

小细胞肺癌合并低钠血症的研究进展

胡雪 综述, 张新伟 审校

(天津医科大学肿瘤医院生物治疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 低钠血症(hyponatremia)是肺癌患者最常见的电解质紊乱,特别是小细胞肺癌(SCLC)患者。抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)占几乎所有低钠血症病因的1/3,此外脑盐消耗综合征(CSWs)、药物治疗、胃肠道反应等均可导致低钠血症的发生,目前机制仍不明确。虽然托伐普坦(Tolvaptan)目前成为SCLC患者低钠血症最有效的治疗方法,但其在日常临床中的使用仍然有限。掌握SCLC患者低钠血症发生的不同机制,有利于最佳治疗策略的选择及改善患者预后。

关键词 低钠血症,小细胞肺癌,预后

中图分类号 R734

文献标志码 A

低钠血症(hyponatremia)是肺癌患者最常见的电解质紊乱,特别是小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者^[1]。不同的研究报道,小细胞肺癌患者低钠血症的发生率为16.5%~44%^[1-3]。有关指南提出,低钠血症定义为:血清钠浓度低于135 mmol/L,根据不同的严重程度可分为轻度:130~134 mmol/L,中度120~129 mmol/L和重度<120 mmol/L^[4]。相关文献报道^[5]伴有低钠血症的肺癌患者的院内死亡率高于没有低钠血症的肺癌患者,并且差异非常显著($P<0.001$)。所以及时正确的诊断和治疗肺癌尤其是SCLC患者所伴发的低钠血症,其意义至关重要。本文就SCLC伴发低钠血症的机制、临床表现、预后和治疗进展进行综述。

1 SCLC患者低钠血症的发生机制

1.1 抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 一项在106位恶性肿瘤患者进行的前瞻性研究表明^[6]:不适当的抗利尿激素分泌综合征(SIADH)占几乎所有低钠血症病因的三分之一。不同的实体瘤均可发生SIADH,但在SCLC中的发病率较高^[7]。在肺癌患者中,其他肺部疾病如哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、急性呼吸衰竭或正压通气也是造成SIADH的原因^[8]。有研究显示^[9]SCLC细胞系可产生精氨酸加压素(AVP),AVP主要作用于肾脏远曲小管和集合小管上皮细胞管周膜上的V2受体,使腺苷酸环化酶活化,增加肾小管上皮细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,使细胞膜上水孔蛋白-2磷酸化,水通道开放从而促进水的重吸收,产生抗利尿作用导致稀释性低

钠血症。Sun等^[10]在新诊断为SCLC的194例患者中进行的一项前瞻性研究表明低钠血症组血浆AVP浓度显着高于正常钠组($P=0.002$),并且血清钠和AVP呈负相关($r=-0.244, P=0.001$)。

1.2 脑盐消耗综合征(cerebral salt-wasting syndrome, CSWS) SCLC在初步诊断时,约20%~30%发生脑转移^[11]。SCLC患者中发生低钠血症的原因多是由于AVP分泌不足引起的SIADH。然而,相关研究表明^[12]其他内分泌激素,如心房利钠肽(ANP)也被发现在低钠血症的形成中起作用,ANP主要在心房和心肌细胞中产生,通过促进肾脏钠和水分泌并刺激血管舒张来调节盐水平衡;该研究指出ANP可以通过SCLC细胞异位分泌,并且与低钠血症的形成有关。目前,很少有关于ANP与SCLC患者低钠血症关系的研究,尤其是脑转移患者。Sun等^[10]在新诊断为SCLC的194例并有51例合并有脑转移患者中进行的一项前瞻性研究表明小细胞肺癌低钠血症发生率高,特别是脑转移患者,在SCLC患者中,血清钠与血浆ANP($r=-0.171, P=0.017$)呈负相关;在脑转移亚组中,血钠和ANP也呈负相关($r=-0.399, P=0.004$),并且脑转移患者低钠血症发生率(21/51, 41.18%)明显高于无脑转移患者(37/143, 25.87%)($P=0.040$),对于脑转移亚组,低钠血症亚组血浆ANP水平与正常钠亚组相比有统计学差异($P=0.013$),但血浆AVP水平无统计学意义($P=0.099$),所以ANP可能在SCLC脑转移患者发生低钠血症时起主导作用。

1.3 癌症治疗药物相关低钠血症 有关病例报告已经表明,用长春瑞滨、环磷酰胺或甲氨蝶呤化疗方案治疗的患者更可能发生低钠血症^[13-15]。最近一项关

于伊立替康治疗先前接受小细胞肺癌治疗的 II 期研究^[16]表明伊立替康联合顺铂化疗显示了初治 30 例小细胞肺癌(SCLC)患者的有效性,但其频繁的 3 级非血液学毒性中就包括低钠血症(6.6%)。另一项关于卡铂在非小细胞肺癌中的应用研究中, Ma 及其同事发现^[17]卡铂的使用与低钠血症的发生显著相关,作用机制可解释为摄入过量水分降低血清钠浓度。一项纳入实体瘤患者以评估低钠血症与靶向治疗相关性的前瞻性随机 III 期临床试验^[18]研究结果显示联合使用布立尼布、西妥昔单抗(63.4)和布立尼布、帕唑帕尼(31.7)治疗实体瘤患者所观察到的低钠血症发生率最高,而阿法替尼的发生率最低(1.7);与抗表皮生长因子受体药物(RR 1.12)相比,血管生成抑制剂与重度低钠血症的 RR 为 2.69。Hulse 等^[19]描述了第一例 nivolumab 治疗患有恶性黑色素瘤的 43 岁男性时诱导的肾上腺炎,并导致原发性肾上腺衰竭,且伴有低钠血症的发生。尽管 ACTH 缺乏患者可出现低钠血症,但也应进行肾素、醛固酮和 ACTH 的检测来评估原发性肾上腺衰竭的可能性。最初形成该假设的是在一项研究^[20]中患者出现继发于免疫检查点抑制剂诱导的垂体炎引发的隐匿性 ACTH 缺陷,这是公认的 ipilimumab 治疗并发症。虽然还没有大量研究显示生物治疗与小细胞肺癌的相关性,但生物治疗在癌症患者治疗中与低钠血症的风险显著增加有关,因此,在临床治疗和前瞻性研究中,应用新靶向药物(特别是抗血管生成药物)及免疫抑制剂治疗的患者,应对血清钠进行准确和频繁的监测,以便快速诊断和纠正这种电解质紊乱。

1.4 其他 某些症状包括腹泻和呕吐,以及使用某些药物如利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂等进行相关治疗,胃肠道或肾脏损伤时的耗竭状态或急剧减少的钠摄入量均可导致低钠血症的发生,此外高蛋白血症、高磷血症症状也会出现假性低钠血症^[6],这些都有可能是 SCLC 的伴随症状。目前对于 SCLC 发生低钠血症机制仍不明确,需要进一步的研究及探讨以减轻癌症所伴随的不良反应带给患者的痛苦。

2 SCLC 低钠血症患者临床特点

48 h 内血清钠离子浓度降至正常水平以下,则为急性,如果超过 48 h,则为慢性,这是允许大脑启动适应性机制的时间截点^[21],急性低钠血症患者可能会出现不同的症状,这些症状与头痛、恶心、呕吐和肌肉痉挛等非特异性症状以及如心动过缓、高血压、体温调节受损、脑疝、痉挛、昏迷等危及生命的

疾病等有所不同。慢性低钠血症通常是无症状的,严重的可能会导致虚弱、恶心、呕吐和食欲不振。有关研究^[7]表明长期患者低钠血症甚至轻度至中度低钠血症可出现步态和注意力不足、跌倒、骨质流失和骨折等症状。所以及时鉴别癌症尤其是 SCLC 患者合并的低钠血症至关重要。

3 SCLC 患者发生低钠血症的预后研究

低钠血症可能是潜在肿瘤的标志物,并有助于早期发现癌症。但是低钠血症是否是 SCLC 患者最先出现的临床症状,目前尚不清楚^[21]。丹麦首都哥本哈根的一项对全科医生进行血清钠测量的较大型研究显示^[22],低钠血症患者肺癌(IRR_s 5.24, 95% CI: 2.17~12.63)和头颈部癌(IRR_s 4.99, 95% CI: 3.49~7.15)的发病率在 1 年内与非低钠血症患者相比(IRR_s 1.81, 95% CI: 1.76~1.85)有所增加。Louise 等^[23]对 16 220 名首次诊断为低钠血症且未诊断为癌症患者进行了一项大型队列研究,并通过标准化发病率(SIR)量化随后癌症诊断的相对风险,结果显示:低钠血症诊断后的前六个月被诊断为癌症的风险显著增加,尤其是肺癌(SIR 17.14, 95% CI: 15.15~19.32),脑(SIR 13.52, 95% CI: 8.90~19.66)的 SIR 增加了 10 倍,而且在较年轻的年龄组最显著:0~29 岁(SIR 8.71, 95% CI: 2.82~20.28),30~49 岁(SIR 3.16, 95% CI: 2.26~4.31),50~69 岁(SIR 2.29, 95% CI: 2.10~2.48)和 70+ 岁(SIR 1.35, 95% CI: 1.27~1.44),除黑色素瘤和基底细胞癌外,几乎所有类型的癌症的发生率均增加,而且这些癌症的特点是没有明显的早期症状。尽管低钠血症作为癌症标志物的相关性仅被稀少地研究,但是低钠血症是一种潜在特定癌症的早期预测因子已在上述相关研究中被提及。不仅如此,低钠血症与癌症患者较差的预后也密切相关。一项旨在调查低钠血症与 SCLC 预后的关系并对 320 例老年 SCLC 患者进行的回顾性研究分析显示^[24]:SCLC 低钠血症发生率为 46.56%(149/320),正常血钠患者的平均生存时间为(1.10±0.42)年,经治低钠血症患者的平均生存时间为(0.91±0.42)年,而未校正低钠血症患者的平均生存时间为(0.68±0.26)年($t=2.75, P<0.05$),与另一组年龄小于 60 岁的患者相比,老年患者正常组和低钠血症组的平均生存时间有下降的趋势,1 年和 3 年随访时低钠血症与较差的生存率有关($P<0.05$)。另一项调查二线使用拓扑替康化疗治疗 631 例小细胞肺癌患者后低钠血症预后作用的回顾型研究显示^[25]:低钠血症患者的中位 OS 为 21.1 周,正常钠血症患者的中位 OS 为 28.7 周,血清 Na <125 mmol/L 患者的中位 OS

为 16.3 周,而血清 Na =130~135 mmol/L 患者的中位 OS 为 21.7 周。低钠血症与 PFS 之间的关系虽然存在相关趋势 ($P=0.085$, HR=1.23, 95%CI:0.97~1.55) 并未达到统计学意义,而血清 Na 和 OS 之间的相关性是非常明显的,表明低钠血症是复发 SCLC 患者进行拓扑替康补救化疗的独立预后因素,低钠血症与预后较差相关($P=0.0024$, HR=1.44, 95%CI:1.13~1.82),但小细胞肺癌低钠血症的最佳治疗策略及早期治疗对改善预后的作用尚待进一步研究。所以早期诊断低钠血症的原因并提供精确的医疗治疗至关重要。

4 SCLC 患者发生低钠血症的治疗进展

最常见的治疗是液体限制(FR)、等渗盐水(NS)、高渗盐水(HS)、托伐普坦和盐片等。许多针对低钠血症药物治疗包括去甲丙咪嗪、锂盐、袢利尿剂和钠补充剂以及尿素片已经在相关研究中^[26]进行了试验,但缺乏有效性及安全性。尽管在 SIADH 相关低钠血症中使用托伐普坦的适应症仍然存在争议, Humayun 等进行了一项研究显示^[27]:托伐普坦治疗后血清钠水平有统计学显著升高(治疗前平均钠 117.8 \pm 3.73, 108~121 mmol/L 和治疗后平均钠 128.7 \pm 3.67, 125~135.2 mmol/L, $P<0.01$)。Tolvaptan 是唯一获得英国许可的加压素受体拮抗剂,它对 V2 受体比内源性 AVP 有更大的亲和力和选择性^[28],其拮抗作用导致肾集合管中水通道蛋白-2 通道数目减少,导致水重吸收减少,游离水分泌净增加和血清钠浓度增加。一项对 40 名伴有低钠血症患者进行的前瞻性研究结果显示^[29]:口服托伐普坦和 3%HS 在 48 h 内纠正低钠血症同样有效,但 72 h 后口服托伐普坦血清钠上升水平较高。有关研究表明^[30],治疗决策应考虑低钠血症的持续时间和程度,症状的严重程度,肾脏消除游离水的能力,尿渗透压等重要因素,综合多个案例分析,托伐普坦在不同时间被认为是最好的选择。Jorge 等^[31]综合分析了 13 项研究结果显示:通过连续输注或静脉推注 HS,可以纠正 SIADH 或其他类似心力衰竭或高血压的严重症状性低钠血症,一旦症状消失,达到安全血清钠浓度,应停止使用 HS 治疗;盐消耗型低钠血症治疗方法不同:通常给予 NS,直到容量得到纠正并且患者恢复至正常容量状态;无症状的低血容量性低钠血症患者通常首先进行 FR 治疗,目标是实现负向水平衡;如果血清钠水平以过快的速率升高(24 h 内 ≥ 12 mmol/L),应停用托伐普坦,并考虑用低渗液治疗。一项对 358 例诊断为低钠血症的癌症患者进行观察性多中心国际研究显示^[32]:托伐普坦比其

他任何治疗方法更快地增加血钠浓度 [3.0(4.7) mmol/L]($P<0.05$),使用托伐普坦治疗达到 [Na+] > 130 mmol/L 所需的时间明显短于有效治疗(4 d)($P<0.01$)尽管 FR 和 NS 是两种最常用的治疗方法,但在约 2/3 的病例中显示无效;除了托伐普坦以外,所有使用的治疗方法在癌症组中似乎不如非癌症组有效。托伐普坦的使用是一种安全有效的住院短期治疗选择,但由于钠过快纠正(血清钠矫正率应在 24 h 内保持在 ≤ 12 mmol/L,在 48 h 内保持 ≤ 18 mmol/L^[8])和其成本的潜在风险,其在日常临床实践中的使用仍然有限。

低钠血症与 SCLC 患者的较差预后有关,目前发病机制尚未明确,所以了解 SCLC 低钠血症的发生机制,并根据不同的病因选择不同的治疗方案至关重要,这也有利于改善 SCLC 患者的生活质量及预后生存期。

参考文献:

- [1] Hansen O, Sørensen P, Hansen K H. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period[J]. Lung Cancer, 2010, 68(1):111
- [2] Hute J P, Aylor E, Illiams J, et al. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(3):888
- [3] Schwartz W B, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal Sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone[J]. Am J Med, 1957, 23(4):529
- [4] Misra U K, Kalita J, Bhoi S K, et al. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis[J]. J Neurol Sci, 2016, 367:152
- [5] Maja Z, Piotr K, Jerzy K. Hyponatraemia—evaluation of prevalence in patients hospitalized in the Pulmonary Department and prognostic significance in lung cancer patients[R]. Praca Oryginalna, 2014, 82(1):18
- [6] Berghmans T, Paesmans M, Body J J. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis[J]. Support Care Cancer, 2000, 8(3):192
- [7] Fiordoliva I, Meletani T, Baleani M G, et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(11):711
- [8] Verbalis J G, Goldsmith S R, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations[J]. Am J Med, 2007, 120(11 Suppl 1):S1
- [9] Chrier R W. Vasopressin and a quaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis[J]. Semin Nephrol, 2008, 28(3):289
- [10] Sun N H, Wang S H, Liu J N, et al. The productions of atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin in small cell lung cancer with brain metastases and their associations with hyponatremia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(18):4104
- [11] Aemkerian G P, Kerley W, Ogner P, et al. Small cell lung cancer[J]. JNCN J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11: 78

- [12] Adulescu D, Bunea D, Pripon S, et al. Severe paraneoplastic hyponatremia and hypoosmolality in a patient with small-cell lung carcinoma:syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus atrial natriuretic peptide or both[J].*Clin Lung Cancer*, 2007, 8(6):392
- [13] Hoang M, Varughese J, Ratner E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone after vinorelbine treatment[J]. *Oncol Pharm Pract*, 2013, 19(4):380
- [14] Shereen E, Asmaa E M, Amaal G. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatremia,a rare but severe side effect:a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2014,30(7):1641
- [15] Diskin C, Dansby L M, Radcliff L, et al. Recurrent hyponatremia after intrathecal methotrexate not related to antidiuretic hormone:is a natriuretic peptide activated[J]. *Am J Med Sci*, 2006, 331(1):37
- [16] Kondo R, Watanabe S, Shoji S, et al. A phase II study of irinotecan for patients with previously treated Small-Cell lung cancer [J]. *Oncology*, 2018,94(4):223
- [17] Ma Y, Hou L, Yu F, et al. Incidence and physiological mechanism of carboplatin-induced electrolyte abnormality among patients with non-small cell lung cancer[J].*Oncotarget*, 2016, 8(11):18417
- [18] Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, et al. Risk of hyponatraemia in cancer patients treated with targeted therapies:a systematic review and Meta-Analysis of clinical trials[J].*PLoS One*, 2016, 11(5): e0152079
- [19] Harris T, Paul H, Claire E H, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure[J].*Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016.pil:16
- [20] Torino F, Corsello S M, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors[J].*Curr Opin Oncol*, 2016,28(4):278
- [21] Sejling A S, Thorsteinsson A, Eiken P. Recovery from SIADH - Associated osteoporosis: a case report[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):3527
- [22] Selmer C, Madsen J C, Torp-Pedersen C, et al. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: A large population study[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 36:36
- [23] Louise H B, Christian F C, Frede D, et al. Diagnosis of hyponatremia and increased risk of a subsequent cancer diagnosis: results from a nationwide population-based cohort study[J]. *Acta Oncol (Madr)*, 2018, 57(4):522
- [24] Yang Y P, Sun N H, Sun P, et al. Clinical characteristics and prognosis of elderly small cell lung cancer patients complicated with hyponatremia: a retrospective analysis [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8):4681
- [25] Tiseo M, But S, Boni L, et al. Prognostic role of hyponatremia in 564 small cell lung cancer patients treated with topotecan [J].*Lung Cancer*, 2014, 86(1):91
- [26] Jacot W, Colinet B, Bertrand D, et al. Quality of Life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2008,19(8):1458
- [27] Gralla R J, Ahmad F, Blais J D, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4):723
- [28] Vasudev N S, Brown J E, Brown S R, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: Association of preoperative Sodium concentration with survival[J].*Clini Cancer Res*, 2008, 14(6):1775
- [29] Tosh P, Rajan S, Kadapamannil D, et al. Efficacy of oral tolvaptan versus 3%hypertonic saline for correction of hyponatraemia in post-operative patients[J].*Indian J Anaesth*, 2017,61(12):996
- [30] Peri A, Grohe C, Berardi R, et al. SIADH: differential diagnosis and clinical management[J]. *Endocrine*, 2017, 55(1):19
- [31] Castillo J J, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients[J]. *Oncologist*, 2012,17(6):756
- [32] Burst V, Grundmann F, Kubacki T A, et al. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2017,25(7):2275
- [33] Adrogue H J. Consequences of inadequate management of hyponatremia[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(3):240

(2018-08-30 收稿)