

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.005

长期服用丙戊酸钠引起抗利尿激素不适当分泌综合征一例并文献复习

欢迎扫码观看
文章视频简介

陈雪雁 梁芳 许雯 杨旭斌

【摘要】 目的 探讨服用丙戊酸钠(VPA)引起抗利尿激素不适当分泌综合征(SIADH)的发病机制、诊治方法,提高临床医师的认识水平。**方法** 总结1例长期服用VPA引起SIADH患者的临床资料,并以“丙戊酸钠”和“抗利尿激素不适当分泌综合征”(包括中英文)为关键词对PubMed和CNKI数据库收录的文献进行检索分析。**结果** 该例患者为62岁男性,以全身乏力、下肢水肿、低钠血症为主要表现,既往因继发性癫痫长期服用VPA。排除可能引起低钠血症的其他病因后被确诊为VPA所致SIADH,遂停用VPA并加用托伐普坦卡,其后患者血钠水平逐渐恢复正常。随访结果显示患者症状好转,多次复查血钠水平正常。检索数据库后共收集到5篇相关病例报道的8例患者资料,其中6例为中老年患者,在逐步停用VPA后症状均好转。**结论** 临床上因服用VPA引起SIADH的病例较少见,容易漏诊或误诊,该文提示对出现顽固性低钠血症且诊断考虑为SIADH的患者,需要关注是否为服用VPA所致,以便及时调整治疗方案以改善患者的症状及预后。

【关键词】 丙戊酸钠;抗利尿激素不适当分泌综合征;低钠血症

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion caused by long-term use of sodium valproate : a case report and literature review Chen Xueyan[△], Liang Fang, Xu Wen, Yang Xubin.[△]Department of Endocrinology and Metabolism, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Yang Xubin, E-mail: shansheep@126.com

【Abstract】 Objective To explore the pathogenesis, diagnosis and treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) caused by sodium valproate (VPA), aiming to improve the awareness of clinicians. **Methods** Clinical data of a patient with SIADH caused by long-term use of VPA were collected. Literature review was conducted by using the keywords of “VPA” and “SIADH” in both Chinese and English from PubMed and CNKI databases. **Results** The 62-year-old male patient presented with malaise, lower extremity edema, and hyponatremia as the main manifestations. He was administered with VPA for a long-time due to the secondary epilepsy. The diagnosis of SIADH caused by VPA was confirmed after excluding other possible causes of hyponatremia. After stopping VPA and adding tolvaptank, serum sodium gradually returned to normal range. During follow-up, the patient's symptoms were improved, and the serum sodium was normal. Through literature reviews, a total of 5 related case reports consisting of 8 patients were retrieved and 6 of them were middle-aged and elderly patients. Symptoms of all patients were improved after gradually discontinuing use of VPA. **Conclusions** The cases of SIADH caused by use of VPA have been rarely reported in clinical practice, which are likely to be missed diagnosis or misdiagnosed. This case prompts that when SIADH is considered in the diagnosis of refractory hyponatremia, attention should be paid to the possibility that SIADH may be caused by use of VPA. Hence, the treatment plan should be timely adjusted to mitigate symptoms and enhance prognosis of patients.

【Key words】 Sodium valproate; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; Hyponatremia

抗利尿激素不适当分泌综合征(SIADH)是由多种原因导致体内抗利尿激素(ADH)/精氨酸加压素(AVP)分泌异常或ADH作用增强所引起的以低钠血症为主要特点的一组临床综合征。SIADH

是引起低钠血症的常见病因之一,主要表现为稀释性低钠血症并伴有尿钠及尿渗透浓度的升高^[1]。SIADH起病往往较为隐匿,其病因较多且较为复杂。目前,在国内外报道的病例中恶性肿瘤、中

基金项目:广东省自然科学基金(2018A030313915);广东省医学科研基金(A2018286)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院内分泌与代谢病科(陈雪雁,许雯,杨旭斌);343900 吉安,遂川县人民医院内分泌科(梁芳)

通信作者,杨旭斌, E-mail: shansheep@126.com

枢神经系统病变、肺部感染、药物（如三环类抗抑郁药、卡马西平、去氨加压素、长春新碱等）及特发性等是 SIADH 较为常见的病因。丙戊酸钠（VPA）是抗癫痫的常用药物，其致 SIADH 的相关病例的国内外报道甚少，故易被漏诊或误诊。本文报道 1 例长期服用 VPA 致 SIADH 的患者，回顾该患者的诊治过程并复习既往相关文献，以提高临床医师对服用 VPA 致 SIADH 的认识水平。

对象与方法

一、1 例长期服用 VPA 引起 SIADH 患者临床资料的收集

本院于 2018 年 9 月收治 1 例长期服用 VPA 引发 SIADH 的患者，收集并分析其病史、实验室检查、影像学检查、诊治方法等资料。

二、文献检索

以“丙戊酸钠”和“抗利尿激素不适当分泌综合征”（包括中英文）为关键词对 PubMed 和 CNKI 数据库中截至 2022 年 2 月收录的论文进行检索，收集并分析服用 VPA 引起 SIADH 患者的资料。

结果

一、1 例长期服用 VPA 引起 SIADH 患者的病历资料

1. 主诉及病史

患者男，62 岁，因全身乏力 2 年、加重伴下肢水肿半年于 2018 年 9 月 5 日入本院。2016 年患者无明显诱因出现乏力，伴记忆力减退、畏寒及便秘。自 2018 年起，患者感乏力加重，伴恶心，双下肢间断水肿，未予重视。2018 年 8 月 24 日因发热半日被送入当地医院，查血钠为 123 mmol/L，考虑上呼吸道感染，予退热、补液、补钠等治疗后，患者体温恢复正常，但住院期间及出院后多次复查血钠水平波动于 126~132 mmol/L，故转入本院继续诊治。既往病史：自诉 1996 年患鼻咽癌并接受鼻咽癌放射治疗；2015 年因声带肿物行声带部分切除术，其后复查未见肿物复发征象；2016 年 4 月因突发意识障碍、牙关紧闭、四肢抽搐至本院就诊，被诊断为放射性脑病、继发性癫痫，予口服 VPA 0.5 g、2 次/日治疗，癫痫症状控制理想。2018 年 7 月 6 日于当地医院检查，结果

提示原发性甲状腺功能减退（具体不详），予口服左甲状腺素钠片（优甲乐）50 μg/d。否认有高血压、糖尿病病史。家族史无特殊。

2. 体格检查、实验室及影像学检查

体格检查：体温 36.7℃，脉搏 79 次/分，呼吸 18 次/分，血压 104/76 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa），体质量 55 kg，神志清晰，表情淡漠。双肺呼吸音稍减弱，未闻及明显干湿啰音；心率 79 次/分，心律整齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音；腹软，全腹无压痛、反跳痛，肠鸣音正常；双下肢轻度凹陷性水肿，四肢肌力正常。

实验室检查：血钠 125 mmol/L（本院正常参考值 137~147 mmol/L），氯 90 mmol/L（99~110 mmol/L），钾 4.4 mmol/L（3.5~5.3 mmol/L），钙 2.16 mmol/L（2.03~2.65 mmol/L）。肝功能：ALT 11 U/L（3~35 U/L），AST 15 U/L（15~40 U/L），总蛋白 67 g/L（61~82 g/L），白蛋白 36 g/L（36~51 g/L）。肾功能：肌酐 94.0 μmol/L（31.8~116.0 μmol/L）。甲状腺功能：FT₃ 4.62 pmol/L（2.43~6.01 pmol/L），FT₄ 15.43 pmol/L（9.01~19.05 pmol/L），TSH 0.06 μIU/L（0.35~4.94 μIU/L）。肿瘤相关抗原筛查：CA 125 11 U/mL（0~35 U/mL），CA 153 5.3 U/L（0~35 U/L），CA 199 3.3 U/L（0~35 U/L），癌胚抗原 0.87 μg/L（0~5.0 μg/L），甲胎蛋白 1.83 ng/mL（0~8.10 ng/mL）。B 型钠尿肽前体（PRO-BNP）130 pg/mL（0~125 pg/mL）。尿渗透压 483 mosm/kg（600~1000 mosm/kg），血渗透压 264 mosm/kg（275~305 mosm/kg）。24 h 尿量 2500 mL，尿钠 225 mmol/L。性激素：睾酮 13.54 nmol/L（男性 50 岁后 8.05~24.80 nmol/L），促卵泡生成激素 5.56 mIU/mL（0.95~11.95 mIU/mL），垂体催乳素 377.60 mIU/L（72.66~407.4 mIU/L），黄体生成素 3.90 mIU/mL（0.57~12.07 mIU/mL），雌二醇 90.0 pmol/L（40.4~161.5 pmol/L）。皮质醇节律（上午 8 时、下午 4 时、凌晨 0 时）分别为 209.15、135.40、52.72 mU/L，ACTH（上午 8 时、下午 4 时、凌晨 0 时）分别为 12.1、13.3、9.7 pmol/L，提示血皮质醇及 ACTH 节律正常。

影像学检查：甲状腺及颈部淋巴结彩色多普勒超声检查（彩超）：甲状腺缩小，甲状腺右侧叶结节（考虑良性病变可能性大），双侧颈部未见明显肿大淋巴结（图 1A）。胸部 CT：双肺多发炎症，双肺支气管炎，动脉硬化（图 1B）。垂体 MRI 平扫+增强：空泡蝶鞍，双侧筛窦及蝶窦炎症（图

1C)。

3. 诊断与治疗

入院诊断考虑“低钠血症；垂体功能减退？类癌综合征？”。入院后给予静脉及口服补充10%氯化钠9g，第2日复查血钠132mmol/L，2d后复查血钠124mmol/L，并出现恶心、呕吐症状。结合上述实验室、影像学等检查初步排除致血钠降低的如甲状腺功能减退、垂体功能减退等常见原因。依据患者持续性低血钠、尿钠明显升高、尿渗透压大于血渗透压的情况，考虑SIADH可能性大。患者无其余引起SIADH的常见病疾依据，如恶性肿瘤、中枢神经系统病变、肺部感染等，故考虑与服用VPA有关，立即限制其水摄入量（每日500mL以内），并逐步减量VPA，于1周内停用，联合左乙拉西坦口服控制癫痫，同时予托伐普坦片

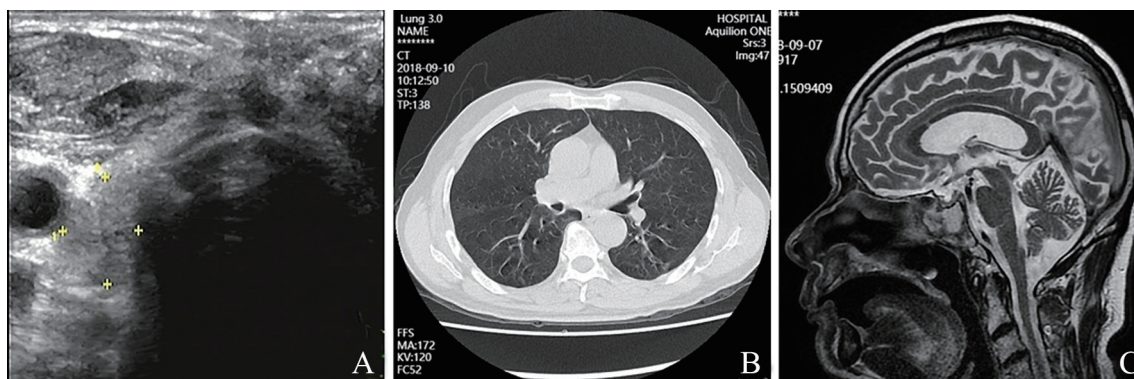
7.5mg，1次/日口服，2d后复查血钠130mmol/L。患者无恶心、呕吐及双下肢水肿，予带药出院。

4. 随访

出院后嘱患者继续限制水摄入量，同时停用托伐普坦片，1周到当地医院复查电解质：血钠134mmol/L，钾4.07mmol/L，氯100.7mmol/L；停药托伐普坦片2周后复查电解质：血钠136mmol/L，钾4.57mmol/L，氯95mmol/L。随访至撰稿日，患者血钠持续正常，患者胃纳佳，乏力症状好转，无恶心、呕吐及下肢水肿等症状，癫痫未再发作。

二、文献检索结果

检索国内外相关病例，共收集5篇服用VPA引发SIADH的病例报道（表1）^[26]。服用VPA引发SIADH国内外仅有零星报道，7例服用VPA引



注：A为甲状腺及颈部淋巴结彩超；B为胸部CT；C为垂体MRI

图1 一例VPA致SIADH患者影像学检查图

表1 VPA致SIADH文献检索病例总结

第一作者	性别	年龄	低钠程度	低钠病程	VPA用时/用量	治疗	预后
Branten A J W ^[2]	男	50岁	128 mmol/L	5年	21年；2000 mg/d	减少VPA用量和限制水摄入量	无描述
Bavbek N ^[3]	男	22岁	118 mmol/L	3d	9个月；1000 mg/d	停止口服VPA、输注高渗盐水、口服血管加压素V2受体拮抗药	随访6周血钠正常，症状好转
Beers E ^[4]	女	67岁	120 mmol/L	23d	14个月；1000 mg/d	停止口服VPA、限制水摄入量和输注高渗盐水	血钠正常，症状好转
	女	71岁	125 mmol/L	1年	至少1年；900 mg/d	停止口服VPA和限制水摄入量	血钠正常，症状好转
	女	88岁	116 mmol/L	2d	300 mg/d	停止口服VPA	血钠正常，症状好转
	女	57岁	116 mmol/L	无描述	1年；2000 mg/d	减少VPA用量、限制水摄入量和输注高渗盐水	血钠水平上升
Gupta E ^[5]	女	54岁	99 mmol/L	无描述	1次；7500 mg	停止口服VPA、连续监测血钠	血钠正常，症状好转
侯红玲 ^[6]	男	37岁	113 mmol/L	10d	5年；1500 mg/d	逐步停止口服VPA、限制水摄入量、利尿	血钠正常，半年后随访症状消失

发 SIADH 的病例应用 VPA 的时间较长, 从 9 个月至 21 年不等, 这与本例患者使用 2 年的 VPA 时间类似, 均为长期应用 VPA 所致。而 2015 年 Gupta 等^[5]报道 1 例误服 7500 mg VPA 的患者, 其为突发严重低钠血症, 经停药等治疗后好转, 提示短期内大量摄入 VPA 亦可能引发 SIADH, 需要关注。

讨 论

低钠血症是指血钠水平低于 135 mmol/L 的一种病理生理状态。本例患者入院前出现恶心、乏力, 血钠水平明显降低, 结合患者既往有鼻咽癌放射治疗史, 容易误诊为鼻咽癌放射治疗后所致的垂体前叶功能减退引起的低钠血症。在完善血皮质醇、ACTH、性激素、血渗透压、尿渗透压等检查后发现其皮质醇、ACTH 正常, 排除垂体激素分泌不足导致的低钠血症, 并发现患者尿钠水平明显升高且其尿渗透压明显大于血浆渗透压, 故考虑 SIADH 的可能。SIADH 诊断的主要依据: ①血清钠降低。②尿钠水平升高超过 30 mmol/L。③血浆渗透压降低, 常低于 275 mosm/kg。④尿渗透压大于 100 mosm/kg, 高于血渗透压。⑤属于低渗等容量性低钠血症; 无呕吐、腹泻等导致低血容量的病史, 无血压下降, 皮肤黏膜干燥, 无血肌酐、尿酸、血尿素氮升高等低血容量表现及无水腫或腹水等高血容量表现。⑥排除肾上腺皮质功能减退、甲状腺功能减退、使用利尿剂等原因^[7]。在结合患者低钠血症、尿钠水平升高, 尿渗透压大于血渗透压等表现后, 考虑诊断为 SIADH 可能性大。而患者无消化液丢失如腹泻、呕吐导致低血容量的表现, 且无晚期肝硬化伴腹水、顽固性心力衰竭或肾病综合征等所致的高血容量的表现, 结合患者病史和检查结果可排除失盐性肾病、原发性肾上腺皮质功能减退症、Fanconi 综合征、醛固酮减少症、甲状腺功能减退症等肾脏失钠所致的低钠血症及脑性盐耗综合征。因此, 该患者在排除了其他相关的疾病后, SIADH 诊断明确。而在分析患者 SIADH 病因时发现其既往有恶性肿瘤病史, 这或会诱导临床医师认为是恶性肿瘤所致的 SIADH, 增加了病因诊断的难度。然而进一步检查发现, 患者无肿瘤复发的依据, 肺部亦未见肿瘤的表现, 肿瘤标志物未见异常, 考虑患者由肿瘤引起 SIADH 的可能性不大; 且患者无头部外伤史、颅内病变手术史及其余脑血管意外史, 故

无中枢神经系统病变导致 SIADH 的明确依据。分析患者长期规律服用 VPA, 在排除其他可能导致 SIADH 的病因后, 确诊为 VPA 引起的 SIADH。

其后在逐步减少并停用 VPA 的同时限制水摄入量及加用血管加压素 V2 受体拮抗药托伐普坦, 患者血钠逐步恢复正常, 停用托伐普坦后血钠仍维持正常, 进一步证实长期服用 VPA 引起 SIADH 的诊断^[8-10]。

复习既往文献, 此类患者以中老年患者为主, 这与该年龄段患者多出现神经系统疾病有关。然而值得注意的是, 有 22 岁使用 9 个月 VPA 的年轻患者也出现 SIADH, 提示无论年龄大小, 服用 VPA 均可引发 SIADH^[3]。目前考虑药物刺激 ADH 过多释放可能是 VPA 导致 SIADH 的发病机制, 且这种作用不受正常调节机制的控制。过多的 ADH 促使肾脏重吸收水分增多, 使尿液无法得到稀释, 水分无法排出体外, 引起体内水潴留, 使细胞外容量增加、血液稀释, 血钠的浓度及血渗透压随之降低。故此类患者的治疗关键在于停用 VPA。然而突然停用 VPA 可能会诱发癫痫发作甚至癫痫持续状态的出现, 因此, VPA 应在逐步减量后才停用 (本例患者在 1 周内停用)。

本例与既往报道的病例不同的主要特点在于患者有鼻咽部放射治疗史, 这会对低钠血症原因的判断造成影响, 进一步增加 SIADH 病因诊断的难度。为此, 临床医师在接诊此类患者时应高度警惕, 注意在多重干扰因素同时存在时, 不能忽略药物 VPA 引起 SIADH 的可能, 明确诊断思路, 完善相关检查, 不可盲目补液、补钠, 避免延误治疗时机。

参 考 文 献

- [1] 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. *Am J Med*, 1957, 23 (4): 530-542.
- [2] Branten A J W, Wetzels J F, Weber A M, et al. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol*, 1998, 43 (2): 265-267.
- [3] Bavbek N, Alkan R, Uz E, et al. Hyponatremia associated with sodium valproate in a 22-year-old male. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (1): 410.
- [4] Beers E, van Puijenbroek E P, Bartelink I H, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid. *Drug Saf*, 2010, 33 (1): 47-55.

- [5] Gupta E, Kunjal R, Cury J D, et al. Severe hyponatremia due to valproic acid toxicity. *J Clin Med Res*, 2015, 7 (9): 717-719.
- [6] 侯红玲, 张新江. 一例丙戊酸钠致抗利尿激素不适当分泌综合征的诊疗思考. *中华神经医学杂志*, 2016, 15 (3): 303-305.
- [7] Cuesta M, Garrahy A, Thompson C J, et al. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 (9): 991-1001.
- [8] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (3): 320-331.
- [9] Verbalis J G, Goldsmith S R, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*, 2013, 126 (10 Suppl 1): S1-42.
- [10] Greenberg A, Verbalis J G, Amin A N, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int*, 2015, 88 (1): 167-177.

(收稿日期: 2021-03-29)

(本文编辑: 洪悦民)

