以疲乏为主诉的肿瘤内分泌副综合征一例并文献复习

高 婧[1] 任 颖[1] 曹 勇[2] 邵 琦[1] 赵催春[1] 吕志前[2]

(1 上海交通大学附属上海市第六人民医院特需医疗科 上海市糖尿病临床医学中心 上海 200233；
2 上海市第六人民医院心胸外科 上海 200233)

摘要 目的：肿瘤内分泌副综合症是肿瘤病人需警惕的并发症，抗利尿激素分泌异常综合症是其较常见的一种，常无明显临床表现，容易忽视和漏诊，其与肿瘤发病率，死亡率相关。本文旨在探讨肿瘤内分泌副综合症的早期诊治以便有助于改善患者的生存质量及预后。**方法：**通过报道一例以疲乏为主诉的肿瘤副综合症并进行相关文献的回顾性复习与分析。**结果：**准确诊断内分泌副肿瘤综合症是临床医生必须高度重视的，对部分肿瘤内分泌副综合症为排除性诊断，需要完善的临床资料，不可轻易诊断。治疗以控制肿瘤为主结合控制引起综合症的内分泌原因。**结论：**肿瘤内分泌综合症需要受到临床医师重视，尽量减少漏诊误诊，完善资料准确诊断，积极治疗可改善预后。

关键词：肿瘤内分泌副综合症；抗利尿激素分泌异常综合症；病例报告

中图分类号：R730.231，R589.9 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2012）22-4264-03

Case Rport：one Case of Endocrine Paraneoplastic Syndrome and Literature Review

GAO Jing[1], REN Ying[1], CAO Yong[2], SHAO Qi[1], ZHAO Cui-chun[1], LV Zhi-qian[2]

(1 Department of General Medicine，Shanghai Clinical Center for Diabetes. the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University，Shanghai 200233，China;

2 Cardio Thoracic Surgery. the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University，Shanghai 200233，China)

ABSTRACT Objective: Endocrine paraneoplastic syndrome is one of the complications which tumor patient need to be on alert, antidiuretic hormone secretion abnormal syndrome is a common one, which often has no obvious clinical performance, of which diagnosis was easy to be ignored . But that is related to morbidity and mortality. Early detection and treatment of endocrine paraneoplastic syndrome can improve survival quality and prognosis. Methods: This article reports a case of endocrine paraneoplastic syndrome which chief complaint is weary and makes relative literature review. Results: How to find and accurate diagnosis endocrine paraneoplastic syndrome is one thing which needs to pay attention to. Some endocrine paraneoplastic syndromes need to perfect material to eliminate diagnosis. The treatment of syndromes is to control tumor and control the endocrine causes. Conclusion: Endocrine paraneoplastic syndrome needs to be pay attention to by clinical physicians, so as to reduce reducing misdiagnosis and error diagnosis, perfecting materials, accurate diagnosis and active treatment can improve the prognosis.

Key words: Endocrime paraneoplastic syndrome; SIADH; Case report

Chinese Library Classification(CLC): R730.231, R589.9 Document code: A

Article ID: 1673-6273（2012）22-4264-03

前言

肿瘤副综合征(paraneoplastic syndrome)是指由肿瘤产生的生物活性物质所引起，与原发肿瘤或转移病灶无直接关系的各种症状和体征[1]。SIADH 分泌综合征是肿瘤内分泌副综合征的一种，指各种原因所致抗利尿激素分泌过多，导致体液储留，稀释性低钠血症及尿钠增多。本文通过以疲乏为主诉的肿瘤副综合征的病例报道，探讨肿瘤内分泌副综合症的诊治。

1 病例介绍

55 岁男性，患者入院前明显疲乏，精神差伴咳嗽，胸部 CT 发现肺部肿块，诊断为"周围型肺癌可能，伴右肺门、纵隔内淋巴结转移"（见图 1a）。纤维支气管镜检查发现"右下叶基底段开口狭窄，背段闭塞"。患者活检病理见"支气管粘膜下片状呈巢样分布小细胞，胞浆较少，核深染，免疫组化 CK(+)、EMA(+)、SYN(弱 +)"（见图 2），确诊为"周围型，小细胞肺癌，局限期"。患者疲乏较明显，反复低钠。实验室检查显示血钠 128 mmol/L，血钾 4.6 mmol/L，24 小时尿钠明显增高（136 mmol/L），血渗透压降低（266 mosm/L），尿渗透压高于血渗透压（442 mOsm/L），尿渗透压 / 血渗透压 >1；同时查甲状腺功能，皮质醇，肾功能均正常。考虑疲乏和低钠由小细胞肺癌引起的抗利尿激素不适当分泌过多引起的综合征（SIADH），是肿瘤内分泌副综合症的一种，予以化疗（方案：依托泊苷 VP-16 150mg d1-3+ 顺铂 DDP 120mg d1）方案，同时嘱病人饮食适当加盐并控制饮水量在每日 800-1000mL 左右，限制除化疗必要补液外补液，疗程结束后，评估肿瘤大小，见有明显缩小（见图 1b），复查血钠为 135 mmol/L，患者乏力症状明显改善出院。后因病情进展（图 1c，图 3），头颅转移最终死亡。

作者简介：高婧，女，研究生，主要研究方向：内分泌。E-mail: harry0213@163.com

（收稿日期：2012-02-12 接受日期：2012-03-10）

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

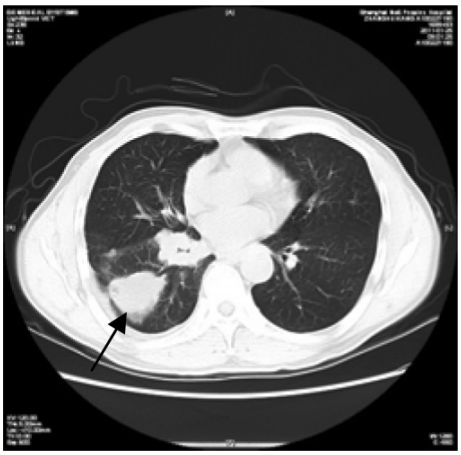

图 1a 治疗前右下肺肿块,边界不清

Fig.1a Before treatment Mass in lower right lung , which boundary is not clear

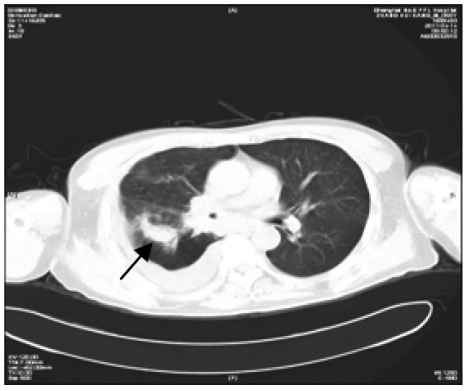

图 1b 化疗后 肿块缩小

Fig.1b After chemotherapy the mass is lessen

图 1c 进展期 右下肺多发小结节

Fig. 1c Advanced lesion the new tuberculums are appear in right lung

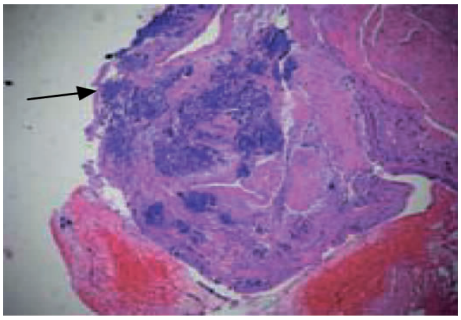

图 2 HE 染色 光镜× 100 巢样分布小细胞,胞浆较少,核深染

Fig.2 Hematoxylin-eosin staining Polarizing× 100

Small cells distribution like nest, which cytoplasm are less and nuclear hyperchromatism

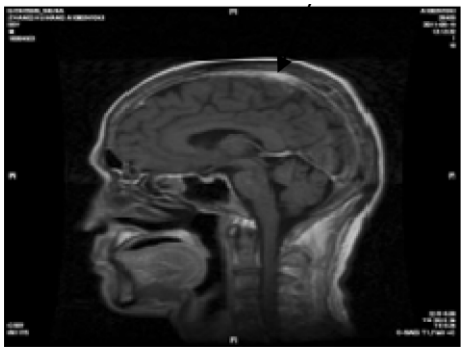

图 3 头颅 M 脑膜强化增强

Fig.3 Head MRI the strengthen of meningeal is enhanced

2 讨论及文献复习

近年来,国内有多篇文献报道了以低钠血症症状起病后确诊为 SIADH 的病例,但资料大多缺乏渗透压的测定,对 SIADH 诊断不够完整,仍未引起临床广泛重视。识别肿瘤副综合征并阐明其机制对于内科医师十分重要。肿瘤引起的肿瘤副综合征[1,2]所导致的内分泌功能紊乱,最常见有库欣综合征、男性乳房发育、高钙血症、低血糖及异常抗利尿激素(SIADH)分泌综合征。

SIADH 是引起低钠血症的常见原因,其发生率约为 35%[3],我们前期做的一项 87 例小细胞肺癌伴低钠的研究显示小细胞肺癌中低钠的发生率为 27.1%,与死亡率明显相关。因此肿瘤是否伴 SIADH 可能和病人的预后有关。本例病人生存时间为 6.3 月,低于小细胞肺癌平均生存期,可能为伴发 SIADH 产生的影响。

SIADH 是肿瘤内分泌副综合症中的一种,是由于抗利尿激素分泌过多,导致体液储留,稀释性低钠血症及尿钠增多。发生 SIADH 的恶性肿瘤以小细胞肺癌 (SCLC) 较多,其为肿瘤细胞分泌的 ADH 活性相似多肽引起的抗利尿作用。也有类癌或鳞癌[4]引起 SIADH 的报道,都与肿瘤细胞分泌活性 ADH 有关。近有作者报告不少肿瘤患者在抗肿瘤治疗后发生 SIADH,考虑为化疗药物如顺铂[5]等引起的肾小管毒性导致钠排出增加有关,或与同时服用的其他药物如镇静药物有关。本例病人采用顺铂化疗,患者无呕吐,无大量补充水或低钠溶液史,为等容量性低钠血症,肾上腺皮质功能正常,甲功正常,未服用镇静类药物,化疗同时限水 (除外化疗水化必须用水) 后,血钠提高,症状改善,肿瘤进展时,血钠再次降低,出现乏力等症状,血钠改变与肿瘤发展情况一致。结合本患者,排除化疗药物引起的因素,低钠血症应是副肿瘤综合症之一。

SIADH 的主要特点是等容量性低钠血症,大多数患者无症状。本例患者起病初期即出现低钠血症,伴乏力等非特异症状,被肺部症状所掩盖,不易发现,未引起足够重视。其症状主要与血钠的水平及血钠降低的速度有关[6],轻者 (通常血钠 > 125mmol/L) 或慢性病人 (通常超过 48 小时或几周) 可无症状。发病急或血钠骤降者 (通常在 48 小时内) 可出现精神萎靡、厌食、肌肉无力、头痛、恶心、呕吐、定向力障碍、嗜睡、癫痫发作、昏迷甚至死亡。味觉障碍及跌倒为首发症状近年均有报道。

应注意当肿瘤患者出现脑转移时的神经系统症状,有时可

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

与低钠血症的临床表现相似;要除外失盐多于失水的缺钠性低血钠、因水入量过多,细胞外液被稀释的稀释性低血钠以及各种慢性消耗性疾病导致的低钠血症(包括各种感染,特别是晚期肺结核,各种肾病及晚期肿瘤等)。

SIADH 的诊断为排除性诊断,主要结合病史、临床表现及实验室检查来确定。实验室指标[7]包括:低钠血症(血钠低于 135mmo1/L)及血浆渗透压降低(<280mOsm/kg);高渗尿(尿渗透压 600-800mOsm/kg);尿钠排泄持续增加,在未用利尿剂情况下尿钠排出量超过 200mmo1/24h;无血容量降低的临床征象,甲状腺及肾上腺功能正常,临床上无失水或水肿。根据等渗溶液输注后 ADH 的反应将 SIADH 可分为 4 型,其中 4 型患者 ADH 不增高[6],所以 ADH 的测定作用在诊断方面帮助有限。研究指出肺癌伴低钠时部分病例 ADH 水平正常但心房钠尿肽 ANP 水平升高,可能与低钠血症有关,但在慢性低钠研究中未见 ANP 升高,其仍需进一步研究[8]。

肿瘤副综合症临床表现可在肿瘤确诊后治疗过程中出现,也可先于肿瘤诊断前出现。此时,需筛查寻找激素异常原因,可作为肿瘤筛查手段。SIADH 症状可出现于肺癌症状前 2-3 月,或肺癌症状出现后 12-16 月,或同时出现[9]。临床医生对具有 SIADH 症状者要重视,特别是有反复发作的消化道症状如纳差、恶心、呕吐等的病人尤应注意,有的病人胃镜检查往往会有不同程度的炎性改变,容易导致误诊。因此 SIADH 诊断时,要注意排除恶性肿瘤的存在,特别是非小细胞肺癌(SCLC)。

SIADH 以低钠为表现,常规生化检查即可发现,根据鉴别引起低钠的原因指导治疗。首先排除高蛋白,高脂[10]等引起的假性低钠,高蛋白时血浆中含水部分的比例减少,同等血浆中测出的钠浓度相对偏低,实际血浆含水部分血钠和血渗透压均正常;高糖引起的高渗性促使水从细胞内转移到细胞外,稀释血钠,钠离子浓度相对减低。根据血浆渗透压可明确等渗性,低渗性,高渗性状态。SIADH 是低渗性低钠,需排出高容量及低容量性低钠。低容量性低钠常为呕吐,利尿剂使用不当,肾脏疾病及肾上腺皮质功能不全所致,可出现心率加快,皮肤弹性差等容量不足表现。高容量性低渗性低钠常发生在充血性心衰,肝硬化,肾病综合症等,其细胞外液容量增加,电解质稀释,有效循环减少,肾灌注减少,肾脏潴水潴钠,水钠增加,但水增加量大于钠离子增加量,即出现低钠血症。

SIADH 是等容量性低渗状态,细胞外液容量判断是区别耗盐综合症(脑、肾)与 SIAD 的关键,其临床表现相似,可通过水负荷试验[11]来帮助判断,耗盐综合征在水负荷时血钠升高,SIAD 反应轻微。但是关于肾脏引起的抗利尿激素异常综合征(NSIAD)与 4 型 SIAD 是否是一种疾病仍未达成共识,诊断标准仍未明确,需要进一步探讨[12],血尿素水平较高及 V2 受体第 137 号密码子改变可帮助诊断。

肿瘤内分泌副综合症治疗上以肿瘤治疗为首要,有效控制肿瘤可缓解各综合症症状。SIADH 的治疗[1,13,14]以控制原发肿瘤、纠正低钠与水中毒、抑制 ADH 的异常分泌为主。对 SCLC 患者,经积极化放疗控制肿瘤后,低钠血症的症状有望减轻或消失;但如果在化放疗期间出现的 SIADH,应及时明确是由于肿瘤进展抑或其他原因,限制水人量(每日 <800mL)有利于体液过多与尿钠丢失,在大剂量化疗(如应用 DDP, IFO)需要水化时应权衡利弊,必要时需先处理低钠血症。出现水中毒(抽搐、昏迷)时应迅速利尿、补钠,可给予呋塞米(速尿)和 3%-5%的 NaCl 250-300mL,特别注意补钠速度不宜过快,及时监测血尿电解质和生命体征,避免出现肺水肿和心衰。

肿瘤内分泌副综合症中的异位 ACTH 综合症可能相对较易发现及诊断,而伴发低钠血症的 SIADH,因其症状隐蔽,不易发现,其诊断必须排出各影响因素后才可成立,临床资料必须完善,目前中文报道肺癌相关的 SIADH 病例中仅有 1 例有完整的包含渗透压资料,需更完整的资料证明诊断。

Tai 等人[15]研究认为 SCLC 伴发 SIADH 对其预后是独立的不良因素,早期发现,早期干预对预后有一定的影响。但轻度低钠是否干预,及干预程度仍需要证据支持。SIADH 的症状可能先于肿瘤症状,因此,临床医生在低钠病人的诊疗上应注意潜在疾病的可能,改善疾病预后。重视低钠血症及 SIADH 的存在,改善疾病转归。

参考文献(References)

[1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第一版 北京:人民卫生出版社, 2007, 7: 784-791
Sun Yan, Shi Yuan-kai. Manual of medical oncology [M]. The First Edition Beijing: People's Medical Publishing House, 2007, 7:784-791

[2] Valdes-Socin, H., V. Niaourou, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes: diagnosis and management [J]. Rev Med Suisse, 2009, 5(214): 1668-1674

[3] Esposito, P. and G. Piotti. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 119(1): c62-c73

[4] Seki, K. and M. Segawa. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with resection of pulmonary squamous cell carcinoma[J]. Kyobu Geka, 2010, 63(2): 133-137

[5] Fenoglio, I. and C. Guy. Drug Induced Hyponatremia. About a Series of 54 Cases Notified to The Regional Center of Pharmacovigilance of Saint-Etienne[J]. Therapie, 2011, 66(2):139-148

[6] Ellison, D.H. and T. Berl, Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(20): 2064-2072

[7] Velasco, C. M. and V. I. de La Runkle. Current considerations in syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone/syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. Endocrinol Nutr, 2010, 57 Suppl, 2: 22-29

[8] Chute, J. P., E. Taylor. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12 (3 Pt 1): 888-896

[9] Mazzone, P. J. and A. C. Arroliga . Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer[J]. Curr Opin Pulm Med,2003,9(4): 313-320

[10] Elhassan, E.A. and R.W. Schrier, Hyponatremia:diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(2): 161-168

[11] Cerdà -Esteve M, C. E. C. and E. A. JJ Cerebral salt wasting syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2008,(19): 249-254

[12] Feldman, B.J.Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. N Engl J Med, 2005, 352(18):1884-1890

[13] Hannon, M. J. and C. J. Thompson, The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162 Suppl 1: 5-12

(下转第 4270 页)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

-510

[10] Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et a1. Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units [J]. Minerva. Anestesiol, 2006, 72(5): 329-336

[11] 刘俊杰, 赵俊. 现代麻醉学[M]. 人民卫生出版, 1997: 685-686
Liu Jun-jie, Zhao Jun. Modern anesthesia [M]. People's Medical Publishing, 1997: 685-686

[12] 任晓玲,张建春.麻黄碱的生物活性及测定方法研究进展[J].临床军医杂志,2010,38 (4): 666-668
Ren Xiao-ling, Zhang Jian-chun. The progress of study on ephedrine biological activity and determination [J]. Journal of Clinical Medical, 2010, 38 (4): 666-668

[13] 潘国华, 孙晓如. 国外对麻黄及其制剂的安全性评价[J]. 药物警戒, 2007, 4(2) :111- 114
Pan Guo-hua, Sun Xiao-ru. The safety evaluation of ephedra and its preparation aboard [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilanc, 2007,4(2):111- 114

[14] 周鑫, 肖农, 周江堡.麻黄碱的副作用及相关研究现状 [J].国外医学中医中药分册,2005,27(3):155 -156
Zhou Xin, Xiao Nong, Zhou Jiang-bao. Side effects of ephedrine and related Research [J]. International Journal of Chinese Medicine volumes, 2005, 27(3):155-156

[15] 何永明, 钟钦卿, 王凯等. 麻黄对家兔心脏的毒性作用 [J].华中农业大学学报, 2010, 29(4) :484-488
He Yong-ming, Zhong Qin-qing, Wang Kai, etal. Ephedra toxicity in rabbits cardiac [J]. Journal of Huazhong Agricultural University, 2010, 29(4):484-488

[16] Eisen A, Fisman EZ, Rubenfire M, et a1. Ischemic preconditioning: nearly two decades of research [J]. Atherosclerosis, 2004, 172(2): 201 -210

[17] Kanaya N, Satoh H,Seki S, et al. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine[J]. Anesth Analg, 2002, 94 (5):1207-1211

[18] Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Kohler F, et al. Prophy lactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients [J]. Anesth Analg , 1998, 86 (3):477-481

[19] El-Beheiry H, Kim J, Milne B, et al. Prophylaxis against the systemi-nc hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation [J]. Can J Anaesth, 1995, 42 (10):875-878

[20] Melloy DR, Kharasch ED. Acute intravaseular volume expansion with rapidly administered erystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolem [J]. Anesth Analg, 2003, 96(6):1572-1577

(上接第 4266 页)

[14] Sherlock, M. and C. J. Thompson. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options [J]. Eur J Endocrinol, 2010,162 Suppl 1: S13-18

[15] Tai, P. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2006, 53(2): 211-215

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net