

新型冠状病毒肺炎导致抗利尿激素不适当分泌综合征病例分析

董坤 余学锋

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床研究中心湖北分中心,
湖北武汉 430030

关键词 新型冠状病毒; 抗利尿激素不适当分泌综合征; 低钠血症

中图分类号 R725.8 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240422

抗利尿激素不适当分泌综合征(syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)是由于抗利尿激素过量分泌导致体内水潴留、稀释性低钠血症、血渗透压降低、尿钠与尿渗透压升高的临床综合征。SIAD 是临床低钠血症的主要原因之一,其基础病因复杂且多样化,包括肿瘤、肺部疾病、中枢神经系统疾病、药物影响等。新型冠状病毒感染导致的 SIAD 在临床上较为少见,本文报告 1 例新型冠状病毒感染患者出现低钠血症,最终诊断为 SIAD,并对患者的临床资料及诊治过程进行分析及文献复习。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一种 β 属的冠状病毒,可累及肺、脾脏、肺门淋巴结、骨髓、心脏和血管、肝脏和胆囊、肾脏、脑组织等表达血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体的器官,进而引起相应的临床表现^[1]。除此以外,新型冠状病毒甚至还可累及下丘脑、垂体、甲状腺、性腺、胰腺等而导致这些内分泌腺体功能紊乱^[2]。本文报道 1 例在临床较为罕见的电解质紊乱的病例,患者因感染新型冠状病毒后出现严重的低钠血症,最终诊断为 SIAD。报道本病例的意义在于:①由于新型冠状病毒感染患者纳差等症状明显,低钠血症在临床上较为常见,但其背后罕见的病因,如 SIAD 容易被忽视,容易造成误诊;②有助于增加临床医生对于新型冠状病毒对内分泌系统影响的认识。

患者女性,61 岁。因“间断发热 8 d,头痛、恶心、呕吐 6 d”入院。患者 8 d 前无明显诱因出现发热,最高体温 37.5℃,自行口服退热药治疗,2 d 后患者体温降至正常。6 d 前患者开始出现头痛、恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,伴纳差。遂于 2022 年 12 月 18 日至华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊就诊,查血钠 106.7 mmol/L,血氯 70.3 mmol/L,血钾 3.46 mmol/L,新型冠状病毒核酸阳性,后复查血钠 108.7 mmol/L,血氯 72.4 mmol/L,血钾 3.09 mmol/L。急诊以“低钠血症”收入。患者既往体健,无慢性病史以及家族遗传史。入院后患者 T 36.8℃、P 90 次/min、R 20 次/min、Bp 126/68 mmHg,全身无水肿。血钠入院第 1 天为 109.3 mmol/L,血渗透压 228 mOSM/kg(正常参考值 275 ~ 295 mOSM/kg),尿渗透压 245 mOSM/kg(正常参考值 150 ~ 1150 mOSM/kg),分别

通过生理盐水和浓钠补充氯化钠 9 g 和 6 g。第 2 天复查血钠为 125.9 mmol/L,考虑到血钠上升过快可能引起脱髓鞘病变,当天并未补充浓钠。第 3 天血钠为 125.2 mmol/L,血渗透压为 268 mOSM/kg,尿渗透压为 204 mOSM/kg,再次通过生理盐水和浓钠补充氯化钠 4.5 g 和 3 g。第 4 天复查血钠为 127.2 mmol/L,后第 5 天复查血钠为 130.9 mmol/L。第 6 天血钠已回升至 132.4 mmol/L,血渗透压恢复到 275 mOSM/kg,尿渗透压为 285 mOSM/kg。第 7 天血钠为 135.2 mmol/L。诊疗过程中均表现为低血钠、血渗透压降低和尿渗透压升高。肝肾功能、血糖未见异常;促肾上腺皮质激素 + 皮质醇代偿性升高,甲状腺功能、肾素-醛固酮未见异常。24 h 尿钠为 169.97 mmol/L,相较于低钠状态显著升高。患者肺部 CT 示右肺中叶少许淡薄模糊影,考虑少许感染/炎症,双肺支气管炎。颅脑 MRI 示脑萎缩。综合考虑患者:①低血钠、高尿钠;②低血渗透压、高尿渗透压;③皮质醇和甲状腺功能未见异常。考虑患者新冠肺炎并发 SIAD 可能性大。入院后予以补充浓钠等治疗,因考虑患者摄入不足,未严格限制液体摄入量,后血钠恢复并好转出院。出院后随访患者 3 个月未再发低钠血症。

讨论 ACE2 是新型冠状病毒通过刺突蛋白结合和感染靶细胞的重要受体^[1]。由于 ACE2 存在于下丘脑、垂体、甲状腺、性腺和胰腺等内分泌腺体,以及 ACE2 在肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的重要作用,而后者在众多细胞以自分泌、旁分泌等方式参与组织、器官、细胞间的功能调节^[2]。因此新型冠状病毒可广泛影响各内分泌腺体的功能。新型冠状病毒与下丘脑-垂体的 ACE2 结合后可能导致 ACE2 表达下降^[3,4]和 ACE2 活性降低^[5,6]。上述过程可能会导致神经元的兴奋性高于神经元的抑制性,由此导致神经元活性增加、神经内分泌激素分泌释放增多,因此可能导致抗利尿激素(anti diuretic hormone, ADH)释放进而导致 SIAD^[7]。然而该病例无意识障碍、喷射性呕吐、视乳头水肿等新型冠状病毒导致颅内感染的典型临床表现,以及无颈项强直、Kernig 和 Brudzinski 征等阳性病理体征,因此由新型冠状病毒侵犯下丘脑-垂体导致 SIAD 的可能性小,发生 SIAD 的病因可能主要还是肺部感染。该病例诊疗过程中的不足在于未行脑

脊液检查。新冠病毒可能通过如下 3 种途径进入神经系统: 血行-血脑屏障迁移途径、经嗅神经途径、突触连接途径。新冠病毒感染神经系统可导致脑血管病、脑炎、坏死性脑病等^[8]。主要临床表现包括头痛、易疲劳、精神状态改变、嗜睡、意识障碍、癫痫发作、视力障碍等。脑脊液可见蛋白升高和淋巴细胞升高, 但仅少数病例脑脊液中能检测出病毒 RNA^[9]。

临床上新型冠状病毒感染患者常容易合并电解质紊乱, 如低钠血症, 而低钠血症与临床不良结局风险相关。低钠血症可发生在近 30% 的肺炎病例中^[10], 常归因于摄入不足, 然而是否还存在其他的病因, 这值得思考。新型冠状病毒主要累及肺, 而根据文献报道肺部疾病, 如肺部感染和肺部肿瘤可引起 SIAD, 进而引起低钠血症^[11,12]。本病例为感染新型冠状病毒后, 出现严重低钠血症的患者。基于患者: ①低钠血症; ②低血渗透压; ③高尿渗透压; ④正常血容量; ⑤高尿钠; ⑥未服用利尿剂, 且心、肝、肾、肾上腺、甲状腺功能正常。因此诊断为新型冠状病毒导致 SIAD。梁思宇等^[13]综述了 6 例新型冠状病毒感染导致 SIAD。因此, 在新型冠状病毒感染患者若出现低钠血症的情况下, 应该考虑患者出现 SIAD 的可能性。

SIAD 又称 Schwartz-Batter 综合征, 是由于抗利尿激素过量分泌或抗利尿激素受体基因活化性突变导致体内水分潴留、稀释性低钠血症、尿钠与尿渗透压升高的临床综合征^[14]。SIAD 起病较为隐匿、症状无特异性, 多继发于其他疾病, 因此极易漏诊和误诊。依据血浆 ADH 水平和血浆渗透压的关系, SIAD 可以分为 4 型。A 型: 表现为 ADH 超生理浓度大量分泌, 常见于肺癌等肿瘤的异位分泌; B 型: 又称调定点重设型, ADH 释放的血浆渗透压阈值低于正常水平; C 型: ADH 水平持续处于生理范围, 比 A 型水平低。C 型也可见于异位分泌患者; D 型: ADH 分泌呈低水平, 系加压素 2 受体 (vasopressin-2, V2) 突变导致自身活化或 V2 受体后的异常导致抗利尿作用增强^[15]。本病例应该属于 A 型, 可能为肺部感染后导致 ADH 超生理浓度大量分泌。

然而 SIAD 在肺部感染中的发病机制尚不明确。其发病机制可能与肺部感染合并低氧血症、高尿酸血症导致肺小动脉反射性收缩、肺静脉回心血量减少, 进而引起胸腔内血容量减少, 颈动脉窦和主动脉中的压力感受器激活肾素-血管紧张素系统, 最终触发压力感受器介导 ADH 的分泌^[16,17]。感染导致的情绪变化、疼痛也可能作用于下丘脑垂体进而刺激 ADH 的分泌。感染导致应激状态通过刺激皮质神经元, 后者促进下丘脑分泌 ADH^[18]。此外, 肺部感染导致的肺损伤可引起的肺通气灌注不足, 进而导致代偿性缺氧性肺血管收缩, 导致左心房充盈不足, 以致从左心房传至下丘脑抑制 ADH 释放的冲动减少, 进而促进 ADH 的分泌^[18]。新型冠状病毒可导致炎症因子的显著增加, 甚至可能引起细胞因子风暴^[19,20]。细胞因子可能通过 2 种机制引起 SIAD。首先, 炎症细胞因子, 如 IL-6 可独立于渗透压直接刺激 ADH 释放^[21]。其次, 细胞因子可以损伤肺组织和肺泡细胞, 通过缺

氧导致肺血管收缩等途径促进 ADH 释放^[22]。

SIAD 的治疗主要是针对原发病, 此外可予以限水, 必要时予选择性血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦治疗^[23]。大部分新型冠状病毒肺炎患者存在纳差, 在伴有低钠血症的情况下严格限水可能导致能量、容量不足。本病例在积极治疗新型冠状病毒感染的前提下, 予以补充浓钠以及适当补充容量后患者血钠得到显著的回升。在没有使用托伐普坦的情况下取得良好的效果, 值得注意的是新型冠状病毒感染可导致心脏受损, 托伐普坦具有一定的保钠作用, 尤其在合并心功能不全的患者中应谨慎长期使用, 以免加重心力衰竭。

参考文献

- Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(1): 3-20.
- Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, et al. COVID-19 and the endocrine system: a review of the current information and misinformation [J]. Infect Dis Rep. 2022, 14(2): 184-197.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879.
- Triana S, Metz-Zumaran C, Ramirez C, et al. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut[J]. Mol Syst Biol, 2021, 17(4): e10232.
- Glowacka I, Bertram S, Herzog P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 [J]. J Virol, 2010, 84(2): 1198-1205.
- Haga S, Nagata N, Okamura T, et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds[J]. Antiviral Res, 2010, 85(3): 551-555.
- Ong WY, Satish RL, Herr DR. ACE2, Circumventricular organs and the hypothalamus and COVID-19[J]. Neuromolecular Med, 2022, 24(4): 363-373.
- Siahhaan YMT, Puspitasari V, Pangestu A. COVID-19-associated encephalopathy: systematic review of case reports[J]. J clin clin neurol (Seoul, Korea), 18, 2 (2022): 194-206.
- Shukla P, Mandalla A, Elrick MJ, et al. Clinical manifestations and pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy: the interface between systemic infection and neurologic injury [J]. Front Neurol, 2022, 12: 628811.
- Mirjam Christ-Crain, Ewout J Hoorn, et al. Endocrinology in the time of COVID-19-2021 updates: the management of diabetes insipidus and hyponatraemia [J]. Eur J Endocrinol. 2021; 185(4): G35-G42.
- Tai P, Yu E, Jones K, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(2): 211-215.
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162 Suppl 1: S5-S12.
- 梁思宇, 陈适, 潘慧, 等. COVID-19 与低钠血症 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(12): 1843-1847.

14 Schwartz WB, 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) : 529-542.

15 Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. Am J Med, 2006, 119 (7 Suppl 1) : S36-S42.

16 Share L, Levy MN. Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone [J]. Am J Physiol, 1962, 203 : 425-428.

17 Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia [J]. Kidney Int, 1986, 29 (6) : 1237-1247.

18 Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine [J]. Chest, 2017, 151 (1) : 181-192.

19 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223) : 497-506.

20 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. Lancet, 2020, 395 (10229) : 1033-1034.

21 Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition [J]? Korean J Pediatr. 2013, 56 (12) : 519-522.

22 Goodman RB, Pugin J, Lee JS, et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14 (6) : 523-535.

23 Peri A, Grohé C, Berardi R, et al. SIADH: differential diagnosis and clinical management [J]. Endocrine, 2017, 55 (1) : 311-319.

(2023-01-11 收稿 2024-06-06 修回)

(上接第 347 页)

参 考 文 献

1 Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes [J]. JAMA, 2022, 328 (9) : 872.

2 Ganan-Gomez I, Yang H, Ma F, et al. Stem cell architecture drives myelodysplastic syndrome progression and predicts response to venetoclax-based therapy [J]. Nat. Med, 2022, 28 (3) : 557-567.

3 Blum S, Tsimlidis G, Bresser H, et al. Role of Bcl-2 inhibition in myelodysplastic syndromes [J]. Int J Cancer, 2023, 152 (8) : 1526-1535.

4 Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia [J]. Nat Med, 2015, 21 (2) : 178-184.

5 Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. NEJM, 2020, 383 (7) : 617-629.

6 Juin P, Geneste O, Gautier F, et al. Decoding and unlocking the BCL-2 dependency of cancer cells [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13 (7) : 455-465.

7 马境志, 李庆华, 聂丽容, 等. 小剂量地西他滨对低中危骨髓增生异常综合征患者的疗效及死亡率影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29 (3) : 226-227, 246.

8 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版) [Z]. 2019, 40, 89-97.

9 Short NJ, Muftuoglu M, Ong F, et al. A phase 1/2 study of azacitidine, venetoclax and pevonedistat in newly diagnosed secondary AML and in MDS or CMML after failure of hypomethylating agents [J]. J Hematol, 2023, 16 (1) : 73.

10 Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes [J]. Am J Hematol, 2023, 98 (2) : 272-281.

11 Du Y, Li C, Yan J. The efficacy and safety of venetoclax and azacytidine

combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. Hematology, 2023, 28 (1) : 2198098.

12 Guo Y, Liu B, Deng L, et al. The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hematology, 2020, 25 (1) : 414-423.

13 Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure [J]. Blood Adv, 2020, 4 (13) : 2866-2870.

14 Winters AC, Maloney KW, Treece AL, et al. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (10) : e28398.

15 Aldoss I, Zhang J, Pillai R, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in TP53-mutated acute myeloid leukaemia [J]. B J Haematol, 2019, 187 (2) : e45-e48.

16 Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2019, 133 (1) : 7-17.

17 Dinardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies [J]. Am J Hematol, 2018, 93 (3) : 401-407.

18 Jilg S, Reidel V, Müller-Thomas C, et al. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients [J]. Leukemia, 2016, 30 (1) : 112-123.

(2024-04-01 收稿 2024-06-30 修回)