

抗利尿激素不適當分泌症候群

鄭仁瑋 陳永昌 黃正誼

長庚紀念醫院 林口醫學中心 腎臟科系

關鍵詞：抗利尿激素不適當分泌症候群

前言

低血鈉症(hyponatremia)是相當常見的一種電解質異常；統計上，低血鈉症可能影響高達15%的住院病患[1]。臨床上，低血鈉症通常依據病患細胞外體液量(extracellular fluid volume, ECF)分成三大類：高容積(hypervolemia)、等容積(normovolemia or euvolemia)、及低容積(hypovolemia)。等容積型低血鈉症約佔了慢性低血鈉症的60%，而其中，抗利尿激素不適當分泌症候群(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)則是當中最常見的原因。

抗利尿激素的生理功能

人體天然合成的抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)又稱做血管加壓素(arginine vasopressin, AVP)，由9個胜肽構成，主要在下視丘(hypothalamus)之視上核(supraoptic nucleus)和室旁核(paraventricular nucleus)形成，經神經軸突運送至腦下腺後葉(posterior pituitary)貯存，當細胞外液(extracellular fluid, ECF)滲透壓上升2%，或血漿滲透壓大於280 mOsm/kg時，會刺激中樞滲透壓受器(osmoreceptor)，促使腦下腺後葉釋放抗利尿激素。另一方面當全身循環血量減少(8~10%)時，會刺激壓力受器(baroreceptor)，也會使抗利尿激素釋放增加。其他因素如噁心、疼痛、壓力、懷孕及一些藥物也會刺激抗利尿激素的釋放。

抗利尿激素的主要作用是增加遠端腎小管後段和集尿管對水分的通透性，以利水分被大量再吸收，因而使尿液濃縮。其作用機轉是，當循環中的抗利尿激素與遠端腎元底側端細胞膜(basolateral membrane)上的受器(V2 receptor)結合，經由刺激性G蛋白(stimulating G-protein, Gs protein)而進一步活化腺苷酸環化酶(adenylate cyclase)，而增加細胞內環化單磷酸腺苷酸(cAMP)，增加水通道aquaporin-2(AQP-2)在頂側端(apical membrane)細胞膜的表現，而增加水分子的回收(圖1)。

定義與診斷

抗利尿激素不適當分泌症候群(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)由Bartter和Schwartz在1957年在肺癌病患觀察到低血鈉現象，並於1967年命名為抗利尿激素不適當分泌症候群並予以定義[2]。依據Bartter和Schwartz的定義，SIADH的診斷必須符合以下五點條件：

- 1.低張力型低血鈉症(hypotonic hyponatremia)；
- 2.尿液滲透壓大於血漿滲透壓；
- 3.不適當的高尿鈉排出；
- 4.臨床上等容積表現(euvolemia)；
- 5.排除其他等容積型低血鈉症原因(臨床上腎功能、腎上腺功能、甲狀腺功能應正常)

除了以上五點必要診斷條件以外，也有學者提出其他的輔助診斷工具，例如不正常的水分負荷試驗(water loading test)，或抗利尿激素

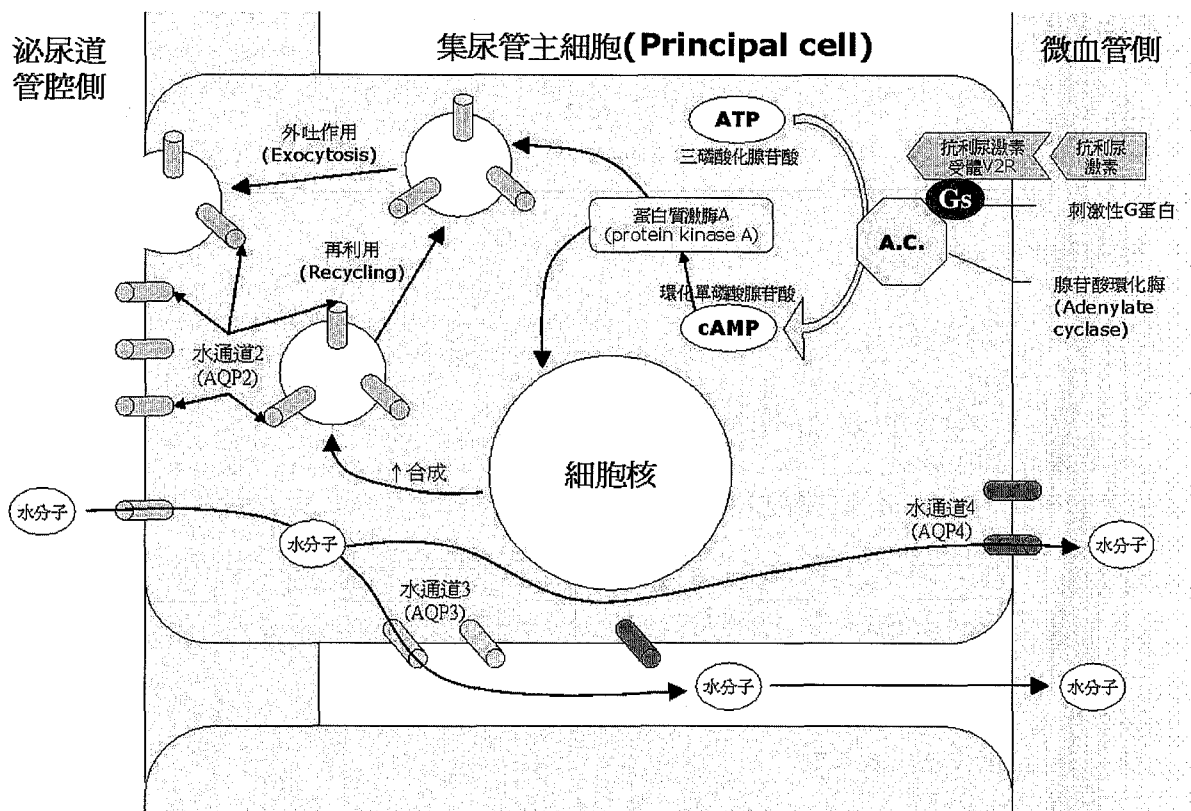


圖1. 抗利尿激素的正常生理作用機轉

的實驗室檢驗數值不正常偏高等，不過在臨床上的使用與實用性仍未有一致性的共識。

臨床表徵

SIADH引起的臨床症狀與其他原因引起的等容積型低血鈉症並無二致，主要以神經學的表現為主，例如噁心、嘔吐、嗜睡、意識改變、瞻妄、癲癇、昏迷等；其症狀的嚴重度與低血鈉下降的速度，以及血鈉濃度絕對值有關。

在實驗室數據方面，典型的SIADH會呈現偏低的血漿滲透壓(<270 mOsm/kg)，尿液滲透壓高於血漿滲透壓(>300 mOsm/kg)，尿鈉濃度一般是增加的(>40 mmol/L)；此外血中尿酸值(uric acid)一般會相當低(<4 mg/dl)，這是因

為在近端小管處尿酸與鈉離子共同再吸收回收量減少所致；尿素氮(BUN)因血漿受到稀釋，大多會不正常的偏低。此外，如同前面定義所提的，血中肌酐酸(creatinine)、腎上腺皮質素(cortisol)、甲狀腺功能(free T4、TSH)應均為正常。

致病機轉

SIADH的中心問題，在於分泌過多的、並且不受正常滲透壓調節的抗利尿激素。抗利尿激素的過多分泌可以是下視丘本身因各式各樣的中樞神經病灶影響而增加不受調控的分泌，也可以是各種惡性腫瘤的腫瘤附屬症候群(paraneoplastic syndrome)的異位性分泌。常見的SIADH的原因如表1所示。

表1. 抗利尿激素不適當分泌症候群(SIADH)的常見原因

惡性腫瘤

- 肺癌(Lung cancer, 尤以小細胞肺上皮癌(small cell lung carcinoma)最多)
- 間皮瘤(Mesothelioma)
- 白血病(Leukemia)
- 淋巴癌(Lymphoma)
- 肉瘤(Sarcoma)
- 胰臟癌(Pancreatic cancer)

神經系統疾病

- 腦膜炎、腦炎(Meningitis, encephalitis)
- 腦瘤(Brain tumor)
- 蜘蛛網膜下出血(Subarachnoid hemorrhage)
- 外傷(Head injury)
- 中風(Stroke)
- Guillain-Barré syndrome

肺病

- 肺炎(Pneumonia)
- 肺結核(Pulmonary tuberculosis)
- 氣胸(Pneumothorax)
- 肺膿瘍(Lung abscess)
- 氣喘(Bronchial asthma)

藥物

- Vasopressin, oxytocin
- Vinca alkaloids
- Cisplatin
- Chlorpropamide
- Carbamazepine
- Phenothiazines
- Thiazide diuretics
- Monoamine oxidase inhibitors
- Tricyclic antidepressants
- Clofibrate
- “Ecstasy”

其他原因

- 愛滋病(AIDS)
 - 原因不明(Idiopathic)
-

根據抗利尿激素對於體內滲透壓 (osmolality) 變化的反應，Robertson 等人將 SIADH 的病人分成四類(圖2)：A型(不規律型，erratic or random type)，佔20~40%，抗利尿激素完全不受血中滲透壓調控，此類病患多與惡性腫瘤有關；B型(重設滲透調節中心，reset osmostat type)，佔約30~35%，此類病患是因為中樞的滲透調節中心(osmostat)重新設定在較低的閾值，此類的病患較常見於肺部疾患引起的SIADH；C型(抗利尿激素滲漏，AVP leak type)，約佔30%，此類病患特色在於當處於正常抗利尿激素反應的滲透壓閾值以上，抗利尿激素仍受滲透壓的變化而調控，但是在正常狀況下應抑制抗利尿激素分泌的滲透壓閾值以下時，卻無法正常地抑制抗利尿激素分泌；此類病患較常見於腦膜炎或頭部外傷引起的SIADH；D型(敏感度增加型，increased sensitivity to ADH)，僅見於約不到10%的病例，

此類病患的血中抗利尿激素濃度正常，對於滲透壓也有正常的調節反應，但臨床上卻符合 SIADH 的所有臨床症狀與診斷條件，可能與遠端腎元對於抗利尿激素敏感度增加所致。[3,4]

不論是何種原因引起，過多的抗利尿激素使遠端腎元對水的通透性與回收增加，而造成體內水分滯留與體液擴充，進而造成稀釋型低血鈉症(dilutional hyponatremia)。早期的學者第一個發現的問題是，既然是經由過多抗利尿激素造成水分滯留與稀釋型低血鈉，為何臨床所見的患者多是等容積(euvolemia)而非高容積型(hypervolemia)呢？這主要是因為水分滯留造成的利尿鈉反應(natriuresis)；利尿鈉反應主要是經由心房利鈉激素(atrial natriuretic peptide, ANP)的升高，以及一部份經由腎素-血管張力素-醛類脂醇系統路徑(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS pathway)的抑制所致。利尿鈉反應同時帶出了一部份水分在腎元

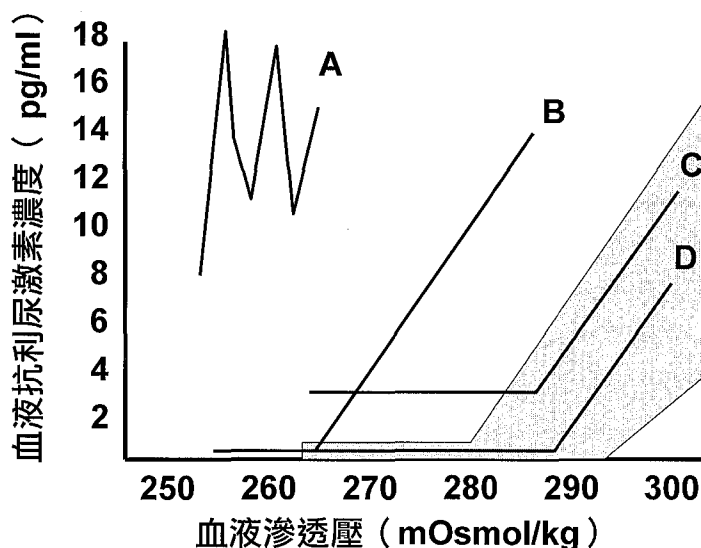


圖2. SIADH病患依據抗利尿激素對於體內滲透壓變化的反應分成四類：A型(不規律型，erratic or random type)，B型(重設滲透調節中心，reset osmostat type)，C型(抗利尿激素滲漏，AVP leak type)，D型(敏感度增加型，increased sensitivity to ADH)；陰影部分：正常健康個體的抗利尿激素對於滲透壓變化的反應。

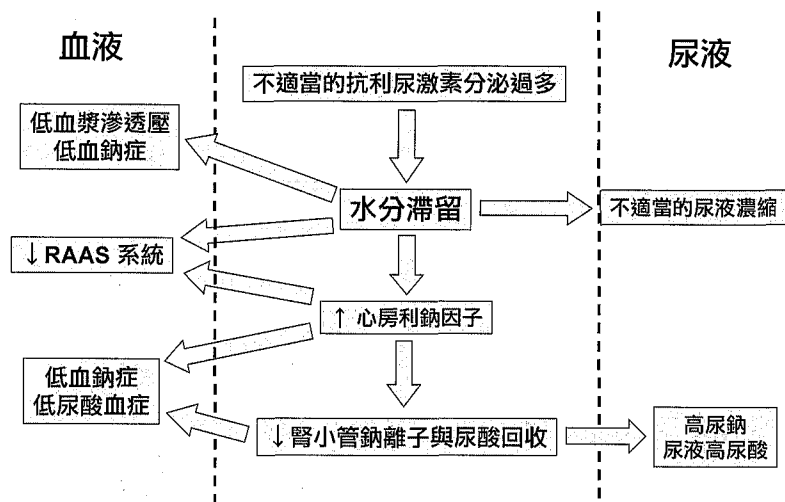


圖3. SIADH的病理機轉；〔RAAS：腎素—血管張力素—醛類脂醇系統 (renin-angiotensin-aldosterone system)〕

排出，而減緩了過多抗利尿激素引起的水分滯留。但是早期學者接著發現的另一個問題是，利尿鈉反應也許可以解釋SIADH造成了等容積狀態(euvolemia)，可是利尿鈉作用與抗利尿激素，理論上應該會惡性循環地不段加重低血鈉症的程度，然而臨床上所遇到的SIADH患者，大多數低血鈉症的程度並不嚴重，所以應該有另一個機轉，生理性地拮抗了低血鈉症的嚴重程度，以及它可能造成的嚴重臨床併發症。Levinsky等學者早在1959年便已觀察到，在血液中抗利尿激素濃度持續過高的狀態下，卻會有一段時期，腎臟反而會增加尿量的排出而降低尿液的滲透壓，他們將這種現象稱為『血管加壓素逃脫現象(vasopressin escape phenomenon)』[5]。然而，雖然『血管加壓素逃脫現象』已經被觀察到將近半個世紀，它確實的機轉仍然尚未完全瞭解。近年來歸功於水通道(aquaporin)的發現與分子生物學的進步，有許多可能的機轉已被提出並已在動物模型上觀察到；如水通道aquaporin-2的mRNA以及其蛋白質產物在SIADH的老鼠的集尿管明顯降低

[6,7]；第二傳遞物質cAMP在集尿管細胞內濃度[8]，以及血管加壓素的第二型受器(V2 receptor)在集尿管細胞膜表現均下降[9]；此外，有數個與遠端鈉離子再吸收相關的離子通道，包括遠曲小管(distal convoluted duct)的氯化鈉共同通道(NaCl cotransporter)、收尿管上皮鈉通道(collecting duct epithelial Na⁺ channel, ENaC)等，在血管加壓素逃脫現象的動物模型中均被觀察到有增加的現象[10]。這樣的遠端腎元對鈉離子再吸收增加現象被認為可以減緩血液中過多抗利尿激素所造成的低血鈉。不論其確實的機轉為何，『血管加壓素逃脫現象』可能代表了一種重要的生理性恆定作用，藉以平衡與拮抗SIADH所造成的低血鈉的嚴重程度。[11]

鑑別診斷

SIADH的鑑別診斷主要是要區別其他原因所造成的低血鈉症，因為不同原因造成的低血鈉症有著不同的治療方針。經由詳細的病史詢問與回顧，詳細的身體理學檢查，配合血液和尿液的基本實驗室檢驗，SIADH的診斷並不十

表2. SIADH與CSWS的鑑別診斷：(SIADH：syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion抗利尿激素不適當分泌症候群；CSWS：cerebral salt wasting syndrome大腦耗鹽症候群)

	CSWS	SIADH
細胞外體液	↓	↑
• 體重	↓	不變或稍微↑
• 肺微血管楔型壓(PCWP)	↓	↑或正常
• 中央靜脈壓(CVP)	↓	↑或正常
血容比	↑	↓或正常
血液滲透壓	不一定	↓
血液BUN/Cr比值	↑	↓或正常
血液白蛋白濃度	↑	正常
血液鉀離子濃度	↑或正常	↓或正常
血液尿酸濃度	↓或正常	↓
尿酸排出比例(FEurate)	↑	↑
尿液鈉濃度	↑↑	↑

分困難。臨床上的等容積狀態(euvolemia)是十分重要的一個指標。

有一個和SIADH極容易混淆的診斷，稱為大腦耗鹽症候群(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)。CSWS在更早於SIADH被Bartter和Schwartz發現並定義之前的1950年，即已經被學者Peters等在數位顱內疾病的病患身上發現 [12]；其疾病特色是低血鈉、伴隨顱內病灶、濃縮的尿液，以及“低容積狀態(hypovolemia)”。因為與SIADH臨床上的相似，很長一段時間CSWS一直被視作與SIADH是同一種疾病，或是其臨床的變形或亞種。近年來已知CSWS與SIADH應肇始於不同的病理機轉，治療也截然不同，應視作完全不同的兩種疾病。CSWS的病理機轉可能是，當存在顱內病灶時，使得利鈉激素(atrial natriuretic peptide, ANP & brain natriuretic peptide, BNP)

分泌增加，及抑制交感神經系統輸出，造成腎臟減少鈉離子再吸收，而增加利尿鈉及水分排除。CSWS與SIADH最大的不同在於體液狀態的分別，CSWS是呈現一個脫水或體液缺乏的狀態，SIADH則是體液正常。在處置與治療因此也截然不同，CSWS的處理原則是補充足夠的有效血量(effective arterial blood volume)，SIADH則需限水治療(見後段詳述)[13,14,15]。

治療

探索引發SIADH的可能根本疾病(如惡性腫瘤、顱內病灶、肺部疾病等)並且予以治療是不可或缺的。另外，在SIADH的病患，也應當詳細追溯其詳細藥物史，將懷疑有可能造成SIADH的藥物找出並停用(若臨床上許可)，也許便能簡單並輕易地成功治療某部分族群的病患。



在慢性或是原因不明的SIADH病例，其一般性的處理原則為：SIADH是因為體內抗利尿激素的分泌失調而過量，所以治療的方向與原則可以依據其他內分泌系統的激素過量的治療方針來分類：(1)減少激素的分泌；(2)降低或抑制激素在目標組織的作用；(3)補償或拮抗激素與受體結合之後所產生的作用。[16,17]

- (1)減少激素的分泌：有許多種藥物曾被提出可以抑制或降低抗利尿激素從下視丘分泌，並在早期曾臨床使用；這些藥物包括乙醇(ethanol)、diphenylhydantoin(Dilantin)、鴉片類藥物(opiates)，不過其臨床效果大多變動很大且難以預測，加上這些藥物的副作用與不安全性，現在這些藥物幾乎已不再用在此疾病的治療。
- (2)降低或抑制激素在目標組織的作用：這一類的作用藥物，長期以來在SIADH的治療上的角色始終相當的有限。過去曾使用過的藥物有四環黴素類(Demeclocycline) [18]與鋰鹽(Lithium carbonate)，這些藥物在集尿管分別會干擾或抑制抗利尿激素的作用，不過同樣因為相對大的副作用與毒性，幾乎以不再使用在SIADH的治療。值得高興與期待的是，隨著對抗利尿激素接受體構造的瞭解，選擇性的抗利尿激素接受體拮抗藥物(V2 receptor antagonist)已被合成；這類藥物選擇性的拮抗抗利尿激素在其接受體(V2 receptor)所產生的水分滯留效果，而增加腎臟單純對水分的排出(利尿效果，aquaresis)；這類藥物已經進入人體試驗，初步也得到相當好的成效，許多學者期待並預期可看見，這類“抗利尿激素接受體拮抗藥物”未來可能成為SIADH治療的主力，其甚至可能延伸做為其他水分滯留過多的疾病(如鬱血性心衰竭、失償性肝硬化等)的新治療。[16,17,19,20]

- (3)補償或拮抗激素與受體結合之後所產生的作用：由於前述多種藥物的多副作用，以及新藥仍在研究發展中，現在對於SIADH最常用的主要治療方式仍是“限水”，以補償抗利尿激素所產生的水分滯留。一般建議限制每天攝取水量應少於1000毫升，根據低血鈉症與其症狀的嚴重程度，可以給予更嚴格的限水至每天不多於700~800毫升。過去也有人嘗試合併高滲透壓物質以促進滲透性利尿(osmotic diuresis)，如使用urea、Mannitol、Glycerin等；高張的3%生理食鹽水的建議使用時機則和一般低血鈉症原則相同，一般只建議用在已出現有嚴重神經學症狀發生時，並且使用時必須特別謹慎，需頻繁監測病人血中鈉離子濃度變化，注意鈉離子濃度矯正速度不可太快；一般建議矯正速度以不超過1 mmol/L/h，且一天以不超過8~12 mmol/L/24 h為原則。鈉離子上升的速度過快，將導致中央橋腦去髓化症(central pontine myelinolysis, CPM)，而造成可能永久性的腦部傷害。[4]

結語

SIADH是等容積型低血鈉症(euvolemic hyponatremia)中最常見到的原因，臨床上並不少見，但其發生與重要性卻時常被忽視。診斷上需要詳細的病史回顧、詳盡的理學檢查、以及符合其診斷條件的實驗室檢驗。治療應針對引發SIADH的可能病因作積極的測勘與處置，以求根本治療低血鈉症。症狀上的治療目前以限水為最主要的治療方式，值得期許的新藥物如選擇性的抗利尿激素接受體拮抗藥物(V2 receptor antagonist)已在臨床試驗階段，也許在不久的將來能提供更有效、更方便的治療選擇，不過仍需要更大型的臨床隨機試驗來證明。

參考文獻

1. Adroque HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
2. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.
3. Zerbe R, Stropes L, Robertson GL: Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annu Rev Med* 1980; 31: 315-27.
4. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1495-9.
5. Levinsky NO, Davidson DG, Berliner RW: Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water. *Am J Physiol* 1959; 196: 451-6.
6. Saito T, Higashiyama, Nagasaka S et al: Role of aquaporin-2 gene expression in hyponatremic rats with chronic vasopressin-induced antidiuresis. *Kidney Int* 2001; 60: 1266-76.
7. Murase T, Ecelbarger AC, Baker EA et al: Kidney aquaporin-2 expression during escape from antidiuresis is not related to plasma or tissue osmolality. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2067-75.
8. Ecelbarger CA, Chou CL, Lee AJ et al: Escape from vasopressin-induced antidiuresis: role of vasopressin resistance of the collecting duct. *Am J Physiol* 1998; 274: 1161-6.
9. Tian Y, Sandberg K, Murase T et al: Vasopressin V2 receptor binding is down-regulated during renal escape from vasopressin-induced antidiuresis. *Endocrinology* 2000; 141: 307-14.
10. Ecelbarger CA, Knerpper MA, Verbalis JG: Increased abundance of distal sodium transporters in rat kidney during vasopressin escape. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 207-17.
11. Schrier RW, Chen YC, Cadnapaphornchai MA: From finch to fish to man: role of aquaporins in body fluid and brain water regulation. *Neuroscience* 2004; 129: 897-904.
12. Peters JP, Welt LG, Sims EAH et al: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.
13. Palmer BF: Hyponatremia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 262-8.
14. Palmer BF: Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 182-7.
15. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996; 38: 152-60.
16. Wong LL, Verbalis JG: Vasopressin V2 receptor antagonists. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 391-402.
17. Verbalis JG: Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 1-9.
18. Dousa TP, Wilson DM: Effect of demethylchlorotetracycline on cellular action of antidiuretic hormone in vitro. *Kid International* 1974; 5: 279-84.
19. Palm C, Gross P: V2-vasopressin receptor antagonist-mechanism of effect and clinical implications in hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2559-62.
20. Palm C, Reimann D, Gross P: The role of V2 vasopressin antagonists in hyponatremia. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 403-8.

