脑性盐耗综合征的发病机制及钠代谢中枢的解剖位置

徐志纯[1,2],马书伟[2] (1. 福建医科大学第一临床医学院,福建 福州 350004;2. 厦门市第二医院神经外科,福建 厦门 361021)

[摘 要] **目的** 探讨脑性盐耗综合征的发病机制及临床问题。**方法** 2007 年 7 月至 2012 年 7 月治疗脑性盐耗综合征 9 例。依照患者补盐量与尿量有无直线回归关系将病例分为 2 组,对其补盐量、尿量、每日尿量/补盐量的均数做两样本 t 检验。**结果** 9 例均治愈,其中 6 例补盐量与尿量有直线回归关系,$P<0.05$;3 例补盐量与尿量无直线回归关系,$P>0.05$。有直线回归关系组与无直线关系组相比:补盐量前者大于后者($P<0.001$);尿量前者大于后者($P<0.001$);但 2 组单位补盐量所对应的尿量(尿量/补盐量)不相等($P>0.05$)。**结论** 脑性盐耗综合征患者补盐量与尿量的直线回归关系,补盐后肾脏排钠增加,因此,钠代谢中枢的解剖位置可能是以下丘脑为主,包括额叶、侧裂周围脑组织的广泛区域。

[关键词] 脑性盐耗综合征;发病机制;钠代谢中枢;解剖定位

[中图分类号] R589.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2013)01-0055-03

Pathogenesis of cerebral salt wasting syndrome and anatomic localization of sodium metabolism regulator center

XU Zhi-chun, MA Shu-wei (The First Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou Fujian 350004, China)

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis and clinical problems of cerebral salt wasting syndrome. **Methods** Nine cases of cerebral salt wasting syndrome were treated from July 2007 to July 2012. Linear regression analysis of urine output and salt input was performed on these cases, and they were divided into two groups according to the analysis results. Independent-Samples t test was performed on the means of salt input, urine output and urine output/salt input of each group. **Results** All of the nine cases were cured, six cases of which has a linear regression relationship of salt input and urine output ($P<0.05$) while the other three cases has not ($P>0.05$). Compared with the non-linear regression group, the linear regression group has more salt input ($P<0.001$) and more urine output ($P<0.001$); but the means of urine output/salt input of two groups is not equal ($P>0.5$). **Conclusion** From the linear regression relationship of salt input and urine output in cerebral salt wasting syndrome, it was proved that urine output depends on salt input. The anatomic localization of sodium metabolism regulator center may be in hypothalamus as the primary, including the frontal lobe and the brain tissue around the lateral fissure.

Keywords: cerebral salt wasting syndrome; pathogenesis; sodium metabolism regulator center; anatomic localization

脑性盐耗综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)的发病机制未完全清楚,导致不能正确理解和认识患者的临床症状,也常常不能正确治疗。2007 年 7 月至 2012 年 7 月作者治疗脑性盐耗综合征 9 例,通过对补盐量与尿量关系的研究,并结合文献学习,作者推断 CSWS 的发病机制是人体中枢下调了“钠正常值”的标准,导致低钠血症和低血容量。因而将治疗策略由纠正低钠为目标,改为少量补钠以改善症状、协助病人度过低钠期为治疗目的,取得了良好的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 9 例均治愈,男 6 例,女 3 例。脑外伤 8 例,侧裂自发脑出血 1 例;水肿带累及额叶 3 例,颞叶 3 例,额颞叶同时受累 3例。病程8 ~ 57d,中位数21d。年龄20 ~ 88岁,中位数41岁。单日最大补盐量 16.25 ~ 112.2 g。采用 2004 年 Brouh 等[1] 提出 CSWS 的诊断标准:①血钠小于 125 mmol/L;②尿钠大于 30 mmol/L,尿量增加而尿比重正常;③血浆渗透压小于 270 mOsm/L;④尿渗透压大于血浆渗透压;⑤血容量下降,中心静脉压下降,常小于 5 cmH_2O,血细胞比容上升大于 0.50,尿素氮上升,血浆蛋白水平上升;⑥限水治疗后病情加重。

1.2 统计分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理,采用直线回归分析和分组 t 检验,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 直线回归分析

第 1 ~ 6 例患者补盐量与尿量有直线回归关系,$P<0.05$;第 7 ~ 9 例患者补盐量与尿量还不能认为有直线回归关系,$P>0.05$。表 1、表 2 分别列出第 1 例和第 9 例直线回归方程及方差分析表,其他病例省略(补盐量为 x,尿量为 y)。

2.2 分组 t 检验

依照患者补盐量与尿量有无直线回归关系将病例分为 2 组:有直线回归关系组(第 1 ~ 6 例)全部数据:$n=114$,补盐量(28.16 ± 20.29) g;尿量均数 3 968.94 mL、标准差1 849.95;每

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.2013010024

[收稿日期] 2012-09-10 [修回日期] 2012-09-23

日尿量/补盐量(237.52 ±242.56) g。无直线回归关系组(第7~9例)全部数据:n =48,补盐量(16.98 ±7.58)g;尿量(2853.65 ±958.79) mL;每日尿量/补盐量(208.82 ±125.91) mL。方差齐性检验:补盐量 F = 7.17,尿量 F = 3.72,尿量/补盐量 F = 3.71,$\nu 1$ = 113,$\nu 2$ = 47。2 组补盐量、尿量、尿量/补盐量方差均不齐。

Satterthwaite 近似 t 检验:补盐量 t = 5.099,ν = 158.5,P < 0.001;尿量 t = 5.03,ν = 153.2,P < 0.001;每日尿量/补盐量 t = 0.986,ν = 153.13,0.4 > P > 0.2。按 α = 0.05 水准,可以认为有直线回归关系组患者与无直线回归关系组患者补盐量不相等,前者大于后者;尿量不相等,前者大于后者;还不能认为 2 组间单位补盐量所对应的尿量(尿量/补盐量)有差异。

表 1 例 1 方差分析(直线回归方程:$\hat{y}$ = 2 590.62 + 65.84x)

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
总变异	23	132 334 895.80			
回归	1	100 109 607.30	100 109 607.30	68.34	<0.01
残差	22	32 225 288.57	1 464 785.84		

表 2 例 9 方差分析(直线回归方程:$\hat{y}$ = 1 985.43 + 81.03x)

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
总变异	12	4 442 876.92			
回归	1	1 172 556.89	1 172 556.89	3.94	>0.05
残差	11	3 270 320.03	297 301.82		

3 讨论

CSWS 由 Peters 等[2]在 1950 年首先提出,表现为颅内疾病过程中肾不能保存钠而导致进行性尿钠自尿中大量流失,并带走过多的水分,从而导致低钠血症和细胞外液容量下降[3]。虽然低钠血症、尿钠增高和低血容量是 CSWS 的主要表现[4],但也未见因血钠持续下降导致死亡的报道,提示病人血钠不升、也不降,是稳定在(或趋向稳定在)某个低于正常的值。本组 6 例 CSWS 补盐量与尿量有直线回归关系说明患者尿量的增加是由补盐量增加引起。第 1 ~6 例患者单日最大补盐量 31.25 ~112.2 g,提示大量补盐治疗的患者,容易表现出补盐量与尿量的直线回归关系;第 7 ~9 例患者单日最大补盐量 16.25 ~32.3 g,提示少量补盐的患者,可能由于饮食含盐量的权重变大、对精确计量要求变高、患者基础尿量有一定排钠能力、其他影响尿量因素的权重变大等原因,不易表现出补盐量与尿量有直线回归关系。由于直线关系假设检验仅为 β = 0,补盐量与尿量无直线回归关系,不等同于患者尿量不增加。另外,所有患者尿量/补盐量来自同一总体,同样说明患者尿量的增加是由补盐量增加引起。血钠不升、也不降,尿钠增高,尿量的增加是由补盐量增加引起,可以推断:尿盐量 = 补盐量。水只是排钠的介质,尿量的增加实际是尿盐量的增加,人体在维持盐的出入量平衡。因此,作者认为 CSWS 的发病机制可能是在颅内疾病的影响下,人体中枢下调了“血钠正常值”的标准,并把血钠维持在这个值;当用各种手段纠正低钠时,中枢(通过增加分泌钠肽来对抗)维持盐的出入量平衡,使血钠稳定在这个值,副作用是排水增加,加重低血容量;当中枢的“血钠正常值”标准恢复正常,则患者血钠恢复正常,因而治疗应避免大量补钠导致尿量大量增加,并进一步误诊为尿崩症。治疗策略应由纠正低钠为目标,改为少量补钠以改善症状,协助病人度过低钠期为目标。

补盐量与尿量有直线回归关系,说明尿量的增加仅与补盐量增加有关;另外,CSWS 发生时,血浆渗透压低于正常值,同样可以认为下丘脑 - 神经垂体系统不参与尿量调节。正常人的水、盐代谢调节表现出一定的相关性,高渗则保水排钠,低渗则排水保钠;而 CSWS 是水、盐代谢的特例,低渗却不仅排水而且排钠。CSWS 显示水、钠代谢可以各自独立调节。因此,可以假设,人体存在独立的水代谢调节中枢和钠代谢调节中枢。假设水代谢调节中枢的激素是抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH),解剖位置是下丘脑-神经垂体系统,感受器是渗透压感受器,有人认为渗透压感受器集中在第三脑室前腹侧部[5]。已知在中枢神经系统,利尿钠肽(natriuretic peptide, NP,包括 atrial natriuretic peptide, ANP; brain natriuretic peptide, BNP; C-type natriuretic peptide, CNP)分布较广泛,但主要分布在下丘脑,由此假设,钠代谢调节中枢的激素是 NP,解剖位置是下丘脑,感受器也是渗透压感受器。在假设水、钠代谢调节中枢各自独立的前提下,分析激素的作用,可见:ADH 对应水调节,NP 对应钠调节;ADH 分泌增加则水排出减少,分泌减少则水排出增加;NP 分泌增加则钠排出增加,分泌减少则钠排出减少;水、钠调节都是单激素对应单物质的单向调节。结合中枢性尿崩时的高排水情况,以及血浆低渗时尿钠可以为零的现象,可以推断,正常肾脏在无激素的情况下是高排水、零排钠,即肾脏的远曲小管、集合管的钠通道和水通道无激素影响的开放状态可以保证钠全部回吸收,不能完全吸收生理需要的水,也就是说,生理情况下需要分泌一定量 NP 和 ADH,才能保证一定量尿钠排出和尿量不至于过多。正常人出现血浆低渗时应该排水保钠,即水、钠代谢调节中枢都减少分泌,直至停止工作。CSWS 却表现为水代谢调节中枢减少工作,钠代

谢调节中枢正常工作。

由 CSWS 时低渗却不仅排水而且排钠,而正常人低渗时排水保钠,可以假设 CSWS 时有部分下丘脑 NP 分泌或下丘脑以外的异位 NP 分泌。由于 CSWS 时补盐量与尿量有直线回归关系,且尿盐量 = 补盐量,排钠表现为人体中枢的主动调节行为,故可以认为异位 NP 分泌细胞是钠代谢调节中枢的组成部分,CSWS 时在颅内疾病的影响下,下丘脑或异位 NP 分泌细胞下调了"血钠正常值"的标准。虽然作者认为 CSWS 的排钠是主动调节的可能性更大,但如果有证据证明异位 NP 分泌不是根据血钠的主动调节,而是疾病的自限性显示出 NP 分泌可以随着血钠的升高和降低自动增加和停止,那么 CSWS 也可能与抗利尿激素不适当分泌综合征(SIADH)相似,是利钠肽不适当分泌综合征。NP 分布较广泛,但主要分布在下丘脑;本组病例水肿带累及额叶 3 例,颞叶 3 例,额颞叶同时受累 3 例,由此推断,钠代谢中枢的解剖位置可能是以下丘脑为主,包括额叶、侧裂周围脑组织的广泛区域,由能够根据血钠水平分泌 NP 的细胞组成,生理状态下可能主要由下丘脑部位发挥血钠调节功能。脑脊液与血浆的渗透压、钠浓度相等,渗透压感受器集中在第三脑室前腹侧部,因而渗透压感受器的采样物质可能是脑脊液。血钠参考值为 135 ~ 145 mmol/L[6],但人体中枢是如何设定"血钠正常值"的标准,以及脑性盐耗综合征发生时这个标准如何被下调等问题仍不清楚,值得进一步研究。

[参考文献]

[1] Brouh Y, Paut O, Tsimaratos M, et al. Postoperative hyponatremia in children pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2004, 23(1): 39 - 49.

[2] Peters JP, Welt LG, Sims EAH, et al. A salt wasting syndrome associated withcerebraldisease[J]. TransAssocAmPhysician, 1950, 63(6): 57 - 64.

[3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 707 - 709.

[4] Cerdà Esteve M, Cuadrado Godia E, Chillaron JJ, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review[J]. Eur J InternMed, 2008, 19(4): 249 - 254.

[5] 朱大年. 生理学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 212 - 239.

[6] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 377 - 410.

(编辑:蒋登金)

(上接第 54 页)

节损伤主要表现为踝关节后外侧不稳。合适的手术方案主要是为了恢复踝穴的完整性、距骨正常位置并清理嵌入关节内组织,重建踝关节稳定性。而内固定物的选择主要取决于骨折部的 X 线表现。固定物能提供损伤部位的整复固定,但需要顾忌到踝部皮肤的情况,最大程度降低对患部血运的影响。在三踝骨折固定顺序方面,我们认为后踝骨折块多存在肉芽组织、血块等,这些都易影响复位,应按照后踝、外踝、内踝的顺序进行固定。

手术治疗踝关节骨折优点在于能够达到解剖学复位,有利于早期功能锻炼,同时能够修复损伤韧带以及其他合并症。本组资料显示,在治疗Ⅲ度踝关节骨折时,手术治疗疗效略高于保守治疗,治疗Ⅳ度踝关节骨折时疗效差别并不明显。住院天数对比手术组显著高于保守治疗组,表明手术治疗能够让患者早期恢复,并可以让患者早期行术后康复治疗。在临床疗效相近情况下,这样可以显著减轻患者的经济负担,更加有利于提高患者生活质量及关节功能的恢复。术后 2 组患者进行随访,都并发创伤性关节炎,表明对于踝关节骨折而言,手术治疗及保守治疗预后是相似的,两者均能达到优良的治疗效果。因此,在临床上可根据患者具体情况实施具体的治疗方案。

[参考文献]

[1] 杨振明, 张振兴. 三踝骨折合并下胫腓联合损伤的手术治疗[J]. 中华临床医学杂志, 2006, 7(1): 70 - 71.

[2] D'Angelantonio A 3rd, Malay DS, Contento R, et al. Instructional technique guide: closed reduction of the supination-eversion stage IV (Weber Type B) ankle fracture[J]. J Foot Ankle Surg, 2009, 48(3): 394 - 397.

[3] Chou SW, Liao HT, Yazar S, et al. Assessment of fibula osteo-septocutaneous flap donor-site morbidity using balance and gait test[J]. J Orthop Surg Res, 2009, 27(4): 555 - 560.

[4] Xu HL, Liu LM, Li X, et al. Multicenter follow-up study of ankle fracture surgery[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(4): 574 - 578.

[5] Zhu Y, Xu XY, Liu JH. Surgical treatment of ankle fracture in the elderly [J]. Zhongguo Gu Shang, 2010, 23(11): 828 - 31.

[6] 史二栓. 成人踝关节关节面的应用解剖学观测[J]. 局解手术学杂志, 2010, 19(6): 502 - 503.

[7] 闫伟强, 张 敏, 贺西京, 等. 踝关节旋后外旋型 III ~ IV 度骨折手术治疗的临床研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2011, 26(4): 373 - 374.

[8] Wu SK, Yang L, Yan SF, et al. Treatment of tibiofibular diastasis without ankle fracture with endobutton device[J]. Zhongguo Gu Shang, 2012, 25(3): 224 - 227.

[9] 王华祥, 唐教波, 段勇将, 等. 手术治疗踝关节骨折脱位的临床分析[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(1): 56 - 57.

[10] 陈晓荣, 董 喆. 可吸收螺钉内固定治疗踝关节骨折 128 例临床分析[J]. 局解手术学杂志, 2010, 19(4): 314.

(编辑:杨 颖)