

# 生長素的回顧與展望

長庚兒童醫院兒童內分泌科  
羅福松醫師

## 前言

生長素使用在腦垂腺低功能的孩童，至今已近六十年了。在 1958 年，Raben 等人首先報告將生長素使用在腦垂腺低功能侏儒症病人身上。當時，由於生長素從腦垂腺萃取純化出來，供應有限，所以訂出嚴格的實驗數據基準來區別出真正需要治療的病人[1]。然而很不幸的，1984 年在美國出現第一個庫賈氏病 (Creutzfeldt-Jakobdisease, CJD) 的病例[10]。於是 1985 年初期腦垂腺的生長素在美國被停用，之後數月生化合成的生長素被美國 FDA 核准上市[10]。剛開始大量合成的生長素是 methionyl-rhGH，在 N 端含有一個 methionyl residue，但是由於具高抗原性[16]，易使病人產生抗體，而被 authentic rhGH 所取代，是完全和天然的生長素相同的，具低抗原性，現正廣泛被使用在生長素缺乏的病人身上。生化合成的生長素，可免除 CJD 的危險，且可大量合成，使得生長素供應不虞匱乏，但也增加了使用標準的複雜性，因為有人把它使用在家族性矮小、體質性生長遲緩、Turner syndrome、Skeletal dysplasia、Noonan syndrome、唐氏症、成人生長素缺乏、胎內生長遲緩、腎上腺皮質素引起之生長遲緩、慢性腎衰竭、腎移植、開刀、燙傷等病人[1,9]，這些大部份處於實驗階段。另外，有人主張使用在生長素神經分泌功能失調 (Growth hormone neurosecretory dysfunction, GHND)，亦即身高低於一個百分位、生長速率小於 4 公分/年、骨齡延遲兩年以上、24 小時生長素分泌型式不正常、但生長素誘發試驗正常及使用外來生長素有成長增加等情形。此外，還有一個問題，就是何時停用生長素[19]。生化合成生長素是很安全，有少副作用。關於上述林林總總，本文內將分項介紹。

## 生長素的生理作用

生長素是由 191 個單鏈胺基酸所組成，分子量大約 21,5000，是由腦垂腺前葉所分泌，接受下視丘所分泌的生長素釋素 (Growth hormone releasing hormone, GHRH) 及體制素 (somatostatin, SS) 所調節。生長素的釋出，會因睡眠、運動、低血糖、精神壓力、及某些藥物如 levodopa、clonidine、arginine、estradiol 等而增加[2]。生長素從腦垂腺的釋出，是呈現脈動的，最大的起伏是在睡眠的慢波期亦即第三、四期，大約剛入睡後 30 至 60 分鐘[1,21]。生長素呈現脈動的機轉，Brook 等人認為是由於 somatostatin 所造成而非 GHRH 所致，當 somatostatin 抑制減少，若再加上 GHRH 分泌增加，生長素的釋出就呈現出脈動了[4]。因為他

們曾給予正常人持續皮下注射 GHRH，結果是增加脈動幅度的大小。另外，因為生長素是相當種性專一，所以除了靈長目外其他動物的生長素，對人類都沒有作用的[1]。

人類的生長可分為三個時期，即嬰兒期、孩童期、青春生長萌芽期。就嬰兒期而言，生長素對人從出生開始就很重要，但從另一方面來看，營養也扮演極主要的角色，舉例來說，若有胎兒在子宮內生長遲緩或嬰兒因蛋白質營養不良而生長遲緩，是無法在後來彌補的；然而孩童期除非極度營養不良持續很久，否則可由足夠飲食來恢復。此外，嬰兒期的過度營養，會造成過度生長及骨骼成熟。就孩童時期而言，高的孩童所分泌的生長素比矮的分泌的多。絕大部份的孩童中期，生長速率都比較慢，原因不詳，Brook 等人認為與腎上腺雄性素增加(Adrenarche)有關。就青春萌芽期而言，sex steroids 和生長素都扮演重要的角色。但單獨 sex steroids 無法解釋男女 growth spurt 時期不同的原因，女性的最高生長速率是在乳房發育第二、三期，而男性則是在睪丸體積 10ml 時。Stanhope, Pringle 及 Brook 等人實驗證實兩性生長速率不同，是和生長素有關而非 sex steroid[4]。

## 生長素的代謝作用

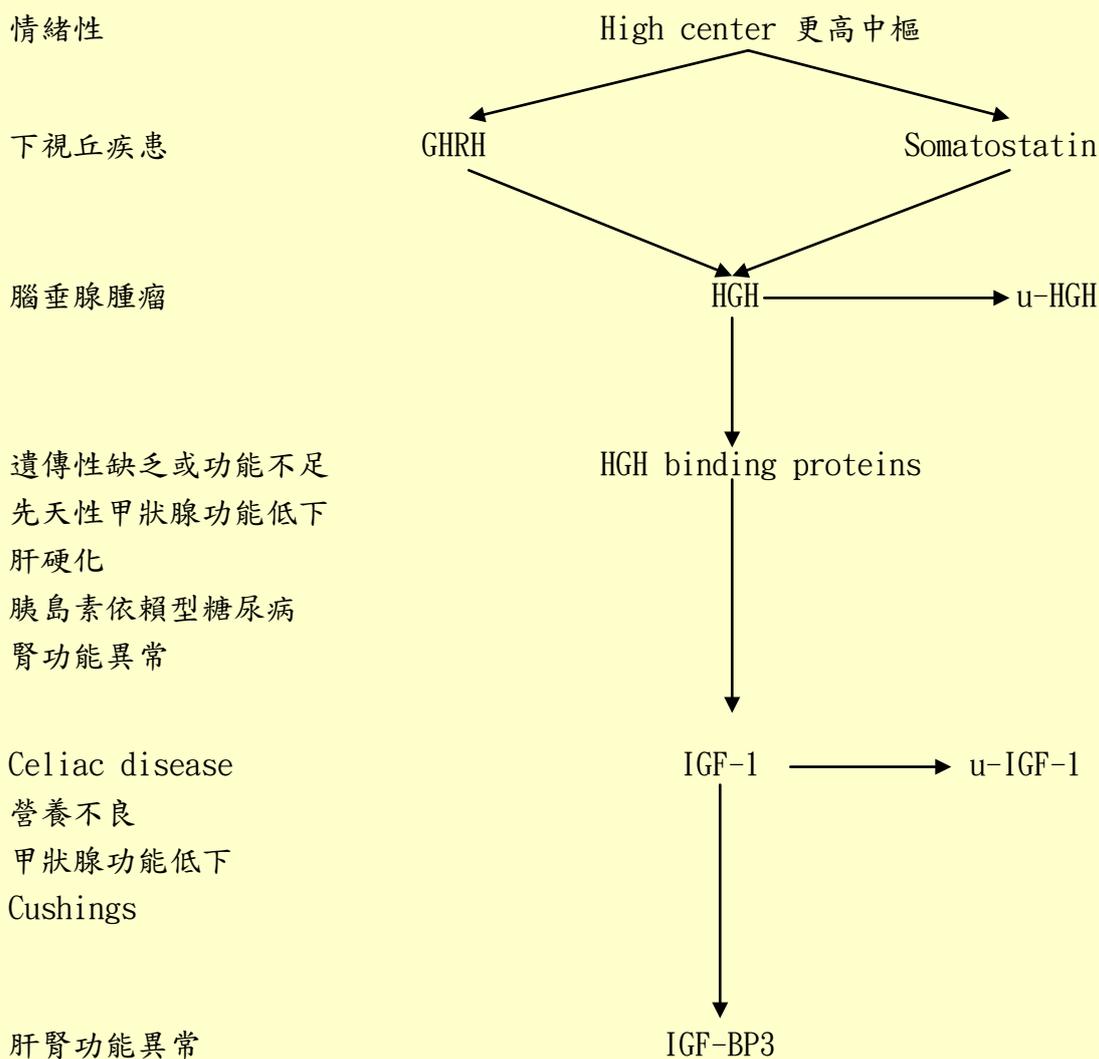
過去生長素只是被認為是使生長素缺乏的兒童生長速率變快、進而增加成人身高。其實，生長素的作用是多方面的，它是同化作用的，可藉由 Insulin-like growth factors(特別是 IGF-I)，來促進細胞分裂、肌肉蛋白質的合成；它可分解脂肪，若使用在生長素缺乏的病人，可以把腹部的皮下脂肪轉移至周邊的部位[1, 22]；在碳水化合物代謝方面，它的作用複雜，若靜脈注射生長素，會引起血糖降低，這可能因它促使葡萄糖進入脂肪組織及骨骼肌細胞內所致；此外，生長素會降低胰島素敏感性，因此廣受注意，特別是 Turner's syndrome 有否增加非胰島素依賴型糖尿病的危險[3]，容後再述。就鈉離子及水代謝方面，它經由腎臟有留鈉及留水作用，若在生長激素缺乏病人急性使用，有高血壓、水腫及 carpal tunnel syndrome 的病例報告[3]。

## 生長素缺乏症

傳統的生長素缺乏症的特徵為：明顯的生長遲緩、低生長速率(小於 4-5 公分/年)、骨齡遲緩(落後達兩年以上)、有兩項測驗(生理的及刺激的)生長素分泌不足[1, 23]。其實經由生長素測驗來定義是相當主觀的、非生理性的、武斷的、甚至危險的[21]。所以診斷生長素缺乏的最重要基礎，是發育學。測量身高須要用客觀、準確的測量工具，如嬰兒箱須要有水平平面及滑動垂直腳板、Harpenden 或牆壁裝置的身高測量臺，然後把每次的數據劃在生長曲線圖上，並進而計算劃在生長速率曲線圖上。另外，雖然有詳細的檢查，仍然需要至少半年以上的追蹤

(最理想是一年或以上)，如此方可得到可靠的身高速率。倘若沒有其它的腦垂腺功能的異常，雖身高處於五個百分位以下而生長速率正常，通常可以不須要作生長素測驗，因生長素缺乏症機率少[21]。另一方面說，雖然身高仍處於正常曲線內而生長速率明顯減緩，須先排除非內分泌因素及甲狀腺功能異常，才考慮生長素缺乏症。至於其它影響生長的因子，請詳見下圖。

圖 1. 影響生長的因子[7]



所以一個身材矮小的病人在門診，我們要先檢驗 CBC、ESR、urinalysis、biochemistry(potassium、creatinine、bicarbonate)、free T4、TSH、染色體(特別是女性)、骨齡檢查，來排除上述影響生長的因子[17][表 1]。

表 1. 對矮小兒童的篩選檢驗

Full blood count	Celiac disease
Blood chemistry	
K	Bartter's syndrome
Bicarbonate	Renal tubular acidosis
Cr	Renal parenchymal disease
FT4, TSH	Hypothyroidism
Chromosome study in girls	Turner's syndrome
Skull X-ray lateral view	Craniopharyngioma

Milner RDG, Burns EC: Investigation of suspected growth hormone deficiency. Arch Dis Child 1982;57:944-7.

若嬰兒或幼童患生長素缺乏症，常會以有症狀的低血糖來表現，並常伴隨成長不良、男嬰生殖器短小、其他多種腦垂腺荷爾蒙缺乏等[11]。所以遇到難治的低血糖，必須考慮生長素缺乏症的可能性。

## 生長素的測驗

生長素的測驗大致上可分生理性、藥物性、生長素釋出測驗三種。生理性測驗包括運動、睡眠、24 小時 serum profile 及 IGF-I、IGFBP3 等。藥物測驗包括胰島素耐性測驗、升糖素測驗、L-Dopa、Clonidine、Arginine 等測驗。生長素釋出測驗則是使用生長素釋素或生長素釋出 peptides[表 2][12]。沒有一個單一的生長素測驗足夠可以來診斷生長素缺乏症，所以生長素測驗分為篩選及確定性測驗兩種。篩選測驗的特徵是容易做、低危險性、低專一性；確定性測驗則是高危險性、但是高專一性[21]。事實上，只有很少數文獻報告可以證實此種分法。至於藥物刺激測驗也是有很多的限制及缺點：非生理性、人為武斷的訂定生長素值標準、年齡因素及 sex steroid 的使用、檢驗方法可靠性的限制、生長素測驗的昂貴、身體不適及危險性、再生率低、診斷部份性生長素缺乏症的限制性等[21]。由於生長素測驗的項目很多，現僅就最近發展的 Urinary GH、IGF-I、IGFBP-3 來討論。

表 2. 生長素釋出測驗

---

**Physiological**

Exercise

Sleep

24-hrs serum profiles

Insulin-like growth factor 1 and binding proteins

Urinary GH

**Pharmacological**

Insulin induced hypoglycemia

L-Dopa

Glucagon

Clonidine

Arginine

**Tests of GH release**

GH releasing hormone

GH releasing peptides

---

Hindmarsh PC, Brook CGD: Short stature and growth hormone deficiency. Clin Endocrinol 1995;43:133-42.

## **Urinary GH**

尿液裡的生長素濃度只有血清中的 0.01%，但是此濃度現在可以用黏在固相的單株抗體來測量。Girard 等人證實收集 12 或 24 小時的尿液及血液生長素濃度間有好的關連性。Evans 等人也建立了 3 到 10 歲男女孩童的正常範圍，結果是以  $\mu\text{U}$  單位表示，性別或年齡間並沒有差異[7]。使用尿液的生長素當作篩選測驗的優點是：簡單、便宜、安全、只要收集過夜的小便即可。缺點是：對尿床、腎臟病及青春期孩童不適用。

## **IGF-1 (Insulin-like Growth Factor- 1)**

IGFs 是一群生長素依賴性似胰島素的 peptides，替生長素傳達促進生長的作用。而 IGF-I 是其中最主要的 peptide，它和 IGF-II 可用 RIAs 來測定。它的濃度穩定，只要隨意抽一次血即可。很多文獻報告指出，IGF-I 並未和生長素在刺激測驗上有很好的關連。有人證實 IGF-I 與 IGF-II 合起來，會和生長素有較好的關連。不論基礎的或刺激的血漿 IGF-I 濃度，都不能作對生長素的生長反應。另外，IGF-I RIAs 也有些限制：1. 因 IGFs 在血漿中常和高親和力的 IGFBPs 相結合，所以須要從 IGFBPs 分離出來驗；2. IGF-I 與年齡有關，幼童的濃度很低，常和生長素缺乏病人相重疊；3. 若孩童有營養不良、甲狀腺低功能症、腎臟衰竭、或糖尿病，其血漿中 IGF-I 濃度也會下降；4. 血漿中 IGF-I 濃度會急遽上升 [21]。

## IGFBP3 胰島素結合蛋白 3

在六種胰島素結合蛋白中，IGFBP3 是最主要的 IGFs 的攜帶蛋白(carrier protein)。發展 IGFBP3 的專一 RIAs 有下列優點：1. 技術簡單，不須要分離；2. 在血漿中的 IGFBP3 濃度高，敏感性不是問題；3. 與年齡只有中度關係，鑑別嬰兒期或青春期的不正常濃度，沒有問題；4. 比 IGF-I 較不受營養因素影響；5. 因 IGFBP3 是 IGF-I 與 IGF-II 的攜帶蛋白，所以實際上反應了這兩種濃度[21]。IGFBP3 並沒有 circadian rhythm，只要抽一次血即可，使得這種測驗變得便宜及簡單。就文獻報告來說，對於一個生長素缺乏症的病人，IGF-I 和 IGFBP-3 是一定會降低；而生長素分泌功能輕微降低時，IGF-I 和 IGFBP-3 將提供生長素分泌功能程度的有效測量，也許比生長素刺激測驗還要有效[21]。

## 生長素的使用

生長素剛開始是每週 2 至 3 次、肌肉注射，1983 年 Kastrup 等人報告每天皮下注射有更好的促進生長作用[15]，目前大部份採用此法。一個健康人的生長素分泌在一天中最高為晚上剛睡覺後的慢波期，所以 1990 年 Jorgensen 等人曾報告在晚上施打生長素，所得的血中生長素、IGF-I 及其它代謝產物的濃度最接近正常人[14]，因此目前大都採用晚上施打。至於生長素使用的劑量，大部份國家建議為每週 0.5-0.7U/公斤。另外，生長素治療無法彌補診斷時已經造成的身高落後，但可防止進一步的損失，所以愈早診斷療效愈好[5]。何時停止生長素使用？目前並無共識，Ranke 認為當男孩的骨齡到達 16 歲或女孩到達 14 歲時且身高速率小於 2 公分/ 每年，亦即接近成人身高時[19]。

## 生長素的副作用

### 1. Creutzfeldt-Jakob 病

1984 年 Hintz 等人首先發現在使用腦垂腺性生長素的病人得到 Creutzfeldt-Jakob 病(簡稱 CJD)後，全世界已有至少六十個病例[10]。CJD 是一個傳染性的中樞神經系統退化性疾病，過去曾與人類 Kuru 及 Gerstman-Straussler-Sheinker 症候群、羊的 scrapie、牛的海綿狀腦病變或「狂牛病」有關[8]。導致 CJD 是一種神經元細胞表面成份的變性蛋白，稱為 PrPD。正常 Prion 蛋白(PrP)是染色体 20 短臂上單一基因的產物，最近發現染色体 20 amyloid 基因的密碼 129 基因列是同合子時，是罹患 CJD 的危險因子[10]。這個變性蛋白(PrPD)對熱、離子及紫外線、核酸酶、停止病毒活動的化學物等皆有阻抗性。若中樞神經系統有不正常的 PrPD 存在，它可經由腦垂腺荷爾蒙萃出物或其它腦組織傳給人。CJD 本來零星發生在中老年病人，年紀約在 55 至 75 歲，臨

床症狀是逐漸癡呆至死，病程 6 至 12 個月，其他症狀有輕微肌陣攣、僵直、步履困難、小腦性步行失調、講話含糊、眼球震顫及視覺障礙等。但是腦垂腺生長素引起的 CJD 臨床表現不同，病人年齡較輕，且表現症狀以小腦性步行失調及不平衡為主，然後逐漸構音困難、言語困難、眼球震顫及肌陣攣；逐漸癡呆是晚期表現而且較輕微，病程 6 至 12 個月[8]。至於腦垂腺生長素引起的 CJD，潛伏期是 16 至 34 年，平均是 22.6 年，使用生長素時期最短是 2 年[10]。

## 2. 胰島素敏感性降低

用生長素治療會降低胰島素敏感性，但是明顯的葡萄糖不耐性很少發生[9]。在國際間超過 8100 個使用生長素孩童的調查中，有 12 個得到糖尿病，其中有一個是肥胖且第二型糖尿病家族史，8 個有先前的第一型糖尿病，一個是曾得短暫性新生兒糖尿病，只有一個是真正生長素治療後所得第一型糖尿病[3]。若有肥胖孩童合併第二型糖尿病，在生長素治療前後須要評估是否有葡萄糖不耐性。另外，Turner' s syndrome 的女孩也常有胰島素阻抗性發生，而且接受生長素劑量較高，但是大部份的人仍可維持正常葡萄糖耐受性。

## 3. 水腫及腦水腫(假腦瘤症)

用生長素急性治療生長素缺乏症成人，有時會導致 Na 及水滯留，因為血漿中 renin 和 aldosterone 濃度上升，另也有 carpal tunnel syndrome 報告，但這些在孩童是很少見的[3]。至於特發性顱內高壓(假腦瘤，pseudotumor cerebri)，在 10 歲以下孩童是很少見的，男女機會相等，肥胖、腎臟病等是危險因子，臨床表現以頭痛為主，視力模糊、複視、嘔心、嘔吐也常發生；神經影像檢查正常或腦室變小。

## 4. 甲狀腺低功能症

偶而有些接受生長素治療的病人會得到可逆性甲狀腺低功能症，這是由於 T4 轉成 T3 加強的緣故，所以接受生長素治療的病人須定期甲狀腺功能檢查[6]。

## 5. 白血病、腦瘤及其它惡性腫瘤

生長素是 IGF-1 一個 potent 刺激者，它被證實能在不同系統中刺激細胞分裂及合成，因此便有生長素是否會增加惡性腫瘤危險或復發的疑問[20]。在 1988 年，日本首先報告生長素治療有時會增加白血病危險，引起科學界廣泛注意。最近，Gunnarsson 和 Ogilvy-Stuart 等人分別報告：接受生長素治療的人並未比一般大眾得到白血病或腦瘤復發危險性高[18]。

6. 其他還有 slipped capital femoral epiphyses, scoliosis、胰臟炎、左心室體積及肌肉增加[9, 13]。

## 生長素使用的展望

隨著生化合成的生長素的大量製造，生長素被廣泛使用在各疾病領域，見表 3。但是目前生長素只被證實對生長素缺乏症及 Turner syndrome 兒童有用[9]，其它僅屬於研究階段。

表 3. 目前生長激素研究使用對象

---

Familial short stature
Constitutional delayed growth
Intrauterine growth retardation:
Russell-Silver syndrome
Turner syndrome
Skeletal dysplasia
Hypochondroplasia
Achondroplasia
Spondyloepiphyseal dysplasia
Multiple epiphyseal dysplasia
Vitamin D-resistant rickets
Miscellaneous syndromes
Noonan syndrome
Prader-Willi syndrome
Down syndrome
Growth hormone deficiency in adults
Catabolic states
Glucocorticoid-depent disorders (renal transplant, asthma)
Postoperative wound healing
Burns
Regenerative or reparative states
Fractures
Peripheral nerve damage
Neural tube defects
Spina bifida
Myelomeningocele
Chronic illness
Chronic renal failure
Cystic fibrosis
Aging

---

Allen DB, Johanson AJ, Blizzard RM: Growth hormone treatment. In: Lifshitz F ed: Pediatric endocrinology, 3rd eds. New-York: Marcel Dekker Inc. 1996: 61-81.

## 參考資料

1. Allen DB, Johanson AJ, Blizzard RM: Growth hormone treatment. In: Lifshitz F ed: Pediatric endocrinology, 3rd eds. New-York: Marcel Dekker Inc. 1996: 61-81.
2. Bercu BB: Disorders of growth hormone neurosecretion. In: Lifshitz F ed: Pediatric endocrinology, 3rd eds. New-York: Marcel Dekker Inc. 1996:45-59.
3. Blethen SL: Complications of growth hormone therapy in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1995;7:466-71.
4. Brook CGD, Hindmarsh PC, Stanhope R: Growth and growth hormone secretion. *J Endocr* 1988;119:179-84.
5. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PC, et al.: Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr* 1988;112:875-9.
6. DiGeorge AM: Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. In: Behrman RE ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1397-1402.
7. Evans AJ: screening tests for growth hormone deficiency. *J R Soc Med* 1995;88:161P-165P.
8. Frasier SD, Foley TP: Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1277-9.
9. Furlanetto RW et al.: Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature-- A report by the Drug and Therapeutic Communittee of the Lawson Willkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;127:857-67.
10. Hintz RL: A primastic case--The primastic case of Creutzfeld-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2298-2301.
11. Herber SM, Milner RDG: Growth hormone deficiency presenting under age 2 years. *Arch Dis Child* 1984;59:557-60.
12. Hindmarsh PC, Brook CGD: Short stature and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1995;43:133-42.
13. Heuschmann D, Butenandt O, Vogel M: Left ventricular volume and mass in children on growth hormone therapy compared with untreated children. *Eur J Pediatr* 1996;155:77-80.
14. Jorgensen JOL, Moller N, Lauritzen T, et al.: Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *J Clin*

- Endocrinol Metab 1990;70:207-14.
15. Kastrup KW, Christiansen JS, Andersen JK, Orskov H: Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections to hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinologica* 1983;104:148-152.
  16. Kaplan SL, Underwood LE, August GP et al.: Clinical studies with recombinant DNA derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986;1:697-701.
  17. Milner RDG, Burns EC: Investigation of suspected growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982;57:944-7.
  18. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM: Growth hormone and tumor recurrence. *BMJ* 1992;304:1601-5.
  19. Ranke MB: Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 1995;43:122-5.
  20. Ritzen RM: Does growth hormone increase the risk of malignancies? *Horm Res* 1993;39:99-101.
  21. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD et al: Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-40.
  22. Wabitsch M, Heinze E: Body fat in GH-deficient children and the effect of treatment. *Horm Res* 1993;40:5-9.
  23. 李燕晉: 矮小症。黃富源、梁德城 總編: 臨床兒科學, 第五版。臺北, 嘉洲出版社, 864 頁, 1996。