

生长激素缺乏儿童的酸碱平衡研究

蒋优君, 陈秀琴, 梁 黎, 曹 敏, 李孟玲  
(浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003)

[摘 要] 目的:探讨生长激素缺乏(GHD)和特发性矮身材(ISS)儿童血浆实际碳酸氢盐浓度(AB)差异,以及碳酸氢盐标准差评分(SDS)在 GHD 诊断中的价值。方法:对 47 例矮小症儿童作血气分析及电解质测定及 GH 激发试验,根据 GH 激发试验的峰值分为 GHD 和 ISS 两组,比较两组血浆 AB、碳酸氢盐 SDS、阴离子间隙(AG)的差异。结果:GHD 儿童血浆 AB、碳酸氢盐 SDS 分别为 $(22.60\pm1.29)\text{mmol/L}$ 、 $-0.27\pm0.98$ ,明显低于 ISS 组 $[(23.80\pm0.95)\text{mmol/L}$ 、 $0.64\pm0.73]$ , $P<0.01$ ;而 AG GHD 组为 $(11.73\pm4.52)\text{mmol/L}$  高于 ISS 组 $[(7.87\pm1.70)\text{mmol/L}]$ , $P<0.01$ 。在碳酸氢盐  $\text{SDS}\leq 1$  s 的矮小儿童中,72%(31/43)患儿为 GHD。结论:GHD 儿童血浆 AB、碳酸氢盐 SDS 明显低于 ISS 儿童,血浆碳酸氢盐  $\text{SDS}\leq 1$  s 者应高度怀疑 GHD。

[关键词] 促生长素/缺乏; 碳酸氢盐类/血液; 酸碱失调; 儿童  
[中图分类号] R 725.8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-9292(2003)03-0257-04

Study for acid-base homeostasis in children with growth hormone deficiency  
JIANG You-jun, CHEN Xiu-qin, LIANG Li, et al (*The Affiliated Children's Hospital, Collage of Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*)

[Abstract] **Objective:** To study the difference of plasma actual bicarbonate between the children with growth hormone deficiency(GHD) and idopathatic short stature(ISS) and to value the plasma bicarbonate standard deviation scores(SDS) in diagonosis of GHD. **Methods:** Forty-seven short stature children were divided into two groups (GHD and ISS) according to the peak GH response to provocative test. Plasma actual bicarbonate concentrations anion gap (AG), base excess and electrolytes were measured in 47 children with short stature before GH provocative tests. **Results:** The mean plasma actual bicarbonate concentrations, bicarbonate SDS were  $(22.60\pm1.29)\text{mmol/L}$  and  $-0.27\pm0.98$  respectively in GHD children, which were significantly lower than those of ISS children ( $P<0.01$ ), whereas AG was higher than that of ISS children  $[(11.73\pm4.52\text{ vs }7.87\pm1.70)\text{ mmol/L}]$ ,  $P<0.01$ . Seventy-two percent of patients with bicarbonate  $\text{SDS}\leq 1$  s were dignosed as GHD. **Conclusion:** Plasma actual bicarbonate concentrations and bicarbonate SDS are lower in patients with GHD than those in patients with idopathatic short stature. Evaluation of plasma bicarbonate SDS of short stature children can predict the probability of GHD, especially when bicarbonate SDS is less than 1 s.

[Key words] Somatotropin/defic; Bicarbonates/blood; Acid-base imbalance; Child

[ J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2003, 32(3):257-260. ]

生长激素的主要功能是促进生长发育、蛋白质合成及脂肪分解,抑制外周组织摄取和利用葡萄糖,减少葡萄糖的消耗,提高血糖。同时,其有维持人体酸碱平衡的作用。1998 年 Glaser<sup>[1]</sup>等报告生长激素缺乏(GHD)患者存在

代谢性酸中毒,其血浆碳酸氢盐浓度处于正常低值,阴离子间隙处于正常高值,而 pH 多数正常。  
收稿日期: 2001-06-25 修回日期: 2003-03-15  
作者简介:蒋优君(1964—),女,副主任医师,从事儿科内分泌工作。

常。这种代偿性代谢性酸中毒易被临床医生忽视。为此,本研究测定了GHD及特发性矮身材(ISS)儿童的血浆实际碳酸氢盐(AB)、阴离子间隙(AG)及剩余碱等指标,探讨AB与GHD的关系,以及碳酸氢盐标准差评分[即碳酸氢盐 $SDS=(测得值-均数)/标准差$ ]在预测生长激素缺乏中的价值。

1 对象与方法

1.1 对象 1998年8月—2000年9月住本院内分泌病房的矮小症患儿共47例,男27例,女20例,年龄5~14岁。患儿身高均低于同年龄、同性别正常健康儿童平均身高的2个标准差以上,年身高生长速率 $\leq 4$  cm,骨龄比实际年龄落后2年以上,出生体重 $\geq 2\,500$  g。本组患儿均作甲状腺功能检查,并排除甲低,女性作染色体检查,排除Turner综合征。入选患儿均无慢性肝、肾及呼吸系统疾病史,无营养不良、肾小管性酸中毒,以及糖代谢异常等疾病,无慢性腹泻、呕吐、肠痿或胰痿病史,无长期服用酸性药

物史。

1.2 方法 患儿在住院当日抽静脉血作血气电解质分析,采用丹麦生产的RADIOMETER ABL555仪测定血钠、钾、氯、AB及AG( $AG=血钠-血碳酸氢盐-血氯$ );次日上午8时空腹抽静脉血测定血钙、磷、镁、碱性磷酸酶及肌酐、尿素氮(采用美国BECKMAN公司生产的SYNCHRON CLINICAL SYSTEM CX4△全自动生化仪),采用精氨酸、L-多巴或胰岛素作两种药物的生长激素激发试验,同时测血糖,以出现低血糖效应来评价试验的有效性。对符合GHD诊断标准并接受hGH治疗的10例儿童,5~7个月后复查血气电解质及血液生化。

1.3 分组 根据GHD的诊断标准<sup>[2]</sup>,将GH峰值 $<10\,\mu g/L$ 者定义为GHD, $\geq 10\,\mu g/L$ 者(至少一次)为ISS。本组47例中33例为GHD,14例为ISS,一般资料见表1。根据血浆碳酸氢盐SDS将47例矮小儿童分成4组:I组SDS $<-1$  s,Ⅱ组SDS在 $-1\sim 0$  s,Ⅲ组SDS在 $>0\sim 1$  s,Ⅳ组SDS $>1$  s。

表 1 47例矮小儿童的一般资料  
Table 1 Characteristics of study population

| Group | n  | Sex           |    | Age<br>(yr) | Height<br>(cm) | Weight<br>(kg) | Growth velocity<br>(cm/yr) | Delay of bone age<br>(yr) |
|-------|----|---------------|----|-------------|----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
|       |    | M             | F  |             |                |                |                            |                           |
| GHD   | 33 | 22            | 11 | 10.0±3.3    | 116.6±18.3     | 22.7±8.9       | 3.2±0.6                    | 4.3±1.5                   |
| ISS   | 14 | 9             | 5  | 9.3±2.5     | 117.1±16.6     | 21.8±9.4       | 3.8±0.8                    | 2.9±1.2                   |
|       |    | $\chi^2=0.03$ |    | $t=0.69$    | $t=0.10$       | $t=0.31$       | $t=2.75$                   | $t=3.11$                  |
|       |    | $P>0.05$      |    | $P>0.05$    | $P>0.05$       | $P>0.05$       | $P<0.05$                   | $P<0.05$                  |

1.4 统计学处理 本组资料采用SPSS 10.0软件处理,计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,GHD组与ISS组各变量比较采用独立样本 $t$ 检验,10位GHD儿童治疗前后各参数比较采用配对 $t$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组血气、电解质及血生化结果 GHD组血浆AB、AG、剩余碱、碳酸氢盐SDS以及血清碱性磷酸酶(AKP)与ISS组比较差异有显著性( $P<0.01$ ),而血钠、钾、氯、钙、磷、镁、尿素氮及肌酐两组间差异无显著性( $P>0.05$ ),

见表2。

2.2 血浆碳酸氢盐SDS在预测GHD中的作用 根据血浆碳酸氢盐SDS对47例矮小儿童进行分组:I组4例,均为GHD;Ⅱ组19例,15例为GHD,4例为ISS;Ⅲ组20例,12例为GHD,8例为ISS;Ⅳ组4例,2例为GHD,2例为ISS。以GH峰值 $<10\mu g/L$ 为GHD诊断标准,血浆碳酸氢盐SDS $\leq 1$  s者43例,31例为GHD;SDS $>1$  s者4例,2例为GHD,经校正 $\chi^2$ 检验, $\chi^2=0.72$ ,差异无显著性( $P>0.05$ ),与文献报告不符<sup>[1]</sup>。可能与例数太少有关。

表 2 两组患儿血电解质及生化测定结果

Table 2 Biochemical index of two groups

| Index              | GHD( <i>n</i> =33) | ISS( <i>n</i> =14) |                 |                |
|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| Ca(mmol/L)         | 2.43±0.17          | 2.40±0.13          | <i>t</i> =0.59  | <i>P</i> >0.05 |
| P(mmol/L)          | 1.30±0.31          | 1.41±0.23          | <i>t</i> =1.26  | <i>P</i> >0.05 |
| Mg(mmol/L)         | 0.94±0.08          | 0.91±0.07          | <i>t</i> =1.36  | <i>P</i> >0.05 |
| AKP(IU/L)          | 169.39±38.68       | 218.43±41.42       | <i>t</i> =3.89  | <i>P</i> <0.01 |
| BUN(mmol/L)        | 5.23±0.73          | 5.32±0.58          | <i>t</i> =0.39  | <i>P</i> >0.05 |
| Cr(mmol/L)         | 46.05±7.26         | 43.61±9.08         | <i>t</i> =0.97  | <i>P</i> >0.05 |
| AB(mmol/L)         | 22.60±1.29         | 23.80±0.95         | <i>t</i> =3.14  | <i>P</i> <0.01 |
| Bicarbonate SDS    | -0.27±0.98         | 0.64±0.73          | <i>t</i> =3.14  | <i>P</i> <0.01 |
| AG(mmol/L)         | 11.73±4.52         | 7.87±1.70          | <i>t</i> =3.09  | <i>P</i> <0.01 |
| Base exces(mmol/L) | -1.5(-2.5~-1.0)    | -0.8(-1.6~0.1)     | <i>Z</i> =-2.53 | <i>P</i> <0.05 |
| Na(mmol/L)         | 141.40±3.36        | 140.21±4.0         | <i>t</i> =1.04  | <i>P</i> >0.05 |
| K(mmol/L)          | 3.68±0.44          | 3.69±0.60          | <i>t</i> =0.006 | <i>P</i> >0.05 |
| Cl(mmol/L)         | 107.43±4.1         | 108.72±3.7         | <i>t</i> =1.03  | <i>P</i> >0.05 |
| pH                 | 7.38±0.03          | 7.40±0.04          | <i>t</i> =1.59  | <i>P</i> >0.05 |

2.3 GH 治疗前后血生化及血气、电解质变化

10 名 GHD 儿童接受 hGH 治疗,5~7 个月

后,AG 较治疗前下降,AB、剩余碱、AKP 上升,见表 3。

表 3 10 例 GHD 儿童治疗前后各参数变化

Table 3 Changes in laboratory variables with hGH treatment in GHD children (10 cases)

| Index               | Pre-treatment | Post-treatment | <i>t</i> | <i>P</i> |
|---------------------|---------------|----------------|----------|----------|
| AB(mmol/L)          | 21.70±1.71    | 25.10±1.33     | 5.64     | <0.01    |
| AG(mmol/L)          | 14.75±6.69    | 9.50±1.51      | 2.42     | <0.05    |
| Base excess(mmol/L) | -1.95±1.16    | 0.17±0.92      | 4.88     | <0.01    |
| AKP(IU/L)           | 175.60±35.26  | 245.20±76.31   | 2.97     | <0.05    |
| Ca(mmol/L)          | 2.44±0.19     | 2.56±0.22      | 1.46     | >0.05    |
| P(mmol/L)           | 1.33±0.28     | 1.22±0.30      | 0.853    | >0.05    |
| Na(mmol/L)          | 142.60±2.95   | 140.70±3.02    | 1.60     | >0.05    |
| K(mmol/L)           | 3.73±0.54     | 3.99±0.46      | 1.18     | >0.05    |
| Cl(mmol/L)          | 105.80±5.09   | 104.10±4.72    | 0.655    | >0.05    |

3 讨 论

生长激素在调节酸碱平衡中的作用在动物实验中已经得到证实。垂体切除的大鼠,有肾脏酸化功能缺陷,存在代谢性酸中毒,当给予 GH 治疗之后,代谢性酸中毒纠正<sup>[3,4]</sup>。本研究通过对矮小儿童作血气分析及电解质测定,发现 GHD 儿童血浆 AB、碳酸氢盐 SDS、剩余碱均低于 ISS 组(*P*<0.05),而血钠、钾、氯、pH 值两组间无显著性差异(*P*>0.05)。说明在 GHD

儿童存在代偿性代谢性酸中毒,其 AB 处于正常低值。本组有 2 例 GHD 患儿 AB 分别为 19.4 mmol/L、20.1 mmol/L,血浆剩余碱分别为 -3.5 mmol/L、-4.4 mmol/L,存在明显的代谢性酸中毒,当给予 GH 治疗后其酸中毒纠正。其原因可能与肾脏酸化功能障碍有关。Jehle 和 Sicuro 等学者对氯化铵诱发的慢性代谢性酸中毒患者采用 GH 治疗,发现 GH 和 IGF-Ⅰ能刺激近球小管分泌 NH<sub>3</sub>,从而使肾小管对 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>以及净酸的排出增多。同时他们还发现 GH 和

IGF- I 能使集合管上皮细胞膜氢钠泵活动增强,使氢离子逆浓度梯度分泌到小管液中,从而使代谢性酸中毒纠正<sup>[5,6]</sup>。本研究发现,GHD 儿童 AG 明显高于 ISS 组,当给予 GH 治疗之后,AG 下降,推测 GHD 儿童体内可能存在着有机酸产生过多,使血浆 AB 下降。其原因可能由于 GHD 儿童常伴有低血糖。低血糖时中枢神经系统受到刺激,使肾上腺素、胰高血糖素、糖皮质激素等分泌增加,而胰岛素分泌受抑。促使脂肪、蛋白质分解增强,以维持机体血糖相对稳定。当脂肪分解加速,大量的酮体产生超过了体内氧化或排出的能力,酮体在体内蓄积<sup>[7]</sup>。而酮体是体内主要的有机酸。

GH 除了调节酸碱平衡以外,还能使肾小管对磷的重吸收增加,增加肾脏 1- $\alpha$  羟化酶的活性,使 1,25-二羟维生素  $D_3$  增加,同时使甲状旁腺素降低,影响骨的转换<sup>[8]</sup>。Nishiyama 等学者报告,完全性 GHD 儿童血 P、AKP、IGF-I、骨钙素,以及肾小管对磷的最大吸收量与肾小球滤过率之比(Tmp/GFR)明显低于部分性 GHD 和 ISS。当对 GHD 儿童给予 4 d 的 GH 治疗之后,其血 P、Tmp/GFR 明显升高,尿 Ca 排出增多,认为这种促使肾小管对磷的重吸收增多的机制是通过 1,25-二羟维生素  $D_3$  介导的<sup>[9]</sup>。但也有学者认为近端肾小管上皮细胞上有 IGF- I 的受体,GH 是通过 IGF- I 使肾小管对磷的重吸收增加<sup>[10,11]</sup>。但本组资料显示,GHD 与 ISS 组之间血 P、血 Ca 差异无显著性。在 GHD 患儿应用 hGH 治疗前后,血钙、血磷也无明显改变,可能与 hGH 治疗病例太少有关。

GH 除了调节肾脏的酸化功能和钙磷的重吸收之外,还影响骨的改建和骨的重量<sup>[12]</sup>。血清 AKP 和骨钙素是反映骨代谢的主要指标。本研究发现 GHD 组血清 AKP 明显低于 ISS 组,当给予 hGH 治疗之后,AKP 上升,与文献报告相符<sup>[13]</sup>。

## References:

[1] Glaser N S, Shirali A C, Styne D M, et al. Acid-base homeostasis in children with growth hormone deficiency [J]. J Pediatrics, 1998, 120(6): 1407—1414.

[2] WANG Mu-Ti, LIU Wan-Jun, NING Shou-Bao, et al (王慕逖, 刘皖君, 宁寿葆, 等). Pediatrics (儿科学). Beijing People's health publishing house, 2001. 423—427. (in Chinese)

[3] Welbourne T, Cronin M. Growth hormone accelerates tubular acid secretion [J]. Am J physiol, 1991, 260: R1036—R1042.

[4] Ameniya M, Kusano E, Tabeik, et al. The growth hormone insulin-like growth factor axis for Na/H antiporter in KP cells [J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 6: 304A.

[5] Jehle S, Hulter H N, Krapf P. On the mechanism of growth hormone-induced stimulation of renal acidification in humans: effect of dietary NaCl [J]. Clin Sci (Cloch), 2000, Jul 1, 99(1): 47—56.

[6] Sicuro A, Mahlbacher K, Hulter HN, et al. Effect of growth hormone on renal and systemic acid-base homeostasis in humans [J]. Am J physiol, 1998, 274(4pt2): F650—657.

[7] SHI Yi-Fan (史轶贻). Endocrinology and Metabolism of Xiehe Beijing. Science and technology publishing house, 1998. 1287—1303. (in Chinese)

[8] Mahlbacher K, Sicuro A, Gerber H, et al. Growth hormone corrects acidosis-induced renal nitrogen wasting and renal phosphate depletion and attenuates renal magnesium wasting in humans [J]. Metabolism, 1999, 48(6): 763—770.

[9] Nishiyama S, Ikuta M, Nakamura T, et al. Renal handling of phosphate can predict height velocity during growth hormone therapy for short children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(4): 906—909.

[10] Wilson D, Lee P, Morris A, et al. Growth hormone therapy in hypophosphatemic rickets [J]. Am J Dis Child, 1991, 145: 1165—1170.

[11] Hammerman M, Rogers S. Distribution of IGF receptors in the plasma membrane of proximal tubular cells [J]. Am J physiol, 1987, 253: F841—847.

[12] Janssen Y J, Handy N A, Frolich M, et al. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency [J]. J Clin Endocrinol metab, 1998, 83(6): 2143—2148.

[13] andeweghe M, Taelman P, Kanfman J M. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males [J]. Clin Endocrinol (oxf), 1993, 39(4): 409—415.