

小细胞肺癌合并低钠血症的临床特点及预后分析

马芳, 刘先领, 胡春宏, 黄明

(中南大学湘雅二医院肿瘤科, 长沙 410011)

[摘要] 目的:探讨小细胞肺癌合并低钠血症患者的临床特点及预后。方法:对中南大学湘雅二医院肿瘤科2000年1月至2007年12月间收治的158例小细胞肺癌患者进行回顾性分析。结果:小细胞肺癌患者中合并低钠血症者67例,占42.4%,其中位生存期为7.6个月;血钠正常组中位生存期为14.1个月,两者比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。治疗后血钠仍低组中位生存期为6.2个月,治疗后血钠恢复正常组中位生存期为10.3个月,两者比较差异有统计学意义($P = 0.044$)。结论:小细胞肺癌易合并发生低钠血症;合并低钠血症者较未合并者,其中位生存期明显下降;治疗后血钠未恢复正常者较恢复者预后更差,故应及早诊断和治疗。

[关键词] 小细胞肺癌; 低钠血症; 临床特点; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.010

Clinical features and prognosis analysis of small-cell lung cancer complicated with hyponatremia

MA Fang, LIU Xianling, HU Chunhong, HUANG Ming

(Department of Medical Oncology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical features and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC) complicated with hyponatremia. **Methods** The clinical data of 158 patients with SCLC of the Second Xiangya Hospital from January 2000 to December 2007 were studied retrospectively. **Results** The incidence rate of hyponatremia in SCLC was 42.4% (67/158). The median survival time was 7.6 months in patients with subnormal serum sodium, and 14.1 months in patients with normal values. There was significantly different between 2 groups ($P < 0.001$). The patients who did not fully regain normal values of serum sodium, had poorer survival (6.2 months) compared with the patients with normal serum sodium (10.3 months, $P = 0.044$). **Conclusion** The incidence rate of hyponatremia in SCLC is high. The prognosis of SCLC with hyponatremia is very poor, especially in those who can not regain normal values of serum sodium after the treatment. So diagnosis and treatment at early stage are very important.

Key words: small-cell lung cancer; hyponatremia; clinical features; prognosis

低钠血症是临床上较常见的电解质失衡,在恶性肿瘤中也不少见,主要分布在肺癌、消化道肿瘤以及颅内肿瘤等病种中,以小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 最为多见^[1]。低钠

收稿日期 (Date of reception) 2010-10-13

作者简介 (Biography) 马芳, 博士研究生, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤综合治疗及其机制的研究。

通信作者 (Corresponding author) 刘先领, E-mail: liuxianling3180@yahoo.com.cn

基金项目 (Foundation item) 湖南省科技厅计划资助项目(2009WK3057)。The work was supported by a grant from the Office of Hunan Science and Technology (2009WK3057).

血症不但因机体的电生理改变引起一系列的临床症状,还能加重肿瘤患者的放射治疗(放疗)及化学治疗(化疗)反应,缩短患者的生存期^[2]。现对158例SCLC患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨该类患者的临床特点和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2000年1月至2007年12月间,中南大学湘雅二医院肿瘤科收治167例SCLC患者中,未失访的可评价病例158例,其中男135例,女23例;中位年龄56(18~80)岁,均经活检组织病理确诊。本研究中将初治时血钠正常患者设为A组,初治时合并低钠血症患者设为B组,治疗后血钠恢复正常患者设为B1组,治疗后血钠仍低患者设为B2组。

1.2 诊断标准

低钠血症的诊断^[3]:血钠浓度<135 mmol/L。分级:≥130 mmol/L且<135 mmol/L为轻度;≥120 mmol/L且<130 mmol/L为中度;,<120 mmol/L为重度。

1.3 治疗

定期复查血、尿电解质,血、尿渗透压,对缺

钠性低钠血症予以补充钠盐。补钠公式^[3]:需补充的钠量(mmol/L)=(钠的正常值(mmol/L)-血钠测得值(mmol/L))×体质量(kg)×0.6(女性为0.5)。补钠时注意血钠离子浓度升高的速度每日不宜超过8 mmol/L,能进食患者还可予口服钠盐胶囊(在空心胶囊中装入食盐)。对于稀释性低钠血症,则予以限水利尿,补充高渗钠盐。67例合并低钠血症患者中,共有29例(B2组)经以上治疗后血钠浓度未恢复至135 mmol/L以上;其中6例曾经恢复,但不稳定,又逐步下降至135 mmol/L以下。

1.4 统计学处理

数据使用SPSS13.0软件分析处理。率的比较使用 χ^2 检验,预后使用生存分析(Kaplan-Meier法)等, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较

A组患者占57.6%(91/158),B组患者占42.4%(67/158)。B组患者中,轻度低钠血症者占49.3%(33/67);中度低钠血症者占34.3%(23/67);重度低钠血症者占16.4%(11/67)。A,B两组临床特征见表1。

表1 两组患者临床特征的比较

Tab.1 Comparison of the clinical features between the 2 groups

组别	n	性别		年龄		分期		KPS评分	
		男	女	<60岁	≥60岁	广泛期	局限期	<70	≥70
A组	91	77	14	57	34	26	65	12	79
B组	67	58	9	40	27	29	38	16	51
P		0.731		0.708		0.055		0.082	

2.2 临床表现

A组91例患者中,除3例脑转移患者外,均未出现明显消化道反应。而B组56例未合并颅内转移患者大多具有一些非特异性症状,如疲乏、纳差等,其中40例出现较明显消化道反应,包括恶心、呕吐;8例患者并发神志障碍,如神志淡漠、谵妄状态、昏迷等,并发神志障碍者均见于血钠<125 mmol/L的患者。

2.3 预后

158例SCLC患者的中位生存期为12.4个

月,1年生存率为54.4%,2年生存率为14.6%。其中,A组患者的1年生存率为78.0%(71/91),B组患者的1年生存率为22.4%(15/67),2组比较差异有统计学意义($P < 0.001$);A组患者的2年生存率为23.1%(21/91),B组患者为3.0%(2/67),2组比较差异有统计学意义($P = 0.002$)。B1组患者的1年生存率为28.9%(11/38),B2组患者为13.8%(4/29);B1组患者的2年生存率为5.3%(2/38),B2组患者为0(0/29);B1与B2组间生存率的比较差异无

统计学意义(分别为 $P = 0.236$ 和 $P = 0.506$)。

治疗前低钠血症组(B组)的中位生存期为7.6个月,治疗前血钠正常组(A组)为14.1个月;治疗后血钠仍低组(B2组)的中位生存期为6.2个月,而治疗后血钠恢复正常组(B1组)为10.3个月(图1,2)。

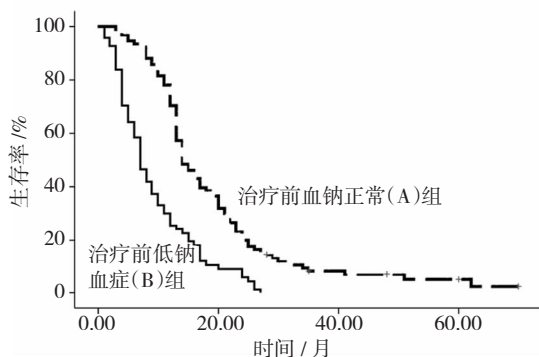


图1 治疗前血钠正常(A组)与治疗前低钠血症(B组)生存曲线比较($P < 0.001$)。

Fig. 1 Comparison of survival curves between Group A (patients with normal serum sodium before the treatment) and Group B (patients with hyponatremia before the treatment) ($P < 0.001$).

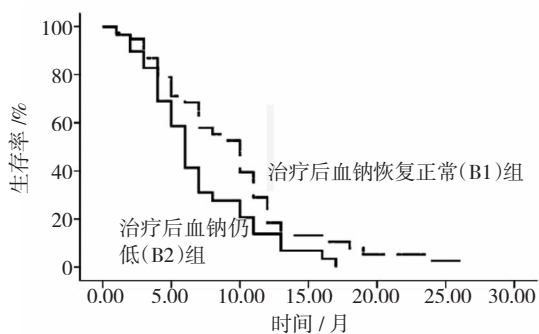


图2 治疗后血钠恢复正常(B1组)与治疗的血钠仍低(B2组)的生存曲线比较($P = 0.044$)。

Fig. 2 Comparison of survival curves between Group B1 (patients regained normal serum sodium after the treatment) and Group B2 (patients still with hyponatremia after the treatment) ($P = 0.044$).

3 讨 论

低钠血症的诊断标准是血清钠离子低于 135 mmol/L ,反映血清中钠离子的绝对或相对性

降低,是 SCLC 较为常见的合并症,文献^[4,5]报道低钠血症在 SCLC 中的发生率为 $44\% \sim 68\%$ 。本组数据中,低钠血症在 SCLC 的发生率为 42.4% ,其中轻度低钠血症占 49.3% ,中度低钠血症占 34.3% ,重度低钠血症占 16.4% 。广泛期与局限期患者在 A、B 两组的分布差异无统计学意义,但广泛期的 SCLC 患者合并发生低钠血症者要多于局限期 SCLC 患者,这可能与广泛期患者肿瘤负荷较高有关,故对 SCLC,尤其是广泛期 SCLC,要警惕合并低钠血症的发生。

SCLC 患者合并低钠血症主要与以下因素有关:(1)肿瘤本身所引起的低钠血症,常见于抗利尿激素分泌异常综合征^[6],这是恶性肿瘤组织自主分泌心房利钠肽作用于机体组织,导致水潴留、尿排钠增多及稀释性低钠血症等有关临床表现的一组综合征;脑耗盐综合征(CSWs)^[7],主要由颅内转移灶引起,以低钠血症、尿钠增高及低血容量为临床特点,与钠利尿多肽的异常分泌有关。(2)肿瘤治疗相关的低钠血症。SCLC 患者在接受化疗和放疗过程中所致的损伤引起的低钠血症,如化疗药物^[8]顺铂、环磷酰胺、异环磷酰胺及长春新碱等对肾小管上皮的直接损伤;肿瘤细胞大量破坏,释放抗利尿激素;溶瘤综合征^[1];水化、利尿;恶心呕吐等等。除上述2类因素外还有年龄、吸烟、疼痛、紧张情绪等相关因素^[9]。

低钠血症的临床表现包括疲乏等非特异性症状和恶心呕吐等消化道症状,严重的可因脑细胞水肿,出现精神神经症状,甚至致死^[2],后者需要与肿瘤脑转移相鉴别,除了影像诊断外,补充钠盐行诊断性治疗也是一种行之有效的办法。本组患者中,33例轻度低钠血症患者无一例出现神志改变,而是以消化道反应为主,而重度的11例患者中,有5例出现神志障碍,其中3例谵妄,2例昏迷;中度低钠的23例患者中,仍以消化道症状为主,仅3例出现神志改变,主要表现为神志淡漠和谵妄,未发现昏迷患者。提示临床症状的严重程度与血钠降低的程度有关,因此低钠血症的治疗也与患者生活质量的改善密切相关。

低钠血症的治疗首先需根据血钠和尿钠浓度、血尿渗透压等指标来鉴别是失钠性低钠血症还是稀释性低钠血症,然后通过限水、利尿、补钠等措施提高血钠浓度。同时,在患者身体条件允许的情况下,积极治疗原发病。本组患者中,有超过一半的患者血钠浓度能恢复正常,但仍有29

例患者血钠浓度低于 135 mmol/L,这类患者大多是稀释性低钠血症,临床影响因素较多,矛盾相互转化,预后相对较差。

多项临床研究^[10-12]认为:分期、体力状态评分、体质量下降、年龄、性别、胸腔积液、LDH 增高、NSE 升高、中性粒细胞比例、血小板计数等均与 SCLC 的预后相关。Rawson 等^[13]的研究显示 SCLC 合并低钠血症者预后差。本研究中,A、B 两组在性别、年龄、分期及 KPS 评分上未见差异有统计学意义,2 组数据较均衡,具有可比性。全组 SCLC 患者的中位生存期为 12.4 个月,1 年生存率为 54.4%,2 年生存率为 14.6%,与文献报道^[1,5,14]基本一致。其中合并低钠血症者较血钠正常的 SCLC 患者预后更差,其中位生存期为 7.6 个月,1 年生存率为 22.4% (15/67),2 年生存率为 3.0% (2/67)。治疗后低钠血症纠正者中位生存期仅有 6.2 个月,1 年生存率仅为 13.8% (4/29),2 年生存率为 0。在 SCLC 合并低钠血症的 2 组中 1、2 年生存率的比较差异无统计学意义,可能与合并低钠血症的 SCLC 患者预后差,生存时间过短有关。本组结果表明:治疗后血钠得以纠正者预后要好于未能纠正者;血钠浓度降低显著影响 SCLC 患者的预后,低钠血症的治疗对 SCLC 患者的生存期显得尤为重要。故临床上我们要提高警惕,及早发现 SCLC 患者合并低钠血症,灵活运用“限水、利尿、补钠”等手段处理,同时积极治疗原发病,从而提高患者生活质量、改善预后。

参考文献:

- [1] Vanhees S L, Paridaens R, Vansteenkiste J F. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11 (8): 1061-1065.
- [2] Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15 (12): 1341-1347.
- [3] 吴在德,吴肇汉. 外科学 [M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006:25-26.
WU Zaide, WU Zhaohan. *Surgery* [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:25-26.
- [4] Radulescu D, Pripon S, Bunea D, et al. Endocrine paraneoplastic syndromes in small cell lung carcinoma. Two case reports [J]. *J BUON*, 2007, 12 (3): 411-414.
- [5] 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): 111-114.
- [6] 马文静,李平. 低钠血症与肿瘤 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14 (2): 217-218.
MA Wenjing, LI Ping. Hyponatremia and tumor [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2009, 14 (2): 217-218.
- [7] Oruckaptan H H, Ozisik P, Akalan N. Prolonged cerebral salt wasting syndrome associated with the intraventricular dissemination of brain tumors. Report of two cases and review of the literature [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 33 (1): 16-20.
- [8] Iyer A V, Krasnow S H, Dufour D R, 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.
- [9] Oiso Y. Hyponatremia: how to approach this confusing abnormality [J]. *Intern Med*, 1998, 37 (11): 907-908.
- [10] Kim Y H, Goto K, Yoh K, et al. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy [J]. *Cancer*, 2008, 113 (9): 2518-2523.
- [11] 邵亚娟,王颖轶,孟长婷,等. 小细胞肺癌 77 例治疗及预后分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32 (4): 394-397.
SHAO Yajuan, WANG Yingyi, MENG Changting, et al. Treatment and Prognosis of 77 Cases of Small Cell Lung Cancer [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2010, 32 (4): 394-397.
- [12] Bremnes R M, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small-cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up [J]. *Lung Cancer*, 2003, 39 (3): 303-313.
- [13] Rawson N S, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research [J]. *Br J Cancer*, 1990, 61 (4): 597-604.
- [14] 成远,龚新雷,李嵘,等. 紫杉醇为主的方案治疗复发性小细胞肺癌的临床观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19 (13): 2056-2062.
CHENG Yuan, GONG Xinlei, LI Rong, et al. Clinical observation of paclitaxol-based chemotherapy on recurrent small-cell lung cancer [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2009, 19 (13): 2056-2062.