

环磷酰胺相关重度低钠血症临床及文献病例分析

贺飞¹ 梁铨² 梅志红³ 李国辉¹

¹国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科,北京 100021; ²国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院统计室,北京 100021; ³国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科,北京 100021

通信作者:贺飞,Email:hefei_57@163.com

【摘要】 目的 了解环磷酰胺(CTX)相关重度低钠血症的临床特点。 方法 报道中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院收治的 1 例乳腺癌患者应用 CTX 后出现重度低钠血症的诊治经过,并对该例以及检索 PubMed、Embase、中国知网、万方数据库(截至 2021 年 1 月 26 日)收集到的相关病例主要临床资料[性别、年龄、CTX 用药指征、CTX 用法用量、应用 CTX 至发生低钠血症时间(潜伏期)以及重度低钠血症临床表现、治疗及转归等]进行描述性统计分析。 结果 纳入分析的患者共 34 例,男性 4 例,女性 30 例;年龄 27~87 岁,中位年龄 56 岁;原发疾病为恶性肿瘤者 22 例(乳腺癌 17 例),系统性红斑狼疮 6 例,肾小球肾炎 3 例,硬皮病 2 例,单克隆丙种球蛋白病 1 例。34 例患者中,31 例静脉应用 CTX 者中有 22、8、1 例患者分别第 1、2、7 剂次用药后发生重度低钠血症,其中 27 例有潜伏期记录,为用药后 3~96 h(中位时间 24 h),25 例潜伏期≤48 h;3 例口服用药者潜伏期分别为 1、21 和 30 d。34 例患者血钠最低值为 102~124 mmol/L, <120 mmol/L 者 30 例(88.2%);主要临床表现为意识障碍(20 例)、恶心、呕吐(17 例)和癫痫样发作(15 例);22 例(64.7%)给予 CTX 前后短时间内进行了水化补液,1 例未行水化补液,11 例无相关描述。出现重度低钠血症后,34 例患者均停止 CTX 治疗,经补钠、限水等处理,血钠在停药后 8 h~24 d(中位时间 48 h)恢复正常,5 d 内恢复正常者 27 例(79.4%),其中 1 例血钠恢复正常后仍处于昏迷状态,1 周后诊断为桥脑中央髓鞘溶解症。 结论 CTX 相关重度低钠血症多发生于静脉用药后 48 h 内,口服用药者潜伏期延长;易发生于用药前后短时间内大量水化补液者。停用 CTX 并补钠、限水,多数患者预后较好。

【关键词】 低钠血症; 环磷酰胺; 药物相关副作用和不良反应

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210201-00141

Clinical and literature case analysis on cyclophosphamide-associated severe hyponatremia

He Fei¹, Liang Xin², Mei Zhihong³, Li Guohui¹

¹Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;

²Medical Statistics Office, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;

³Department of Medicine, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Hefei, Email: hefei_57@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical characteristics of hyponatremia associated with cyclophosphamide (CTX). **Methods** The diagnosis and management of a breast cancer patient with severe hyponatremia after CTX treatment in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College was reported. The main clinical data of this patient and the relevant cases collected by searching PubMed, Embase, CNKI, and Wanfang database (as of January 26, 2021), including gender, age, indications of CTX, usage and dosage of CTX, time from the application of CTX to the occurrence of hyponatremia (latency), and clinical manifestations, treatment and outcome of severe hyponatremia, etc., was

descriptively analyzed. **Results** A total of 34 patients were included in the analysis, including 4 males and 30 females, aged from 27 to 87 years with the median age of 56 years. The primary disease were malignant tumor in 22 cases (17 cases of breast cancer), systemic lupus erythematosus in 6 cases, glomerulonephritis in 3 cases, scleroderma in 2 cases, and monoclonal gamma globulinosis in 1 case. Among the 34 patients, 22, 8 and 1 of 31 patients who received CTX intravenously developed severe hyponatremia after the first, second and seventh dose of treatments, respectively. Among them, 27 cases had latency records, which were 3-96 h (median time 24 h) and 25 cases had latency ≤ 48 h. The latency of severe hyponatremia induced by oral CTX was 1 d, 21 d and 30 d, respectively. The lowest value of blood sodium in 34 patients was 102-124 mmol/L, and in 30 patients (88.2%) were less than 120 mmol/L. The main clinical manifestations were disturbance of consciousness (20 cases), nausea and vomiting (17 cases), and epileptic seizures (15 cases). Twenty-two cases (64.7%) underwent hydration rehydration in a short time before and after CTX treatment, 1 case did not undergo hydration rehydration, and 11 cases had no relevant descriptions. After severe hyponatremia occurrence, CTX treatment was discontinued in all 34 patients. After sodium supplementation and water restriction, blood sodium returned to normal 8 h ~ 24 d (median time 48 h) after drug withdrawal, and returned to normal within 5 d in 27 cases (79.4%). Of them, one patient was still in coma after blood sodium returned to normal, and was diagnosed with central pontine myelinolysis one week later. **Conclusions** CTX-associated severe hyponatremia mostly occurs within 48 h of intravenous administration and the latency of oral administration is longer. It occurs usually in patients with large amount of hydration and rehydration in a short time before and after medication. The prognosis in most patients is good when CTX is stopped, sodium is supplemented and water is limited.

【Key words】 Cyclophosphamide; Hyponatremia; Drug-related side effects and adverse reactions
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210201-00141

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是氮芥类烷化剂,进入体内后可在肝微粒体酶催化下分解、释放出烷化作用较强的氯乙基磷酰胺而对肿瘤细胞产生细胞毒作用,临床多用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠癌、支气管癌、肺癌等的治疗,也用于类风湿性关节炎、儿童肾病综合征及自身免疫疾病的治疗。CTX临床常见的不良反应包括骨髓抑制、感染、脱发、胃肠道反应、不育、黏膜炎、免疫抑制和出血性膀胱炎等,重度低钠血症比较罕见^[1-3]。重度低钠血症发生率虽然低,但会危及生命^[4]。2019年3月,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院(我院)收治的1例乳腺癌患者在第1次静脉滴注常规剂量CTX后约5 h出现神志不清、不能言语,呈狂躁、谵妄状态,血钠由用药前的141 mmol/L降至120 mmol/L,诊断为CTX相关重度低钠血症。这是我院有据可查的首例CTX相关重度低钠血症,引起我们的重视。为了解该不良反应的临床特点,提高临床医务人员的防范意识,特报道我院1例患者的诊治经过,并对该例以及检索国内外数据库收集到的相关病例的临床资料进行了汇总分析。

1 对象与方法

1.1 对象

分析对象为我院收治的1例应用含CTX方案治疗后发生重度低钠血症的乳腺癌患者以及通过

文献检索收集到的CTX致重度低钠血症患者。

1.2 方法

通过医院信息系统调取在我院接受CTX治疗后出现重度低钠血症患者的电子病历,对其诊治经过进行描述性报道。

以“环磷酰胺”和“低钠血症”为中文检索词,以“cyclophosphamide”和“hyponatremia”为英文检索词,分别检索中国知网、万方、PubMed、Embase等数据库(截至2021年1月26日),收集报道CTX相关重度低钠血症的病例报告类文献。文献纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 岁,接受CTX治疗后发生重度低钠血症,且文献作者认为低钠血症与CTX相关;(2)临床资料相对完整,可供临床特点分析;(3)文献语种限中文和英文。排除标准:(1)非病例报告类文献或重复发表的文献;(2)无血钠降低及恢复时间记录;(3)无CTX剂量记录;(4)非中、英文献或仅为摘要无法获取原文的文献;(5)患者年龄低于18岁。由2名研究者独立进行文献筛选并交叉核对,若遇分歧,通过咨询第3位研究者协助判断。

阅读全文后,提取患者的一般资料,包括性别、年龄、CTX用药情况(用药指征、用法用量)、联合用药情况以及重度低钠血症的发生时间、临床表现、干预措施及转归等。数据录入使用Excel软件。

根据《美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准5.0版》^[5],对血钠降低的严重程度进行分级。

1 级:血钠水平 130 mmol/L~参考值(一般为 135~145 mmol/L)下限且无症状;2 级:血钠水平为 125~<130 mmol/L 且无症状;3 级:血钠水平为 125~130 mmol/L 伴恶心、呕吐、呼吸窘迫、意识丧失、癫痫样发作和昏迷等症状,或无症状但血钠水平为 120~<125 mmol/L;4 级:血钠水平<120 mmol/L,可危及生命;5 级:死亡。本研究中以 3~5 级为重度低钠血症。

对纳入分析患者的临床资料进行描述性分析。

2 结果

2.1 我院 1 例患者的诊治经过

患者女,34 岁,因右乳腺癌术后 1 个月拟行术后辅助化疗,于 2019 年 3 月 25 日收入我院乳腺病内科。2019 年 1 月,患者无意间发现右乳上方有一肿物。2 月 14 日,患者在我院行乳腺超声检查,示右乳实性结节(2.5 cm×2.5 cm×1.5 cm),乳腺影像报告和数据库(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)分级为 BI-RADS 4c 类,右侧腋下可探及多发淋巴结。当日行右侧乳腺超声引导下穿刺活检,发现有癌细胞,不排除为导管原位癌。2019 年 2 月 25 日,患者在我院乳腺外科行右乳单纯切除术+右腋窝前哨淋巴结活检术+假体植入 I 期乳腺再造成形术。术后病理:乳腺浸润性癌,非特殊型,Ⅲ级,肿瘤最大径 2.6 cm,周边可见少量导管原位癌,未见脉管瘤栓和神经侵犯,前哨淋巴结未见转移(0/3),病理分期为 pT2N0(sn);免疫组化检查示雌激素受体阳性细胞占 90%、染色强度中等,孕激素受体阳性细胞占 70%、染色强度中等,人表皮生长因子受体 2(++),荧光原位杂交实验无扩增, Ki-67 阳性细胞占 65%。患者术后恢复良好。未婚未孕,无特殊个人病史和家族史,无药物和食物过敏史。

入院体检:体温 36.5 ℃,心率 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重 53 kg。实验室检查:外周血白细胞计数 $8.60 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $5.56 \times 10^9/L$,血红蛋白 130 g/L,钠 141 mmol/L,钾 4.55 mmol/L,钙 2.34 mmol/L,氯 104 mmol/L。右腋前可见长约 10 cm 纵向手术瘢痕,术后愈合良好。入院诊断:右乳腺癌术后 [pT2N0(sn)cM0, II_A 期, Luminal B 型], 乳腺单纯切除+前哨淋巴结活检术后,假体植入 I 期乳腺再造成形术后。入院第 2 天进行化疗。中心静脉置管后先给予化疗前预处理,9:45 给予阿瑞匹坦 125 mg 口服,雷贝拉唑钠 20 mg 入 0.9% 氯化钠注射

液 100 ml 静脉滴注;用另 1 瓶 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 保持静脉通路,10:15 依次给予盐酸帕洛诺司琼注射液 0.25 mg 和地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 入小壶静脉注射,2 药间隔 5~10 min。10:45 开始依次给予 CTX 900 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml、右雷佐生 500 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml、表柔比星 70 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注。为预防 CTX 相关出血性膀胱炎,嘱患者化疗当日多饮水,并在化疗后 5 h 内,给予 0.9% 氯化钠 1 000 ml 静脉滴注;至发生重度低钠症状,患者当日饮水约 3 000 ml。13:45,患者开始出现频繁干呕,诉头晕、恶心,考虑为化疗相关胃肠道反应,给予盐酸甲氧氯普胺 10 mg 和盐酸异丙嗪 25 mg 肌肉注射、盐酸格拉司琼 3 mg 静脉滴注镇吐,雷贝拉唑 20 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注抑酸,葡萄糖氯化钠注射液 500 ml 补液。16:50,患者出现神志不清,不能言语,呈烦躁、谵妄状态,四肢轻度水肿,12:00 以后未排尿。查体:心率 76 次/min,血压 90/46 mmHg,脉搏血氧饱和度 0.98。实验室检查示血钠 120 mmol/L,血钾 3.19 mmol/L,血氯 85.1 mmol/L,血钙 1.97 mmol/L,血镁 0.53 mmol/L。初步诊断:重度低钠血症。立即予 0.9% 氯化钠注射液 200 ml+10% 氯化钠注射液 60 ml 静脉滴注。20:00,再次予 0.9% 氯化钠注射液 500 ml+10% 氯化钠注射液 60 ml+15% 氯化钾注射液 10 ml 静脉滴注。21:00,患者被唤醒后神志清醒,询问得知出现神志不清前饮水的 3 000 ml。21:30,患者排尿 300 ml。3 月 27 日,患者恢复正常,复查血钠 137 mmol/L。3 月 28 日,患者病情平稳出院。

本例低钠血症发生在静脉滴注 CTX 后约 5 h,与使用 CTX 存在时间相关性;短时间饮水 3 000 ml,补液约 1 500 ml,均可使其血钠进一步稀释。结合患者 CTX 化疗后出现恶心、干呕,但无腹泻,始终未排尿的情况,可基本排除缺钠性或失钠性低钠血症,根据 Karch-Lasagna 评价方法^[33],本例的重度低钠血症很可能与 CTX 有关。

2.2 临床及文献病例汇总分析

检索到文献病例 33 例,来自 28 篇病例报告类文献^[1-3,6-30]。纳入分析的患者共 34 例,其主要临床资料见表 1。

2.2.1 患者一般情况 34 例患者中,男性 4 例,女性 30 例;年龄 27~87 岁,中位年龄 56 岁,年龄>60 岁者 11 例;原发疾病为恶性肿瘤者 22 例(乳腺癌 17 例,

表 1 34 例 CTX 相关低钠血症患者的主要临床资料

Tab 1 Main clinical data of 34 patients with CTX-related severe symptomatic hyponatremia

例号	性别	年龄 (岁)	CTX 用药指征	CTX 用法用量	联用药物	水化补液量 ^a	潜伏期 ^b	血钠 (mmol/L) 用药前	血钠 (mmol/L) 用药后	症状	临床干预	血钠恢复 正常时间
1 ^[6]	男	68	多发性骨髓瘤	500 mg IV	呋喃美辛	饮水 3 000 ml/d	2 d (1)	138	108	烦躁、意识混乱、无方向感、肺水肿、血压升高、体重增加 3 kg	停用呋喃美辛; 限水, 呋塞米 IV, 硝苯地平替换 β 受体阻滞剂	24 d
2 ^[7]	女	59	系统性红斑狼疮	10 mg/kg IV, 1 次/周	美司钠、甲泼尼龙、西汀、华法林、甲硫哒嗪、泼尼松	美司钠溶液 2 400 ml IV, 给药后 24 h	1 d (2)	138	116	头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识混乱	限水	2 d
3 ^[1]	女	53	系统性红斑狼疮	500 mg IV	美司钠、多潘立酮、甲泼尼龙	饮水 4 000 ml, 给药后 24 h	7 h (1)	正常	119	呕吐、腹泻、癫痫样发作、血压升高	限制液体输入	不详
4 ^[1]	女	48	系统性红斑狼疮	750 mg (12.5 mg/kg) IV	氢化泼尼松、硫唑嘌呤、阿司匹林、氯喹	饮水 3 000 ml/给药后 24 h	14 h (1)	正常	119	意识混乱、语无伦次、无方向感、癫痫样发作	限水, 0.9% 氯化钠 IV	16 h
5 ^[8]	女	42	原发性不明左腹股沟低分化腺癌	800 mg IV	甘露醇、地塞米松	不详	9 h (1)	正常	115	恶心、头痛、双手僵硬、虚弱、无尿、癫痫样发作、意识丧失、小便失禁	限水, 3% 氯化钠、呋塞米 IV, 吸氧, 安定	4 d
6 ^[9]	女	27	系统性红斑狼疮	700 mg (14.8 mg/kg) IV	甲泼尼龙、普萘洛尔、厄贝沙坦和硝苯地平、羟氯喹	0.9% 氯化钠 600 ml IV, 饮水 > 2 000 ml IV, 给药后 4 h;	5 h (1)	135	114	恶心、呕吐、虚弱、血压升高	3% 氯化钠 330 ml (30 ml/h) IV, 限水	5 d
7 ^[10]	男	55	急性淋巴细胞白血病	4 100 mg IV	白消安、美司钠、抗胸腺球蛋白	5% 葡萄糖 3 000 ml IV	1 d (1)	正常	121	恶心、呕吐	限水	1 d
8 ^[11]	女	70	抗中性粒细胞胞质抗体相关肾小球肾炎	50 mg (1.4 mg/kg·d) 口服, 1 次/d	氢化泼尼松	饮水 > 2 000 ml, 给药后 12 h	30 d	130	108	恶心、呕吐、意识混乱、血压升高、精神错乱	停药, 0.9% 氯化钠 IV	3 d
9 ^[12]	女	69	小唾液腺转移癌	12.5 mg/kg IV	顺铂、多柔比星、安乃近、氟尿嘧啶、纳洛酮、美司钠、阿瑞吡坦、地塞米松、格拉司琼	0.9% 氯化钠 > 1 000 ml, 电解质溶液 1 000 ml IV	44 h (1)	135	112	恶心、食欲振、嗜睡、意识混乱、双手抖动	限水, 浓氯化钠 (具体浓度不详) IV	2 d
10 ^[13]	女	49	硬皮病	500 mg IV, 1 次/月	氢化泼尼松	0.9% 氯化钠 IV (剂量不详)	1 d (2)	正常	106	极度虚弱、不安、癫痫样发作、昏迷	限水, 3% 氯化钠 360 ml (15 ml/h), 0.9% 氯化钠注射液 IV	2 d ^d
11 ^[14]	女	64	乳腺癌	12.5 mg/kg IV, 1 次/3 周	5-氟尿嘧啶、表阿霉素、西氟西泮、阿普唑仑、地塞米松、昂丹司琼	0.9% 氯化钠 500 ml IV; 饮水 1 500~2 000 ml	28 h (2)	134	107	眩晕、语无伦次、意识混乱、癫痫样发作	停用西酞普兰, 3% 氯化钠 800 ml (100 ml/h), 0.9% 氯化钠 IV	5 d
12 ^[15]	女	56	乳腺癌	900 mg (15 mg/kg) IV, 1 次/3 周	多柔比星、普萘洛尔、硝苯地平、马来酸依那普利、阿司匹林、地塞米松、帕洛诺司琼	0.9% 氯化钠 1 000 ml IV	2 d (1)	141	116	虚弱、恶心、呕吐、水肿、意识混乱、语无伦次、癫痫样发作	浓氯化钠、呋塞米及 0.9% 氯化钠 IV	2 d
13 ^[16]	女	68	抗中性粒细胞胞质抗体相关肾小球肾炎	100 mg 口服, 1 次/d	甲泼尼龙、氢化泼尼松、氯沙坦、祥利尿剂	无	21 d	137	102	恶心、呕吐、嗜睡、意识混乱、无方向感	限水, 浓氯化钠 (具体浓度不详)、呋塞米及 0.9% 氯化钠 IV	10 d

续表1

例号	性别	年龄(岁)	CTX用药指征	CTX用法用量	联用药物	水化补液量 ^a	潜伏期 ^b	血钠(mmol/L)		症状	临床干预	血钠恢复正常时间
								用药前	用药后			
14 ^[17]	女	69	单克隆丙种球蛋白病	500 mg口服 d1、d8、d15/ 3周	沙利度胺、地塞米松、奥美沙坦、阿司匹林、奥美拉唑、替马西洋、舍曲林	1 500 ml液体IV, 饮水量大(剂量不详)	2 d(1)	129	113	呕吐、嗜睡	限水, 呋塞米IV	3 d
15 ^[2]	女	56	乳腺癌	950 mg(15 mg/kg)IV, 1次/ 3周	多柔比星、法莫替丁、帕洛诺司琼、地塞米松、苯海拉明、美沙酮和羟考酮、纳洛酮	不详	1 d(1)	正常	113	虚弱、困倦、轻微呼吸困难、烦躁、意识混乱、呼吸窘迫、癫痫样发作	浓氯化钠(具体浓度不详)IV	不详
16 ^[2]	女	58	乳腺癌	1 040 mg(15 mg/kg)IV, 1次/ 3周	帕洛诺司琼、地塞米松、苯海拉明、法莫替丁、多西他赛、聚乙二醇非格司亭	不详	2~3 d(1)	138	115	恶心、呕吐、虚弱、头痛、语言无伦次、嗜睡	限水, 0.9%氯化钠1 000 ml/d IV	3 d
17 ^[18]	女	55	乳腺癌	800 mg, IV, 1次/ 3周	哌柔比星、多西他赛、地塞米松、托烷司琼、多潘立酮、甲氧氯普胺、异甘草酸镁	不详	不详(2)	正常	119	恶心、呕吐、眩晕、头痛、胸闷、心慌、双手震颤、烦躁不安、意识丧失、小便失禁	10%氯化钾、10%氯化钠及5%葡萄糖氯化钠IV, 安定, 20%甘露醇, 人血白蛋白, 氟哌利多	1 d
18 ^[19]	女	54	乳腺癌	12.5 mg/kg IV, 1次/3周	表柔比星、地塞米松、苯海拉明	饮水 2 000 ml	13 h(1)	136	120	胸闷、气短、双手抽搐	3%氯化钠800 ml(100 ml/h)、呋塞米40 mg IV, 吸氧	8 h
19 ^[19]	女	58	乳腺癌	15 mg/kg IV, 1次/3周	表柔比星、地塞米松、苯海拉明	饮水 2 000 ml	不详(1)	正常	124	脚蹼水肿	3%氯化钠500 ml(100 ml/h)、呋塞米40 mg IV	1 d
20 ^[3]	女	43	乳腺癌	15 mg/kg IV, 1次/3周	多柔比星、地塞米松、阿替洛尔、氯噻酮	不详	2 d(1)	138	112	虚弱、癫痫样发作、意识混乱、发热	补充电解质	17 d
21 ^[20]	男	87	恶性淋巴瘤	18.75 mg/kg IV, 1次/3周	长春新碱、泼尼松	不详	不详(1)	正常	119	不详	限水, 浓氯化钠(具体浓度不详)IV	不详
22 ^[21]	女	57	乳腺癌	960 mg(15 mg/kg)IV, 1次/ 3周	表柔比星、氯沙坦、氨氯地平、格列美脲、二甲双胍、替比夫定	不详	1 d(2)	134	115	眩晕、癫痫样发作	3%氯化钠IV	2 d
23 ^[22]	女	58	系统性红斑狼疮	400 mg IV	泼尼松、阿司匹林肠溶片、辛伐他汀、疏血通、氯化钾缓释片、头孢哌钠	不详	1 d(2)	127	107	舌根僵硬感、腱反射减弱、头痛、四肢不自主抖动、出汗、反应迟钝、无方向感	停用氯化钾缓释片, 0.9%氯化钠, 10%氯化钠, 5%葡萄糖及50%葡萄糖IV	5 d
24 ^[23]	女	27	乳腺癌	900 mg(15 mg/kg)IV, 1次/ 3周	盐酸多柔比星脂质体	不详	7 h(1)	正常	114	烦躁、呕吐、癫痫样发作	氯丙嗪25 mg 肌肉注射, 西咪替丁, 0.9%氯化钠, 10%氯化钠, 5%葡萄糖、盐酸昂丹司琼、甲氧氯普胺、钠钾镁钙葡萄糖IV	2 d
25 ^[23]	女	55	乳腺癌	900 mg(15 mg/kg)IV, 1次/ 3周	盐酸多柔比星脂质体	5%葡萄糖氯化钠500 ml IV	3 h(2)	正常	119	意识丧失、面色惨白、语言无伦次、烦躁、呕吐、癫痫样发作	禁食, 10%氯化钠3 g+0.9%氯化钠100 ml, 氯化钾1 g+10%氯化钠3 g+5%葡萄糖氯化钠IV, 营养支持	1 d

续表 1

例号	性别	年龄 (岁)	CTX 用药指征	CTX 用法用量	联用药物	水化补液量 ^a	潜伏期 ^b	血钠(mmol/L)		症状	临床干预	血钠恢复 正常时间
								用药前	用药后			
26 ^[24]	男	56	急性肾小球 肾炎	500 mg(8 mg/kg) IV	甲泼尼龙 口服类固醇、 SSRIS、降压药	0.9% 氯化钠 IV(剂量 不详)	4 d(1)	140	122	意识混乱、头痛	停用五羟色胺再摄取抑制 剂,限水,3% 氯化钠 IV	4 d
27 ^[25]	女	64	乳腺癌	600 mg/m ² (15 mg/ kg)IV,1 次/3 周	多柔比星	饮水 2 000 ml	1 d(1)	139	116	恶心、困倦、意识混乱、癫 痫样发作	0.9% 氯化钠 IV	2 d
28 ^[26]	女	56	乳腺癌	600 mg/m ² (15 mg/ kg)IV,1 次/3 周	多柔比星、氟硝西洋、昂 丹西酮、丙氯拉嗪、曲 马多和唑吡坦	大量饮水(量不详)	1 d(2)	正常	116	癫痫样发作	浓氯化钠(具体浓度不详) IV	3 d
29 ^[26]	女	70	乳腺癌	600 mg/m ² (15 mg/ kg)IV,1 次/3 周	多柔比星、昂丹司琼、替 马西洋、丙氯拉嗪、文 法拉辛	大量饮水(量不详)	不详(1)	正常	109	嗜睡、意识混乱	停用文法拉辛,浓氯化钠 (具体浓度不详)IV	不详
30 ^[27]	女	76	硬皮病	500 mg IV,1 次/ 3 周	氢化泼尼松	不详	12 h(7)	正常	116	呕吐、惊厥、意识丧失	3% 氯化钠、呋塞米 20 mg IV	3 d
31 ^[28]	女	55	乳腺癌	1 000 mg(15 mg/ kg)IV,1 次/ 3 周	多柔比星脂质体	2 700 ml 溶液(0.9% 氯化钠 1 150 ml)IV; 饮水量 ≥ 2 500 ml	3 h(1)	正常	118	意识模糊、嗜睡、意识混 乱、癫痫样发作、昏迷	禁食;10% 浓氯化钠 9 g+ 0.9% 氯化钠 350 ml IV, 氯化钾+硫酸镁+氯化钠 混合溶液,营养	4 d
32 ^[29]	女	66	乳腺癌	800 mg(15 mg/ kg)IV,1 次/ 3 周	多西他赛	不详	5.5 h(1)	正常	118	意识混乱、癫痫样发作	葡萄糖氯化钠 500 ml,10% 氯化钠 30 ml,氯化钾 1.5 g,钠钾镁钙葡萄糖注 射液 250 ml IV	12 h
33 ^[30]	女	52	系统性红斑 狼疮	400 mg(8 mg/kg) IV	甲泼尼龙、羟氯喹	饮水 2 500 ml/6 h	6 h(1)	143	116	头痛、虚弱、无方向感	限水,3% 氯化钠 240 ml (30 ml/h),0.9% 氯化钠 1 050 ml(75 ml/h)IV	2 d
34 ^c	女	34	乳腺癌	900 mg(15 mg/ kg)IV,1 次/ 3 周	表柔比星、地塞米松、帕 洛诺司琼、右雷佐生	0.9% 氯化钠 1 500 ml IV;饮水 3 000 ml	5 h(1)	141	120	恶心、干呕、意识混乱、不 能言语、烦躁、谵妄状 态、全身轻度水肿	10% 氯化钠、10% 氯化钾 IV	1 d

注 CTX:环磷酰胺;IV:静脉滴注;SSRIS:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;“:预防出血性膀胱炎短时间补液量,包括静脉输注和饮水量;“:使用 CTX 至出现重度低钠血症的时间,括号内数字表示用
药剂次;“:中国医学科学院肿瘤医院北京协和医学院肿瘤医院收治的 1 例患者;“:本例患者血钠恢复正常但仍处于昏迷中,1 周后诊断为桥脑中央髓鞘溶解症

B 淋巴细胞恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、原发不明左腹股沟低分化腺癌、小唾液腺转移癌和多发性骨髓瘤各 1 例), 系统性红斑狼疮 6 例, 肾小球肾炎 3 例(抗中性粒细胞胞质抗体相关肾小球肾炎 2 例、急性肾小球肾炎 1 例), 硬皮病 2 例, 单克隆丙种球蛋白病 1 例。

2.2.2 用药情况 34 例患者 CTX 给药途径为静脉滴注者 31 例, 用药总剂量为 400~4 100 mg(其中 30 例为 400~1 040 mg) 或 10~15 mg/kg 或 500~750 mg/m², 1 次/周或 1 次/3 周或 1 次/月; 口服给药者 3 例, 用药剂量分别为 50 mg/d、100 mg/d 以及第 1、8、15 天 500 mg/d(21 d 为 1 个周期)。34 例患者均联用了其他药物, 其中例 1 联用的药物中有吡哌美辛, 例 11 联用的药物中有西酞普兰, 文献作者认为这 2 种药物也与低钠血症相关。

34 例患者中, 有 22 例(64.7%) 在给予 CTX 前后短时间内进行了水化补液, 1 例(例 13) 没有给予水化补液, 其余 11 例无相关描述。

2.2.3 重度低钠血症发生情况 应用 CTX 前, 34 例患者中 30 例血钠水平正常, 4 例存在轻度低钠血症(1、2 级各 2 例) 但无相关症状; 用药后血钠均明显下降, 最低值为 102~124 mmol/L, <120 mmol/L 者 30 例(88.2%), >120 mmol/L 的 4 例均出现相关症状, 均为 4 级低钠血症。31 例静脉应用 CTX 者重度低钠血症发生在第 1、2、7 剂次静脉用药后分别为 22、8、1 例, 其中 27 例有应用 CTX 至发生低钠血症时间(潜伏期) 记录, 为用药后 3~96 h(中位时间 24 h), 潜伏期 ≤48 h 者 25 例, ≤24 h 者 20 例; 3 例口服用药者潜伏期分别为 1、21、30 d。

2.2.4 主要临床表现 34 例患者中 1 例无低钠血症相关症状记录, 余 33 例中, 20 例(60.6%) 出现意识障碍, 其中意识丧失者 4 例, 意识混乱者 16 例; 17 例(51.5%) 出现恶心、呕吐, 其中 11 例以恶心、呕吐为首发症状; 15 例(45.4%) 出现癫痫样发作, 其中 2 例后期出现昏迷; 表现为身体虚弱者 8 例, 嗜睡 7 例, 烦躁 6 例, 头痛、语无伦次、无方向感者各 5 例, 血压升高、水肿各 4 例, 其他还有困倦、小便失禁、呼吸困难、惊厥、呃逆、面色惨白、胸闷气短、头痛、反应迟钝、出汗、舌根僵硬、精神错乱、谵妄等。

2.2.5 治疗和转归 出现重度低钠血症后, 34 例患者均停止 CTX 治疗, 24 例给予 3%~10% 氯化钠注射液静脉滴注, 其中 22 例 8 h~10 d 后症状好转, 1 例(例 10) 在限水、静脉滴注 3% 氯化钠注射液 2 d 后血钠恢复正常, 但仍处于昏迷状态(1 周后诊断

为桥脑中央髓鞘溶解症), 3 例(例 15、21、29) 未描述转归情况; 2 例(例 4、16) 给予 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注并限水, 分别于 16 h、3 d 后好转; 3 例(例 2、3、7) 仅限水或限制静脉补液, 其中例 2、7 分别在限水后 2、1 d 恢复正常, 例 3 未描述转归情况; 2 例(例 8、27) 给予 0.9% 氯化钠静脉滴注, 分别于 3、2 d 后恢复正常; 2 例(例 1、14) 给予呋塞米利尿并限水, 分别在 24、3 d 后恢复正常; 1 例(例 20) 补充电解质(具体不详), 17 d 后恢复正常。3 例(例 8、13、14) 口服 CTX 者, 2 例(例 8、14) 在分别给予 0.9% 氯化钠和呋塞米静脉滴注加限水 3 d 后恢复正常, 1 例(例 13) 在给予浓氯化钠注射液(具体浓度不详)、呋塞米和 0.9% 氯化钠静脉滴注 10 d 后恢复正常。

34 例患者中, 30 例血钠恢复正常的时间为停药后 8 h~24 d, 中位时间 48 h, 5 d 内恢复正常者 27 例患者(79.4%); 4 例未描述具体恢复时间。

3 讨论

早期报道的重度低钠血症病例仅限于单次接受高剂量 CTX(30~40 mg/kg) 治疗的患者^[31], 随着接受 CTX 治疗患者的增多, 出现中等剂量(20~30 mg/kg)^[21] 甚至低剂量 CTX(<20 mg/kg) 致重度低钠血症的报道^[1,6]。本研究 34 例患者中 CTX 给药途径为静脉滴注者 31 例, 其中 30 例用药剂量为 10~15 mg/kg, 为低剂量 CTX 导致的重度低钠血症。

本研究显示, CTX 引起的低钠血症早期可表现为较轻的症状, 如恶心、呕吐、虚弱、头痛、眩晕等, 进一步发展出现烦躁、嗜睡、水肿、语无伦次、意识混乱甚至意识丧失; 也可能直接出现较重症状, 如癫痫样发作等。临床应用 CTX 应注意监测血钠, 当患者出现上述症状时应及时采取措施避免进一步恶化。静脉给药时, 低钠血症多发生在用药后 3~96 h, 中位时间 24 h。CTX 引起的低钠血症可能在首次给药后发生, 也可能多次给药后发生。连续口服小剂量 CTX 也可能导致重度低钠血症, 本研究中 3 例口服用药患者中有 2 例分别发生在服药后 21 d(50 mg, 1 次/d) 和 30 d(100 mg, 1 次/d), 1 例发生在首次服药后 2 d, 可能与其单次服药剂量较大(500 mg/d) 有关。

有文献报道应用 CTX 引起抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH) 分泌异常综合征致水分滞留而诱发低钠血症, 但其作用机制尚未阐明^[4]。可能是由于 CTX 或其代谢物的直接毒性作用增强了肾集合小管对水的渗透性, 也可能是由于其代谢物间接引起 ADH 的释放^[4,32]。本研究 34 例患者中,

20 例出现了意识障碍,可能是 CTX 导致 ADH 释放增加,ADH 作用于肾小管,使肾远曲小管和集合管对水的重吸收增加,尿液不能稀释,游离水不能排出体外,水分在体内滞留,使细胞内液处于低渗状态,细胞肿胀,当影响脑细胞时,出现中枢神经系统症状^[8]。本研究中,所有患者经过治疗血钠均恢复正常,无死亡病例,1 例患者(例 10)血钠恢复正常后仍处于昏迷状态,作者怀疑可能是纠正血钠过快或处于低钠状态较长时间引起桥脑中央髓鞘溶解症^[13]所致。

本研究 34 例患者中,为避免 CTX 引起的出血性膀胱炎,给药前和给药后 24 h 内水化者 22 例(64.7%)。Lee 等^[33]的回顾性分析显示,当水化方案采用低渗溶液时,低剂量 CTX 给药后低钠血症的发生率为 14.3%(12/84)。Lazarevic 等^[10]报道,出现呃逆症状提示患者可能水化过量或重度低钠。本研究中 33 例患者有发生低钠血症后临床表现的描述,其中 17 例(51.5%)出现了恶心、呕吐,恶心刺激 ADH 释放可能促进了低钠血症的发生,但可能不是导致低钠血症发生的直接原因。此外,一些药物,如吗啉美辛可通过阻断环氧化酶而抑制肾内前列腺素 E2 和 I2 的合成,从而导致急性水中毒^[17];选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(如西酞普兰)可以刺激 ADH 过量分泌导致 ADH 分泌异常综合征^[34]。这些药物也应避免与 CTX 联用。本研究中有 2 例患者分别联用了吗啉美辛和西酞普兰。其他疾病因素,如肺炎、肺间质纤维化等,由于炎性细胞因子(如白细胞介素 6 可直接刺激 ADH 释放)的过表达也可能导致 ADH 分泌异常综合征的发生^[6]。

目前对 CTX 相关低钠血症的预防主要依靠监测,给药前应留取血电解质基线数据并在给药后时常检查,关注血电解质的变化;避免使用低渗液体水化,尽量选用等渗液体^[33];避免过量饮水,饮水量控制在比平时每天正常量多 1 000 ml 左右,尤其注意避免短时间内大量饮水^[1]。另外,关注可能与低钠血症相关的合并症如肺炎或合并用药如吗啉美辛等。此外,对出现化疗常见的恶心、呕吐、全身虚弱等不良反应者应考虑到可能是严重低钠血症的征兆,及时检测血钠,以便及时干预。根据《低钠血症诊疗临床实践指南》^[35],发生重度低钠血症时应立即给予 3% 氯化钠溶液静脉滴注,同时停用可疑药物。必要时限制水的摄入,给予呋塞米利尿并监测出入量^[32]。应注意纠正低钠的速度适宜,避免过快或过慢。

综上所述,CTX 相关重度低钠血症多发生于静脉用药后 48 h 内,口服用药者潜伏期可延长至用药后 1 个月;易发生于短时间内大量水化补液者。临床应用 CTX 应注意监测血钠,一旦发现异常,应及时停药,必要时限制静脉液体输入,给予浓氯化钠静脉滴注,多数患者 5 d 内血钠可恢复正常,预后较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Salido M, Macarron P, Hernández-García C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2003, 12(8): 636-639. DOI: 10.1191/0961203303lu421er.
- [2] Baker M, Markman M, Niu J. Cyclophosphamide-induced severe acute hyponatremic encephalopathy in patients with breast cancer: report of two cases[J]. *Case Rep Oncol*, 2014, 7(2): 550-554. DOI: 10.1159/000365832.
- [3] Elazzazy S, Mohamed AE, Gulied A. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatremia, a rare but severe side effect: a case report[J]. *Oncol Targets Ther*, 2014, 7: 1641-1645. DOI: 10.2147/OTT.S66350.
- [4] Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, et al. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy[J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 896-898. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<896::aid-cnrcr2820440316>3.0.co;2-9.
- [5] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 5.0) [EB/OL]. (2020-09-21) [2021-01-31]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_5.0.
- [6] Webberley MJ, Murray JA. Life-threatening acute hyponatraemia induced by low dose cyclophosphamide and indomethacin[J]. *Postgrad Med J*, 1989, 65(770): 950-952. DOI: 10.1136/pgmj.65.770.950.
- [7] McCarron M, Wright GD, Roberts SD. Water intoxication after low dose cyclophosphamide[J]. *BMJ*, 1995, 311(7000): 292. DOI: 10.1136/bmj.311.7000.292.
- [8] 隋爱华, 孙德君. 环磷酰胺致稀释性低钠血症 1 例护理体会[J]. *中国厂矿医学*, 2005, 18(3): 274-275. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8182.2005.03.072.
- [9] Sui AH, Sun DJ. Nursing experience of a case of diluted hyponatremia caused by cyclophosphamide[J]. *Chinese Medicine of Factory and Mine*, 2005, 18(3): 274-275. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8182.2005.03.072.
- [9] Koo TY, Bae SC, Park JS, et al. Water intoxication following low-dose intravenous cyclophosphamide[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2007, 5(1): 50-54. DOI: 10.5049/EBP.2007.5.1.50.
- [10] Lazarevic V, Hägg E, Wahlin A. Hiccups and severe hyponatremia associated with high-dose cyclophosphamide in conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(1): 88. DOI: 10.1002/ajh.20706.
- [11] Kato A, Sugiura T, Yamamoto T, et al. Water intoxication induced by low-dose oral cyclophosphamide in a patient with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related glomerulonephritis[J]. *NDT Plus*, 2008, 1(5): 286-288. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn076.
- [12] Berger AK, Bellos F, Siegmund A, et al. Symptomatic hyponatraemia caused by cyclophosphamide[J]. *Onkologie*, 2009, 32

- (5): 280-282. DOI: 10.1159/000209292.
- [13] Jayachandran NV, Chandrasekhara PK, Thomas J, et al. Cyclophosphamide-associated complications: we need to be aware of SIADH and central pontine myelinolysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(1): 89-90. DOI: 10.1093/rheumatology/ken402.
- [14] Bruining DM, van Roon EN, de Graaf H, et al. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia[J]. *Neth J Med*, 2011, 69(4): 192-195.
- [15] Hwang SB, Lee HY, Kim HY, et al. Life-threatening acute hyponatremia with generalized seizure induced by low-dose cyclophosphamide in a patient with breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(4): 345-348. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.345.
- [16] Park S, Kim W, Choi HY, et al. Severe symptomatic hyponatremia caused by low dose oral cyclophosphamide: a case report[J]. *The Korean Journal of Nephrology*, 2011, 30: 647-650.
- [17] Gilbar PJ, Richmond J, Wood J, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by a single dose of oral cyclophosphamide[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(9): e23. DOI: 10.1345/aph.1R296.
- [18] 马红燕, 赵敏, 吕锡东. 乳腺肿瘤化疗后发生低钠血症致意识丧失 1 例[J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(6): 556-557. Ma HY, Zhao M, Lyu XD. Loss of consciousness caused by hyponatremia after chemotherapy for breast cancer: a case report[J]. *Pharm Clin Res*, 2014, 22(6): 556-557.
- [19] Geng C, Tang P, Zhang Y, et al. Hyponatremia induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with breast cancer [J]. *Breast J*, 2014, 20(4): 442-443. DOI: 10.1111/tbj.12296.
- [20] Viguera-Guerra I, Garzús M, Franco-García F. Management of cyclophosphamide-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with lymphocytic B lymphoma[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2015, 22 (Suppl 1): A93. DOI: 10.1136/ejhpharm-2015-000639.234.
- [21] Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide[J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(3): 548-549.
- [22] 郭瑞团, 张改连, 张莉芸, 等. 环磷酰胺致低钠血症[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(2): 138-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.02.015. Guo RT, Zhang GL, Zhang LY, et al. Cyclophosphamide-induced hyponatremia[J]. *ADRJ*, 2017, 19(2): 138-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.02.015.
- [23] 黄宛冰, 张丽娟, 覃湘君, 等. 小剂量环磷酰胺化疗后重度低钠血症两例报道并文献复习[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(19): 2419-2422. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.19.024. Huang WB, Zhang LJ, Tan XJ, et al. Severe hyponatremia following low-dose cyclophosphamide: report of two cases and literature review[J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20(19): 2419-2422. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.19.024.
- [24] Esposito P, Domenech MV, Serpieri N, et al. Severe cyclophosphamide-related hyponatremia in a patient with acute glomerulonephritis[J]. *World J Nephrol*, 2017, 6(4): 217-220. DOI: 10.5527/wjn.v6.i4.217.
- [25] Chai T, Jiang S, Wilcken N, et al. Acute hyponatraemic encephalopathy secondary to adjuvant cyclophosphamide for breast cancer[J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 89 Suppl 1 (70).
- [26] Clifton K, Barnett C, Martinez A, et al. Severe hyponatremia following cyclophosphamide infusion in breast cancer patients [J]. *Breast J*, 2018, 24(4): 691-692. DOI: 10.1111/tbj.13026.
- [27] Kiyokawa T, Hanaoka H, Iida H, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity[J]. *Modern Rheumatology Case Reports*, 2017, 2(2): 177-180. DOI: 10.1080/24725625.2017.1414913.
- [28] 王怀冲, 宋晓坤. 化疗相关性低钠血症病因分析与治疗[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(33): 4138-4143. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.020. Wang HC, Song XK. Diagnosis and treatment of chemotherapy-associated hyponatremia[J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21(33): 4138-4143. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.020.
- [29] 陈星星, 于洋, 仓顺东. 小剂量环磷酰胺致严重低钠血症 1 例报道[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(11): 1943-1944. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.11.031. Chen XX, Yu Y, Cang SD. A case of severe hyponatremia caused by low dose cyclophosphamide[J]. *J Mod Oncol*, 2020, 28(11): 1943-1944. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.11.031.
- [30] Chen J, Jin Y, Li C, et al. Symptomatic hyponatremia induced by low-dose cyclophosphamide in patient with systemic lupus erythematosus: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(48): e22498. DOI: 10.1097/MD.00000000000022498.
- [31] DeFronzo RA, Braine H, Colvin M, et al. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation[J]. *Ann Intern Med*, 1973, 78(6): 861-869. DOI: 10.7326/0003-4819-78-6-861.
- [32] Green TP, Mirkin BL. Prevention of cyclophosphamide-induced antidiuresis by furosemide infusion[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 29(5): 634-642. DOI: 10.1038/clpt.1981.88.
- [33] Lee YC, Park JS, Lee CH, et al. Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1520-1524. DOI: 10.1093/ndt/gfp657.
- [34] Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, 13(1): 12-15. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1166(199801)13:13.O.CO;2-F.
- [35] Spasovski G, Vanholder R, Alolio 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.

(收稿日期:2021-02-01)

(本文编辑:孟艳)