

- botic disease; description of a janus-faced protein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 530-538.
- [7] CAI X H, WANG X F, DING Q L, et al. Factor V C1149G and 5609-10INSCGTGGTT causing factor V deficiency: molecular characterization by in-vitro expression[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(3): 683-685.
- [8] STEEN M, MITEVA M, VILLOUTREIX B O, et al. Factor V New Brunswick: Ala221Val associated with FV deficiency reproduced in vitro and functionally characterized[J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1316-1322.
- [9] LIU H C, LIN T M, ENG H L, et al. Functional characterization of a novel missense mutation, His147Arg, in A1 domain of FV protein causing type II deficiency[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(1): 153-159.
- [10] VOS H L. An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1): 185-188.
- [11] ADAMS T E, HOCKIN M F, MANN K G, et al. The crystal structure of activated protein C-inactivated bovine factor Va: Implications for cofactor function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(24): 8918-8923.
- [12] PARABOSCHI E M, KAYIRAN S M, ÖZBEK N, et al. Functional characterization of a novel missense mutation
- identified in a Turkish patient affected by severe coagulation factor V deficiency[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(2): 205-210.
- [13] DELEV D, PAVLOVA A, HEINZ S, et al. Modelling and expression studies of two novel mutations causing factor V deficiency[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(5): 766-772.
- [14] LIU H C, SHEN M C, ENG H L, et al. Asp68His mutation in the a1 domain of human factor V causes impaired secretion and ineffective translocation[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(4): e318-e326.
- [15] CAO L, WANG Z, LI H, et al. Gene analysis and prenatal diagnosis for two families of congenital factor V deficiency[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1): 65-69.
- [16] 黄丹丹, 王学锋, 陈华云, 等. 四个遗传性凝血因子 V 缺陷症家系临床表型和基因型变化的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3): 149-153.
- [17] YAMAZAKI T, NICOLAES G A, SRENSSEN K W, et al. Molecular basis of quantitative factor V deficiency associated with factor V R2 haplotype[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2515-2521.

(收稿日期: 2017-10-16 修回日期: 2018-02-23)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.039

以精神行为异常为首表现的肺癌 1 例并文献复习

崔海英, 刚晓坤, 王 哲, 左迪迪, 崔梦钊, 王桂侠[△]
(吉林大学第一医院内分泌代谢科, 长春 130021)

[中图法分类号] R589.4 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)14-1974-03

抗利尿激素分泌不适当综合征(syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)是以低钠血症为主要临床表现的少见病,其病因复杂,肺癌所致的 SIADH 偶可见于文献报道,而以精神症状为首表现伴有 SIADH 的肺癌却更为少见。现报道 1 例首发症状为精神行为异常的伴有 SIADH 的肺癌患者,并进行文献回顾。

1 临床资料

患者,男,58 岁,以“发作性精神行为异常 3 d”入院。入院前 3 d,患者无明显诱因表现为无法识别回家的路,记不清放东西的位置,持续约 4 h 后缓解如常人,上述症状间断发作,均可自行缓解。1 d 前,患者出现答非所问、自问自答、胡言乱语,持续约 5 h,现为求系统诊治入本院,门诊以“精神行为异常”收入神经内科。病程中,无头晕、头痛,无视物旋转、视物模糊,无抽搐、意识障碍,无胸闷、气短,无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛。饮食及睡眠良好,大小便如常,近 2 个月体质量减轻 5 kg 左右。既往史:体

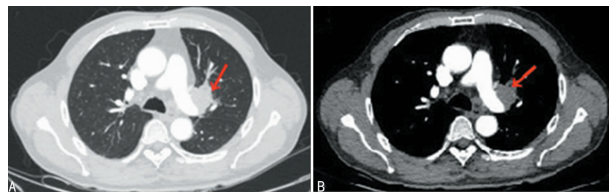
健,饮酒史 30 余年,每天 450 mL,戒酒 15 d;吸烟史 30 余年,每天 40 支,未戒。患者的大哥脑出血病史,二哥脑梗死病史。入院查体:体温 36.3 °C,脉搏 67 次/分,呼吸 22 次/分,血压 124/80 mm Hg;神清语明;营养良好,发育正常;双侧瞳孔等大等圆,直径约 2.5 mm,直间接受光反射灵敏;双侧额纹、鼻唇沟等深、对称,伸舌居中;心肺腹查体未见异常,肠鸣音 4 次/分;四肢肌力 5 级,四肢肌张力正常,腱反射对称引出,深浅感觉未见明显异常,共济运动查体未见异常,双侧 Chaddock 征、Babinski 征阴性,颈软无抵抗, Kernig 征阴性;双下肢无水肿。

实验室检查结果:(1)生化,钠 122.00 mmol/L,钾 3.81 mmol/L,尿素 5.70 mmol/L,肌酐 51.70 μmol/L,尿酸 72 μmol/L,葡萄糖 5.47 mmol/L,血浆渗透压 262 mOsm/L。(2)尿常规,尿葡萄糖 3⁺,尿比重 1.010;24 h 尿量 1.60 L;尿钠 334 mmol/24 h,氯 300 mmol/24 h,钾 77.20 mmol/24 h,钙 9.48 mmol/24 h,磷 18.30 mmol/24 h;尿游离皮质醇 1 376.96

nmol/24 h。(3)垂体 5 项,泌乳素 443.10 mIU/L,余项未见异常;皮质醇 8:00、16:00、24:00 分别为 226.34、135.60、132.27 nmol/L;促肾上腺皮质激素 (ACTH)8:00、16:00、24:00 分别为 5.40、2.71、4.63 pmol/L。(4)血常规、便常规、肝功能、血脂、超敏 C 反应蛋白、外科综合、叶酸、维生素 B12、肿瘤标志物、甲功 3 项未见明显异常。

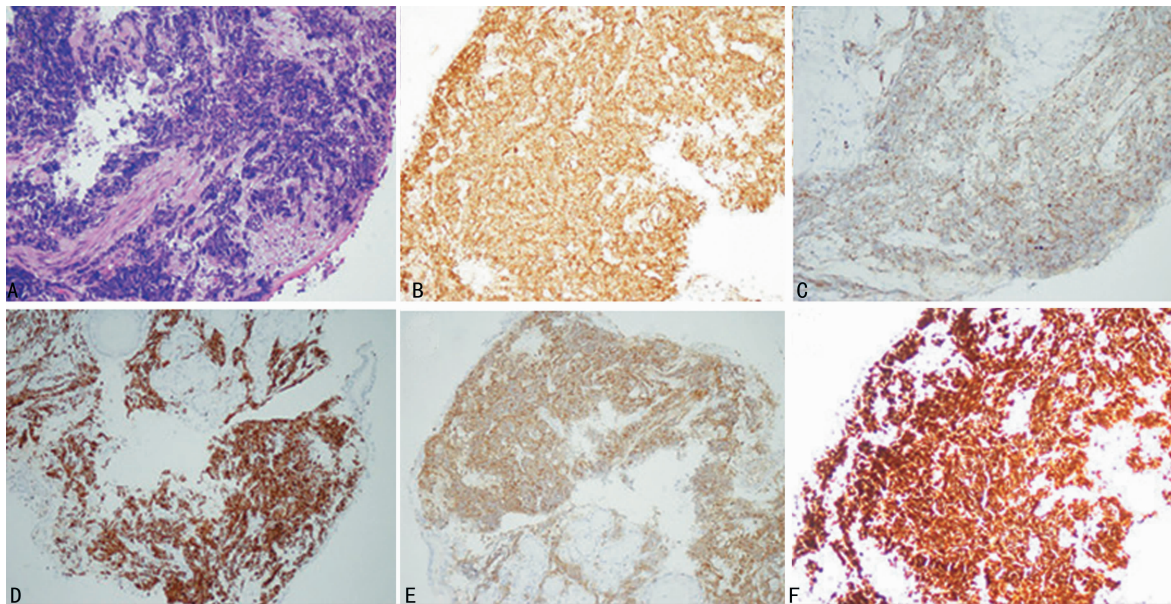
影像学检查结果:发病当天头 CT,未见异常高密度影。发病后 5 d 磁共振头部平扫加弥散影像诊断,(1)脑内腔隙性脑梗死及软化灶;(2)鼻窦少许炎症。颈动脉彩超显示,左侧颈动脉内中膜不均匀增厚,双侧颈部动脉斑块形成(多发)。发病后 1 周肺部 CT 平扫和增强显示,左肺上叶支气管开口截断,局部近左肺门见结节样软组织密度影,约 2.8 cm,边界不清,增强扫描见轻度强化。影像诊断:考虑左肺上叶中心性肺癌,并远端阻塞性炎症,伴纵隔淋巴结肿大(图 1)。支气管镜病理检查:左肺固有上叶黏膜:小细胞癌。

免疫组织化学检测:Ki-67(+90%),TTF-1(+),CKpan(+),CD56(+),Syn(+),CgA(+),CK5/6(-),P40(-),LCA(-)。部分免疫组织化学检测结果,见图 2。主要临床诊断:左肺肺癌(小细胞型)、SIADH。治疗方面给予全天限水 800~1 000 mL 联合补充 3% 浓钠(3 g)治疗后,于 24 h 后复查血钠上升至 132 mmol/L。后患者转回当地医院进一步化学治疗。2 个月后电话随访,无精神症状发作,每日口服盐胶囊加限水情况下血钠可维持在 130 mmol/L 左右。



A:肺窗;B:纵膈窗

图 1 左肺上叶中心性肺癌伴纵隔淋巴结转移 CT 图像



A:HE 染色;B:细胞膜小细胞癌成分 CD56 表达阳性;C:细胞质小细胞癌成分 CgA 表达阳性;D:细胞核增殖相关抗原 Ki-67 表达强阳性;E:细胞膜小细胞成分 Syn 表达阳性;F:细胞核小细胞癌、腺癌成分 TTF-1 表达阳性

图 2 患者肿瘤组织的 HE 和部分免疫组织化学检测结果(×200)

2 讨 论

本例患者以精神异常为首表现收入神经内科,经检查发现低钠血症,该患者无钠摄入减少、应用利尿剂、精神性烦渴及心肝肾疾病病史,结合体内水容量评估及相关激素检验结果,诊断为 SIADH,后确诊为肺癌。肺癌多表现为相关呼吸道症状,如咳嗽、痰血或咯血等,而以精神症状为首发的尤为少见,精神症状表现可多种多样,如瞻望、痴呆等^[1]。对于该类以精神行为异常为首表现的肺癌患者,分析其出现精神症状可能与以下原因相关:(1)癌变本身直接引起。(2)肿瘤出现脑转移,有文献提示,20%~65%的肺癌患者在病程中会出现脑转移,是脑转移性肿瘤中最常见的类型^[2]。且小细胞肺癌(small cell lung

cancer, SCLC)首次就诊时脑转移发生率为 10%,诊疗过程中为 40%~50%,存活 2 年以上的患者脑转移率达 60%~80%^[3]。而不论是脑实质受累还是脑膜受刺激,均可导致多样的精神症状。(3)继发于肿瘤的电解质紊乱、低血糖、贫血等一系列机体稳态失衡表现,均可能导致出现精神症状,以本例患者的低钠血症为例进行分析,是否出现精神症状可能与血钠下降速度相关,急性低钠血症症状较为明显,而长期慢性低钠血症无明显精神症状、且易于被人忽视。细胞外液中的血钠水平突然下降,由于渗透压梯度作用,水分内流入脑细胞,造成细胞水肿、颅内压增高及缺血、缺氧状态,即可出现乏力、意识模糊、精神障碍等表现。而发生在肺癌,尤其是 SCLC 患者病程中的顽

固性低钠血症,其中很大一部分源于抗利尿激素的不适当分泌。

SIADH 是由多种原因导致的内源性抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 或其类似物分泌过多及机体抑制 ADH 能力不足引起,致肾远曲小管和集合管对水的重吸收增加,导致的稀释性低钠血症。首例 SIADH 病例由 SCHWARTZ 等^[4]于 1957 年首先报道于支气管肺癌患者。故又称 Schwartz-Batter 综合征。其病因复杂,可以为肺部疾病、中枢神经系统疾病、药物及恶性肿瘤等。有报道显示,50%~70% 的 SIADH 患者的病因是肿瘤,其中最常见的是 SCLC^[5],也有文献报道肺癌合并 SIADH 的发生率为 15%^[6]。SIADH 的临床表现无明显特异性,在临床中与其他顽固性低钠血症,如脑耗盐综合征 (cerebral salt wasting syndrom, CSWS) 难以鉴别,极易漏诊和误诊,而且不适当的治疗可能使病情进一步恶化,甚至死亡。

SIADH 的诊断标准尚不统一,2014 年欧洲指南基于原有诊断标准进行修订^[7],主要诊断标准:血钠水平小于 135 mmol/L 时,血浆渗透压小于 275 mOsm/kg,尿渗透压增加(低渗时大于 100 mOsm/kg);临床上表现为正常的体液平衡,无脱水或水肿表现;正常钠水摄入的情况下,瞬时尿钠大于 30 mmol/L;除外肾上腺、甲状腺、垂体和肾脏功能不全;近期末使用利尿剂。补充诊断标准:血清尿酸小于 0.24 mmol/L;血清尿素小于 3.6 mmol/L;钠排泄分数大于 0.5%;尿素氮排泄分数大于 55%;尿酸排泄分数大于 12%;通过输入生理盐水不能纠正低钠血症;限制液体摄入量治疗低钠血症有效。需要注意的是,SIADH 的诊断仍是一排除性诊断,根据 2016 年意大利内分泌协会制订的诊断与管理临床专家共识建议,采取以下 3 个步骤:(1)确定为等溶性低钠血症,必要时可以通过盐水输注试验初步鉴别;(2)排除引起等溶性低钠血症的其他原因,如精神性烦渴等;(3)尽早确立 SIADH 的病因。关于 SIADH 的病因,(1)需要考虑肿瘤(某些肿瘤能够合成并自主释放 ADH),GOLDVASER 等^[5]的研究显示,合并 SIADH 最常见的恶性肿瘤是肺癌,其次是结肠癌、淋巴瘤、乳腺癌和胰腺癌。有些肿瘤可先以 SIADH 为首发表现,而后出现影像学改变。(2)需考虑神经系统疾病、

肺部感染、药物等因素。SIADH 的治疗主要包括治疗原发疾病,如切除肿瘤、放射治疗、化疗等,对症需限制液体摄入量和补钠治疗,必要时加用呋塞米,目前美国内分泌专家共识推荐 ADH 受体拮抗剂作为治疗 SIADH 的二线首选用药,并大有超越液体限制疗法成为一线选择的趋势,血钠上升速度不宜过快以免引起严重的渗透性脱髓鞘综合征。早期的诊断及合理的治疗,可降低 SIADH 的病死率。

SIADH 与肿瘤关系密切,常伴随肿瘤发生,有研究显示并发 SIADH 的 SCLC 患者预后更差^[5],所以在临床工作中,需要临床医生善于发现临床证据,不能思维定式,应该由点及面逐步侦破疾病本身,尽早为患者提供治疗、尽可能改善预后。

参考文献

- [1] GUNTHER A, RAUCH M, KRÜPELMANN U, et al. Hyponatraemic delirium as an early symptom of small-cell bronchial carcinoma[J]. *Nervenarzt*, 2003, 74(11): 1016-1019.
- [2] REUSSER M, CAPPER D. Brain metastases; pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *Acta Neuro-pathol*, 2012, 123(2): 205-222.
- [3] MURRAY N, SHEEHAN F. Limited stage small cell lung cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2001, 2(1): 63-70.
- [4] SCHWARTZ W B, BENNETT W, CURELOP S, et al. A syndrome of renalsodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone[J]. *Am J Med*, 1957, 23(4): 529-542.
- [5] GOLDVASER H, YERUSHALMI R. Malignancy associated SIADH: Characterization and clinical implications [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(9/10): 1190-1195.
- [6] PERI A, GIULIANI C. Management of euvolemic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting [J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, 39(1): 33-41.
- [7] SPASOVSKI G, VANHOLDER R. On behalf of the Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 170(3): 1-47.

(收稿日期:2017-10-11 修回日期:2018-01-12)

(上接第 1968 页)

- [11] 王珂玥,胡文颖. 强化内涵建设创新医院管理促进科学发展[J]. *中医药管理杂志*, 2012, 20(12): 1166-1167.
- [12] RATHERT C, MAY D R, WILLIAMS E S. Beyond service quality: the mediating role of patient safety perception in the patient experience-satisfaction relationship [J].

Health Care Manage Rev. 2011, 36(4): 359-368.

- [13] 刘淑琼. 中医院急诊科护理文化建设创新管理[J]. *中医药管理杂志*, 2014, 22(13): 2297-2298.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-02-25)