风险[12]。

糖皮质激素对肝脏脂质代谢的作用是复杂的。GC 由肾上腺在垂体 ACTH 分泌的控制下产生[13]。它们在受体前水平由 11 β 羟类固醇脱氢酶(11 β HSD)和 a 环还原酶的亚型代谢[14]。在单一状态下,GC 会减少脂肪生成,与胰岛素一起协同作用,增加脂质积累。而且它们对脂肪组织还有更深远的影响:GC 推动脂肪分解和脂肪细胞分化。正是对脂肪的分解作用,这很可能是 FFA 向肝脏输送增强的原因,从而加速 NAFLD 表型进展[15]。因为脂肪组织内的 GC 代谢发挥更重要的作用,所以即使敲除 11 β -HSD1 基因和药物抑制情况下可降低肝脏脂肪变性,但是这种特异性基因缺失并不会对代谢水平及特征产生显著影响,a 环还原酶的作用还没有得到充分的研究[16]。

肝组织学检查可以明确不明原因肝功能异常、肝硬化的情况,对于 AIH 提供确证证据。尤其是自身抗体阴性的患者,还有助于遗传代谢性疾病、酒精性与非酒精性肝病的诊断及肝组织纤维化程度的确定,在排除相关禁忌症后均可进行肝穿活检。根据《2021 肝脏穿刺活检专家共识》建议[17],将术前处理的血小板计数设定为 $50 \times 10^9/L$ 是合理的。故该病患者在符合肝穿适应症且无相关禁忌症的情况下,是可以行此检查明确肝硬化原因的,但考虑到实际情况,家属及本人并无此意愿。遗憾的是,由于时间之久,患者本人及家属已经无法清楚的回忆具体重组生长激素使用时间及其具体剂量,根据患者描述,确定既往注射过重组人生长激素,在 2015 年停用后再无使用,原因是当时已经发现脊柱侧弯,继续使用可能会加重病情进展。但是值得思考的是,不论是出现糖尿病还是肝硬化,都是本身机体代谢变化和药物使用过程中共同作用导致的结果,绝不仅仅是单一因素的影响。生长激素是整个治疗过程中的焦点,即使是目前无法准确追踪到既往生长激素的使用具体剂量,但是可以肯定的患者在生长发育期存在生长激素缺乏的情况,有使用注射 rhGH 治疗的记录,但未规律替代,所以,其脂肪性肝硬化可能与生长激素缺乏,内脏脂肪增多有关。笔者查阅相关文献,一篇关于生长激素使用累计安全报道中提到,报告根据 NCGS (the National Cooperative Growth Study)的经验总结了 rhGH 治疗前 20 年的安全性[18]。rhGH 的总体安全性仍然良好,尽管任何既往患有恶性肿瘤的患者,无论是否接受 rhGH 治疗,其发生新肿瘤的风险都会增加,故本患者在行颅脑 MR 检查时发现桥脑占位病变时引起了医者的极高警惕,经神经外科医师协助会诊后考虑渗透性脑病,暂不考虑肿瘤新发或复发。糖尿病(DM)、颅内高压(IH)、股骨头骨骺滑脱(SCFE)、脊柱侧凸和胰腺炎是调查中出现的常见的不良反应。该患者出现脊柱侧凸是否与生长激素的使用相关或者加速其进展,但尚不能确定。

原则上,全垂体功能减退的激素补充治疗应尽量接近生理模式。皮质醇分泌是有昼夜节律的特征,

夜间低,凌晨增高,觉醒时达高峰,白天逐渐下降。目前的糖皮质激素无法做到模仿生理节律,一般采用单次给药方案。该患者 ACTH 节律不符合正常情况,是与本身疾病和口服泼尼松相关的。建议中枢性甲减 L-T4 平均治疗剂量为 1.6 ug/kg/d,使 FT4 达到参考范围的中上水平,不推荐根据 TSH 调整甲状腺激素的治疗剂量。绝经前女性雌激素的补充在没有禁忌症时,子宫完整者推荐雌孕激素联合治疗,防止子宫内膜过度增生。总体来说,生长激素治疗可改善内脏脂肪、脂蛋白代谢、胰岛素敏感性等,使用推荐剂量的患者有 20% 出现副作用,包括关节肌肉痛、睡眠障碍、呼吸困难等,针对这些副作用,应根据血清 IGF-1 浓度以最小化副作用的速率调整 GH 使用剂量。目前仍有很多人人们对生长激素使用后肿瘤复发的几率顾虑,但是,在长期观察研究中,补充治疗的剂量不会增加垂体腺瘤的复发。所有尿崩症患者均应根据个体情况进行去氨加压素(DDAVP)治疗,部分有多尿困扰、口渴缺乏的患者,更应注意监测药物用量。激素与激素相互的影响作用更是临床医生在调整药物剂量时需要特别关注的问题。例如,生长激素可以抑制皮质酮转换为皮质醇,故当生长激素治疗时,需要增加糖皮质激素用量;一项研究表明,对比性腺正常的男性或女性,使用口服雌激素的女性,生长激素剂量可能需要增加到 50% 以上。激素序贯替代治疗的相互作用是复杂的,需要依据生理机制从而判断实际剂量,更需要采用个体化的治疗方案做到最合适的激素替代剂量,规避相关不良反应,精准长期随访。

通过关键词检索垂体功能减退引发肝硬化的病例,目前国内少有相关病例报道,其中有一篇报道了北京协和医院垂体功能减退的 3 名青年患者并证实肝硬化,且伴有生化、凝血及肝功等异常,规律使用激素替代治疗后,肝功能均有不同程度的改善[19]。查阅国外相关文献,在垂体功能减退患者出现相关功能障碍的病例报道也并不多,除外肝硬化,也有发生严重低血糖、罕见特发性肺动脉高压的个案。经阅读相关综述及论著,总结归纳了垂体功能减退引发 NAFLD 的发生机制及治疗要点,本病例报道的重点是希望临床工作者在面对全垂体功能减退患者内分泌激素替代治疗过程中,遵从激素补充的原则,同时关注激素的副作用及激素不足引发的并发症,如脂肪性肝硬化,做到仔细监测,优化方案。

参考文献

- [1] Yutaka, T. (2017) The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1447. <https://doi.org/10.3390/ijms18071447>
- [2] Yakar, S., Rosen, C.J., Beamer, W.G., Ackert-Bicknell, C.L., Wu, Y., Liu, J.L., et al. (2002) Circulating Levels of IGF-1 Directly Regulate Bone Growth and Density. *Journal of Clinical Investigation*, **110**, 771-781. <https://doi.org/10.1172/JCI0215463>
- [3] Ekberg, S., Luther, M., Nakamura, T. and Jansson, J.-O. (1992) Growth Hormone Promotes Early Initiation of Hepatocyte Growth Factor Gene Expression in the Liver of Hypophysectomized Rats after Partial Hepatectomy. *Journal of Endocrinology*, **135**, 59-67. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1350059>
- [4] Krupczak-Hollis, K., Wang, X., Dennewitz, M.B. and Costa, R.H. (2003) Growth Hormone Stimulates Proliferation of Old-Aged Regenerating Liver through Forkhead Box m1b. *Hepatology*, **38**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.08.052>
- [5] Pennisi, P.A., Kopchick, J.J., Snorri, T., LeRoith, D. and Yakar, S. (2004) Role of Growth Hormone (GH) in Liver Regeneration. *Endocrinology*, **145**, 4748-4755. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0655>
- [6] Laron, Z., Ginsberg, S. and Webb, M. (2008) Nonalcoholic Fatty Liver in Patients with Laron Syndrome and GH Gene Deletion—Preliminary Report. *Growth Hormone & IGF Research*, **18**, 434-438. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.03.003>
- [7] Singeap, A.M., Stanciu, C., Huiban, L., Muzica, C.M., Cuciureanu, T., Girleanu, I., et al. (2021) Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrinopathies: Clinical Implications. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 6678142. <https://doi.org/10.1155/2021/6678142>
- [8] Ichikawa, T., Nakao, K., Hamasaki, K., Furukawa, R., Tsuruta, S., Ueda, Y., Taura, N., Shibata, H., Fujimoto, M., Toriyama, K., et al. (2007) 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. *Hepatology International*, **1**, 287-294. <https://doi.org/10.1007/s12072-007-9007-4>

- [9] Cai, C., Song, X., Chen, Y., Chen, X. and Yu, C. (2019) Relationship between Relative Skeletal Muscle Mass and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology International*, **14**, 115-126. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09964-1>
- [10] Zvibel, I., Atias, D., Phillips, A., Halpern, Z. and Oren, R. (2010) Thyroid Hormones Induce Activation of Rat Hepatic Stellate Cells through Increased Expression of p75 Neurotrophin Receptor and Direct Activation of Rho. *Laboratory Investigation*, **90**, 674-684. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.48>
- [11] Kander, M.C., Cui, Y. and Liu, Z. (2016) Gender Difference in Oxidative Stress: A New Look at the Mechanisms for Cardiovascular Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13038>
- [12] Harada, N., Hanaoka, R., Hanada, K., Izawa, T., Inui, H. and Yamaji, R. (2016) Hypogonadism Alters Cecal and Fecal Microbiota in Male Mice. *Gut Microbes*, **7**, 533-539. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1239680>
- [13] Hazlehurst, J.M., Gathercole, L.L., Nasiri, M., Armstrong, M.J., Borrows, S., Yu, J., *et al.* (2013) Glucocorticoids Fail to Cause Insulin Resistance in Human Subcutaneous Adipose Tissue *in Vivo*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 1631-1640. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3523>
- [14] Li, G., Hernandez-Ono, A., Croke, R.M., Graham, M.J. and Ginsberg, H.N. (2011) Effects of Antisense-Mediated Inhibition of 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 on Hepatic Lipid Metabolism. *Journal of Lipid Research*, **52**, 971-981. <https://doi.org/10.1194/jlr.M013748>
- [15] Prasad Sakamuri, S.S.V., Sukapaka, M., Prathipati, V.K., Nemani, H., Putcha, U.K., Pothana, S., *et al.* (2012) Carbenoxolone Treatment Ameliorated Metabolic Syndrome in WNIN/Ob Obese Rats, but Induced Severe Fat Loss and Glucose Intolerance in Lean Rats. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: e50216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050216>
- [16] Lavery, G.G., Zielinska, A.E., Gathercole, L.L., Hughes, B., Semjonous, N., Guest, P., *et al.* (2012) Lack of Significant Metabolic Abnormalities in Mice with Liver-Specific Disruption of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. *Endocrinology*, **153**, 3236-3248. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1019>
- [17] 肝脏穿刺活检湘雅专家共识编写组. 肝脏穿刺活检湘雅专家共识[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(1): 1-8.
- [18] Bell, J., Parker, K.L., Swinford, R.D., Hoffman, A.R., Maneatis, T. and Lippe, B. (2010) Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 167-177. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0178>
- [19] 袁仙仙, 陈适, 阳洪波, 王林杰, 潘慧, 朱惠娟. 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.