

733例咯血患者垂体后叶素致低钠血症文献分析

席楠^{1,2}, 郭梦园¹, 崔向丽^{1*}, 解云英^{2*}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020; 2. 北京协和医学院 医药生物技术研究所, 北京 100050)

【摘要】 目的: 对733例咯血患者使用垂体后叶素后出现低钠血症的病例进行文献汇总分析, 提示临床应重视垂体后叶素致低钠血症, 同时也为合理应用及完善说明书提供参考。**方法:** 以“垂体后叶素”、“低钠血症”、“病例分析”等为检索词, 检索中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库, 时间范围为2007年1月至2016年8月, 对检索到的文献进行数据汇总, 分别按照患者性别、年龄、血钠浓度、临床表现、不良反应进行统计, 同时对国内6个厂家的药品说明书进行对比分析。**结果:** 按纳入与排除标准共纳入26篇文献, 733例病例; 临床常见垂体后叶素致低钠血症, 致身体器官及系统受损; 说明书中未见有低钠血症的风险提示。**结论:** 临床应充分重视垂体后叶素致低钠血症的风险, 企业应完善药品说明书, 指导合理用药, 确保患者用药安全。

【关键词】 垂体后叶素; 低钠血症; 咯血; 文献分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0061-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.014

Literature analysis of 733 hemoptysis clinical cases of hypophysin-induced hyponatremia

XI Nan^{1,2}, GUO Meng-yuan¹, CUI Xiang-li^{1*}, XIE Yun-ying^{2*}

(1. Pharmacy Department of Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100020, China; 2. Institute of Medical Biotechnology Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective: Summary and analysis of 733 hemoptysis clinical cases to promote clinical attach importance to the hyponatremia induced by hypophysin, also provide reference for its rational application and the improvement of drug package inserts. **Methods:** “hypophysin”, “hyponatremia” and “case analysis” were used as key words; CNKI and WANFANG DATA were retrieved from Jun. 2007 to Apr.2016. The extracted literatures were analyzed statistically in respects of patient's gender, age, serum sodium concentration, clinical manifestations, adverse reactions, etc. The package inserts of drugs from 6 manufactures were analyzed comparatively. **Results:** 26 literatures and 733 medical cases were included according to inclusion and exclusion criteria. Hyponatremia induced by hypophysin in the clinical commonly resulted in organ and system damage, and there was no warning of hyponatremia on the drug package insert. **Conclusion:** Great concentration should be sufficiently attached to the risk of hyponatremia induced by hypophysin, and the completion the drug package inserts so as to guide the rational use of drugs and ensure the safety of drug use in the clinical.

【Key words】 Hypophysin; Hyponatremia; Hemoptysis; Literature analysis

咯血是呼吸内科常见的急症之一, 常见于支气管扩张、肺结核、肺癌感染等疾病, 严重者可因出血量大引起窒息而危及生命^[1]。垂体后叶素是目前治疗咯血的首选药物和最有效的药物, 有“内科的止血钳”之称^[2]。临床上主要用于支气管出血(如咯血)、消化道出血(呕血、便血)等。临床上垂

体后叶素用于止血时常需较大的剂量, 可引发不良反应如血压升高、腹痛、心悸、胸闷等, 较易引起医护人员的关注, 而低钠血症则往往被忽视。本文搜集了近10年咯血患者使用垂体后叶素致低钠血症的文献, 综合分析相关数据, 以期充分重视对垂体后叶素的临床使用, 为安全用药提供借鉴。

[收稿日期] 2016-08-10

[作者简介] 席楠, 女, 硕士研究生; 研究方向: 药学; Tel: (010)85231077; E-mail: yss2014xn@163.com

[通讯作者] * 崔向丽: 女, 博士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: cui10@163.com

* 解云英, 女, 博士, 副研究员; 研究方向: 微生物与生化药学; E-mail: xyying102@163.com

1 资料与方法

1.1 文献来源

检索中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库, 检索时间范围从 2007 年 1 月 1 日至 2016 年 8 月 31 日, 并以“垂体后叶素”、“低钠血症”以及“病例分析”等为检索词进行检索。

1.2 筛选标准

纳入标准: 治疗咯血使用垂体后叶素导致低钠血症的文献, 文献类型包括个案报道分析、临床分析、病例系列研究等。排除标准: 有垂体后叶素禁忌证者, 如高血压、冠心病、动脉硬化患者; 合并使用其他药物致低钠血症, 无法判断因果关系者; 重复发表的文献; 二次文献研究; 实验研究、综述、摘要类文献等。

1.3 判定标准

低钠血症的诊断标准^[3]: 血钠 $<135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。排除标准: ①有精神系统疾病史; ② 24 h 静脉补充低渗液体 500 mL 以上; ③短期内出血量多导致休克; ④服用利尿剂; ⑤无治疗前及治疗后 1 d 血钠检查结果或内科观察时间不足 24 h 者。

1.4 分析方法

通过逐篇阅读原文, 提取文献信息, 用 Excel2007 分别对患者性别、年龄、病例类型、用药情况、临床表现症状等进行整理和归纳, 并进一步总结分析其规律和特点。

2 结果

2.1 一般情况

检索出中文文献 90 篇。经过阅读标题、摘要和关键字后余 40 篇, 最终纳入文献 26^[4-29] 篇, 病例总计 733 例。

2.2 患者性别和年龄分布

733 例病例中, 男性 422 例, 女性 286 例, 25 例性别不详, 构成比例分别为 57.57%、39.02%、3.41%, 男、女比例 1.475:1。发生低钠血症患者的年龄分布情况为: 0~18 岁 0 例, 19~50 岁 312 例, >50 岁 136 例, 不详 285 例, 构成比例分别为 0、42.57%、18.55%、38.88%。

2.3 血钠浓度及有无临床症状

据文献报道, 血钠 $<125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时会产生

临床症状, 降至 $115 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下时可引发严重的神经症状^[30-33]。733 例病例中, 出现低钠血症临床症状 415 例 (56.62%), 血钠浓度最低至 $95 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 未出现低钠血症临床症状 232 例 (31.65%), 血钠浓度范围在 $126 \sim 135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 不详 86 例 (11.73%)。

2.4 溶媒使用

733 例病例中, 用生理盐水作溶媒的有 125 例 (17.05%), 葡萄糖氯化钠注射液作溶媒的有 3 例 (0.41%), 葡萄糖注射液作溶媒的有 92 例 (12.55%), 代血浆作溶媒的有 1 例 (0.14%), 溶媒不详的有 513 例 (69.85%)。分别查阅目前国内 6 家企业的垂体后叶素说明书, 其上都明确指出静脉滴注时用氯化钠注射液稀释, 但在统计明确溶媒使用情况的 221 例报告中, 仅有 125 例 (56.56%) 按照说明书使用。

2.5 累及器官 / 系统及临床表现

733 例低钠血症患者中, 232 例无临床症状, 415 例有低钠血症临床症状, 另有 86 例不详, 见表 1。

表 1 低钠血症累及器官 / 系统及临床表现

累及器官 / 系统	例数	构成比 (%)	临床表现 (n)
中枢神经系统	410	24.58	头昏 (59)、头痛 (62)、昏迷 (26)、昏睡 (1)、淡漠 (46)、惊厥抽搐 (27)、焦虑 (13)、意识丧失 (1)、幻听 (3)、幻觉 (5)、烦躁 (6)、低钠性脑病 (1)、谵妄 (2)、嗜睡 (71)、反应迟钝 (56)、精神错乱 (30)、意识障碍 (1)
胃肠系统	789	47.30	恶心 (298)、呕吐 (311)、食欲缺乏 (52)、纳差 (128)
全身性损害	287	17.21	乏力 (153)、疲倦 (134)
骨骼系统	42	2.52	肌无力 (25)、肌痉挛 (16)、运动失调 (1)
电解质紊乱	18	1.08	低氯 (14)、低钾 (4)
其他	122	7.31	尿失禁 (1)、视物模糊 (2)、失明 (1)、血压升高 (5)、心悸 (1)、胸闷 (1)、不详 (111)
合计	1 668	100.00	

2.6 治疗结果转归分布

733 例垂体后叶素致低钠血症不良反应经过停用垂体后叶素、控制入水量及补充氯化钠等治疗措施后, 716 例痊愈 (97.68%), 14 例出现后遗症 (1.91%), 3 例出现死亡 (0.41%)。

2.7 药品说明书

通过对国内6家企业(天津生物化学制药有限公司、上海第一生化药业有限公司、北京赛生药业有限公司、上海禾丰制药有限公司、南京新白药有限公司、沈阳济世制药有限公司)垂体后叶素说明书的有关安全项目进行对比分析。结果表明,6家企业在药品成分、适应证、用法用量、禁忌、注意事项、药物相互作用、药理毒理等项描述基本一致,不良反应和药动学项尚不明确或缺项,且均未提示有低钠血症的风险。

3 讨论

3.1 垂体后叶素引起低钠血症的机制

垂体后叶素的主要成分为抗利尿激素(即加压素, arginina vasopressin, AVP)和催产素。血管加压素(vasopressin, VP)直接作用于血管平滑肌,使肺小动脉收缩,同时促进血小板凝集而起到止血作用,但这种作用只有在远超出抗利尿作用剂量的情况下才能实现^[34]。VP还可增加肾小管对水分的重吸收,产生抗利尿作用,但不影响尿钠排出。综上,一方面尿钠升高,大量排出体外导致体内缺钠;另一方面,水分被重吸收后潴留于体内,进而造成稀释性低钠血症^[35]。

3.2 低钠血症与患者个体相关因素的关系

733例垂体后叶素所致低钠血症病例中,除去情况不详的病例外,男女比例为1.475:1,且患病年龄大部分均在18岁以上。据相关报道和临床经验,出血性疾病主要发生在成年人群体,大多由于应用垂体后叶素治疗咯血致低钠血症。据钟敏琴^[12]等报道,临床长时间、大剂量应用垂体后叶素时,老年及体弱患者往往耐受能力差,从而更容易引发低钠血症。

3.3 低钠血症与临床药物的使用

临床上低钠血症的发生与多种不同药物的单独使用有关联^[36]。根据Ma R等报道,易引发低钠血症的中枢神经药物有苯二氮䓬类、抗抑郁药、卡马西平等;心血管药物有利尿剂、 β -受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂等;内分泌药物有氯磺丙脲、双胍类、抗利尿激素等;细胞毒性药物有环磷酰胺、长春新碱、顺铂等^[37]。值得一提的是,该报道并未指出合并用药会引发低钠血症。

3.4 临床表现及治疗

从表1的统计数据可看出,临床上应用垂体后叶素主要引发中枢神经系统损害和胃肠系统损害,主要表现为头昏、淡漠、恶心、呕吐等。其中胃肠系统疾病症状(恶心、呕吐)发生率最高,但由于缺乏特异性,容易被误诊或忽视而导致血钠进一步降低,进而引发严重不良反应;神经系统症状(意识丧失、昏迷、惊厥抽搐)发生率虽低,但若不及时处理,短期病死率较高^[38],应提起重视。

临床治疗低钠血症关键在于停用垂体后叶素、控制入水量及补充氯化钠。应用垂体后叶素治疗咯血时,会抑制人体抗利尿激素的合成与释放,因此垂体后叶素的停用须经过1~3 d的减量过程,如果突然停药后可能使尿量增加;同时限制入水量在800~1 500 mL \cdot d⁻¹;必要时可给予3%高渗氯化钠注射液。应注意,纠正低钠血症速度过快或长时间应用垂体后叶素均可导致脑脱水和脑损害,甚至渗透性脱髓鞘综合征^[39]。

3.5 药品说明书

药品说明书对指导临床用药具有法律意义。上述统计资料表明垂体后叶素在止血方面存在严重风险,且对比6家企业的药品说明书整体内容基本一致,不良反应和相关安全性信息项均未见有低钠血症相关风险提示。龚政等^[40]报道7例患者每日静滴大剂量甘露醇在发生急性肾功能衰竭同伴发低钠血症(血钠降至119~126.4 mmol \cdot L⁻¹),且药品说明书上不良反应一项明确指出可能引发稀释性低钠血症。对比垂体后叶素注射液说明书却未见有低钠血症的风险提示,内容存在严重缺陷。

4 结语

垂体后叶素是临床治疗咯血的首选及常用药物,在使用中应充分认识到可能引发消化系统疾病、神经系统并发症以及低钠等水电解质紊乱等不良反应,并引起足够重视。

为提高垂体后叶素临床用药安全,建议在使用垂体后叶素止血时联合用药以减少各种不良反应的发生,必要时应及时采取停药、更换治疗方案等措施防止不良反应加重,并加强用药监护。同时建议相关药品监督部门对其临床应用的安全性进行研究,进一步完善药品说明书,指导医生合理用药,确保患者的生命安全。

【参考文献】

- [1] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 432-445.
- [2] 彭卫生, 王英年, 肖成志. 新编结核病学 [M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 426.
- [3] Jahangiri A, Wagner J, Tran M T, et al. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1 000 pituitary operations[J]. J Neurosurg. 2013, 119(6):1478-1483.
- [4] 崔淑燕, 李书彦, 李梦杰. 垂体后叶素治疗咯血发生严重低钠血症5例的原因及辩证施护 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(11):92-93.
- [5] 冯丽君. 垂体后叶素致低钠血症23例临床分析 [J]. 现代临床医学. 2008, 34(4):288.
- [6] 李季泓. 垂体后叶素治疗咯血引起低钠血症的回顾性分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4):50-53.
- [7] 黄冠成. 垂体后叶素致低钠血症50例临床分析 [J]. 中国乡村医药杂志, 2015, 5(5):34.
- [8] 梁颖, 米玉红, 刘双. 垂体后叶素对咯血患者血钠影响的临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(6):393-396.
- [9] 熊春燕. 垂体后叶素治疗大咯血致低钠血症19例临床分析 [J]. 医学信息旬刊, 2010, 5(2):270-271.
- [10] 陈芳. 垂体后叶素致低钠血症临床分析 [J]. 包头医学院学报, 2010, 26(2):48-49.
- [11] 熊琪山, 祝华. 垂体后叶素引起严重低钠血症2例报告 [J]. 临床荟萃, 2007, 22(3):173.
- [12] 钟敏琴, 汪金生, 左昕, 等. 垂体后叶素导致低钠血症的临床分析 [J]. 海军医学杂志, 2012, 33(6):395-397.
- [13] 李军利, 禹彩霞, 卢春玲, 等. 垂体后叶素治疗咯血致低钠血症12例分析 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8):1385-1386.
- [14] 支成斌, 匡中国, 韦毅. 垂体后叶素治疗咯血引起低钠血症97例诊治分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(22):6027-6028.
- [15] 王仪昆, 赵旭, 苗立成. 1例垂体后叶素致低钠性脑病患者的药学监护 [J]. 中国药师, 2016, 19(10):1932-1934.
- [16] 蔡德, 谢奕如, 汤丹灵, 等. 垂体后叶素致86例不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(19):1697-1699.
- [17] 马超, 齐晓涟. 垂体后叶素引起严重低钠血症案例分析 [J]. 药师与临床, 2010, 19(11):996-998.
- [18] 杨红菊. 应用垂体后叶素治疗大咯血致低钠血症的临床观察与护理 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(2):383.
- [19] 王锁彬, 贾建平. 垂体后叶素相关渗透性脱髓鞘综合征 [J]. 药品不良反应杂志. 2010, 12(1):56-58.
- [20] 梁笃运, 苏林光, 贾光, 等. 垂体后叶素治疗肺结核咯血引起低钠血症52例临床分析 [J]. 中国热带医学, 2007, 7(10):1791.
- [21] 亢小迪. 垂体后叶素致低钠血症及低钠性脑病临床分析 [J]. 疑难病杂志, 2008, 7(5):301-302.
- [22] 张运剑, 刘春萍. 垂体后叶素致抗利尿激素分泌不当综合征89例回顾性分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(1):5-8.
- [23] 李志波, 林淑媚, 冯起校. 垂体后叶素治疗咯血患者引起低钠血症的临床分析 [J]. 药物与临床, 2009, 16(15):96-97.
- [24] 郑晓滨, 叶于阗. 垂体后叶素治疗咯血致低钠血症115例临床分析 [J]. 基础医学论坛, 2008, 12(12):1063-1064.
- [25] 陈宇星, 冯淑玲, 孙红. 垂体后叶素的不良反应与安全应用 [J]. 药物与临床, 2008, 30(2):121-123.
- [26] 胡晶, 马云. 垂体后叶素致低钠血症临床分析 [J]. 中国保健营养, 2014, 24(7):3917.
- [27] 周红. 垂体后叶素致低钠血症临床分析 [J]. 医学信息, 2013, 26(11):193-194.
- [28] 闫忠诚, 苗尔平. 垂体后叶素导致癫痫样抽搐1例 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(19):125.
- [29] 王坤, 刘永康. 垂体后叶素致低钠血症、桥外溶解综合征 [J]. 中国当代医生, 2013, 20(32):159.
- [30] Berghmans T, Paesmans M, Body J J. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis[J]. Support Care Cancer, 2000, 8(3): 192-197.
- [31] Upadhyay A, Jaber B L, Madias N E. Incidence and prevalence of hyponatremia[J]. Am J Med. 2006, 119(7):30-35.
- [32] Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options[J]. Eur J Endocrinol. 2010, 162(1): 13-18.
- [33] Hoorn E J, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management[J]. Nephrol Dial Transpl. 2006, 21(1): 70-76.
- [34] 杨钢. 内分泌生理与病理生理学 [M]. 2版. 天津: 天津科学技术出版社. 2000: 169-190.
- [35] 吴莹雯, 姜宏伟. 脑垂体后叶素致严重低钠性脑病1例 [J]. 临床内科杂志. 2005, 22(8): 573.
- [36] Cyndie K. Manesse, Eugene P. van Puijenbroek, Paul A.F. Jansen, et al. Hyponatraemia as an Adverse Drug Reaction of Antipsychotic Drugs, A Case-Control Study in VigiBase[J]. Drug Saf. 2010, 33(7): 569-578.
- [37] Ma R, Kong A, Chan N, et al. Drug-induced endocrine and metabolic disorders[J]. Drug Saf, 2007, 30(3): 215-245.
- [38] 王浴生, 周黎明, 洪净. 氟喹诺酮类药物不良反应的机制与化学结构的关系 [J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(6): 401.
- [39] 伏强, 李仲光, 王小木, 等. 垂体后叶素致脑桥中央或和脑桥外髓鞘溶解症临床分析并文献回顾 [J]. 神经损伤与功能重建, 2009, 4(4): 262-264.
- [40] 龚政, 胡翠兰, 程英, 等. 甘露醇致急性肾功能衰竭探讨 [J]. 上海医药, 1999, 20(1): 12.