2013, 7(12): 236-237.
[21] 权冰洁. 婴儿过敏性直肠结肠炎的临床指标分析[J]. 河南医学研究, 2021, 30(18): 3302-3304.
[22] CONCHA S, CABALÍN C, ITURRIAGA C, et al. Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis [J]. Rev Chil Pediatr, 2018, 89(5): 630-637.
[23] RYCYK A, CUDOWSKA B, LEBENSZTEJN D M. Eosinophil-derived neurotoxin, tumor necrosis factor alpha, and calprotectin as non-invasive biomarkers of food protein-induced allergic proctocolitis in infants [J]. Journal of clinical medicine, 2020, 9(10): 3147.
[24] 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 等. 粪便钙卫蛋白在早期诊断儿童牛奶蛋白过敏相关性腹泻中的应用价值[J]. 中国现代医生, 2022, 60(16): 74-77.
[25] MAURIZIO M, ALESSANDRO G F, ARIANNA C. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: literature review and proposal of a management protocol—science direct [J]. World allergy organization journal, 2020, 13(10): 100471.
[26] EPIFANIO M, SPOLIDORO J V, MISSIMA N G, et al. Cow's milk allergy: color Doppler ultrasound findings in infants with hematochezia [J]. J Pediatr, 2013, 89(6): 554-558.
[27] LABROSSE R, GRAHAM F, CAUBET J. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update [J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2086.
[28] FEUILLE E, NOWAK-WGRZYN A. Oralimmunotherapy for food allergies [J]. Annals of nutrition and metabolism, 2016, 68(1): 19-31.
[29] MARTIN V, VIRKUD Y, SEAY H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2020, 8(5): 1692-1699.
[30] DEVDAS J M, MCKIE C, FOX A T, et al. Food allergy in children: an overview [J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(5): 369-374.
[31] ANAGNOSTOU K, STIEFEL G, BROUGH H, et al. Active management of food allergy: an emerging concept [J]. Arch Dis Child, 2015, 100(4): 386-390.
[32] DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE P H, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 803-913.
[33] 徐俊杰, 刘秀美, 张利红, 等. 婴幼儿过敏性结肠炎临床特点及其肠黏膜中嗜酸粒细胞阳离子蛋白的表达[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(10): 741-743.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2023-06-13 修回日期:2023-08-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.017

· 经验交流与病例报道 ·

长春新碱导致抗利尿激素分泌异常综合征 1 例

刘琰,刘波,陶艳玲 (山东省济宁医学院附属医院,山东济宁 272000)

[中图分类号]R979.1 [文献标识码]B [文章编号]1672-108X(2024)01-0065-02

抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)是由抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)分泌异常所致的一种水排泄受损的疾病,以体内水潴留、尿钠大量排出、稀释性低钠血症等为主要表现的综合征[1]。目前药物导致的 SIADH 近年来逐渐引起临床重视,但国内少见有长春新碱相关的 SIADH 病例报道。

1 病例资料

患儿,男,2 岁 3 个月,因确诊急性淋巴细胞白血病 140 d,需再次化疗于 2020 年 10 月 25 日收入我院儿科血液病房。患儿于 2020 年 6 月确诊为急性淋巴细胞白血病,之后开始规律化疗,采用 VDLD 方案(长春新碱、地塞米松、培门冬酶、去甲氧柔红霉素)诱导缓解化疗,其中注射用硫酸长春新碱 0.78 mg×4 次,每间隔 7 d 使用,治疗期间血钠未见异常;2020 年 10 月 19 因需再次行 VDLD 方案延迟化疗入院,注射用硫酸长春新碱 0.8 mg,第 1 天(D1)、第 8 天(D8)、第 15 天(D15)使用。患儿既往无其他疾病史,无药物、食物过敏史。

入院查体:体温(T)36.5 ℃,脉搏(P)105 次/分,呼吸(R)23 次/分,血压 90/57 mm Hg,体质量 13.0 kg。发育正常,神志清楚,呼吸平稳,三凹征阴性,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心脏及腹部查体未见异常,四肢活动正常。

入院后辅助检查:血白细胞(WBC)2.9×10^9/L,血钠 135 mmol/L,肌酐(Cr)18.4 μmol/L,血钾 3.98 mmol/L(3.5~5.3 mmol/L)。治疗 D1、D8 及 D15 给予注射用长春新碱 0.8 mg 静脉滴注,随后血钠逐渐下降,2020 年 11 月 11 日血钠最低降至 122 mmol/L,给予反复补钠处理效果差,存在反复顽固性低钠血症(见图 1)。为进一步明确低钠血症原因,完善相关检验:血浆渗透压(POP)248 mOsm/(kg·H_2O),血醛固酮(Ald) 94 pg/mL,血皮质醇 1.610 μg/dL,促肾上腺皮质激素(ACTH)1.010 pmol/L,尿渗透压(8am) 637 mOsm/(kg·H_2O),24 h 尿钠 271 mmol/L,24 h 尿量 1.55 L;甲功三项:游离三碘甲

作者简介:刘琰(1986.03-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail: 594338347@qq.com。
通信作者:陶艳玲(1976.11-),女,博士,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail: ttao0314@163.com。

状腺原氨 2.39 pmol/L，游离甲状腺素 18.30 pmol/L，促甲状腺激素 1.0 mIU/L。完善头颅 MRI：(1)头颅 MR 平扫未见明显异常；(2)垂体 MR 平扫未见明显异常；(3)双侧肾上腺素彩超未见明显异常。考虑该患儿合并 SIADH。SIADH 的诊断目前需满足[1]：(1)低血渗透压[<275 mOsm/(kg·H_2O)]；(2)高尿渗透压[尿渗透性>100 mOsm/(kg·H_2O)]；(3)高尿钠(尿钠>30 mmol/L)；(4)液体容量为等容量，且无水肿及皮肤黏膜失水征象；(5)排除垂体、甲状腺功能减退、继发性肾上腺功能不全等。患儿低钠血，低血渗透压，高尿钠，且排除了垂体、肾上腺、甲状腺等因素，无利尿剂使用史，SIADH 可诊断，与使用注射用长春新碱有关，遂停止使用。2020 年 11 月 22 日血钠逐渐上升至 131 mmol/L，2020 年 11 月 30 日升至 141 mmol/L。

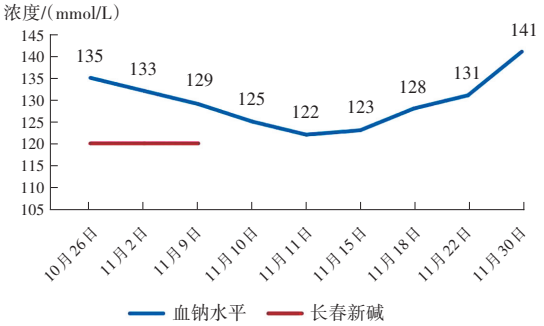


图 1　低钠血症与长春新碱使用时间

2　讨论

该患儿入院时血钠正常，通过我国药品不良反应监测中心所采用的评价标准来评定低钠血症与使用长春新碱药物的相关性，该方法包括 5 条标准，分析如下：(1)该患儿本次入院后于 2020 年 10 年 26 日第 1 次使用长春新碱，当日血钠 135 mmol/L，共使用 3 次长春新碱化疗后出现血钠进行性下降，最低下降至 122 mmol/L，低钠血症与使用长春新碱药物有时间相关性。(2)国外报道长春新碱可引起 SIADH，导致低钠血症、意识模糊和癫痫发作[2]。有文献报道在 2002 年检索礼来公司药物不良事件数据库，查找 1999 年 11 月 1 日以来在使用长春新碱期间统计的所有低钠血症和/或 SIADH 病例，共 76 例与长春新碱使用相关的低钠血症和/或 SIADH，总发病率约 1.3/100 000，大约 75% 的患者正在接受白血病或淋巴瘤治疗，其中在包含种族信息的 39 份报告中，种族分布：1 例黑种人、3 例白种人和 35 例黄种人。结果显示尽管与长春新碱相关 SIADH 的总体报告率非常低，但黄种人使用长春新碱可能会增加低钠血症和/或 SIADH 发生风险[3]。(3)停止使用长春新碱后监测血钠逐渐恢复正常。(4)该患儿未使用利尿剂等其他影响血钠的药物(中国知网、万方和维普数据库未检索到培门冬酶、柔红霉素导致低钠血症相关文献)，且排除了垂体、肾上腺、甲状腺等因素。故判定低钠血症和长春新碱“很可能”有关。另外使用 Naranjo 法评分为 6 分，同样判定低钠血症与长春新碱“很可能”有关。同时长春新碱等化疗药物使用过程中可导致神经系统、血液系统、静脉炎等药物不良反应，该患儿 WBC 最低降至 2.90×10^9/L，合并呕吐(3~5 次/天)，根据美国国家癌症研究所(NCI)常见不良事件评价标准(CTCAE 4.0)判定化疗药物不良反应分级为 2 级，需要额外治疗[4]。

SIADH 是一种以体内水潴留、尿钠大量排出、稀释性低钠血症等主要表现的综合征[1]。恶性肿瘤(肺小细胞癌等)、中枢神经系统紊乱(严重颅脑损伤及颅内感染、颈髓损伤、急性脑血管病等)、药物、手术、激素治疗等均可导致 SIADH[5]。目前药物导致的 SIADH 近年来逐渐引起临床重视，但国内少见有长春新碱相关的 SIADH 病例报告，检索中国知网、万方和维普数据库，仅林愈灯等[6]发表了长春新碱导致 SIADH 的 1 例个案报道，其具体机制未完全明确，被认为是对下丘脑、神经垂体道、垂体后叶的直接神经毒性作用，或影响 ADH 形成和储存的垂体后叶[7]。在该患儿中出现 SIADH 后暂停使用长春新碱，因顽固低钠血症反复给予 3% 浓度钠静脉滴注补钠及其他积极对症支持治疗，同时警惕血钠浓度增加过快导致渗透性脱髓鞘病变，2020 年 11 月 22 日血钠逐渐上升至 131 mmol/L，2020 年 11 月 30 日升至 141 mmol/L，后期调整为长春地辛化疗，检测血钠未再出现异常。

因此，应用长春新碱时应重视其安全性，除常见的神经系统毒性等不良反应外，应注意其罕见和新的不良反应，用药期间应定期复查血生化，如出现血钠下降应警惕 SIADH，及时停用并补充钠盐。

参考文献：

[1] CUESTA M, GARRAHY A, THPMPSON C J. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(9): 991-1001.

[2] ROBERTSON G L, BHOOPALAM N, ZELKOWITH L J. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone [J]. Arch Intern Med, 1973, 132(5): 717-720.

[3] HAMMOND I W, FERGUSON J A, KWONG K, et al. Hyponatremia and syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone reported with the use of vincristine1: an over-representation of Asians? [J]. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2002, 11(3): 229-234.

[4] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.

[5] ELLISON D H, BERL T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. N Engl J Med, 2007, 356(20): 2064-2072.

[6] 林愈灯, 沈亦逵, 李永康, 等. 长春新碱致抗利尿激素不适当分泌综合征 1 例[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2006, 11(1): 45.

[7] OLDHAM R K, POMEROY T C. Vincristine-lnduced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic [J]. Southern medical journal, 1972, 65(8): 1010-1012.

(编辑：曾敏莉)

(收稿日期：2022-09-11　修回日期：2022-11-25)