

## 肺癌合并抗利尿激素分泌不当综合症6例临床分析

朱丹丹 周大明 张丽静

**摘要 目的:**研究肺癌合并抗利尿激素分泌不当综合症(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)引起的低钠血症的临床特点、治疗方法及对评价预后的价值。**方法:**回顾分析大庆油田总医院2010年6月至2013年12月收治6例肺癌合并SIADH的临床资料,其中小细胞肺癌4例、腺癌1例、鳞癌1例。**结果:**对于不同血钠水平的患者给予不同的治疗方案,患者的乏力、神经系统等症状及血钠、尿钠、血浆渗透压均得到改善。**结论:**部分肺癌患者出现SIADH引起的低钠血症,出现电解质紊乱提示预后差、死亡率高,并因临床重视不够而出现延误治疗的情况。对于确诊的患者给予适当的治疗后,不论是临床症状还是血钠水平均可获得明显改善。

**关键词** 肺癌 抗利尿激素分泌不当综合症 低钠血症

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131673

### Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in lung-cancer patients: six cases

Dandan ZHU, Daming ZHOU, Lijing ZHANG

Correspondence to: Dandan ZHU; E-mail: zddlwk@sina.com

General Hospital of Daqing Oil Field, Daqing 163000, China

**Abstract Objective:** To investigate the clinical characteristics, treatment, and evaluation of the prognosis of syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone (SIADH) in lung-cancer patients. **Methods:** We review the clinical data of six lung cancer cases, including four small cell lung cancer, one adenocarcinoma, and one squamous cell carcinoma, with SIADH complication. All six cases were treated in our hospital over the past three years. **Results:** Patients with various serum sodium levels were provided different therapeutic regimens. Symptoms of fatigue and nervous system disorders, plasma sodium, urine sodium, and plasma osmotic pressure were alleviated. **Conclusion:** SIADH is a common complication of lung cancer, particularly in small lung cancer cases. Electrolyte disturbances indicate poor prognosis, high mortality rate, and delay in treatment because of clinical interest. After a final diagnosis has been made and appropriate treatment has been administered, clinical symptoms were relieved and blood sodium levels were quickly and significantly improved in these patients.

**Keywords:** lung neoplasms, inappropriate ADH syndrome, hyponatremia

低钠血症是肿瘤患者常见的电解质紊乱并发症,为小细胞肺癌的独立预后不良因素。对于肿瘤患者的低钠血症大部分是由于抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)引起。相对于其他肿瘤,肺癌更易合并SIADH,尤其是小细胞肺癌。及早发现、诊断SIADH对于肺癌的诊治、预后的判断具有重要意义。现对6例肺癌伴SIADH患者临床资料进行分析。

### 1 材料与方法

#### 1.1 临床资料

本研究收集2010年6月至2013年12月大庆油田总医院收治的6例肺癌伴SIADH患者的临床资料(表1)。其中小细胞肺癌4例,非小细胞肺癌2例。治疗前血钠110~130 mmol/L,部分患者伴有肌无力、神志淡漠。所有患者均行血、尿钠,血浆、尿液渗透压检测。排除高、低容量性低钠血症,其他内分泌因

素所致的低钠血症,如肾上腺转移癌或甲状腺功能减退。此外还应排除口服卡马西平或噻嗪类利尿药物所致低钠血症。

#### 1.2 治疗方法

对于2例血清钠>125 mmol/L及无症状患者给予限制摄水的方法,2例血清钠为120~125 mmol/L时限制摄水及补充高渗盐水后血钠恢复正常,根据血钠水平,补充相应3%浓氯化钠14~24 g;2例血清钠<120 mmol/L患者给予限制摄水及补充浓盐水疗效欠佳,给予口服托伐普坦15 mg/d,连服1周治疗。

### 2 结果

2例血清钠>125 mmol/L并且无症状的患者给予限制摄水1周后好转;2例患者限制摄水及补充高渗盐水后血钠3 d基本恢复正常;2例血清钠<120 mmol/L患者限制摄水及补充浓盐水疗效欠佳患者给予口服

托伐普坦1周后,血钠、血渗透压等指标均恢复正常水平,肌无力、神志淡漠等症状明显好转。截至2013年12月,出现中重度低钠血症的2例小细胞肺癌、1

例肺腺癌患者死亡。1例小细胞肺癌患者出现脑转移,治疗中血钠水平轻度减低;2例轻度低血钠症的鳞癌、小细胞肺癌患者未发现肿瘤进展,血钠正常。

表1 6例肺癌伴SIADH患者临床资料

Table 1 Clinical data of six lung cancer patients with SIADH complication

Case	Serum sodium(mmol/L)	Urine sodium(mmol/L)	24 h urine volume(mL)	Plasma osmolality (mOsm/kg)	Immunohistochemistry	Pathology
1	112	30	700	240	NSE(+), Cyn(+)	SCLC
2	128	22	1 000	270	Syn(+), NSE(+)	SCLC
3	120	26	800	260	Cyn(+), CgA(+)	SCLC
4	124	20	850	265	CD56(+), Cyn(+)	SCLC
5	118	32	900	238	CK7(+), P63(-)	NSCLC
6	130	21	1 200	278	TTF-1(+), Ki-67 20%	NSCLC

### 3 讨论

低钠血症是指血钠低于135 mmol/L的一种病理生理状态<sup>[1]</sup>,是肿瘤患者常见的离子紊乱,因过量的水在体内存留而致钠离子相对不足造成的。大多数情况下反映水的排泄障碍,主要是肾脏排水量小于摄入量,但在少数情况下,低钠血症是由水摄入过多导致。肿瘤患者的低钠血症通常是由肿瘤细胞异位分泌抗利尿激素引起SIADH造成。正常情况下,血管加压素(AVP)是在下丘脑前部的渗透压感受器检测到血浆渗透压增高,位于颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器检测到压力减小,或者是心房和肺静脉系统的容量感受器感受到容量的减小,促使垂体后叶释放。AVP激活位于肾集合管细胞基底膜的AVP受体V2,促进囊泡中水通道蛋白-2从细胞质到顶膜的运动,从而提高顶膜的水渗透性<sup>[2]</sup>。通过这种机制,AVP促进水的重吸收,从而降低血浆渗透压。当血浆渗透压低于正常时,AVP的分泌是受到抑制的,但是当SIADH发生时尽管血浆渗透压低于正常,AVP的分泌不能完全抑制,再加上不受渗透压控制的异位分泌AVP,血液里AVP相反会持续升高。SIADH是一种常见于小细胞肺癌患者正容量性低钠血症。低钠血症对于SCLC患者是预后不良的独立危险因素<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>提示治疗前的低钠血症能够预测近期生存率,尤其是治疗后6个月内的生存率。对于血钠低于130 mmol/L的患者经过至少2个周期化疗后,血钠高于135 mmol/L的患者预后优于血钠仍低于正常的患者。

诊断SIADH可通过检测血钠、尿钠、血浆渗透压、尿液渗透压确诊:1)低钠血症:血清钠<135 mmol/L; 2)血浆渗透压降低:血浆渗透压<280 mOsm/kg,尿渗透压大于血浆渗透压;3)尿钠>20 mmol/L;4)临

床上无脱水、水肿;5)心、肾、肝、甲状腺、肾上腺功能正常。SIADH在SCLC中的发生率远高于其他肿瘤。而其他实体瘤及血液系统恶性肿瘤均有可能导致SIADH。SIADH的病因可能是血管加压素的异位产生,或者是肿瘤的分泌、抗肿瘤和姑息性治疗促进血管加压素的产生或起效。其他可以引起低血容量性低钠血症的因素包括肿瘤治疗中导致的呕吐、腹泻。在肿瘤治疗前、中可以通过常规化验检查发现低钠血症,或者通过大多数的神经系统症状诊断。

低钠血症的治疗取决于以下因素:症状的严重程度、开始时间、细胞外液容量状态。确切的诊断很重要,因为病因不同治疗方式不同,治疗错误会加重离子紊乱。若低钠血症由SIADH导致,对于急症、重症患者应给予高渗盐水;对于慢性、无症状的低钠血症建议限制液体入量的办法缓慢纠正低钠血症。当限制液体入量无效时应给予药物治疗。目前3种血管加压素拮抗剂(考尼伐坦,托伐普坦,莫扎伐普坦)应用于临床治疗,lixivaptan、satavaptan等新药正在进行临床试验。莫扎伐普坦是一种口服加压素V2受体拮抗剂,在日本批准用于癌症患者异位ADH综合征的治疗,短期(7 d)应用,异位ADH综合征治疗患者钠的浓度显著增加,相应的低钠血症症状得到改善。考尼伐坦是静脉给药的加压素V1a和V2受体拮抗剂,已被证明能增加与血容量或高容量性低钠血症患者血清钠水平<sup>[5]</sup>。口服血管紧张素受体-2拮抗剂(托伐普坦)被证实为有效治疗SIADH或其他原因导致ADH异常升高引起的低钠血症。托伐普坦通过阻断AVP在肾脏集合管的作用,促进排水、导致血清钠水平相应升高<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>表明托伐普坦能够在4 d内快速提高患者的血钠水平,并且能够维持30 d以上。一项开放多中心研究<sup>[8]</sup>表明,重新开始托伐普坦

提高血钠水平,疗效不低于初始治疗,而且血钠水平正常稳定持续 $\geq 1$ 年。对于大部分不能手术的IV期肺癌患者,尽早化疗也是控制SIADH所致低钠血症的有效方法。有研究<sup>[9]</sup>表明对于小细胞肺癌合并的严重SIADH通过连续口服托伐普坦尽快提高、稳定血钠水平,使患者尽早接受化疗;此外口服托伐普坦使可治疗的肺癌患者身体耐受性改善、体能状态好转,无神经系统并发症,未出现如输入高渗盐水所致的血钠升高,以及血液高渗导致的脑桥中央髓鞘溶解综合症。目前口服托伐普坦多采取15 mg/d,连服4 d,通常可以有效地升高血钠水平。通过提高血清钠水平,改善临床症状及患者预后,并且对于终末期的患者能够缓解症状,无明显不良反应。其他口服药物如地美环素仅能缓慢升高血钠,疗效欠佳。本研究随访6例中2例小细胞肺癌治疗后1~3年出现肝脏、脑转移及多发骨转移且不同程度再现低钠血症,因不能耐受化疗故予支持治疗,补充高浓度氯化钠溶液,限制液体摄入等治疗,血钠始终未升至正常,血清钠最低为110 mmol/L,最终并发多脏器衰竭死亡。提示SIADH的最根本治疗还是病因治疗,病因无法纠正,低钠血症也无法纠正。

本组诊断SIADH的病例考虑与肺癌相关,但药物所致SIADH不能忽视,如环磷酰胺、异环磷酰胺、顺铂、长春瑞滨、非甾体类抗炎药等均可能造成患者出现SIADH所致的低钠血症<sup>[10]</sup>。因为这类药物除了刺激AVP的分泌引起SIADH,也可以直接损伤肾小管,影响钠的重吸收,个别情况下还会导致盐耗肾病低钠血症;同样脑转移瘤、头部外伤、脑膜炎或中枢神经系统手术后可能出现脑耗盐增多造成低钠血症<sup>[11]</sup>。压力、疼痛、呕吐也可能引起SIADH。有文献报道肿瘤合并SIADH亦可能表现为持续性呃逆<sup>[12]</sup>,当患者打嗝持续超过24 h,需要将低钠血症列入鉴别诊断。

综上所述,SIADH通过临床症状、化实验室检查及时的发现、诊断最为重要。

#### 参考文献

- 1 Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia[J]. Clin Med Res, 2007, 5(4):228-237.
- 2 Schrier RW. Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of wa-

ter homeostasis[J]. Semin Nephrol, 2008, 28(3):289-296.

- 3 Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research[J]. Br J Cancer, 1990, 61(4):597-604.
- 4 Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients[J]. Oncologist, 2012, 17(6):756-765.
- 5 Ghali JK, Farah JO, Daifallah S, et al. Conivaptan and its role in the treatment of hyponatremia [J]. Drug Des Devel Ther, 2009, 29(3):253-268.
- 6 Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2):F273-F278.
- 7 Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(5):725-732.
- 8 Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):705-712.
- 9 Petereit C, Zaba O, Teber I, et al. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan[J]. BMC Pulm Med, 2013, 29(13):55.
- 10 Artom N, Oddo S, Pende A, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Ibuprofen, a rare association to be considered: role of tolvaptan[J]. Case Rep Endocrinol, 2013, 2013:818259.
- 11 Momi J, Tang CM, Abcar AC, et al. Hyponatremia—what is cerebral salt wasting[J]? Perm J, 2010, 14(2):62-65.
- 12 Goyal A, Mehmood S, Mishra S, et al. Persistent hiccups in cancer patient: a presentation of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced hyponatremia[J]. Indian J Palliat Care, 2013, 19(2):110-112.

(2013-10-28收稿)

(2014-01-23修回)

(本文编辑:邢颖)



#### 作者简介

朱丹丹 硕士,主治医师。研究方向为肺癌、乳腺癌、淋巴瘤的放化疗及生物治疗。

E-mail: zddlwk@sina.com