

## · 标准与规范 ·

# 颅咽管瘤患者长期内分泌治疗 专家共识 (2017)

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

随着显微神经外科技术的进步和对颅咽管瘤起源和生长方式认识的加深,外科手术根治性切除已成为可能。已有大宗病例报道,颅咽管瘤患者术后 5 年及 10 年总体生存率分别达到 90% 和 80% 以上。因此,目前对于颅咽管瘤患者预后的关注点不仅是要提高生存率,更要提高患者的生活质量。文献报道,颅咽管瘤患者垂体功能减退发生率在生长激素轴为 68% ~ 100%,性腺轴为 60% ~ 80%,促肾上腺皮质激素轴为 55% ~ 88%;甲状腺激素轴为 39% ~ 85%;垂体后叶功能障碍为 25% ~ 86%<sup>[14]</sup>。颅咽管瘤外科治疗后内分泌功能的水平是决定患者生活质量的基本因素,在高质量的内分泌替代治疗下不但可以长期生存,部分患者还可以继续生长发育,甚至保留生育能力。但是肿瘤类型的不同和治疗水平的差异,导致内分泌状况个体差异巨大而复杂,颅咽管瘤下丘脑-垂体功能减退患者各种激素应用还很不规范,激素之间的相互作用难以把握,因此,为提高颅咽管瘤患者远期生活质量,制订长期内分泌治疗专家共识显得尤为必要。

神经外科医生对内分泌知识的认识不够系统、完整,而内分泌医生对于外科性内分泌障碍的理解缺乏手术解剖学基础,认识难以精准,导致部分颅咽管瘤患者即使平稳、安全渡过围手术期,仍然无法获得高质量的生活,严重时甚至危及生命。为了提高颅咽管瘤患者外科治疗后长期内分泌治疗水平,以神经外科、内分泌科为主的有关专家们撰写了《颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识(2017)》(以下简称共识),希望通过专家共识,规范患者长期随访,促进患者垂体功能重建,进而改善患者预后,提高远期生活质量。

## 一、颅咽管瘤外科学分型及内分泌障碍的解剖学基础

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.01.004

通信作者:漆松涛,510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科,Email: qisongtaosjwk@163.com

合理的颅咽管瘤分型能够涵盖全部颅咽管瘤复杂多变的生长方式,有利于选择相宜的治疗方法并准确判断预后。国内外学者根据肿瘤的解剖位置、与视交叉关系、对三脑室底推挤的程度等对颅咽管瘤进行分型<sup>[5-7]</sup>,这些分型共同特点在一定程度上能反映手术难易程度,有利于手术治疗,但均只是以某种重要结构作为参照的相对解剖性分型。Songtao 等通过对成人及胎儿标本的大量解剖学研究,基于肿瘤起源位置和周边膜性结构分布规律提出了 QST 分型:鞍膈下起源颅咽管瘤(Q 型)、鞍上脑室外蛛网膜袖套起源肿瘤(S 型)及鞍上三脑室底内型颅咽管瘤(T 型)<sup>[8-9]</sup>。这种基于肿瘤起源部位,充分考虑鞍区周围重要膜性结构分布特点以及对肿瘤生长过程中与周围重要解剖结构毗邻关系的分型,对术式的选择、预后判断及颅咽管瘤内分泌特点的分析均有重要指导作用。Q 型起源于鞍膈下,直接压迫垂体及部分垂体柄,大部分有完整的鞍膈膜与鞍上结构相隔,与三脑室底下丘脑结构为推挤毗邻关系,手术切除对下丘脑功能的损害较小,术后应主要关注垂体激素的替代治疗。S 型起源于垂体柄蛛网膜袖套段内,一般与三脑室底下丘脑结构仅为推挤关系,术中操作空间均在蛛网膜下腔,在处理肿瘤在垂体柄的起源点时可能对垂体柄产生部分损害,但只要垂体柄的形态、连续性存在,术后反应常常轻微,尿崩也多为—过性,容易恢复,远期内分泌结果最好。T 型起源于垂体柄正中隆起、灰结节、三脑室底内被覆三脑室室管膜层及神经组织层,底端是漏斗柄与三脑室底神经组织层的延续部,由于肿瘤主体突向三脑室方向,因此常常需要经终板三脑室入路手术,手术操作对于三脑室前部下丘脑结构及其血供不可避免地会产生骚扰,术中采取正确的操作技巧是减少术后下丘脑反应,提高远期生活质量的关键,该型肿瘤术后主要关注下丘脑功能紊乱、严重性肥胖及代谢异常、尿崩及渴感减退等方面的处理。

## 二、放疗(内照射治疗)对颅咽管瘤患者内分泌

的影响

为控制肿瘤生长与复发,对于不能耐受手术或不愿接受手术治疗的成人患者,放射治疗(包括肿瘤立体定向放疗、囊液抽吸或同位素、博来霉素注入)会作为一种延长生存期的治疗手段。但由于放疗(包括内照射)无法将肿瘤周围重要的神经内分泌组织结构排除在放射区域外,因此容易引起瘤周结构损伤。因肿瘤累积范围、放射剂量以及不同时间段放疗效应不同,加上肿瘤本身导致的内分泌功能障碍与神经机能障碍的交错,放疗后神经内分泌紊乱的处理更为困难。颅咽管瘤患者放疗后的内分泌障碍的大致规律如下:Q型颅咽管瘤患者放疗后不但垂体功能进一步减退,还可能出现新的神经垂体功能障碍,替代治疗的激素种类及剂量较未放疗患者明显增多;T型颅咽管瘤患者放疗后常在内分泌功能障碍的基础上出现严重的下丘脑肥胖、胰岛素耐受、暴饮暴食等症状,甚至伴随精神异常、昼夜节律异常、渴感消失的尿崩症等复杂下丘脑综合征,难以控制,严重影响患者生活质量。

### 三、激素替代治疗

激素替代目的是使外源性激素尽可能模拟人体生理变化,优化患者生存和生活质量,同时注意预防并发症。准确判断肿瘤的分型、术前内分泌状态、手术方式与对下丘脑、垂体柄等结构的损伤程度,根据患者术后内分泌动态变化情况及对替代治疗的反应进行个体化治疗,是激素精准替代的基础。可参照表 1 对患者进行激素替代治疗,推荐级别见表 2。

1. 垂体前叶激素的替代:(1)中枢性肾上腺皮质功能减退的评估及替代:中枢性肾上腺皮质功能减退(AI)是因促肾上腺皮质激素( ACTH)分泌不足继发肾上腺功能减退的疾病。推荐 AI 诊断标准(清晨 8~9 点钟采血):血皮质醇 < 3 nmol/L 提示 AI,皮质醇 > 18 nmol/L 可排除 AI;若介于 3~18 nmol/L 之间,需做激发试验协助诊断<sup>[10]</sup>。在 30 或 60 min 时峰值血皮质醇水平 < 500 nmol/L (18.0 μg/dl)时提示 AI<sup>[11-12]</sup>。近期使用过糖皮质激素的患者应在最后一次使用氢化可的松(HC)至少 18~24 h 后评估下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能。糖皮质激素替代治疗的原则是用最小剂量的皮质激素模拟皮质醇生理分泌节律用药,使患者皮质醇节律接近生理变化水平,且不出现皮质醇缺乏的症状。应根据不同疾病和各种糖皮质激素特点正确选用品种。HC 推荐剂量为 15~25 mg,分 2~3 次服用,其中 50%~60% 剂量在白天给药<sup>[13]</sup>。若决定服药

表 1 颅咽管瘤患者远期内分泌治疗简表

替代治疗	监测指标	注意事项
中枢性尿崩	血、尿电解质,尿量	轻度尿崩适量补液;中度尿崩予 ADH 治疗控制尿量在 200/h 左右术后 1 个月每周复查电解质,此后每 3~6 个月复查电解质、肾功能
	其他垂体前叶激素	肾上腺机能减退导致的低钠血症予糖皮质激素治疗
补充糖皮质激素	皮质醇、ACTH	首选氢化可的松,成人推荐 15~25 mg/d;儿童 6~10 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ;分 2~3 次服用
	患者症状	剂量个体化,注意肾上腺危象及医源性库欣综合征的识别
补充甲状腺激素	FT3、FT4、TSH	首选左旋甲状腺素(L-T4),先排除肾上腺激素缺乏
	患者症状	低剂量起,逐渐增至每 1~2 周 25 μg,儿童用量可能更大
补充生长激素	GH/IGF-1	1 年无复发患者可考虑行替代治疗,补充生理剂量不促使肿瘤复发
	肿瘤是否复发	个体化剂量,小剂量开始
	儿童生长发育情况	IGF-1 维持正常中上水平或出现不良反应时需减量或停药
补充性激素	性激素	男:十一酸睾酮口服制剂 40~80 mg,3 次/d;长效十一酸睾酮注射制剂肌肉注射 250 mg,1 次/月
	第二性征	女:经皮雌二醇 100 μg/d;口服雌二醇 2 mg/d
		儿童:女童 12~13 岁、男童 14~15 岁开始少量性激素补充维持第二性征、性激素接近正常水平
补充褪黑素	睡眠、昼夜节律变化	褪黑素 0.1 g, 1 次/晚

注:还应注意术后患者体质量增加及相应的心血管疾病的诊治

2 次/d,第 2 次服药时间应在清晨给药 6~8 h 后。对于服药 3 次/d 的患者,清晨服药后 1 次/4~6 h 服药,服药次数根据患者习惯和日常活动量而定。如仍有失盐症状,可加用小剂量盐皮质激素如氟氢可的松,0.05~0.20 mg/d,剂量应根据 24 h 尿皮质醇和临床表现调节。儿童用药需根据体表面积进行计算,通常剂量为 6~10 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,分 2~3 次服药,表 3。

皮质醇替代剂量遵从个体化原则,剂量过高容易增加骨质疏松症、肥胖及糖耐量异常等并发症,甚至导致肾上腺危象;过低的治疗剂量会增加肾上腺危象风险<sup>[10]</sup>。当患者生病或围手术期时激素剂量应加量,如果出现呕吐、腹泻等消化道症状可改为静脉用药(HC100 mg)。建议所有 AI 患者备急救卡、带、项链等 AI 标示,备有含有高剂量合成糖皮质激素

表 2 专家共识推荐及级别

具体内容	推荐级别
1. 合理的颅咽管瘤分型应基于肿瘤起源部位,能够涵盖颅咽管瘤复杂多变的生长方式,充分考虑鞍区周围重要膜性结构分布特点及对肿瘤生长过程中与周围重要解剖结构毗邻关系,有利于治疗方法选择和准确判断预后	A 级推荐
2. 颅咽管瘤患者垂体功能减退发生率高,通过全面、精准的激素替代,可以让患者获得接近甚至达到正常人的生活质量	A 级推荐
3. 使用清晨 8~9 点的血清皮质醇水平诊断 AI;不推荐随机血清皮质醇水平用以诊断 AI	B 级推荐
4. 血清皮质醇 <82.8 nmol/L 时提示 AI, >496.8 nmol/L 时可能排除 AI;82.8~496.8 nmol/L 行 ACTH 兴奋试验诊断 AI。激发试验在 30 或 60 min 时峰值血皮质醇水平 < 496.8 nmol/L 时提示 AI	B 级推荐
5. 对于接受过糖皮质激素治疗的患者,应在最后一次使用氢化可的松(HC)后至少 18~24 h 后进行生化检测评估 HPA 轴	A 级推荐
6. 颅咽管瘤患者,FT4 水平低于实验室参考值范围,同时 TSH 降低、正常或者轻度升高,通常可以确诊 CH	B 级推荐
7. 颅咽管瘤患者,FT4 在正常低值,伴有临床症状,或者复查 FT4 下降 20% 以上,建议起始 L-T4 治疗	A 级推荐
8. 使用 TSH 激发试验诊断 CH	D 级推荐
9. 对于存在 GHD 的患者,如果颅咽管瘤术后 1 年肿瘤无复发或进展迹象可考虑采用基因重组人生长激素替代治疗	A 级推荐
10. 生长激素治疗目标为维持 IGF-1 水平低于正常值上限,若有不良反应出现,应降低剂量	B 级推荐
10. 对于临床疑诊 5 岁以上 GHD 的患者,建议行 GH 兴奋试验协助诊断,超过 3 种垂体激素缺乏且有明确 GHD 症状、体征的患者,可直接诊断 GHD	A 级推荐
11. 在儿童起病的 CP 患者达到线性生长末期时,需要对其生长激素分泌功能进行再评估,再评估前需停止生长激素注射,经过一段时间的洗脱期,推荐最短洗脱期以 1~3 个月较为适宜	A 级推荐
12. 在 rhGH 治疗前需评价糖代谢情况、了解患者有无肿瘤病史和家族史,在 rhGH 治疗的过程中,每 3~6 个月监测甲状腺功能、空腹血糖及胰岛素、IGF-1 水平。每年监测肝功能、肾功能、肾上腺皮质功能、糖化血红蛋白	A 级推荐
13. GH 替代治疗不会影响颅咽管瘤的复发,不会增加新发恶性肿瘤的发生率或恶性肿瘤的复发率	B 级推荐
14. 使用睾酮补充治疗没有禁忌证的中枢性性腺功能减退成年男性颅咽管瘤患者	A 级推荐
15. 对没有禁忌证的中枢性性腺功能减退绝经前期女性患者给予性激素补充治疗	B 级推荐
16. 去氨加压素采用个体化治疗方案治疗尿崩症,治疗期间需要注意甲状腺激素的监测与补充治疗	B 级推荐
17. 垂体-肾上腺功能正常的患者接受 GH 替代治疗前后重新评估 HPA 轴	B 级推荐
18. 行 L-T4 替代治疗前先排除 AI,对于无法评估的病例可在 L-T4 治疗前经验性使用糖皮质激素	A 级推荐
19. 同时接受雌激素治疗的患者适当提升糖皮质激素剂量,并监测 FT4 水平使其维持在正常范围,如存在 GHD,可能需要更大剂量的 GH	A 级推荐
20. 出现下丘脑肥胖颅咽管瘤患者,可以通过改变生活方式、药物治疗、手术治疗 3 方面改善生活质量,提高远期生活质量	B 级推荐
21. 伴有睡眠障碍,昼夜节律改变颅咽管瘤患者,适当增加白天体育活动,以改善夜间睡眠,必要时予以褪黑素治疗	B 级推荐

注:A 级推荐:良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地压倒其潜在的风险;B 级推荐:至少是尚可的证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险;C 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为能提供益处,但获益与风险十分接近,无法进行一般性推荐;D 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益;I 级推荐:该医疗行为缺少科学证据,或证据质量低下,或相互冲突,例如风险与获益无法衡量和评估

表 3 常用糖皮质激素类药物比较及等效剂量换算<sup>[12]</sup>

类别	药物	对糖皮质激素受体的亲和力	水盐代谢(比值)	糖代谢(比值)	抗炎作用(比值)	血浆半衰期(min)	作用持续时间(h)	等效剂量(mg)
短效	氢化可的松	1.00	1.0	1.0	1.0	90	8~12	20.00
	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	30	8~12	25.00
中效	泼尼松	0.05	0.8	4.0	3.5	60	12~36	5.00
	泼尼松龙	2.20	0.8	4.0	4.0	200	12~36	5.00
	甲泼尼龙	11.90	0.5	5.0	5.0	180	12~36	4.00
长效	地塞米松	7.10	0	20.0~30.0	30.0	100~300	36~54	0.75
	倍他米松	5.40	0	20.0~30.0	25.0~35.0	100~300	36~54	0.60

注:水盐代谢、糖代谢、抗炎作用的比值均以氢化可的松为 1 计;等效剂量以氢化可的松为标准计

素(GC)注射剂型药物的急救包。(2)中枢性甲状腺功能减退症的评估及替代:中枢性甲状腺功能减退症(CH)约占甲状腺功能低下症 1%~2%,儿童、成人颅咽管瘤患者常见<sup>[14]</sup>。目前公认的 CH 诊断标准为:游离 T4 低下伴降低或异常 TSH 水平,不建议使用激发 TSH 试验协助诊断<sup>[15]</sup>。对于颅咽管瘤

患者,FT4 在正常参考值范围的低值,则疑诊有轻度 CH;若伴有临床症状,或定期复查 FT4 下降 20% 或 20% 以上,建议开始用左旋甲状腺素(L-T4)治疗<sup>[15-16]</sup>。恢复并维持甲状腺正常功能是 CH 的治疗目标,从低剂量开始,每 2~3 周增加 25 μg, L-T4 平均治疗量为 1.6 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,根据临床情况、年

龄、FT4 水平调整剂量,使 FT4 达到参考范围的中上水平。CH 的治疗过程中游离甲状腺素是监测 L-T4 治疗最好的指标<sup>[14, 17]</sup>。需要注意的是,在 L-T4 治疗开始前,应先排除中枢性肾上腺皮质功能不全,以避免甲状腺功能恢复后可能出现的肾上腺危象。若在未评估肾上腺功能时进行 L-T4 治疗,可预防性使用类固醇激素(氢化可的松或醋酸可的松)。(3) 生长激素缺乏症(GHD)的评估及替代:胰岛素低血糖试验(ITT)被认为是诊断 5 岁以上 GHD 患者的金标准,对于有明确生长激素缺乏诊断特征依据,并与其他 3 个垂体激素轴缺乏的患者,不建议再进行生长激素激发试验。此外,存在其他多种垂体激素缺乏的垂体前叶功能减退患者,行生长激素(GH)兴奋试验前必须将其他激素替代治疗至正常生理范围内。2000 年 CHRS<sup>[18]</sup> 和 2003 年 AAGE<sup>[19]</sup> 关于儿童 GHD 诊疗指南均推荐 GHD 的诊断阈值设定为 10  $\mu\text{g/L}$ , 青春期前 CP 患者 GHD 诊断标准为:① 身高落后于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第 3 百分位数或减 2 个标准差(-2 SD)以下;② 年生长速率 < 7 cm/年(3 岁以下); < 5 cm/年(3 岁至青春期前); < 6 cm/年(青春期);③ 骨龄落后于实际年龄;④ 2 项 GH 药物激发试验 GH 峰值均 < 10  $\mu\text{g/L}$ ;⑤ 血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平低于正常。目前国际上公认的成人 GHD 诊断金标准是胰岛素低血糖试验,根据 2007 至 2011 年内分泌协会、AAGE、CHRS 指南推荐<sup>[20-22]</sup>, ITT 诊断阈值设定为 GH 峰值 < 3  $\mu\text{g/L}$ 。大部分的儿童内分泌学家认为 GH 的替代治疗不会增加颅咽管瘤复发的危险性<sup>[23-24]</sup>,对于颅咽管瘤治疗后的患者,需手术或放疗后随访至少 1 年无肿瘤复发证据,才可考虑开始生长激素治疗,在给予重组人生长激素(rhGH)治疗前以及治疗过程中应仔细监测肿瘤进展或复发迹象。对那些经治疗仍有肿瘤残留的颅咽管瘤患者, GH 替代治疗的确切预后并不十分清楚,推荐在残余颅咽管瘤稳定 1 年不再增大后,可考虑给予 GH 替代治疗。替代治疗目标为维持血浆 IGF-1 水平在相应年龄正常范围内中上水平,剂量调整期每 1~2 个月复查,以后每 6 个月复查 1 次。采用 6~7 d/周的给药方式,于睡前 30 min 皮下注射。常用注射部位为大腿中部外侧,也可选择上臂或腹壁等处。(4) rhGH 在儿童 GHD 患者应用:① 起始治疗年龄:为达到满意的成年身高,对 GHD 患儿必须尽早诊治。多数专家认为:术后 1 年,肿瘤无复发或进展,身高低于 2 个标准差可考虑生长激素替代治疗,建

议开始治疗年龄为 5 岁至青春期早期<sup>[25]</sup>。② 治疗剂量:生长激素治疗效果具有剂量依赖效应和个体差异,不同疾病的起始治疗剂量亦有所不同。对于骨骺未闭合的儿童,推荐生长激素剂量为 0.1~0.15 U/kg,增加身高的同时还可改善机体物质代谢,减少腹部脂肪。③ 剂量调整:IGF-1 水平是评价 rhGH 安全性和依从性的主要指标。在治疗过程中 IGF-1 的水平升高到相应生物年龄(最好是骨龄)阶段的正常值上限为宜。在依从性较好的情况下,若生长情况不理想,且 IGF-1 水平较低,可在批准剂量范围内增加 rhGH 剂量;在最初治疗 2 年后,若血清 IGF-1 水平高于正常范围,特别是持续高于 2.5 SD,可考虑减量或停药。当生长速率降至 2 cm/年同时腕部 X 线提示骨骺闭合后也应当调整替代治疗剂量。④ 停止治疗时间:除 GHD 以外,治疗后身高达正常成人身高范围内(> -2 SD);或接近成年身高,即生长速率 < 2 cm/年,男孩骨龄 > 16 岁,女孩骨龄 > 14 岁可考虑在严密监测下逐渐减少用药剂量。⑤ 注意事项:治疗期间,应监测身高增长幅度、甲状腺激素、血糖、IGF-1 水平、骨龄以及肿瘤是否复发。此外,在替代治疗的过程中,甲状腺激素的剂量往往需要增加。(5) rhGH 在 GHD 患者过渡期应用:GHD 过渡期指患者从青春期的中晚期至达到成人终身高后的 6~7 年<sup>[18]</sup>。对于青春期开始治疗的患者,为模仿成长青春期高生长激素分泌模式,过渡期患者必须采用足够的剂量以期获得如同正常人的青春期身高突增,同时克服青春期中、后期发生的生长激素抵抗,最终获得较好的患儿成年身高(FAH)。对于 GHD 诊断明确的患者,青春期前中期,骨垢未闭合时,予以 0.1~0.2 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 青春期后期推荐起始剂量 0.2~0.4 mg/d。在儿童起病的颅咽管瘤患者达到线性生长末期时,需要对其垂体生长激素分泌功能进行再评估<sup>[18]</sup>。线性生长末期定义为每年生长速度 < 1.5~2.0 cm,或女性骨龄达到 14.5 岁以上,男性骨龄达到 16.5 岁以上。再评估前需停止生长激素注射,经过一段时间的洗脱期,以使体内生长激素消耗代谢,减少再评估的假阳性率,我们推荐最短洗脱期以 1~3 个月较为适宜。再评估 GHD 患者中有超过 2/3 的患者,通常难以恢复生长激素分泌功能。(6) rhGH 在成人 GHD 患者应用:成人 GHD 的替代治疗应当遵循个体化原则,建议从小剂量人重组生长激素开始,逐渐增加剂量,当恢复正常 IGF-1 值或出现疑似不良反应症状或临床症状改善(如:体脂分布、运动能力、神经心

理表现、骨密度恢复,心血管事件危险因素减少)时停止增加剂量。年龄 < 60 岁者,推荐起始剂量 0.2 ~ 0.4 mg/d,年龄 > 60 岁者推荐剂量 0.1 ~ 0.2 mg/d<sup>[17]</sup>。此外,对于性腺轴正常或口服雌激素或绝经后接受雌激素治疗的女性,生长激素替代剂量应适当提高<sup>[26]</sup>。(7)GH 治疗有效性和安全性的监测:身高和生长速度是临床判断身材矮小颅咽管瘤患者治疗效果的重要指标,儿童患者应每 3 个月监测 1 次身高、体质量和生长速度,每年进行骨龄评估。根据生长速度、体质量变化和 IGF-1 水平进行剂量调整,同时需考虑性别和青春发育的因素,见图 1。对于成人 GHD 患者,根据 2011 年内分泌协会的成人 GHD 诊疗指南建议<sup>[18]</sup>,成人 GHD 在最初治疗时需每 1 ~ 2 个月随访 1 次,进入维持剂量治疗后,每 6 个月随访 1 次即可。每次随访需要观察多项临床和生化指标,包括临床症状及不良反应,体质量、身高、BMI、腰围及血压,每 6 ~ 12 个月评价生活质量,成人 GHD 患者在接受激素替代治疗之初、更改剂量后每 6 周监测 IGF-1,每半年监测血脂及空腹血糖,每 1.5 ~ 2 年检查 1 次骨密度。(8)性激素及性腺状况的评估及替代:颅咽管瘤患者出现低睾酮水平伴随正常或降低的促性腺激素水平即可确诊中枢性性腺功能减退。对于疑诊性腺功能减退的男性,建议在上午 10 点之前(夜间空腹)采集标本做血清睾酮(T)测定,并要同时测定卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、血清泌乳素(PRL)水平来诊断中枢

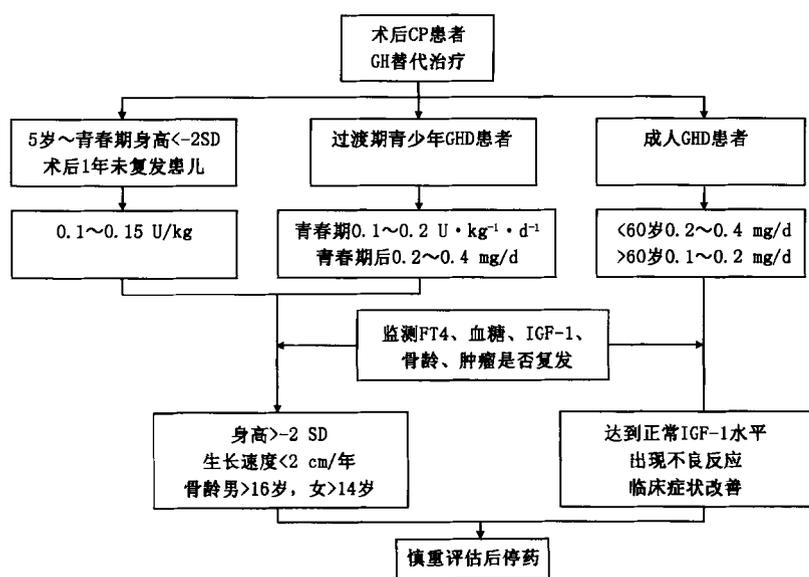
性腺功能减退<sup>[27]</sup>。成年女性患者,当出现月经稀发或停经时,推荐检测血清雌二醇(E2)、FSH、LH 明确判断。绝经后妇女血清 FSH 和 LH 降低亦足以诊断促性腺激素缺乏<sup>[28]</sup>。

治疗方面,对于暂时无生育需求的成年患者,应给予长期性激素替代治疗,以维持第二性征、增加骨密度,提高性欲和体能<sup>[29-30]</sup>。对于成年男性患者,在除外禁忌证(红细胞增多症、严重睡眠呼吸暂停、前列腺癌)后,应根据年龄、症状和可能的合并症调整睾酮剂量,使血浆睾酮水平尽量接近正常值<sup>[30]</sup>。可选择的药物有:十一酸睾酮口服制剂 40 ~ 80 mg, 3 次/d;或长效十一酸睾酮注射制剂 250 mg 肌肉注射,1 次/月。睾酮替代治疗期间,应通过检测男性睾丸体积、胡须生长,肌肉质量及力量,血红蛋白,红细胞计数及血细胞比容,血脂来评估疗效,同时需定期监测 PSA 水平及前列腺体积进行安全评估。

对于年轻成年女性患者,可用雌孕激素序贯替代治疗,维持女性体态和月经周期,最常用的替代疗法为口服雌二醇(2 mg/d)。对于子宫结构完整的患者,需要在月经开始的 10 ~ 12 d 内加用甲孕酮 10 mg/d 避免子宫内膜过度增生降低子宫癌变风险。对于年龄较大,不考虑月经来潮的女性患者,在完善宫颈刮片、乳腺超声和子宫卵巢超声后,可予以替勃龙 1.25 ~ 2.5 mg/d,口服。服药期间应每年常规进行妇科体检,此外,口服雌激素的女患者应适当提高糖皮质激素剂量。

为推迟儿童患者骨骺闭合获得更好终身高,推荐女孩 12 ~ 13 岁、男孩 14 ~ 15 岁开始少量补充性激素。

2. 垂体后叶素激素的替代:尿崩症(DI)是由于下丘脑-神经垂体病变引起精氨酸加压素(AVP)又称抗利尿激素(ADH)不同程度缺乏导致肾小管重吸收水功能障碍的一组临床综合征。对于有多尿症状的患者(多于  $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 70 kg 者多于 3.5 L/d),需同步检测血渗透压和尿渗透压,在血渗透压 > 295 mOsmol/L 时,尿渗透压应达到约 600 mOsmol/L(尿渗透压/血渗透压比值约  $\geq 2$ ),同时尿糖阴性即可确诊 DI。去氨加压素(DDAVP)治疗尿崩症需遵从个体化治疗方案。轻



注:CP. 颅咽管瘤;GH. 生长激素;GHD. 生长激素缺乏症;FT<sub>4</sub>. 游离甲状腺素;IGF. 胰岛素样生长因子

图1 颅咽管瘤患者术后生长激素替代治疗流程图

度尿崩症患者无需药物干预;中重度尿崩症患者,在补充体液丢失量的同时应给予 ADH 治疗,控制尿量在 200 ml/h 左右。长期过量不恰当使用 ADH 药物会导致稀释性低钠血症,需定期复查电解质加以避免。术后 1~6 个月每月查电解质和肌酐水平,根据血浆渗透压和血钠浓度调整合适的剂量和给药间隔时间。部分低钠血症可通过补充糖皮质激素得以纠正,往往可经验性使用 HC(50~100 mg/8 h,静脉给药),逐渐调整剂量到 15~25 mg/d。为了减少低钠血症的风险,推荐对所有患者进行 DDAVP 过量风险的教育<sup>[31]</sup>。尽管规律用药,患者仍会间隔出现多尿症状(至少每周会出现),在此期间药物疗效显著减弱。在手术后数周到数月时间内,至少尝试 1 次停用 DDAVP,以判断垂体后叶功能是否已恢复。在口渴感缺乏的尿崩症患者,建议谨慎使用 DDAVP,应当积极调整摄入液体量,并密切监测体重和监测血钠水平。建议所有尿崩症患者携带一个急救项链或手腕带,以提醒临床医师其病况。

3. 激素的序贯替代治疗及相互作用:对于多种激素不足的颅咽管瘤患者,应该最先应用糖皮质激素,然后是甲状腺素,病情稳定后再应用性激素,如果必要,最后应用生长激素。在评价尿崩症或应用甲状腺激素替代治疗之前,须先评估并纠正皮质激素不足<sup>[14]</sup>。(1)糖皮质激素与生长激素:GH 与 IGF-1 不但可能会通过抑制 11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 1 减少皮质酮向皮质醇的转化,还可以降低血清皮质醇结合蛋白,rhGH 替代治疗后可加重部分继发性隐匿性肾上腺皮质功能减退患者的临床症状。因此,接受生长激素替代治疗期间,需要正确评估肾上腺功能,密切随访并评估患者的体质量、食欲、情绪等临床表现,必要时重新调整糖皮质激素的剂量<sup>[32]</sup>。(2)甲状腺激素与生长激素:研究显示接受生长激素替代治疗初期,甲状腺功能正常的患者有近 50% 在治疗期间出现 FT4 的显著下降,甚至降至甲减水平而需要开始左旋甲状腺素替代治疗<sup>[33]</sup>。在接受生长激素替代治疗期间有超过 20% 的中枢性甲减患者需要更大剂量的左旋甲状腺素以维持 FT4 的正常水平。出现这一现象可能是因为血清 IGF-1 浓度上升过程中增加了外周 T3、T4 的转化加速了甲状腺激素的代谢、清除速率,导致垂体对下丘脑释放的促甲状腺激素释放激素(TRH)反应迟钝,促甲状腺激素(TSH)的分泌受到抑制。(3)性激素与生长激素:同时需要雌激素替代治疗的女性 GHD 患者,若予 rhGH 替代治疗,治疗前应重新评估制定

雌激素替代治疗的最佳方案,并根据其不同给药途径调整 rhGH 剂量,所以垂体前叶功能减退绝经前的女性患者予非口服途径的雌激素可减少 rhGH 替代治疗的用量。(4)胰岛素与生长激素:GHD 患者在 rhGH 替代治疗后脂肪组织减少及其作用于肝脏和其他组织后产生 IGF-1 增加,在一定程度上改善胰岛素敏感性,但 GH 的直接升血糖作用又可加重原有糖尿病患者病情,部分患者出现空腹血糖升高、糖耐量受损,因此糖尿病患者需在 rhGH 替代治疗后需要重新密切监测血糖谱并制定最佳的血糖控制治疗方案<sup>[34]</sup>。

#### 四、下丘脑综合征的治疗

颅咽管瘤导致下丘脑受损,出现以内分泌代谢障碍为主,可伴有自主神经系统紊乱症状和神经、精神症状的综合征,称为下丘脑综合征。患者的临床表现因肿瘤的分型不同有所差异,Q 型颅咽管瘤起源于鞍隔下,S 型颅咽管瘤起源于垂体柄蛛网膜袖套内,肿瘤本身及手术操作对鞍上结构扰动相对轻,术后下丘脑综合征较少见。T 型颅咽管瘤起源于在垂体柄正中隆起、灰结节,该型肿瘤形态多变,下丘脑综合征的症状也不同:若肿瘤致下丘脑前部视前区受损,患者常表现为弛张型或不规则型高热,且一般退热药效果较差;如若肿瘤累及下丘脑前部,可因摄食中枢受损表现出极度消瘦或过度肥胖;如果肿瘤累及下丘脑前部及视上核、室旁核,常出现尿崩症、渴感缺乏、特发性高钠血症;肿瘤累及下丘脑后方则可出现意识改变、嗜睡、低温、运动功能减退等。

1. 下丘脑性内分泌功能障碍:下丘脑综合征出现的内分泌代谢障碍表现多样且多伴有多个系统的损害,可引起内分泌功能减退,造成一种或数种激素分泌紊乱。促性腺激素释放激素分泌失常,女性出现神经源性闭经,男性出现肥胖、生殖无能、营养不良症、性发育不全和嗅觉丧失症群;泌乳素释放抑制因子(或释放因子)分泌失常,既可发生泌乳或泌乳-闭经综合征,也可导致泌乳素缺乏症;促甲状腺素释放激素分泌失常可导致下丘脑性甲状腺功能减退症;抗利尿激素分泌失常经常表现为尿崩症,垂体激素缺乏需要药物替代治疗。

2. 下丘脑肥胖、代谢综合征:下丘脑性肥胖是指下丘脑能量稳态调节系统结构或功能损伤引起的食欲亢进和短期内体重显著增加综合征。研究发现<sup>[35]</sup>,儿童颅咽管瘤患者术后前 6 个月 BMI 快速增加,随后进入体重稳定阶段,成人颅咽管瘤患者严重肥胖常发生于术后 1 年内,常伴血糖、血脂及血压

等多种代谢改变,有些还可表现为嗜睡、体温调节异常、易怒、行为障碍及性格改变。儿童患者下丘脑受累者较未受累者 BMI 显著升高<sup>[36]</sup>,而尿儿茶酚胺代谢产物和体力活动评分显著下降,提示下丘脑受累者交感活性下降与肥胖、体力活动减少相关。

控制体质量对于颅咽管瘤预后意义重大,因为体质量过度增加会严重降低患者生活质量,增加睡眠呼吸暂停综合征、代谢综合征、心血管疾病以及猝死风险。减重治疗包括改变生活方式、药物治疗及手术治疗 3 方面。其他下丘脑综合征症状如激惹、情绪不稳定、认知功能下降、记忆力障碍等,多以对症处理为主,体温过高者可予以物理或药物降温,过低者采取保暖措施等,渴感受损的患者需注意量出为人,保持出入液量平衡。

3. 睡眠、昼夜节律的改变:颅咽管瘤患者的不规则睡眠-觉醒类型与肿瘤导致的下丘脑和昼夜节律起搏点的结构性改变有关<sup>[37]</sup>,以昼夜节律紊乱即睡眠-觉醒周期的失调最为常见。对该病的诊断主要基于临床病史,需对患者的病史进行详细的询问,连续超过 7 d 睡眠记录及体动记录仪监测睡眠觉醒模式能明确不规则或未发现的昼夜节律异常。本病治疗目标是重新调整生物节律钟到理想的 24 h 白天黑夜周期,治疗首选行为疗法,尽量使睡眠维持于传统睡眠时间中,以逐渐重新建立规则的睡眠-觉醒周期。一个将时间疗法、维生素 B12 和催眠药物联用的临床试验结果显示<sup>[38]</sup>,45% 不规则睡眠-觉醒障碍患者对此有效。在儿童颅咽管瘤患者,夜间给予褪黑素口服可调节睡眠-觉醒周期及褪黑素的分泌节律、改善睡眠障碍。

## 结 语

颅咽管瘤患者术后,需要神经外科、内分泌科、放疗科、心理科等多个团队的协作治疗,且极其有必要接受长期慢性疾病的管理和教育。根据个体需要,在充分认识激素间相互作用规律的前提下精细调整替代治疗的剂量。在整个治疗过程中,不仅要警惕肿瘤有无复发,还要关注下丘脑综合征和物质代谢平衡,警惕肥胖和骨质疏松症。通过全面的垂体激素替代,医患通力合作,可以让更多患者获得接近甚至达到正常人的生活质量。

本共识编写专家组成员名单(按姓氏拼音为序):包贇(南方医科大学南方医院神经外科)、陈礼刚(泸州医学院附属医院神经外科)、崔大明(上海市第十人民医院神经外科)、樊俊(南方医科大学南方医院神经外科)、洪涛

(南昌大学第一附属医院神经外科)、江荣才(天津医科大学总医院 NICU 神经外科)、姜晓兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科)、康德智(福建医科大学附属第一医院神经外科)、兰青(苏州大学附属第二医院神经外科)、雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科)、刘建英(南昌大学第一附属医院内分泌科)、刘忆(南方医科大学南方医院神经外科)、刘云会(中国医科大学附属盛京医院神经外科)、刘志雄(中南大学湘雅医院神经外科)、马杰(上海交通大学附属新华医院小儿神经外科)、毛庆(四川大学华西医院神经外科)、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)、潘军(南方医科大学南方医院神经外科)、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)、邱炳辉(南方医科大学南方医院神经外科)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、王中(苏州大学附属第一医院神经外科)、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)、夏鹤春(宁夏医科大学总医院神经外科)、张剑宁(解放军海军总医院神经外科)、张庭荣(新疆医科大学附属第一医院神经外科)、张亚卓(北京市神经外科研究所)、赵洪洋(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科)、赵世光(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科)、钟平(复旦大学华山医院神经外科)、周琳(南方医科大学南方医院内分泌科)、祝新根(南昌大学第二附属医院)

本共识撰写者名单:漆松涛(南方医科大学南方医院神经外科)、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)、潘军(南方医科大学南方医院神经外科)、彭俊祥(南方医科大学南方医院神经外科)、包贇(南方医科大学南方医院神经外科)、邱炳辉(南方医科大学南方医院神经外科)、刘忆(南方医科大学南方医院神经外科)

## 参 考 文 献

- [1] Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen J, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(6):755-767. DOI:10.1530/EJE-17-0044.
- [2] Jean WC. Multimodality, Multidirectional Resection of Craniopharyngioma: Versatility in Alternating the Principal and Auxiliary Surgical Corridors and Visualization Modalities [J]. *World Neurosurg*, 2017, 102:376-382. DOI:10.1016/j.wneu.2017.03.067.
- [3] Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A. MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18(1):77-87.
- [4] Muller HL. Diagnosis, treatment, clinical course, and prognosis of childhood-onset craniopharyngioma patients [J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(4):356-375. DOI:10.23736/S0391-1977.17.02615-3.
- [5] Yasargil MG, Curcic M, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients [J]. *J Neurosurg*, 1990, 73(1):3-11. DOI:10.3171/jns.1990.73.1.0003.
- [6] Steno J, Malacek M, Bizik I, et al. Tumor-third ventricular relationships in supradiaphragmatic craniopharyngiomas: correlation of morphological, magnetic resonance imaging, and operative findings [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54(5):1051-1058.

- 1058-1060.
- [7] Hoffman HJ. Surgical management of craniopharyngioma [J]. *Pediatr Neurosurg*, 1994, 21 (1): 44-49.
- [8] Qi S, Lu Y, Pan J. Anatomic relations of the arachnoidea around the pituitary stalk; relevance for surgical removal of craniopharyngiomas [J]. *Acta Neurochir*, 2011, 153 (4): 785-796. DOI: 10.1007/s00701-010-0940-y.
- [9] Pan J, Qi S, Liu Y, et al. Growth patterns of craniopharyngiomas: clinical analysis of 226 patients [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17 (4): 418-433. DOI: 10.3171/2015.7.PEDS14449.
- [10] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2): 364-389. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.
- [11] 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. DOI: 10.1210/jc.2016-2118.
- [12] Ospina NS, AlNA, Bancos I. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2): 427-434. DOI: 10.1210/jc.2015-1700.
- [13] Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72 (1): 39-45.
- [14] Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (9): 3068-3078. DOI: 10.1210/jc.2012-1616.
- [15] Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, et al. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150 (1): 1-8.
- [16] Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (3): 924-929. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5553.
- [17] Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A, et al. Association between l-thyroxine treatment, GH deficiency, and radiological vertebral fractures in patients with adult-onset hypopituitarism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170 (6): 893-899. DOI: 10.1530/EJE-14-0097.
- [18] Inzaghi E, Cianfarani S. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne)* [J]. 2013, 4: 34. DOI: 10.3389/fendo.2013.00034.
- [19] Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update [J]. *Endocr Pract*, 2003, 9 (1): 64-76. DOI: 10.4158/EP.9.1.64.
- [20] Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update [J]. *Endocr Pract*, 2003, 9 (1): 64-76. DOI: 10.4158/EP.15.S2.1.
- [21] Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157 (6): 695-700.
- [22] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (6): 1587-1609. DOI: 10.1210/jc.2011-0179.
- [23] Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma [J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 64 (5): 556-560.
- [24] 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. DOI: 10.1530/EJE-12-0077.
- [25] Deal CL, Tony M, Hoybye C, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (6): E1072-E1087. DOI: 10.1210/jc.2012-3888.
- [26] Johannsson G, Bjarnason R, Brammert M, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (4): 1575-1581. DOI: 10.1210/jcem.81.4.8636370.
- [27] Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ, et al. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men [J]. *J Androl*, 1989, 10 (5): 366-371.
- [28] Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (5): 1781-1788. DOI: 10.1210/jc.2012-3550.
- [29] Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (12): 4358-4365. DOI: 10.1210/jcem.81.12.8954042.
- [30] Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (8): 2670-2677. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6731.
- [31] Behan LA, Sherlock M, Moyles P. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (3): 243-250. DOI: 10.1530/EJE-14-0719.
- [32] Giavoli C, Libe R, Corbetta S, et al. Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (11): 5397-5401. DOI: 10.1210/jc.2004-1114.
- [33] Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, et al. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T (4) therapy become mandatory [J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (5): 2042-2045. DOI: 10.1210/jcem.87.5.8479.
- [34] Clemmons DR. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (1): 25-27. DOI: 10.1172/JCI20660.
- [35] Muller HL. Childhood craniopharyngioma: treatment strategies and outcomes [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14 (2): 187-197. DOI: 10.1586/14737175.2014.875470.
- [36] Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity [J]. *Obes Rev*, 2010, 11 (10): 709-721.
- [37] Zoli M, Sambati L, Milanese L, et al. Postoperative outcome of body core temperature rhythm and sleep-wake cycle in third ventricle craniopharyngiomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41 (6): E12. DOI: 10.3171/2016.9.FOCUS16317.
- [38] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2006, 332 (7538): 385-393.

(收稿日期: 2017-11-09)

(本文编辑: 刘小梅)