

低钠血症对小细胞肺癌预后及治疗效果的影响

赵亮,单锦露,冯燕,戴楠,王东[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨不同类型低钠血症与小细胞肺癌(SCLC)患者的预后及 EP 方案治疗效果。**方法** 回顾性收集 51 例伴有低钠血症的 SCLC 病例,分析血钠、血渗透压及尿钠和尿渗透压与生存时间的关系,并比较不同低钠血症患者的生存率及对足叶乙苷加顺铂治疗的反应。**结果** 生存时间与血钠和血浆渗透压的 Pearson 系数分别为 0.48 和 0.61,呈正相关;与尿钠和尿渗透压的 Pearson 系数分别为 -0.6 和 -0.31,呈负相关。EP 方案对于正常容量低钠血症患者的有效率较高(29.17%、66.7%, $P<0.05$)。治疗后的生存率正常容量低钠血症患者低于低容量性低钠血症患者(33.3%、92.6%, $P<0.05$)。**结论** 小细胞肺癌合并等容量性低钠血症的预后及 EP 方案化疗效果较差。

[关键词] 低钠血症;顺铂;癌,小细胞;足叶乙苷**[中图分类号]** R730.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)27-3814-03

The comparative analysis of survival rate and etoposide plus cisplatin treatment outcome in small-cell lung cancer patients with different hyponatremia

Zhao Liang, Shan Jinglu, Feng Yan, Dai Nan, Wang Dong[△]

(Cancer Center, Institute of Surgical Research of Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** to investigate the outcome and EP treatment outcome of small-cell lung cancer (SCLC) patients with different hyponatraemia. **Methods** This retrospective study analyzed the relationship between the serum sodium, serum osmolality, urine sodium, urine osmolality and survival time of 51 patients. Moreover, we analyzed the survival time and chemotherapy outcome of SCLC patients in hypovolaemic and euvolaemic hyponatraemia. **Results** The data indicated that the serum sodium and osmolality correlated with the survival time positively, and the Pearson correlation coefficient are 0.48 [95% CI: (0.23 to 0.67)] and 0.61 [95% CI: (0.40 to 0.76)], respectively. Urine sodium and osmolality correlated with survival time negatively, and the Pearson correlation coefficient are -0.6 [95% CI: (-0.75 to -0.38)] and -0.31 [95% CI: (-0.54 to -0.04)], respectively. Etoposide plus cisplatin treatment showed less effectiveness to the SCLC patients in euvolaemic hyponatraemia (29.17% VS. 66.7%, $P<0.05$), and the survival time of SCLC patients in euvolaemic hyponatraemia is shorter (33.3% VS. 92.6%, $P<0.05$). **Conclusion** Euvolaemic hyponatraemia could be a risk factor for poor outcome in SCLC.

[Key words] hyponatremia; cisplatin; carcinoma, small cell; etoposide

肺癌,在我国和整个世界均是发病率与病死率最高的肿瘤疾病^[1-2]。其中,15%~20%为小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)^[3]。足叶乙苷(VP-16)加顺铂(PDD)的化疗方案(EP方案)是现有治疗 SCLC 的常见治疗方案,广泛应用于 SCLC 的治疗。但顺铂常引起患者低钠血症的发生^[4]。有研究显示,SCLC 患者中低钠血症的发生率比非 SCLC 高 5 倍(14.2%和 2.7%)^[5]。低钠血症被认为是 SCLC 患者预后不良的标志之一;多项研究将低钠血症作为预后不良的独立危险因素^[6]。SCLC 导致的低钠血症中低容量性低钠血症和等容量性低钠血症多见,前者与患者的剧烈呕吐及出汗有关,后者多见于副肿瘤综合征,如抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic-hormone secretion, SIADH)等。而不同类型低钠血症与患者生存率是否相关,目前尚不清楚。此外,尚少见研究报道 EP 方案对 SCLC 患者伴发不同类型的低钠血症的治疗效果的比较。因此,本文回顾性研究不同类型低钠血症与 SCLC 患者的预后及 EP 方案治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性收集本院 2010~2014 年的伴有低钠血症的 SCLC 患者 51 例,所有入组病例均接受 VP-16 加 PDD 的化疗方案(EP 方案:第 1 天,PDD 20 mg/m²;第 1~3 天,VP-16 60 mg/m²)。(1)纳入标准为:①年龄 40~65 岁,男女不限;②以细胞学诊断明确为 SCLC,分期不限;③入院时血钠小于 135 mmol/L,血浆渗透压浓度小于 280 mmol/L,尿渗透压浓度大于 100 mmol/L。(2)排除标准为:①入院前已进行了化疗及放疗;②病情严重,入院时已危及生命;③患者伴有其他肿瘤、高血压、明确的心脏疾病、肾功能不全;④患者已服用影响水钠代谢的药物,如利尿剂、抗高血压药物、抗心衰药物、地美环素及皮质醇类激素等;⑤出现颅内转移及肾上腺转移的病例;⑥伴有肾上腺皮质功能不全或甲状腺功能不全的病例。在入组病例中,存在细胞外液容量降低,尿钠小于 20 mmol/L 为低容量性低钠血症组(简称低容量组),共计 27 例;细胞外液容量正常,尿钠大于 20 mmol/L 为正常容量低钠血症组(简称

正常容量组), 共计 24 例。

1.2 疗效评价指标 以完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)为标准评价药物的治疗效果。其标准分别为, CR: 病灶消失, 并维持 4 周以上; PR: 病灶显著缩小, 并维持 4 周以上; SD: 病灶缩小; PD: 病灶未改善或出现了新的病灶。药物有效率为完全缓解率与部分缓解率之和。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 计数资料分析采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析, 计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间一般情况比较 按试验设计的入组及排除标准, 入组患者共计 51 例, 其中, 低容量组占 52.94%, 正常容量组占 47.06%。两组患者的年龄, 性别比及肿瘤分期见表 1, 各项指标间均差异无统计学意义。

表 1 两组间一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	分期(n)	
				局限期	广泛期
低容量组	27	60.43 ± 8.24	21/6	8	19
正常容量组	24	57.65 ± 8.86	19/5	9	15

2.2 血钠及血浆渗透压与生存时间的关系 小细胞肺癌患者的血钠与生存时间呈正相关, Pearson 相关系数为 0.48(图 1A); 血浆渗透压与生存时间呈负相关, Pearson 相关系数为 0.61(图 1B)。

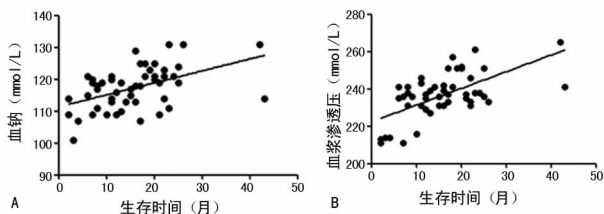


图 1 血钠(A)及血浆渗透压(B)与生存时间的相关性

2.3 尿钠及渗透压与生存时间的关系 小细胞肺癌患者的尿钠与生存时间呈负相关, Pearson 相关系数为 -0.6(图 2A); 尿渗透压与生存时间也呈负相关, Pearson 相关系数为 -0.31(图 2B)。

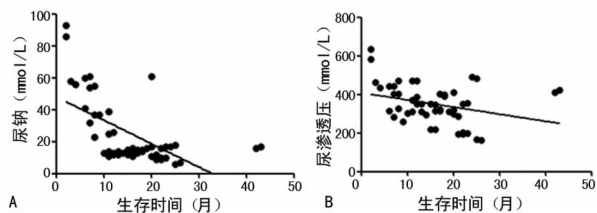


图 2 尿钠(A)及尿渗透压(B)与生存时间的相关性

2.4 不同类型低钠血症患者治疗效果的比较 如表 2 所示, 低容量组的 CR 例数显著的高于正常容量组, 而正常容量组的 PD 例数较之前者增多; EP 方案对于低容量组的有效率较高 ($P < 0.05$)。低容量组的中位生存时间为 18(15~22)个月, 1

年生存率为 92.6%(25/27); 正常容量组的中位生存时间为 8.5(6.25~16.25)个月, 1 年生存率为 33.3%(8/24), 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

表 2 EP 方案对两组治疗效果的比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	有效率
低容量组	12(44.44)	6(22.22)	7(25.93)	2(7.41)	18(66.67)
正常容量组	4(16.67) ^a	3(12.50)	10(41.67)	7(29.17) ^a	7(29.17) ^a
P	0.04	0.297	0.186	0.047	0.008

^a $P < 0.05$, 与低容量组比较。

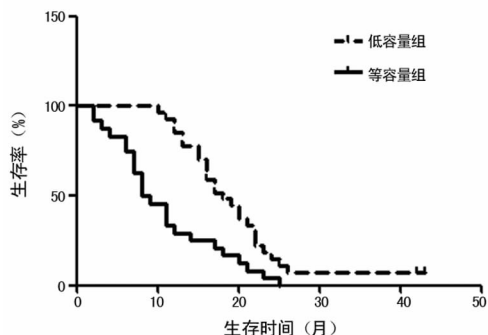


图 3 不同类型低钠血症病例的生存率比较

3 讨 论

低钠血症是 SCLC 常见的伴发症状和并发症。在一项包含 350 例 SCLC 患者的研究中, 血钠低于 130 mmol/L 的患者达到 11%, 这一发生率远高于非小细胞肺癌^[7]。同时, 多项研究表明, 低钠血症的发生与患者的预后明确相关, 存在低钠血症的 SCLC 患者其生存期会更短^[8]。而血钠水平的高低与患者的病死率具有直接关系: 在血钠水平小于 135 mmol/L 的肿瘤人群中, 血钠对于反映病死率关联强度的比值比 2.05[95% CI:(1.67~2.53)]; 而在血钠水平小于 120 mmol/L 的肿瘤人群中, 其比值比上升 4.8[95% CI:(1.3~18.2)]^[6]。在本研究中, 同样也发现血钠水平与生存时间存在正相关, 表明血钠水平较低的患者, 其生存时间可能也较短。有研究认为, 即便是轻度的低钠血症(130~135 mmol/L)亦可能显著增加患者的死亡风险^[9]。

SCLC 伴发低钠血症可见于多种情况, 其根本原因在于各种病因形成的水滞留或(和)钠过量丢失。尿钠及尿渗透压是反映水钠代谢的关键指标之一, 同时也是诊断 SCLC 伴发低钠血症类型的重要指标之一。有研究在确定细胞外液容量变化的基础上, 根据尿钠水平是否低于 20 mmol/L 而将低钠血症区分为低容量性低钠血症组及正常容量低钠血症组^[10]。结果发现尿钠及尿渗透压与 SCLC 患者的生存率呈负相关, 本研究提示尿钠及尿渗透压水平可能是 SCLC 患者预后的另一项指标。

进一步就 VP-16 加 PDD 治疗方案对于不同类型的低钠血症 SCLC 患者的效果进行分析。结果发现, EP 方案对低容量组患者的治疗效果显著好于正常容量组。低容量组中位生存时间为 18 个月, 显著高于正常容量组患者的 8.5 个月, 其生存率存在显著差异。SCLC 伴发不同类型的低钠血症源于不

同的病因,也反映了患者的不同状态。低容量性低钠血症的发生多见于剧烈呕吐、大量出汗等临床状况;而肿瘤伴发的等容量性低钠血症常见于 SIADH^[5]。不同的报道指出,7%~16% 的 SCLC 可能发生 SIADH,而 70% 的 SIADH 发生与 SCLC 有关^[11]。SCLC 的发生导致抗利尿激素、精氨酸加压素及心房利钠肽等激素的释放改变,导致了水钠代谢的异常^[12]。对于 SCLC 的患者伴发等容量性低钠血症需考虑 SIADH 的发生,并尽快纠正低血钠。有研究显示,及时纠正低钠血症的发生可显著的降低 SCLC 的病死率^[13]。而 PDD 作为一类铂的金属络合物,具有在肾脏聚集的特性,影响肾小管对钠离子的重吸收功能,并产生氧自由基影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 的功能,这是造成低钠血症的主要机制^[14-15]。在发生 SIADH 的 SCLC 患者使用 PDD 可能加重其不良反应,这需要引起临床医生的关注^[16]。

综上所述,SCLC 患者的血钠及血浆渗透压与生存时间呈正相关,而尿钠及尿渗透压水平与生存时间呈负相关;EP 方案对于低容量组的治疗效果显著好于正常容量组,发生等容量性低钠血症的 SCLC 患者可能具有更高的病死率。本研究结果可能为 SCLC 患者的预后和治疗提出新的理论依据。

参考文献

- [1] Chen W,Zheng R,Zeng H,et al. Annual report on status of cancer in China,2011[J]. Chinese J Cancer Res,2015,27(1):2-12.
- [2] Torre LA,Bray F,Siegel R L,et al. Global cancer statistics in the year 2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.
- [3] Pallis AG,Shepherd FA,Lacombe D,et al. Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients [J]. Cancer,2010,116(5):1192-1200.
- [4] William WN,Uyeki J,Johnson FM,et al. Weekly alternating therapy with irinotecan plus cisplatin and etoposide plus cisplatin in the treatment of patients with extensive small cell lung carcinoma [J]. Cancer,2010,116(10):2409-2415.
- [5] Grohé C,Berardi R,Burst V. Hyponatraemia--SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2015,96(1):1-8.
- [6] Castillo JJ,Vincent M,Justice E. Diagnosis and manage-

ment of hyponatremia in cancer patients[J]. Oncologist,2012,17(6):756-765.

- [7] List AF,Hainsworth JD,Davis BW,et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)in small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,1986,4(8):1191-1198.
- [8] Hansen O,Sørensen P,Hansen KH. 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):111-114.
- [9] Waikar SS,Mount DB,Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia [J]. Am J Med,2009,122(9):857-865.
- [10] 传丰宁,周波. 肿瘤相关性低钠血症分型及诊断流程[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(1):66-68,73.
- [11] Kanaji N,Watanabe N,Kita N,et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer[J]. World J Clin Oncol,2014,5(3):197-223.
- [12] Chute JP,Taylor E,Williams J,et al. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy[J]. Clin Cancer Res,2006,12(3 Pt 1):888-896.
- [13] Hoorn EJ,Tuut MK,Hoorntje SJ,et al. Dutch guideline for the management of electrolyte disorders--2012 revision[J]. Neth J Med,2013,71(3):153-165.
- [14] Iyer AV,Krasnow SH,Dufour DR,et al. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer,2003,5(3):187-189.
- [15] Ueda M,Endo Y,Kaku Y et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) associated with metastatic malignant melanoma [J]. Eur J Dermatol,2012,22(3):411-412.
- [16] 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,2013,13:55.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-26)

2016 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿!请您直接登陆网站 <http://cqyzzx.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-61965157。

来稿须将审稿费 100 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!