

低钠血症与 SCLC 患者预后关系研究

孔月 徐裕金 唐华容 王谨 胡晓 马红莲 喻冰琪 陈建祥 郑远达 王升晔 陈明
苏州大学医学部放射医学与防护学院(孔月、喻冰琪、陈明);310022 杭州,浙江省放射
肿瘤学重点实验室 浙江省肿瘤医院放疗科(徐裕金、唐华容、王谨、胡晓、马红莲、陈建
祥、郑远达、王升晔、陈明)

通信作者:陈明,Email:chenming@zjcc.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.000

【摘要】 目的 研究低钠血症与 SCLC 患者预后的关系。**方法** 回顾分析 2010—2012 年于浙江省肿瘤医院收治的 489 例 SCLC 患者病史资料。489 例患者中低钠血症 110 例。低钠血症发生率比较采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验,Cox 模型分析低钠血症对预后影响程度。**结果** 初次治疗前、2 程化疗后、放疗后、末次治疗结束后低钠血症发生率分别为 17.9%、13.3%、12.5%、18.9%,上述阶段伴低钠血症患者与血钠正常者 3 年生存率分别为 10.1% : 21.1% ($P=0.000$)、14.7% : 20.5% ($P=0.022$)、12.1% : 28.3% ($P=0.000$)、7.0% : 21.8% ($P=0.000$),上述阶段低钠血症患者死亡危险分别是血钠正常患者的 1.297 倍(95% $CI=1.160\sim 1.449$, $P=0.000$)、1.366 倍(95% $CI=1.023\sim 1.825$, $P=0.035$)、1.770 倍(95% $CI=1.168\sim 2.682$, $P=0.007$)、1.507 倍(95% $CI=1.167\sim 1.944$, $P=0.002$)。**结论** 低钠血症是影响 SCLC 患者生存的因素。

【关键词】 低钠血症; 癌,小细胞肺/化学疗法; 癌,小细胞肺/放射疗法; 预后

基金项目:国家自然科学基金项目(81402540)

Association between hyponatremia and prognosis of patients with small cell lung cancer Kong Yue, Xu Yujin, Tang Huarong, Wang Jin, Hu Xiao, Ma Honglian, Yu Bingqi, Chen Jianxiang, Zheng Yuanda, Wang Shengye, Chen Ming

School of Radiation Medicine and Protection, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China (Kong M, Yu BQ, Chen M); Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Radiation Oncology in Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China (Xu YJ, Tang HR, Wang Ju X, Ma HL, Chen JX, Zheng YD, Wang SHY, Chen M)

Corresponding author: Chen Ming, Email: chenming@zjcc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between hyponatremia and the prognosis of patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** The clinical data of 489 patients with SCLC who were treated in Zhejiang Cancer Hospital from January 1, 2010 to December 31, 2012 were retrospectively analyzed. 110 patients have hyponatremia in all patients. Hyponatremia incidence was compared with χ^2 test. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. The Cox proportional hazards model was applied to analyze the prognostic factors including hyponatremia. **Results** Before initial treatment, after 2 cycles of chemotherapy, after radiotherapy, and after the end of the last treatment, the incidence of hyponatremia was 17.9%, 13.3%, 12.5%, and 18.9%, respectively; the 3-years survival rate were 10.1% vs. 21.1% ($P=0.000$), 14.7% vs. 20.5% ($P=0.022$), 12.1% vs. 28.3% ($P=0.000$), 7.0% vs. 21.8% ($P=0.000$) with hyponatremia than normal blood sodium, respectively. The Cox regression analysis showed that the relative risk of death in patients with hyponatremia was elevated 1.297 times (95% $CI=1.160-1.449$, $P=0.000$), 1.366 times (95% $CI=1.023-1.825$, $P=0.035$), 1.770 times (95% $CI=1.168-2.682$, $P=0.007$), and 1.507 times (95% $CI=1.167-1.944$, $P=0.002$) in before initial treatment, after 2 cycles of chemotherapy, after radiotherapy, and after the end of the last treatment. **Conclusion** Hyponatremia is an independent prognostic factor for patients with SCLC.

【Key words】 Hyponatremia; Carcinoma, small cell lung/chemotherapy; Carcinoma, small cell lung/radiotherapy; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81402540)

SCLC 患者 5 年生存率为 6.6%^[1]。约 15% 患者伴有低钠血症^[2],且在不同疾病分期、不同疾病

阶段均可发生^[3-6]。对低钠血症是否为 SCLC 预后因素,国内外研究结果不完全一致^[7-13]。本研究回

顾性分析 489 例 SCLC 患者资料,探讨低钠血症与预后的关系。

材料与方 法

1.一般临床资料:2010 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日于浙江省肿瘤医院治疗的 489 例 SCLC 患者的病史资料。其中男 415 例、女 74 例,年龄 22~81 岁(中位数 58 岁)。患者均由活检组织病理确诊。所有患者根据血清钠浓度分为低钠血症组和正常血症组(据 2014 年欧洲低钠血症诊疗指南^[14],低钠血症可分为轻、中、重度,轻度为 130~135 mmol/L,中度为 125~129 mmol/L,重度为 <125 mmol/L),两组资料分布与可比性详见表 1。

2.治疗情况:489 例 SCLC 患者接受化疗、病灶放疗、PCI 及转移灶放疗等。化疗采用 EP 方案者 199 例(40.7%),采用 EC 或 IP 方案者 132 例(27%),采用 EP+EC 或 EP+IP 方案者 158 例(32.3%)。行病灶放疗者 248 例(50.7%),未行病灶放疗者 241 例(49.3%)。行 PCI 者 147 例(30.1%),未行 PCI 者 342 例(69.9%);行转移灶放疗者 123 例(25.2%),未行转移灶放疗者 366 例(74.8%)。

3.随访:以电话、病案室资料查阅及户籍调查方式随访。随访截止时间为 2014 年 11 月 1 日,平均随访时间为 18.51 个月。生存时间指从患者治疗开始至死亡时间,或治疗开始至随访截止的时间。失访患者视为“截尾数据”。存活时间以月表示。

4.统计方法:采用 SPSS 19.0 软件对低钠血症发生率比较行 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验,Cox 模型分析低钠血症对预后影响程度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.血清钠水平的临床特点:初次治疗前血钠水平为(137.86±7.04) mmol/L,其中轻、中、重度低钠者分别为 34 例(7.2%)、16 例(3.2%)、35 例(7.4%)。2 程化疗后血钠水平为(138.71±5.11) mmol/L,其中轻、中、重度低钠者分别为 31 例(6.8%)、14 例(3.1%)、16 例(3.5%),放疗后血钠水平为(138.79±4.33) mmol/L,其中轻、中、重度低钠者分别 22 例(8.3%)、3 例(1.1%)、8 例(3.0%),治疗结束后血钠水平为(137.95±5.26) mmol/L,其中轻、中、重度低钠者分别 46 例(10.6%)、17 例(3.9%)、19 例(4.4%)。

2.不同治疗阶段不同血钠水平比较:见表 2。

表 1 489 例 SCLC 患者分组临床资料分布与比较(例)

项目	低钠血症组	正常血症组	P 值
性别			
男	86	329	0.723
女	24	50	
年龄			
≤60 岁	62	243	0.931
>60 岁	38	146	
BMI			
≤18.5	13	32	0.117
18.5~25.0	67	299	
≥25.0	20	58	
KPS			
90~100	77	309	0.594
<90	23	80	
高血压或糖尿病史			
无	79	300	0.688
有	21	89	
疾病分期			
局限期	59	203	0.223
广泛期	41	186	
吸烟情况			
否	23	79	0.555
是	77	310	
转移灶个数			
1	23	105	0.874
≥2	16	69	
化疗			
EP 方案	37	197	0.087
EC 或 IP	63	227	
放疗			
是	52	196	0.791
否	48	192	
PCI			
是	27	120	0.454
否	73	269	

表 2 489 例 SCLC 患者不同治疗阶段不同血钠水平比较(例)

项目	例数	≤135 mmol/L	>135 mmol/L	P 值
初次治疗前	474	85	389	0.000
2 程化疗后	458	61	397	0.022
放疗后	264	33	231	0.000
末次治疗后	434	82	352	0.000

3.不同血钠水平 SCLC 患者生存情况:随访截至时间为 2014 年 11 月 1 日,随访率 85.0%。初次治疗前,正常血症组的中位生存时间为 15.61 个月,低钠血症组为 10.48 个月,3 年生存率分别为 21.1% 和 10.1%($P=0.000$);2 程化疗后,正常血症组的中位生存时间为 15.01 个月,低钠血症组为 10.51 个

月,3年生存率为20.5%和14.7%($P=0.022$);放疗后,正常血钠组的中位生存时间为20.14个月,低钠血症组为10.55个月,3年生存率为28.3%和12.1%($P=0.000$);治疗结束后,正常血钠组的中位生存时间为15.51个月,低钠血症组为14.19个月,3年生存率为21.8%和7.0%($P=0.000$)。生存曲线见图1。

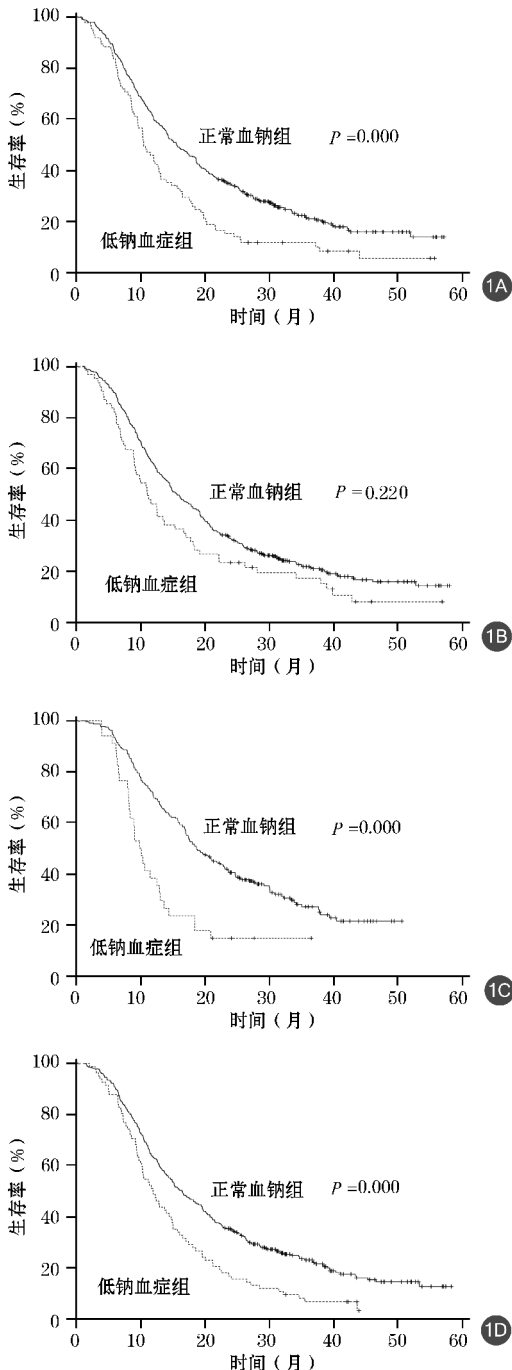


图1 489例SCLC患者不同治疗阶段低钠血症组与正常血钠组生存曲线比较(1A为初次治疗前,1B为2程化疗后,1C为放疗后,1D为治疗结束后)

4.SCLC患者生存的多因素分析:初次治疗前的预后影响因素有分期、转移灶个数、LDH水平、低钠血症;2程化疗后有血清NSE水平、病灶放疗、PCI及血清钠水平;放疗后的有疾病分期、病灶放疗、PCI及血清钠水平;末次治疗后的有血清NSE水平、病灶放疗、PCI及血清钠水平。详见表3和表4。

表3 489例SCLC患者临床资料分层比较

项目	分层	例数	P值
性别	男	415	0.673
	女	74	
年龄	≤60岁	305	0.036
	>60岁	184	
BMI	≤18.5	45	0.807
	18.5~25.0 kg/m ²	366	
	≥25.0 kg/m ²	78	
KPS	9~100	386	0.032
	<90	103	
高血压或糖尿病史	有	110	0.819
	无	379	
确诊前病程	≤1个月	256	0.077
	>1个月	233	
吸烟	有	387	0.327
	无	102	
分期	局限期	262	0.000
	广泛期	227	
病灶转移个数	0	276	0.000
	1	128	
	≥2	85	
NSE	≤17 ng/ml	252	0.000
	>17 ng/ml	168	
血红蛋白	≤12 g/L	387	0.797
	>12 g/L	80	
白蛋白	≤35 g/L	384	0.264
	>35 g/L	105	
LDH	≤240U/L	280	0.000
	>240U/L	201	
化疗方案	EP	199	0.001
	EC或IP	132	
	EP+EC/EP+IP	158	
病灶放疗	否	241	0.000
	是	248	
PCI	否	342	0.000
	是	147	

讨 论

约15% SCLC患者伴有低钠血症^[1-2],在不同疾病分期、不同疾病阶段均可发生^[3-6],常表现为乏力、

表 4 489 例 SCLC 患者不同治疗阶段临床资料的 Cox 模型多因素预后分析

项目	β 值	SE 值	χ^2 值	P 值	Exp(β)	95.0% CI
初次治疗前						
分期	0.526	0.157	11.20	0.001	1.692	1.244~2.302
转移灶个数	0.209	0.080	6.786	0.009	1.232	1.053~1.441
LDH 水平	0.328	0.119	7.557	0.006	1.388	1.099~1.753
初次治疗前血清钠水平	0.260	0.057	20.999	0.000	1.297	1.160~1.449
2 程化疗后						
血清 NSE 水平	0.337	0.110	9.384	0.002	1.401	1.129~1.737
病灶放疗	-0.718	0.123	34.311	0.000	0.488	0.383~0.620
PCI	-0.568	0.144	15.595	0.000	0.567	0.428~0.751
2 程化疗后血清钠水平	0.312	0.148	4.458	0.035	1.366	1.023~1.825
放疗后						
疾病分期	0.494	0.194	6.480	0.011	1.638	1.120~2.396
病灶放疗	-0.453	0.205	4.903	0.027	0.635	0.425~0.949
PCI	-0.368	0.170	4.685	0.030	0.692	0.496~0.966
放疗后血清钠水平	0.571	0.212	7.257	0.007	1.770	1.168~2.682
治疗结束后						
血清 NSE 水平	0.343	0.113	9.268	0.002	1.410	1.130~1.758
病灶放疗	-0.676	0.128	28.134	0.000	0.509	0.396~0.653
PCI	-0.532	0.147	13.113	0.000	0.588	0.441~0.783
末次治疗结束血清钠水平	0.410	0.130	9.914	0.002	1.507	1.167~1.944

食欲不振、头晕嗜睡等,处理原则为原发病治疗的同时限水、补钠、利尿、激素^[3-6,9]。以往文献报道仅将病程中发生过的低钠血症纳入研究,本研究则进行细化,搜集了 4 个不同阶段的血钠数据,从时间以及程度上描述 SCLC 患者低钠血症的临床特点。本组结果显示,低钠血症可发生在不同疾病分期及不同阶段,在初次治疗前、2 程化疗后、放疗后及末次治疗后低钠血症的发生率分别为 17.9%、13.3%、12.5%及 18.9%,血清钠浓度在患者中呈正态分布,低钠血症患者中也以轻度低钠为主,与以往文献结果类似^[7-9]。

低钠血症是中风、心血管疾病的危险因子^[18],也是左心衰、肺动脉高压的预后影响因素^[19]。同时,由于电解质平衡紊乱,可导致死亡率及其他疾病发病率提高^[20]。Pashtoon^[21]提出采用血钠水平作为 SCLC 预后的指标。Hansen 等^[7]对 453 例 SCLC 患者进行回顾性分析,认为低钠血症为 SCLC 的预后影响因素。Hermes 等^[8]对 395 例 SCLC 患者进行回顾性分析也得出类似结果。马芳等^[9]对 158 例 SCLC 患者进行回顾性分析,认为 SCLC 患者合并低钠血症者较未合并者的中位生存期明显下降,且治疗后血钠未恢复者预后更差。而另一些年代较早的回顾性研究则认为低钠血症不是 SCLC 的预后因素^[10-11],或无统计学差异^[12-13]。

本研究的单因素生存分析结果表明低钠血症影

响 SCLC 患者生存,血钠正常患者平均生存时间及生存中位时间均高于低钠血症患者。进一步进行多因素分析,纳入其他影响 SCLC 患者生存因素,结果表明在不同治疗阶段低钠血症均为 SCLC 患者预后影响因素,提示动态监测血清钠水平具有一定临床评价意义;同时不同阶段低钠血症患者死亡危险分别是无低钠血症患者的 1.297、1.366、1.770 倍、1.507 倍,与 Hansen 等^[7]的研究结果相一致。同时,本研究结果也表明原发灶放疗、PCI、血清 NSE 水平也是 SCLC 预后影响因素。

本研究作为一项临床回顾性研究,具有一定局限性。首

先,所搜集的血清钠水平在时间点上难以控制,在每个治疗阶段,并非对每位患者都常规进行电解质水平检测,且每位患者的治疗方式也有所差别,故搜集的每个临床阶段的患者病例数有差别。其次,本研究结果与某些早期研究结果不一致,主要考虑均为回顾性分析,虽然样本量较大,但证据级别偏低,尚需开展前瞻性研究进一步验证低钠血症与 SCLC 患者之间的预后关系。

总之,在不同的治疗阶段,低钠血症均是 SCLC 的预后影响因素,伴有低钠血症患者较血钠正常患者的生存情况更差,动态监测血清钠水平可作为 SCLC 患者病情的一项评估指标。现普遍认为,在 SCLC 患者中低钠血症是内分泌系统导致继发性改变,内分泌系统在 SCLC 发生发展中作用值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2005, 366 (9494): 1385-1396. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 67569-1.
- [2] Campling BG, Sarda IR, Baer KA, et al. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer [J]. Cancer, 1995, 75 (10): 2442-2451. DOI: 10.1002/1097-0142 (19950515) 75:10<2442::AID-CNCR2820751009>3.0.CO;2-Q.
- [3] 谢红滨.以肺外表现为首发症状的肺癌 39 例分析 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6 (10): 57-58. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2011.10.0038. Xie HB. Analysis of 39 cases of lung cancer With extrapulmonary manifestation as the first symptom [J]. NaT Med Front Chin, 2011, 6 (10): 57-58. DOI: 10.3969/j.issn.1673-

5552. 2011.10.0038.

- [4] 王娜平,张潇.以低钠血症为首表现的肺癌5例临床分析[J].中国医学创新,2011,8(2):141-142.DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2011.02.083.
Wang NP,Zhang X.Clinical analysis of 5 cases of lung cancer as first manifestation of hyponatremia [J].Med Innov Chin,2011,8(2):141-142.DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2011.02.083.
- [5] 赵展光,宋世辉,张鹏.小细胞肺癌合并低钠血症的临床分析[J].天津医科大学学报,2011,17(2):222-223,242.DOI:10.3969/j.issn.1006-8147.2011.02.024.
Zhao ZG,Song SH,Zhang P.Clinical analysis of small cell lung cancer with the hyponatremia [J].J Tianjin Med Univ,2011,17(2):222-223,242.DOI:10.3969/j.issn.1006-8147.2011.02.024.
- [6] 朱晶,马丽霞,王胜,等.小细胞肺癌并发低钠血症的临床特点并12例临床分析[J].吉林医学,2011,32(25):5311-5312.DOI:10.3969/j.issn.1004-0412.2011.25.083.
Zhu P, Ma LX, Wang SH, et al. Clinical characteristics and clinical analysis of 12 patients with small cell lung cancer complicated with hyponatremia [J].Jilin Med J,2011,32(25):5311-5312.DOI:10.3969/j.issn.1004-0412.2011.25.083.
- [7] Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis; a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period [J].Lung Cancer,2010,68(1):111-114.DOI:10.1016/J.LUNGCAN.2009.05.015.
- [8] Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer-a retrospective single institution analysis [J].Respir Med,2012,106(6):900-904.DOI:10.1016/j.rmed.2012.02.010.
- [9] 马芳,刘先领,胡春宏,等.小细胞肺癌合并低钠血症的临床特点及预后分析[J].中南大学学报(医学版),2011,36(1):64-67.DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.010.
Ma F, Liu XL, Hu CH, et al. Clinical features and prognosis analysis of small-cell lung cancer complicated with hyponatremia [J].J Cent South Uni (Med Sci),2011,36(1):64-67.DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.010.
- [10] Cerny T, Anderson H, Bramwell V, et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients [J].Int J Cancer,1987,39(2):146-149.DOI:10.1002/ijc.2910390204.
- [11] sterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer; multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation [J].Cancer Res,1986,46(8):4189-4194.DOI:10.1016/S0169-5002(87)80466-X.
- [12] Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung; derivation of a prognostic staging system [J].J Clin Oncol,1991,9(9):1639-1649.
- [13] Umemura S, Segawa Y, Ueoka H, et al. Serum level of arginine-vasopressin influences the prognosis of extensive-disease small-cell lung cancer [J].J Cancer Res Clin Oncol,2007,133(8):519-524.DOI:10.1007/s00432-007-0196-y.
- [14] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [J].Intensive Care Med,2014,40(3):320-331.DOI:10.1007/s00134-014-3210-2.
- [15] Zumsteg MM, Casperson DS. Paraneoplastic syndromes in metastatic disease [J].Semin Oncol Nurs,1998,14(3):220-229.DOI:10.1016/S0749-2081(98)80031-4.
- [16] Tang CSW, Howe T. Unusual presentations of malignancy [J].Medicine,2011,40(1):34-39.DOI:10.1016/j.mpmed.2011.09.003.
- [17] Pranzatelli MR. Paraneoplastic syndromes; an unsolved murder [J].Semin Pediatr Neurol,2000,7(2):118-130.DOI:10.1053/pb.2000.6695.
- [18] Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, et al. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke [J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2014,23(5):850-854.DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.011.
- [19] Rabinovitz A, Raiszadeh F, Zolty R. Association of hyponatremia and outcomes in pulmonary hypertension [J].J Card Fail,2013,19(8):550-556.DOI:10.1016/j.cardfail.2013.05.014.
- [20] Olsson K, hlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department [J].Eur J Intern Med,2013,24(2):110-116.DOI:10.1016/j.ejim.2012.10.014.
- [21] Kasi PM. Proposing the use of hyponatremia as a marker to help identify high risk individuals for lung cancer [J].Med Hypotheses,2012,79(3):327-328.DOI:10.1016/j.mehy.2012.05.023.

(收稿日期:2015-01-06)