

Posterior Pituitary Gland

盧子文醫師
(GSM: 46-05211)

高醫附設中和紀念醫院
highker@gap.kmu.edu.tw

2024/05/14 (updated: 2025-05-14)

學習目標

- Anatomy
- Posterior pituitary hormones
 - Arginine vasopressin(AVP)
 - Oxitocin
- Diabetes insipidus(DI)
- Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD)

Posterior pituitary gland

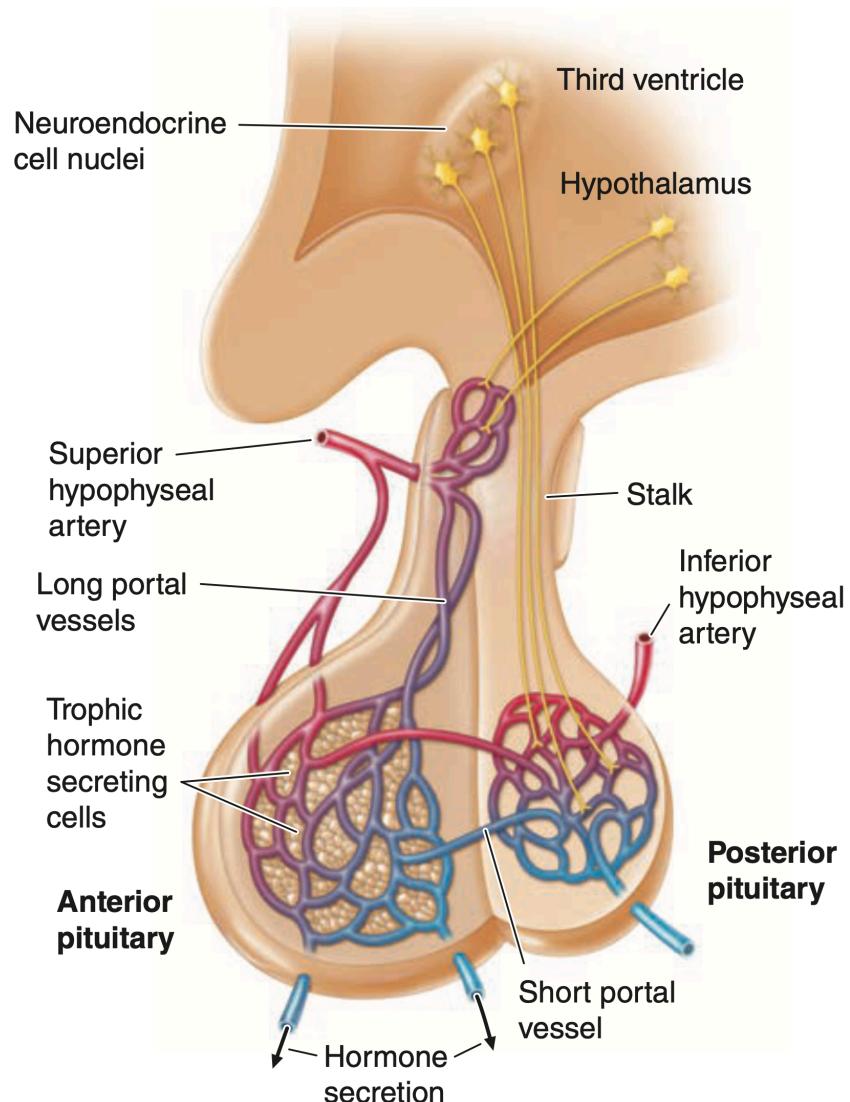
(Neurohypophysis)

解剖學與荷爾蒙簡介 (Anatomy and Hormones Introduction)

- **結構**：腦下垂體後葉（神經垂體 Neurohypophysis）並非真正的內分泌腺體，而是由大量神經元的軸突組成。這些神經元的細胞本體位於下視丘的視上核 (Supraoptic Nuclei, SON) 和旁室核 (Paraventricular Nuclei, PVN)。軸突穿過腦下垂體柄，終止於後葉的微血管叢，這些微血管最終匯入上腔靜脈。
- **荷爾蒙**：這些下視丘神經元產生兩種主要的肽類荷爾蒙：
 - 精胺酸血管加壓素 (Arginine Vasopressin, AVP)：也稱為抗利尿激素 (Antidiuretic Hormone, ADH)。
 - 催產素 (Oxytocin)。
- **基本功能**：
 - AVP 主要作用於腎小管，藉由濃縮尿液來減少水分流失。AVP 分泌或作用不足會導致大量稀釋尿液的排出（尿崩症 Diabetes Insipidus, DI）；過多或不適當的 AVP 分泌會損害水的排泄，若飲水未相應減少則易導致低血鈉。
 - Oxytocin 主要刺激產後哺乳期的乳汁排乳反射 (milk letdown)，也可能在分娩過程中刺激子宮平滑肌收縮。

• Blood Supply

- 腦下垂體後葉的血液供應獨立於前葉的門脈系統，它直接由**下垂體下動脈 (inferior hypophyseal arteries)**供血
- 下垂體下動脈是後交通動脈 (posterior communicating arteries) 和內頸動脈 (internal carotid arteries) 的分支
- 靜脈血液回流至海綿竇 (cavernous sinus)，最終匯入內頸靜脈 (internal jugular vein)

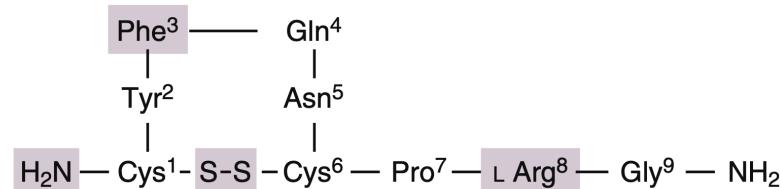


荷爾蒙合成神經元：SON 與 PVN (Hormone-Synthesizing Neurons: SON vs. PVN)

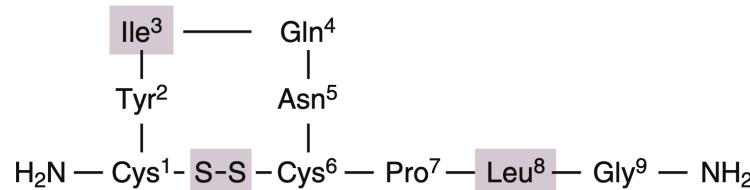
- AVP 和 Oxytocin 主要由不同的大細胞神經元合成 (hormone-specific)，但約有 3% 的神經元可同時表現兩種激素
- 視上核 (SON)：結構相對簡單，80-90% 的神經元合成 AVP，其軸突幾乎全部投射至腦下垂體後葉
- 旁室核 (PVN)：結構複雜，人類有五個亞核
 - 包含合成 AVP 和 Oxytocin 的大細胞神經元 (投射至腦下垂體後葉)
 - 還包含小細胞神經元 (parvocellular neurons)，合成其他肽類，如：CRH、TRH、Somatostatin等
- 視交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus, SCN)：也合成 AVP，主要功能是控制晝夜節律 (circadian rhythms) 和季節性節律

Structures of AVP, Oxytocin, DDAVP

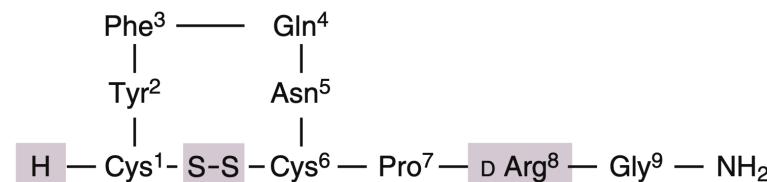
A Arginine vasopressin



B Oxytocin



C Desmopressin



- **Fig. 10.1** Comparison of the chemical structures of arginine vasopressin (A), oxytocin (B), and desmopressin (C). The differences are illustrated by the shaded areas. Oxytocin differs from vasopressin in position 3 (Ile for Phe) and position 8 (Leu for Arg). Desmopressin differs from arginine vasopressin in that the terminal cystine is deaminated and the arginine in position 8 is a D-isomer rather than an L-isomer. (From A.G. Robinson, University of California at Los Angeles, used with permission.)

激素結構與前驅物合成 (Hormone Structure & Precursor Synthesis)

- 基本結構：AVP 和催產素 (Oxytocin) 均為九勝肽 (nonapeptides)，具有一個由 6 個胺基酸組成的環（內含 Cys-Cys 雙硫鍵）及一個 3 胺基酸的尾部
- 合成：
 - AVP 由位於染色體 20 號上的單一基因編碼。
 - 初始轉譯產物是一個較大的前驅多肽，包含 AVP、neurophysin 和copeptin。
 - 處理過程：前驅物在下視丘神經元胞體合成後，被包裝入神經分泌顆粒 (neurosecretory granules)。在沿軸突運輸至後葉的過程中，顆粒內的酶會將前驅物切割 (cleaved) 成最終產物

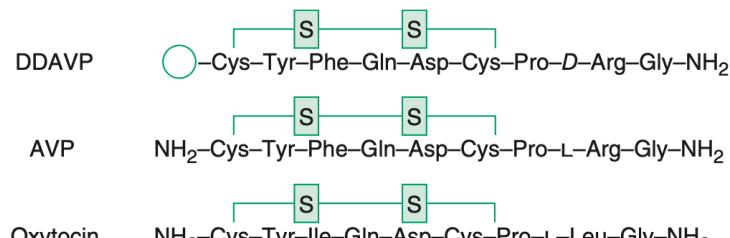


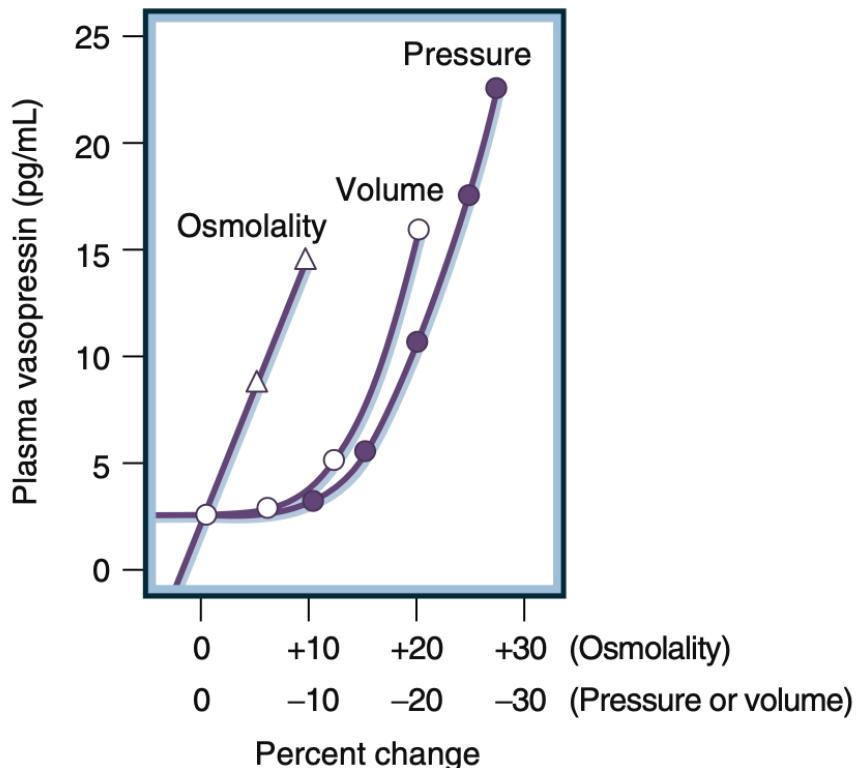
FIGURE 381-1 Primary structures of arginine vasopressin (AVP), oxytocin, and desmopressin (DDAVP).

AVP 分泌與口渴的生理學 (Physiology of Secretion of AVP and Thirst)

- AVP 的生理調控涉及兩大主要系統：滲透壓 (osmotic) 和壓力/容量 (pressure/volume) 系統。這兩個系統由不同的神經輸入控制，且觸發 AVP 分泌的閾值不同
- 這兩系統功能差異顯著，歷史上曾讓人誤以為存在兩種激素（抗利尿激素 vs. 血管加壓素）
- AVP 透過活化細胞表面不同的 G 蛋白偶聯受體 (GPCRs) 來產生效應：
 - V_{1a} receptors: 主要分布於血管平滑肌，活化後引起血管收縮
 - V_2 receptors: 主要位於腎臟集尿管主細胞 (principal cells) 的基底外側膜，活化後透過信號傳導級聯反應 (cAMP-PKA) 插入 AQP2 水通道至頂端膜，產生抗利尿作用；
 - V_{1b} (或 V_3) receptors: 主要在腦下垂體前葉的促腎上腺皮質激素細胞 (corticotrophs)，引起 AVP 刺激 ACTH 分泌的「非典型」作用；也少量分布於腦部其他區域及周邊組織

AVP 分泌與口渴的生理學 (Physiology of Secretion of AVP and Thirst)

- 非典型作用： V_2 結合 AVP，促進生成第八凝血因子 (Factor VIII) 和血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)
- 體液調控主要分工：AVP 系統主要負責**調控水份恆定和滲透壓**；而**腎素-血管張力素-醛固酮系統 (RAAS)** 主要負責**調控血壓和血量 (透過鈉離子調節)**
- 腦下垂體後葉的疾病主要表現為**滲透壓調節異常導致的水份排泄或滯留問題**。



滲透壓調控 (Osmotic Regulation)

- **主要調控因素**：血漿的「有效」滲透壓，主要由血漿鈉離子及其伴隨陰離子的濃度決定。
- **感應器**：位於下視丘前內側的特殊細胞，稱為**滲透壓感受器 (Osmoreceptors)**。這些細胞對血漿鈉濃度極微小的變化非常敏感，但通常對尿素、葡萄糖等其他溶質不敏感。
- **閾值調控系統**：此系統包含刺激和抑制成分，共同形成一個**閾值 (Threshold) 或設定點 (Set point)**。
 - 低於閾值時（平均約為血漿滲透壓 275 mOsm/L，血鈉 135 meq/L），血漿 AVP 被抑制至最低濃度，允許最大程度的水利尿。
 - 高於閾值時，血漿 AVP 濃度隨血漿滲透壓升高而急劇增加，迅速達到足以產生最大抗利尿作用的濃度。僅需升高 2-4% 的滲透壓即可達到最大抗利尿效應。
- **個體差異**：閾值和敏感度存在個體差異，受遺傳影響。
- **生理性變化**：設定點在女性黃體期(~1%)和懷孕期間(2~4%)會輕微下調。

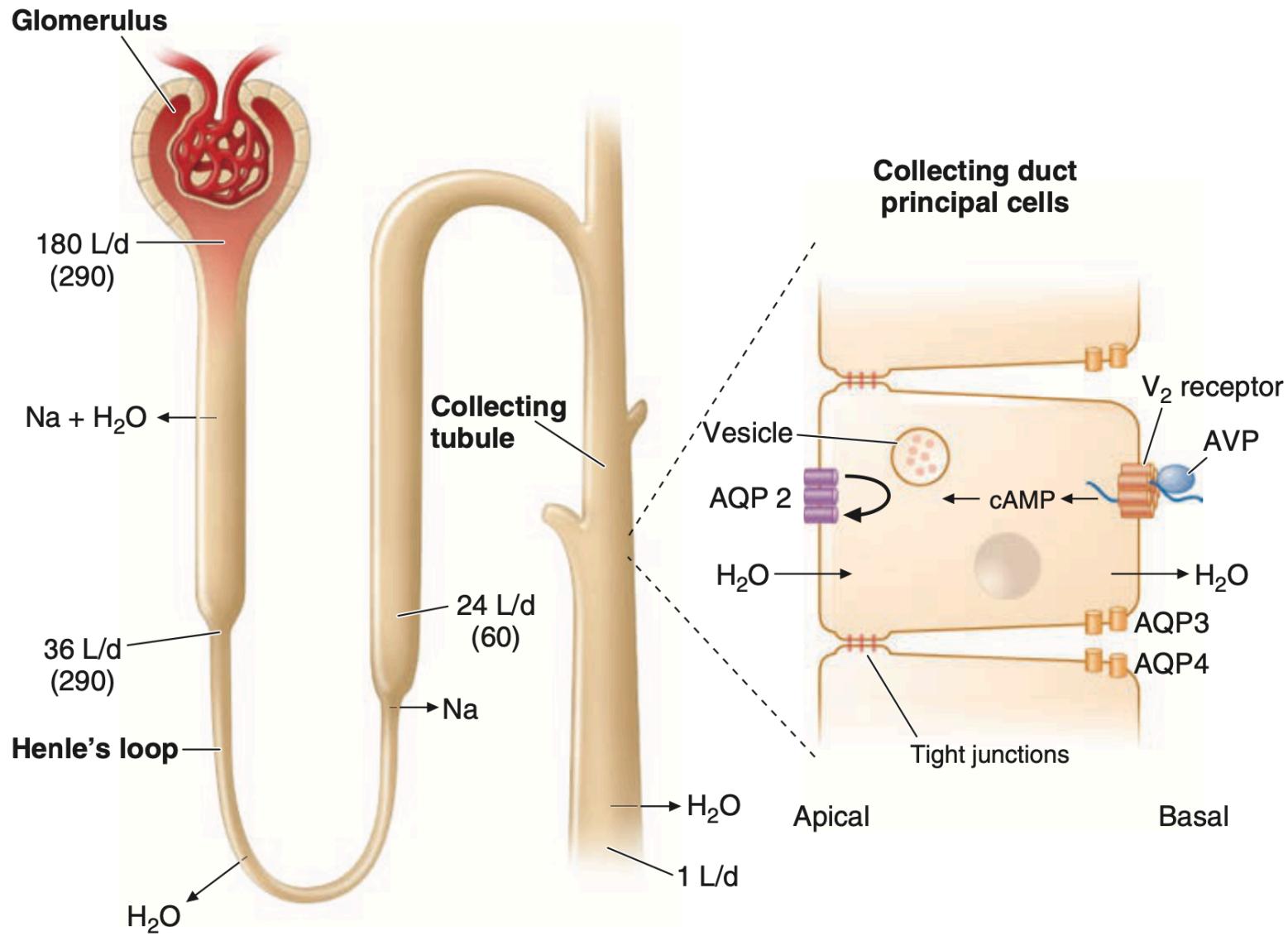
非滲透壓調控 (Non-Osmotic Regulation)

- 血流動力學因素 (Hemodynamic Factors)：
 - 血壓下降或血容量減少 ($>10\text{-}20\%$) 會降低 AVP 釋放的閾值。
 - 此調節經由心臟和大動脈壁上的壓力感受器發出神經傳入信號，經迷走神經和舌咽神經傳至腦幹，再投射至下視丘。
- 其他刺激因素：
 - 噫心 (Nausea)：是非常強烈的刺激因子，即使是短暫噁心、未伴隨嘔吐，也可立即引起 AVP 濃度升高 50-100 倍。此作用經由延髓的嘔吐中樞介導。
 - 急性低血糖。
 - 糖皮質素缺乏。
 - 抽菸。
 - 可能的高血管張力素血症 (Hyperangiotensinemia)。
- 注意：疼痛或其他壓力刺激通常不會直接影響 AVP，除非它們引發了迷走神經反應（伴隨噁心和低血壓）。

AVP 的作用機制 (Action)

- 主要作用：減少水分排泄，濃縮尿液。
- 主要作用部位：腎臟的遠曲小管 (Distal Tubule) 和集尿管 (Collecting Duct) 的主細胞 (Principal Cells)
- 機制：AVP 這些細胞基底外側膜 (Basolateral Membrane) 上的 V2 受體 (AVPR2) → 活化 cAMP → 促使含水通道蛋白-2 (aquaporin-2, AQP2) 的囊泡移動並嵌入 (Insertion) 到細胞的頂端膜 (Apical/Luminal Membrane)
- 生理效應：
 - 大量 AQP2 水通道嵌入頂端膜，顯著增加了集尿管上皮細胞對水的通透性
 - 由於腎髓質間質具有高滲透壓，水份便會依循滲透壓梯度，從管腔內（尿液）透過 AQP2 通道進入細胞，再透過基底外側膜上持續表現的 AQP3 和 AQP4 通道進入間質和血液循環。
 - 結果：大量水份被重吸收回體內，尿液被濃縮，尿量減少，從而達到保存體內水份的目的（抗利尿作用）

- 效果影響因素：
 - 抗利尿效果與血漿 AVP 濃度、溶質排泄率、腎髓質高滲程度成正比
 - 最大抗利尿作用發生於 AVP 約 1-3 pg/mL，尿滲透壓可達 1200 mosmol/L，尿量可低至 0.35 mL/min
 - 但最大濃縮能力受髓質滲透壓影響，後者又與 AVP 刺激的尿素再吸收相關，因此基礎 AVP 濃度低可能暫時減弱濃縮能力
- 其他作用（高濃度）：
 - 透過 V_{1a} 受體引起皮膚、胃腸道血管平滑肌收縮；
 - 透過肝臟 V_{1a} 受體誘導糖原分解；
 - 透過 V_{1b} (或 V₃) 受體增強 CRH 對 ACTH 的釋放。可能影響壓力感受器敏感性和交感/副交感輸出。
- 代謝：
 - 分佈於細胞外液空間，半衰期 10-30 分鐘。
 - 主要在肝、腎降解。
 - 懷孕期間因胎盤產生 N 端肽酶，清除率增加 3-4 倍



口渴調控 (Thirst Regulation)

- 生理必要性：僅靠 AVP 抗利尿無法完全維持水平衡，因存在不可感水分流失（呼吸、出汗）和最低尿液排出量。必須透過飲水來補充流失。
- 刺激因素：口渴感可由**血漿滲透壓升高** 或 **血管內容積/壓力下降** 刺激，與刺激 AVP 的因素相似。
- 滲透壓調控：
 - **感應器**：主要由位於前內側下視丘的滲透壓感受器調節，對血鈉濃度變化敏感。
 - **閾值**：觸發口渴的滲透壓閾值比 AVP 滲透壓感受器高約 3%
 - **意義**：這種閾值差異確保身體會先啟動 AVP 機制來最大程度地保留水分，只有當滲透壓進一步升高時，才會強烈地激發口渴感去尋找水源補充水分。
- 與 AVP 的協同作用：AVP（減少水份流失）和口渴（增加水份攝入）共同維持體內水平衡。

口渴調控 (Thirst Regulation)

- 非滲透壓刺激：
 - 血容量/血壓下降：嚴重的低血容量或低血壓也是強烈的口渴刺激因素。
 - 血管張力素 II (Angiotensin II)：可刺激口渴中樞。
 - 口乾 (Dry Mouth)：也可觸發飲水行為。
- 非調節性飲水行為：人類大部分飲水行為並非由純粹的生理口渴驅動，而是受到習慣、社交、食物搭配、口感喜好、飲料的次級效應（如咖啡因）等因素影響
- 預期性口渴 (Anticipatory Thirst)：口渴也可作為一種預先適應的反應，在實際生理挑戰（如體溫升高、進食前、晝夜節律信號）發生之前就產生
- 生理重要性：儘管存在非生理性飲水，但口渴感在維持水份恆定中仍扮演基礎且關鍵的角色。無渴症 (adipsia) 患者會出現嚴重的水份平衡紊亂。

催產素 (Oxytocin)

- 結構：九勝肽，與 AVP 結構相似（圖 381-1），僅在第 3 和 8 位不同。
- 在泌乳中的作用：引發泌乳反射 (Milk Letdown / Milk Ejection)
 - 與 Prolactin 的區別：Prolactin 主要負責刺激乳汁合成；Oxytocin 負責乳汁排出。
- 在分娩中的作用：刺激子宮肌層收縮
- 藥理學應用：
 - 引產/加強產程 (Labor Induction/Augmentation)
 - 產後止血 (PPH Prevention/Treatment)

Diabetes Insipidus

尿崩症 (Diabetes Insipidus, DI)

- 核心定義：DI 是一種臨床症候群，特徵為排出大量 (diabetes)、低張/稀釋 (hypotonic/dilute)、無味 (insipid) 的尿液。
 - 大量：通常 > 3 公升/24小時，或 $> 40-50$ 毫升/公斤/24小時
 - 稀釋尿液：尿滲透壓 < 300 mOsm/kg
- 對比：與之相對的是糖尿病 (Diabetes Mellitus)，其尿液因含糖而呈高張且帶甜味 (mellitus = honey)。
- 主要症狀：無法濃縮尿液導致的多尿 (polyuria)，以及為代償水分流失而引發的劇渴 (polydipsia)。

- 臨床表現：排泄異常大量的稀釋尿液（24小時尿量 $> 40-50 \text{ mL/kg}$ ，滲透壓 $< 280-300 \text{ mosm/L}$ ）。症狀包括尿頻、遺尿、夜尿。導致血漿滲透壓/鈉輕度升高，刺激口渴和增加飲水（煩渴）。除非口渴機制或飲水能力受損，否則通常不出現脫水。
- 病因分類：
 - 中樞性/垂體性 DI (Central/Pituitary DI)
 - 原發性煩渴 (Primary Polydipsia)
 - 妊娠性 DI (Gestational DI)
 - 腎原性 DI (Nephrogenic DI)
- 命名爭議與安全：由於名稱與糖尿病 (DM) 相似，常造成混淆，甚至有患者因被誤解而未及時獲得 Desmopressin 治療導致嚴重後果。因此，有國際工作組建議更名：
 - 中樞性尿崩症 (Central DI, CDI) -> 血管加壓素缺乏症 (Arginine Vasopressin Deficiency, AVP-D)
 - 腎原性尿崩症 (Nephrogenic DI, NDI) -> 血管加壓素阻抗症 (Arginine Vasopressin Resistance, AVP-R)

TABLE 381-1 Causes of Diabetes Insipidus

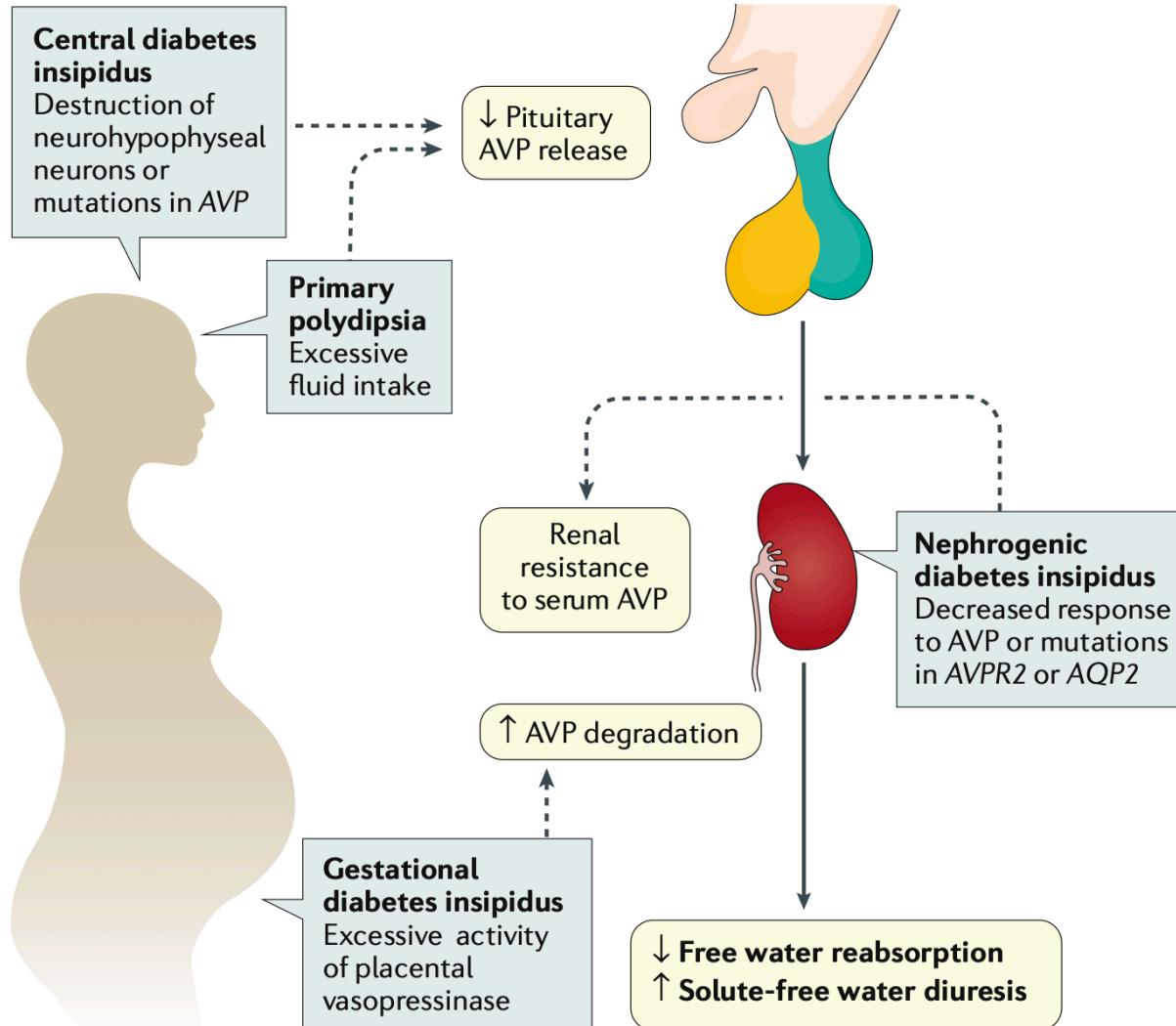
Pituitary diabetes insipidus	Gestational diabetes insipidus
Acquired	Pregnancy (second and third trimesters)
Head trauma (closed and penetrating) including pituitary surgery	
Neoplasms	Nephrogenic diabetes insipidus
Primary	Acquired
Craniopharyngioma	Drugs
Pituitary adenoma (suprasellar)	Lithium
Dysgerminoma	Demeocycline
Meningioma	Methoxyflurane
Metastatic (lung, breast)	Amphotericin B
Hematologic (lymphoma, leukemia)	Aminoglycosides
Granulomas	Cisplatin
Sarcoidosis	Rifampin
Histiocytosis	Foscarnet
Xanthoma disseminatum	Metabolic
Infectious	Hypercalcemia, hypercalciuria
Chronic meningitis	Hypokalemia
Viral encephalitis	Obstruction (ureter or urethra)
Toxoplasmosis	Vascular
Inflammatory	Sickle cell disease and trait
Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis	Ischemia (acute tubular necrosis)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	Granulomas
Lupus erythematosus	Sarcoidosis
Scleroderma	Neoplasms
Chemical toxins	Sarcoma
Tetrodotoxin	Infiltration
Snake venom	Amyloidosis
Vascular	Idiopathic
Sheehan's syndrome	Genetic
Aneurysm (internal carotid)	X-linked recessive (<i>AVP receptor-2</i> gene)
Aortocoronary bypass	Autosomal recessive (<i>AQP2</i> gene)
Hypoxic encephalopathy	Autosomal dominant (<i>AQP2</i> gene)
Idiopathic	Primary polydipsia
Congenital malformations	Acquired
Septo-optic dysplasia	Psychogenic
Midline craniofacial defects	Schizophrenia
Holoprosencephaly	Obsessive compulsive disorder
Hypogenesis, ectopia of pituitary	Dipsogenic (abnormal thirst)
Genetic	Granulomas (sarcoidosis)
Autosomal dominant (<i>AVP-neurophysin</i> gene)	Infectious (tuberculous meningitis)
Autosomal recessive	Head trauma (closed and penetrating)
Type A (<i>AVP-neurophysin</i> gene)	Demyelination (multiple sclerosis)
Type B (<i>AVP-neurophysin</i> gene)	Drugs
Type C (<i>Wolfram's [4p-WFS1]</i> gene)	Idiopathic
X-linked recessive (Xq28)	Iatrogenic

Abbreviation: AVP, arginine vasopressin.

病生理機轉

- 中樞性/腎性 DI：尿液無法正常濃縮 → 水排泄增加 → 血漿滲透壓/鈉輕度升高 → 刺激口渴 → 飲水增加代償。疾病嚴重程度不一，可為完全性或部分性。即使是部分性缺陷，最大尿滲透壓通常也低於正常（因基礎 AVP 刺激不足）。
 - CDI：AVP 分泌不足
 - NDI：腎臟對 AVP 的抗利尿作用不敏感（阻抗）。
- 原發性煩渴(PP)：飲水過量 → 血漿滲透壓/鈉降低 → AVP 分泌受抑制 → 尿液稀釋 → 水排泄增加代償。血漿滲透壓/鈉常維持在正常低值。禁水試驗時 AVP 反應正常，但尿液濃縮能力因先前缺乏 AVP 刺激而暫時減弱。
- 妊娠性 DI (Gestational DI)：懷孕期間（尤其第二、三孕期）胎盤產生血管加壓素酶 (vasopressinase)，加速 AVP 降解所致。產後數週緩解。

Pathophysiology of DI



Primary Polydipsia

- 定義：指因原發性飲水衝動過強或習慣性過量飲水導致的多尿，其 AVP 分泌與腎臟反應功能本身是正常的。
- 相關因素：
 - 器質性腦病變：影響口渴中樞，如下視丘結節病、顱咽管瘤。
 - 藥物副作用：引起口乾的藥物（如抗膽鹼藥物）。
 - 其他疾病：引起腎素/血管張力素升高的情況（因 Ang II 可刺激口渴）。
 - 精神疾病相關：最常見，但常無明確病理原因，如思覺失調等，部分患者有強迫性飲水行為。
 - 習慣性/心因性：出於健康認知（認為多喝水好）或心理因素而過量飲水。

Primary polydipsia

Acquired

Psychogenic

Schizophrenia

Obsessive compulsive disorder

Dipsogenic (abnormal thirst)

Granulomas (sarcoidosis)

Infectious (tuberculous
meningitis)

Head trauma (closed and
penetrating)

Demyelination (multiple sclerosis)

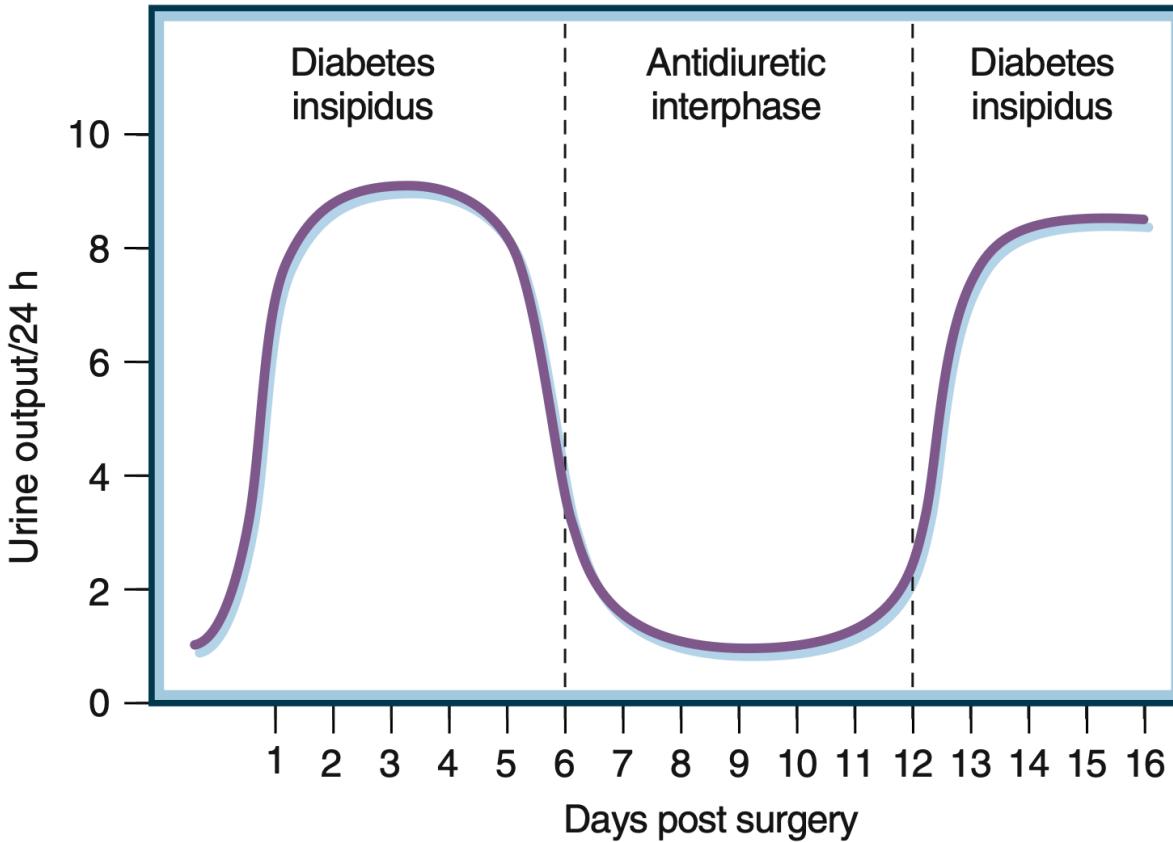
Drugs

Idiopathic

Iatrogenic

Central Diabetes Insipidus(CDI)

- 核心機制：下視丘合成 AVP 的神經元或其軸突（下視丘-垂體束）受損，或後葉儲存/釋放功能障礙，導致 AVP 缺乏。
- 神經外科相關：經蝶竇手術或開顱手術，尤其處理大型腫瘤(如顱咽管瘤)，術後 CDI 發生率高(50-60%)，但多為暫時性。開顱手術後永久性 DI 風險更高。
 - 腦下垂體腺瘤：本身極少引起 CDI 。
- 三相反應 (Triphasic Response)：垂體柄完全切斷後典型表現：
 - Phase 1 (DI): 術後 24h 內，軸突無法傳遞訊號釋放 AVP。
 - Phase 2 (Antidiuresis/SIAD): 約 5-7 天後，受損軸突末梢壞死，不受控地洩漏 (unregulated release) 儲存的 AVP，易致低血鈉。
 - Phase 3 (Permanent DI): 殘餘 AVP 耗盡，神經元死亡/膠質化，永久喪失功能。
 - 孤立性第二相 (Isolated Second Phase)：若僅部分軸突受損，可能無明顯 DI 期，但在術後 7-10 天因 AVP 洩漏出現暫時性低血鈉，隨後恢復正常。發生率約 10-25%。



- **Fig. 8.4** Typical triphasic response of urine volume after sectioning of the pituitary stalk induced by surgery or head trauma. The first phase of diabetes insipidus occurs immediately postoperatively and continues to day 6. The second phase of antidiuresis occurs from day 7 and continues to day 12. The third stage is the recurrence of diabetes insipidus on day 13. Durations vary; see text for detailed discussion. (From A. G. Robinson, University of California at Los Angeles.)

- 腫瘤：
 - 顱咽管瘤 (Craniopharyngioma)：非常容易引起 CDI，尤其術後。
 - 生殖細胞瘤 (Germinoma)、松果體瘤 (Pinealoma)。
 - 轉移癌 (Metastases)：常見來源為乳癌、肺癌。易轉移至後葉（因直接動脈血供）。
 - 淋巴瘤 (Lymphoma)、白血病 (Leukemia)
 - 垂體膿瘍 (Pituitary abscess)：罕見。
- 肉芽腫/發炎性/自體免疫性疾病：常有多系統表現。MRI 常見垂體柄增厚、後葉亮點消失

• BOX 8.1

Diseases Associated With Enlarged Infundibular Stalk

1. Germinoma
2. Craniopharyngioma
3. Metastases to the hypothalamus and long portal vessels (e.g., carcinoma of the breast or lung)
4. Granulomatosis diseases
 - a. Langerhans cell histiocytosis
 - b. Sarcoidosis
 - c. Granulomatosis with polyangiitis (GPA)
 - d. Non-Langerhans cell histiocytosis (e.g., Erdheim-Chester disease)
5. Tuberculosis
6. Lymphocytic infundibulo-hypophysitis

- 血管/創傷性原因：
 - 蜘蛛網膜下腔出血 (Subarachnoid hemorrhage, SAH)：約 15% 患者會發生急性 CDI，若存活通常會恢復。但前交通動脈瘤夾閉術可能損傷穿通動脈，導致永久性無渴性尿崩症 (Adipsic DI, ADI)。
 - 創傷性腦損傷 (Traumatic brain injury, TBI)：中重度 TBI 後 CDI 發生率約 15-20%。常伴隨意識障礙，易發生高血鈉。持續性 CDI 是 TBI 不良預後指標。也可能出現三相反應。第二相的低血鈉在 TBI 患者中尤其危險（加重腦水腫）。需注意 TBI 也可能引起前葉功能不足（尤其是 ACTH 缺乏），可能掩蓋或影響 DI 的表現。
- 無渴性尿崩症 (Adipsic Diabetes Insipidus, ADI)：
 - 定義：CDI 合併口渴感缺乏或顯著減弱。
 - 原因：病變同時損及下視丘後葉/垂體柄（影響 AVP 釋放）和前下視丘（影響滲透壓感受器/口渴中樞）。常見於廣泛的顱咽管瘤手術、前交通動脈瘤夾閉術後。
 - 特點：非常危險，因患者不會主動飲水補充流失的水分，極易發生嚴重高血鈉脫水。若只有滲透壓感受器受損，低血量刺激的 AVP 釋放可能仍然存在。常伴隨其他下視丘症狀（如食慾過盛、睡眠呼吸中止、體溫調節異常），死亡率高。

遺傳性 CDI

- 家族性神經垂體性尿崩症 (Familial Neurohypophyseal DI)：
 - 通常為體染色體顯性遺傳。
 - AVP-neurophysin II (or AVP-NPII) gene
 - 病因多為 AVP 前驅物基因（尤其影響神經垂體素或信號肽部分）的突變。突變導致前驅物摺疊錯誤，在內質網積聚，對神經元產生細胞毒性，導致神經元隨時間逐漸死亡。
 - 臨床表現在兒童期或青年期發病，嬰兒期可能無症狀。
MRI 可見後葉亮點隨時間消失。基因檢測有助於早期診斷。
 - 極少數是體染色體隱性遺傳 (AVP 激素本身突變)。
- Wolfram 氏症候群 (DIDMOAD) : WFS1 gene
 - 體染色體隱性遺傳，基因缺陷影響內質網蛋白 Wolframin
 - 表現為 DI、糖尿病 (DM)、視神經萎縮 (Optic Atrophy)、神經性耳聾 (neural deafness)。
 - DI 通常較晚出現，與下視丘大細胞神經元減少有關。

腦死 (Brain Death)： 50-90% 的腦死患者會出現 DI，可能與顱內壓升高有關。

Pituitary diabetes insipidus

Acquired

Head trauma (closed and penetrating) including pituitary surgery

Neoplasms

Primary

Craniopharyngioma

Pituitary adenoma (suprasellar)

Dysgerminoma

Meningioma

Metastatic (lung, breast)

Hematologic (lymphoma, leukemia)

Granulomas

Sarcoidosis

Histiocytosis

Xanthoma disseminatum

Infectious

Chronic meningitis

Viral encephalitis

Toxoplasmosis

Inflammatory

Lymphocytic

infundibuloneurohypophysitis

Granulomatosis with polyangiitis
(Wegener's)

Lupus erythematosus

Scleroderma

Chemical toxins

Tetrodotoxin

Snake venom

Vascular

Sheehan's syndrome

Aneurysm (internal carotid)

Aortocoronary bypass

Hypoxic encephalopathy

Idiopathic

Congenital malformations

Septo-optic dysplasia

Midline craniofacial defects

Holoprosencephaly

Hypogenesis, ectopia of pituitary

Genetic

Autosomal dominant

(*AVP-neurophysin* gene)

Autosomal recessive

Type A (*AVP-neurophysin* gene)

Type B (*AVP-neurophysin* gene)

Type C (*Wolfram's [4p-WFS1]* gene)

X-linked recessive (Xq28)

Gestational DI

- 機制：由胎盤產生的血管加壓素酶 (vasopressinase / oxytocinase) 加速母體 AVP 的降解，兩種主要類型：
- 1、酶活性異常升高
 - 又稱為 AVP-resistant DI of pregnancy
 - 血管加壓素酶活性異常過高，超過了正常 AVP 的分泌能力。
 - 常見於子癇前症 (preeclampsia)、急性脂肪肝、凝血功能異常等情況，可能與肝臟對此酶的代謝清除能力下降有關。
 - 症狀通常在孕中晚期（第二孕期末或第三孕期初）出現，多胎妊娠更常見。
 - 通常不會在後續懷孕中復發。

Gestational DI

- 2、潛在 AVP 功能不足暴露
 - 患者本身存在邊緣性的 AVP 功能不足（如輕微 NDI 或部分性 CDI），但在非懷孕狀態下無症狀。
 - 懷孕期間，即使血管加壓素酶活性正常增加，其加速的 AVP 清除率也足以使潛在的不足暴露出來，導致 DI 。
 - 症狀通常在懷孕早期出現 。
- 治療：Desmopressin (DDAVP) 有效，因為它不被血管加壓素酶降解
- 分娩與哺乳：通常不受影響

Nephrogenic diabetes insipidus(NDI)

- 定義：腎臟（主要是集尿管）對 AVP 的抗利尿作用產生阻抗，即使血漿 AVP 濃度正常或升高，腎臟也無法有效濃縮尿液。
- 臨床表現：通常在**嬰兒期**即出現症狀，如嘔吐、生長遲緩、多尿。
- 遺傳性 NDI (Genetic NDI)：
 - V_2 受體基因 (AVPR2) 突變：
 - 最常見（佔 90% 以上），為 X-link 隱性遺傳，主要影響男性，已發現超過 200 種突變
 - 突變機制包括：影響 AVP 結合 (Type 1)、受體運輸/摺疊缺陷 (Type 2，最常見)、受體不穩定易降解 (Type 3)。
 - 女性帶原者通常無症狀，但部分可能有輕微尿液濃縮缺陷。極少數女性因 X 染色體去活化偏倚而表現嚴重症狀。

Nephrogenic diabetes insipidus(NDI)

- 水通道蛋白2基因 (AQP2) 突變：
 - 約佔 10%，可為體染色體隱性或顯性遺傳。
 - 隱性形式：常見於女性患者或近親通婚家族。患者可能為兩個不同突變的複合雜合子，或同一突變的純合子。
 - 顯性形式：突變的 AQP2 蛋白會干擾正常 AQP2 蛋白的細胞內運輸和功能。

Acquired NDI

- 鋰鹽 (Lithium) 治療：最常見的成人後天 NDI 原因
 - 機制：顯著降低腎臟 AQP2 濃度（可達 95%），並抑制其運輸至細胞膜；也減少尿素轉運蛋白，影響髓質滲透梯度。
 - 影響可能是緩慢恢復甚至永久性的。
- 其他藥物：Demeclocycline（有時用於治療 SIAD）、某些抗病毒藥物、化療藥物等。
- 其他原因：
 - 機制：降低腎臟 AQP2 濃度
 - 電解質異常：低血鉀 (Hypokalemia)、高血鈣 (Hypercalcemia)。
 - 尿路阻塞解除後。

Nephrogenic diabetes insipidus

Acquired

Drugs

Lithium

Demeclocycline

Methoxyflurane

Amphotericin B

Aminoglycosides

Cisplatin

Rifampin

Foscarnet

Metabolic

Hypercalcemia, hypercalciuria

Hypokalemia

Obstruction (ureter or urethra)

Vascular

Sickle cell disease and trait

Ischemia (acute tubular necrosis)

Granulomas

Sarcoidosis

Neoplasms

Sarcoma

Infiltration

Amyloidosis

Idiopathic

genetic

X-linked recessive (*AVP receptor-2 gene*)

Autosomal recessive (*AQP2 gene*)

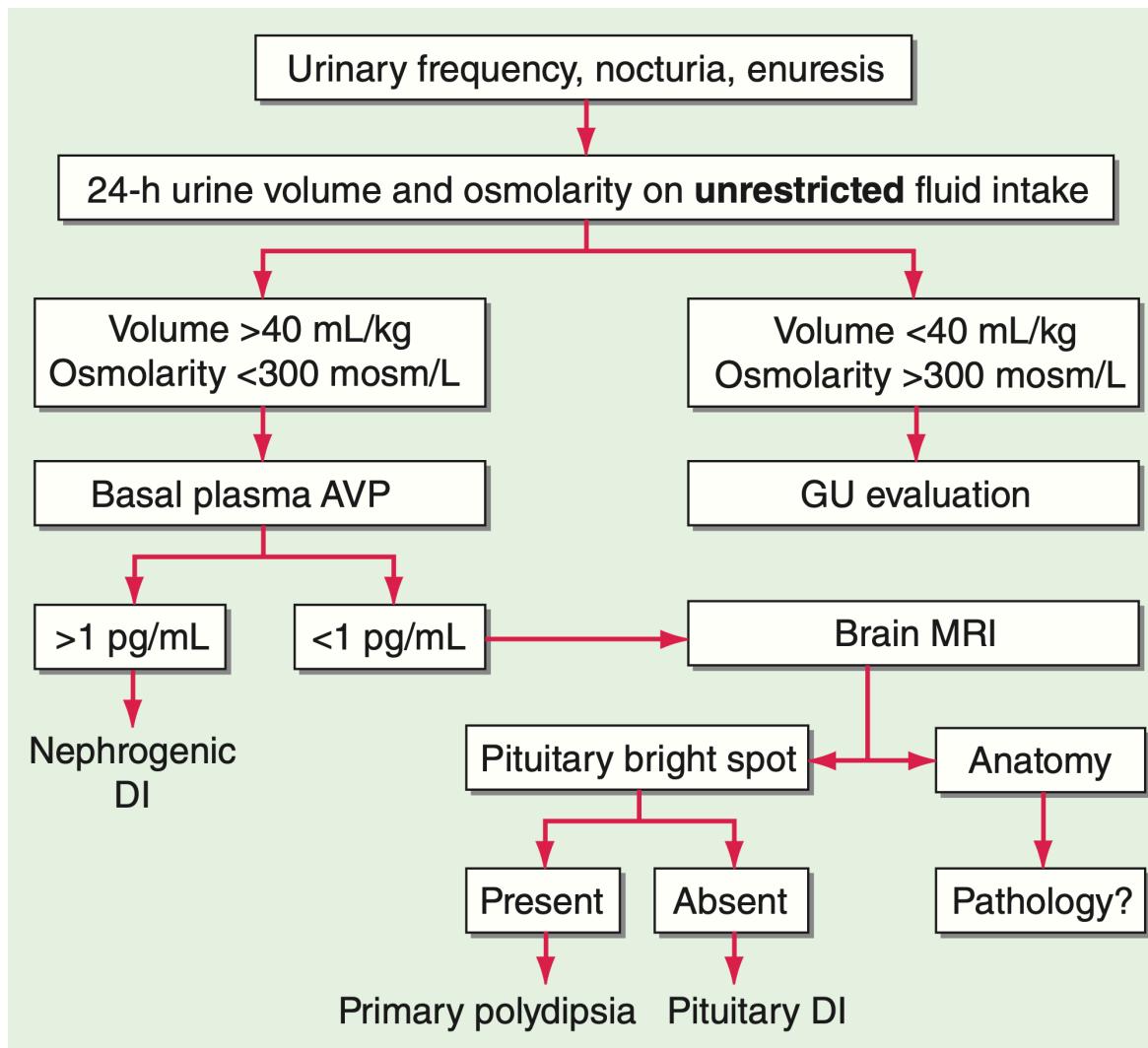
Autosomal dominant (*AQP2 gene*)

初始診斷步驟

- 確認多尿 (Confirm Polyuria)：
 - 標準：24 小時尿量需 $> 40-50 \text{ mL/kg}$ 體重。
 - 若尿量正常 ($< 50 \text{ mL/kg/24h}$)，則患者主訴的「多尿」實為頻尿 (urinary frequency)，應進行泌尿生殖系統 (GU) 評估，排除膀胱、感染、攝護腺等問題。
 - 約有 15% 因此主訴就診者並非真性多尿。
- 排除其他常見病因 (Exclude Other Causes)：
 - 透過基本生化檢查排除：糖尿病 (Diabetes Mellitus) (測血糖)、高血鈣 (Hypercalcemia)、低血鉀 (Hypokalemia)、慢性腎衰竭 (Chronic renal failure)。

- 尿液滲透壓：
 - 在多尿狀態下，尿滲透壓通常是低的 (< 800 mOsm/kg)。
 - 若隨機尿滲透壓 > 800 mOsm/kg，則幾乎可確定是原發性飲水過多
- 血漿鈉離子與滲透壓：
 - DI 患者血鈉通常正常，但可能偏向正常範圍上限
 - PP 患者血鈉可能偏向正常範圍下限，甚至低於正常
 - 高血鈉 (>147 mmol/L) 強烈暗示 DI (CDI 或 NDI)
 - 低血鈉 (< 135 mmol/L)：強烈指向 PP (水過多)
 - 正常血鈉 (136-146 mmol/L)：最常見情況，需進一步鑑別診斷。基礎值偏高者傾向 DI，偏低者傾向 PP。
- 僅靠基礎檢查通常無法確診，必須進行進一步的試驗。
 - Water Deprivation Test
 - Copeptin-Based Testing

Simplified approach to the Differential Diagnosis of Polyuric States



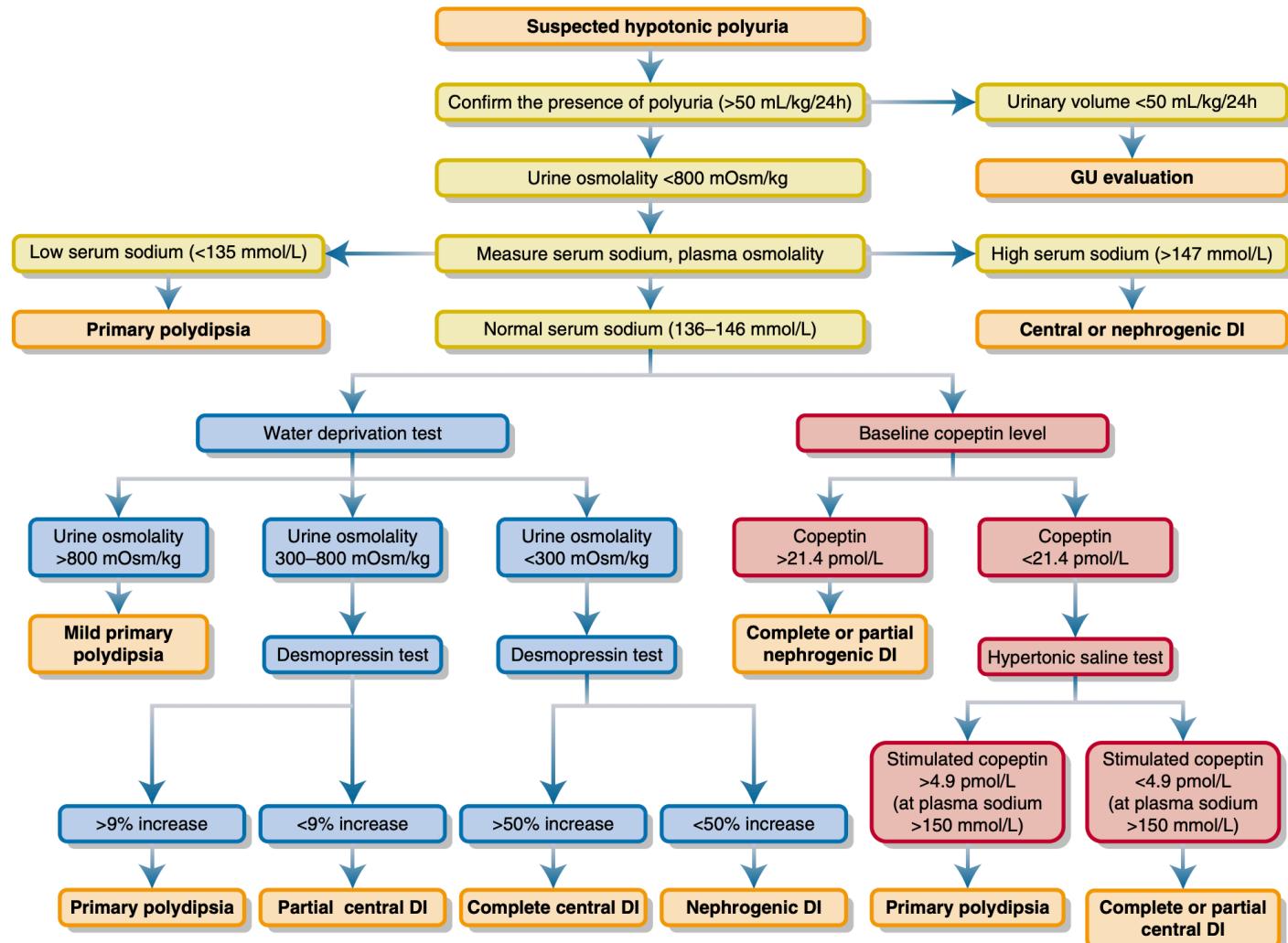


Fig. 8.5 Algorithm for differential diagnosis of polyuria–polydipsia syndrome. In the first step, polyuria must be confirmed; otherwise, polyuria–polydipsia syndrome is excluded and genitourinary (GU) evaluation is needed. In case of polyuria and a urinary osmolality of <800 mOsm/kg H₂O, serum sodium and plasma osmolality are measured. If these levels are in the normal range, further differentiation is done using either a classical water deprivation test or a copeptin-based algorithm. *DI*, diabetes insipidus. (From Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5[1]:54.)

Water deprivation test

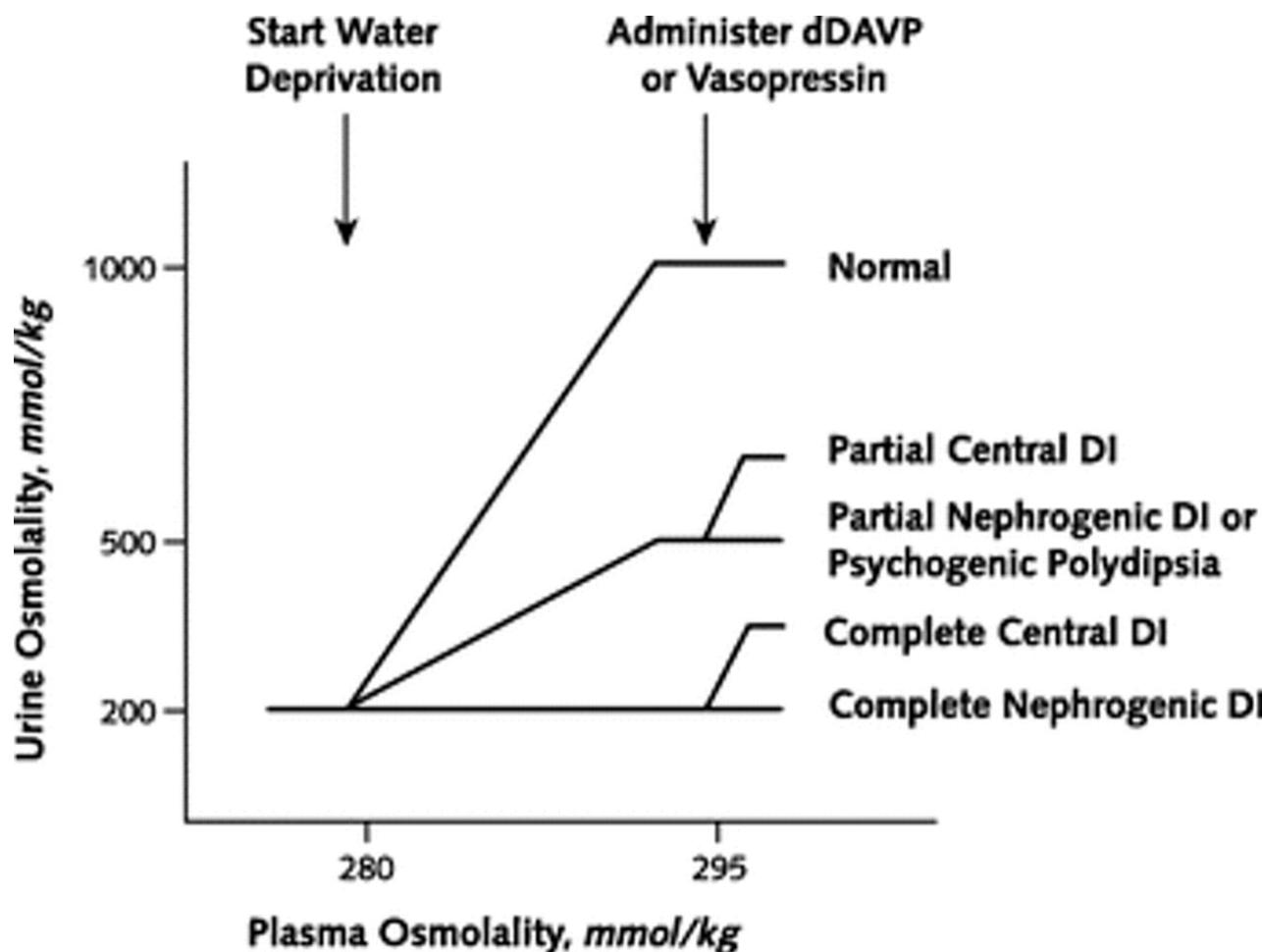
- 目的：透過生理性脫水刺激內源性 AVP 分泌，評估 AVP 分泌軸的完整性及腎臟對內源性 AVP 的反應；再透過給予外源性 DDAVP，評估腎臟對 AVP 的最大反應能力。
- 步驟：
 - 脫水階段：禁止飲水，監測體重、尿量、尿滲透壓 (UOsm)、血鈉和血漿滲透壓(pOsm)，持續至：① $pOsm > 295-300 \text{ mOsm/kg}$ (提供足夠刺激)；② 體重下降 3-5%；③ UOsm 連續測量趨於穩定。
 - Desmopressin (DDAVP) 挑戰階段：給予 DDAVP，繼續監測UOsm

- 限水結果判讀：

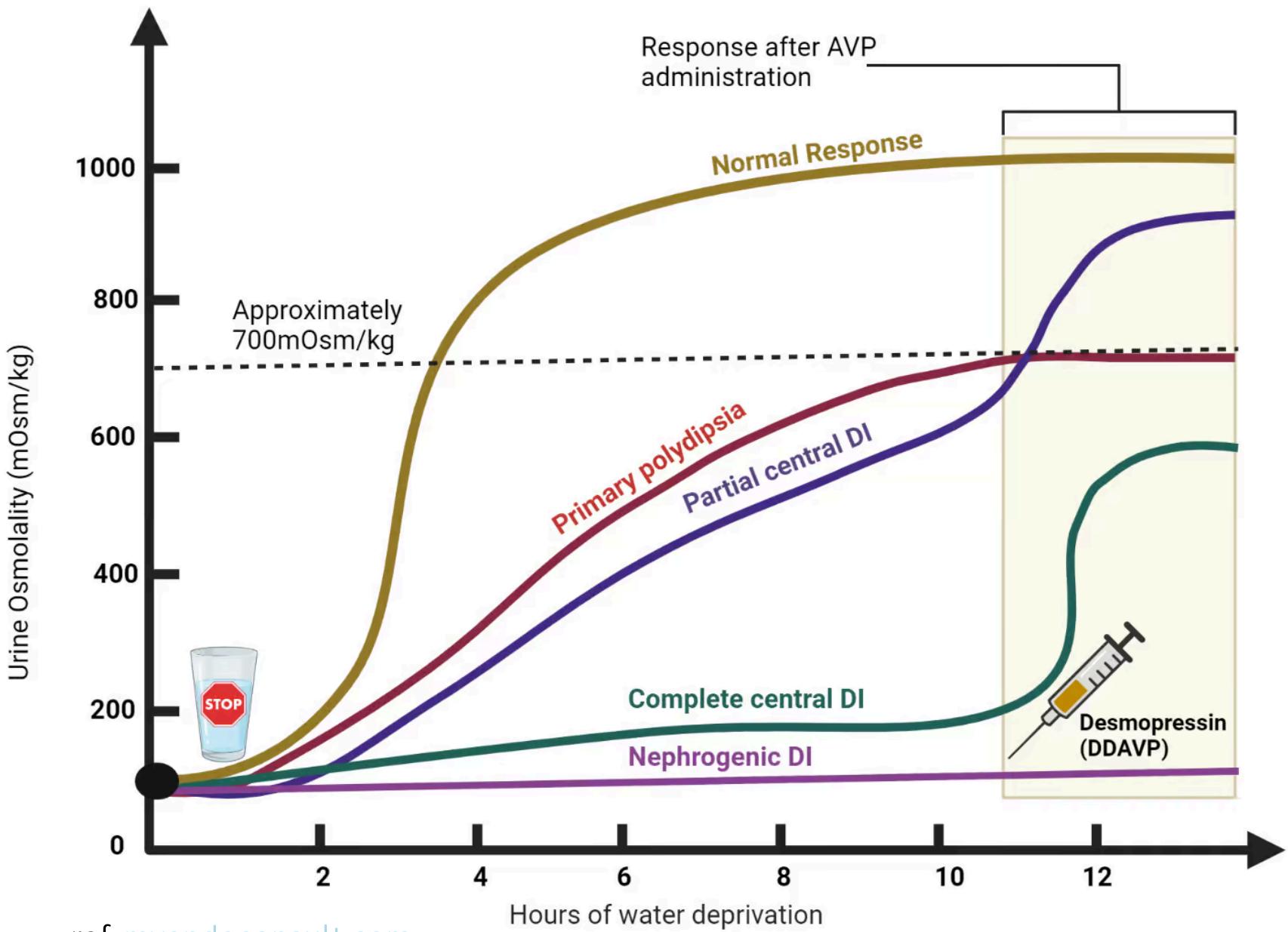
- 正常/mild PP：隨著脫水，尿滲透壓會逐漸升高至 $> 600-800 \text{ mOsm/kg}$ （尿液濃縮能力正常），血漿滲透壓通常維持正常或僅輕微升高。
- 完全 CDI：脫水期 $\text{UOsm} < 300$ ，無法濃縮，而血漿滲透壓/鈉離子會顯著升高。
- 部分 CDI：尿液濃縮能力受損但未完全喪失，尿滲透壓會升高但無法達到最大值($\text{UOsm } 300-800$)，血漿滲透壓/鈉離子升高。
- 部分 NDI：尿液濃縮能力受損，尿滲透壓升高但無法達最大值 ($< 300-500 \text{ mOsm/kg}$) 。
- 完全 NDI：脫水期 $\text{UOsm} < 300$ ；DDAVP 無反應

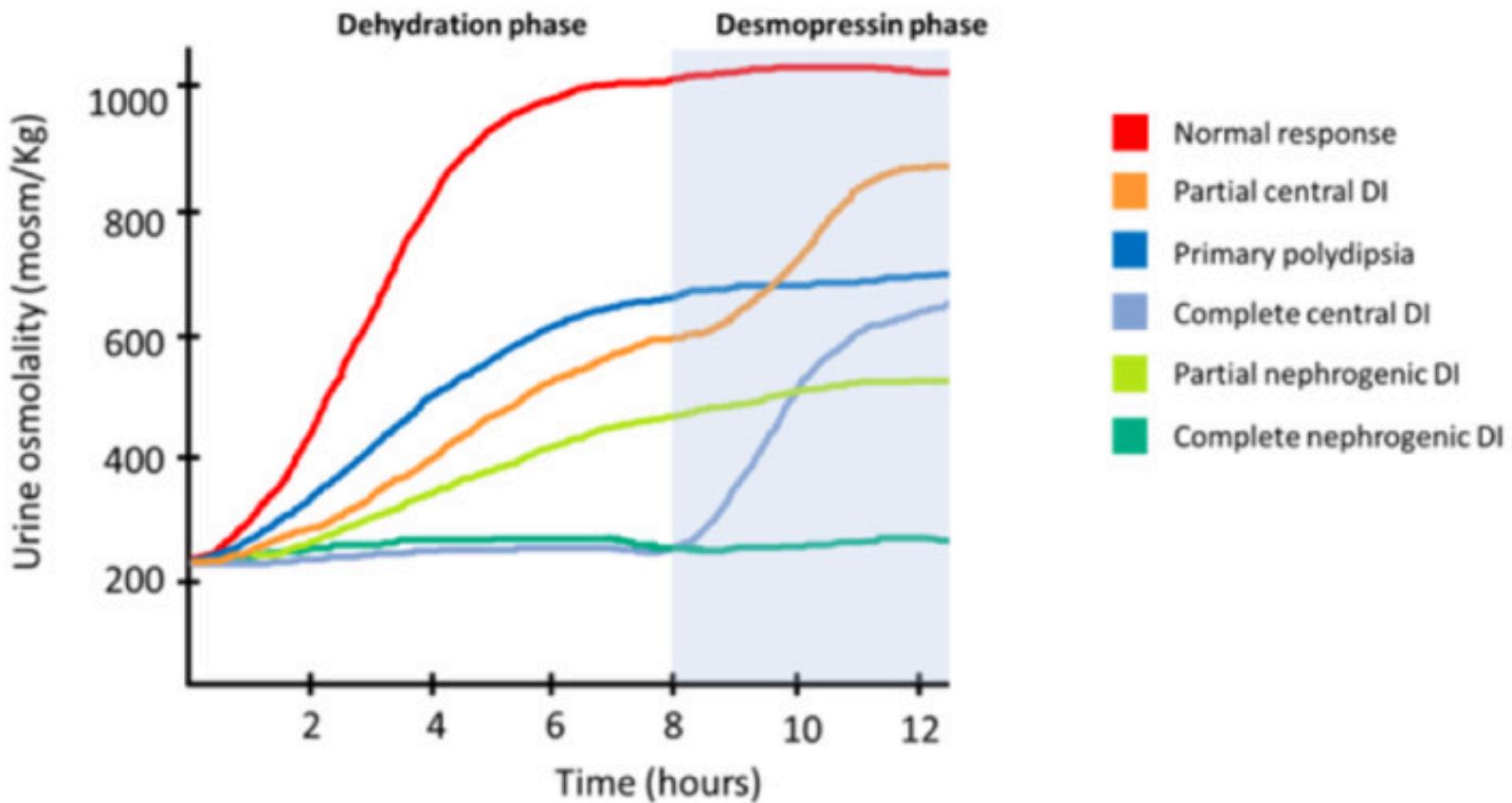
Desmopressin Challenge

- 通常在禁水試驗結束時進行。給予外源性 AVP 類似物 (DDAVP)，觀察腎臟的反應。
- 方法：皮下、靜脈、鼻內或口服給予 DDAVP。
- 結果判讀：
 - CDI (完全性或部分性)：給予 DDAVP 後，由於腎臟本身是能反應的，尿滲透壓會顯著升高（通常升高 > 50%，完全性 CDI 患者常能達到 > 600-800 mOsm/kg）。
 - NDI (完全性或部分性)：給予 DDAVP 後，由於腎臟本身對 AVP 反應不良，尿滲透壓幾乎沒有升高或升高幅度很小（通常 < 50%，完全性 NDI 患者尿滲透壓仍 < 300-500 mOsm/kg）。
 - PP：給予 DDAVP 後尿滲透壓不會進一步升高，因為在禁水試驗結束時其內源性 AVP 已達最大刺激，尿液已達最大濃縮能力。



REF: Ann Intern Med 7 February 2006;144 186-194 "Nephrogenic Diabetres Insipidus"





Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, et al. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus.

Copeptin-Based Testing

- 原理：Copeptin 是 AVP 前驅物的 C-端肽，與 AVP 1:1 共分泌，穩定易測，可反映 AVP 分泌狀態。
- 優勢：樣本穩定，檢測可靠快速，診斷準確率（尤其結合刺激試驗）被證實優於Water deprivation test
- Baseline Copeptin) - 不需禁水：
 - 用途：主要用於Screen NDI。
 - 判讀：若基礎 Copeptin > 21.4 pmol/L，可診斷 NDI (因內源 AVP 為代償阻抗而極高)。敏感性特異性近 100%。若 < 21.4 pmol/L，則需進行刺激試驗。

高張食鹽水刺激試驗 (Hypertonic Saline Infusion test)

- 方法：輸注 3% NaCl，目標使血鈉 $\geq 150 \text{ mmol/L}$ 。
- 判讀 (閾值 4.9 pmol/L)：
 - 刺激後 Copeptin $> 4.9 \text{ pmol/L} \rightarrow$ 診斷 PP (AVP 分泌功能正常)。
 - 刺激後 Copeptin $\leq 4.9 \text{ pmol/L} \rightarrow$ 診斷 CDI (AVP 分泌不足)。
- 準確率：區分 CDI 和 PP 準確率達 96.5%。
- 限制：需住院監測，操作需經驗，防高鈉風險，部分患者不適用。

精胺酸刺激試驗 (Arginine Infusion)

- 方法：靜脈輸注精胺酸，測量 60 分鐘時的 Copeptin。
- 判讀 (閾值 3.8 pmol/L)：
 - Copeptin > 3.8 pmol/L -> 傾向 PP。
 - Copeptin ≤ 3.8 pmol/L -> 傾向 CDI。
- 準確率：約 93%。
- 優點：非滲透壓刺激，可能更安全適用於某些患者。

Treatment

- CDI
 - Desmopressin (DDAVP) 是主要藥物
 - Selectively at V2 receptor
 - 抗利尿作用強且持久 (半衰期長)，通常能消除煩渴。
 - 需教育患者按需飲水，避免過量飲水致水中毒。
- PP：無有效抗利尿藥物，治療主要針對潛在病因（如精神疾病），或教育患者控制飲水。
- NDI
 - 標準治療是thiazide diuretic and/or amiloride，聯合低鈉飲食和prostaglandin synthesis inhibitor (e.g., indomethacin)；可減少尿量 30-70%。需監測和處理低血鉀等副作用。
- 妊娠性 DI：可用 DDAVP 治療，因其不被胎盤血管加壓素酶降解。

Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD)

抗利尿激素不適當分泌症候群(Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, SIAD)

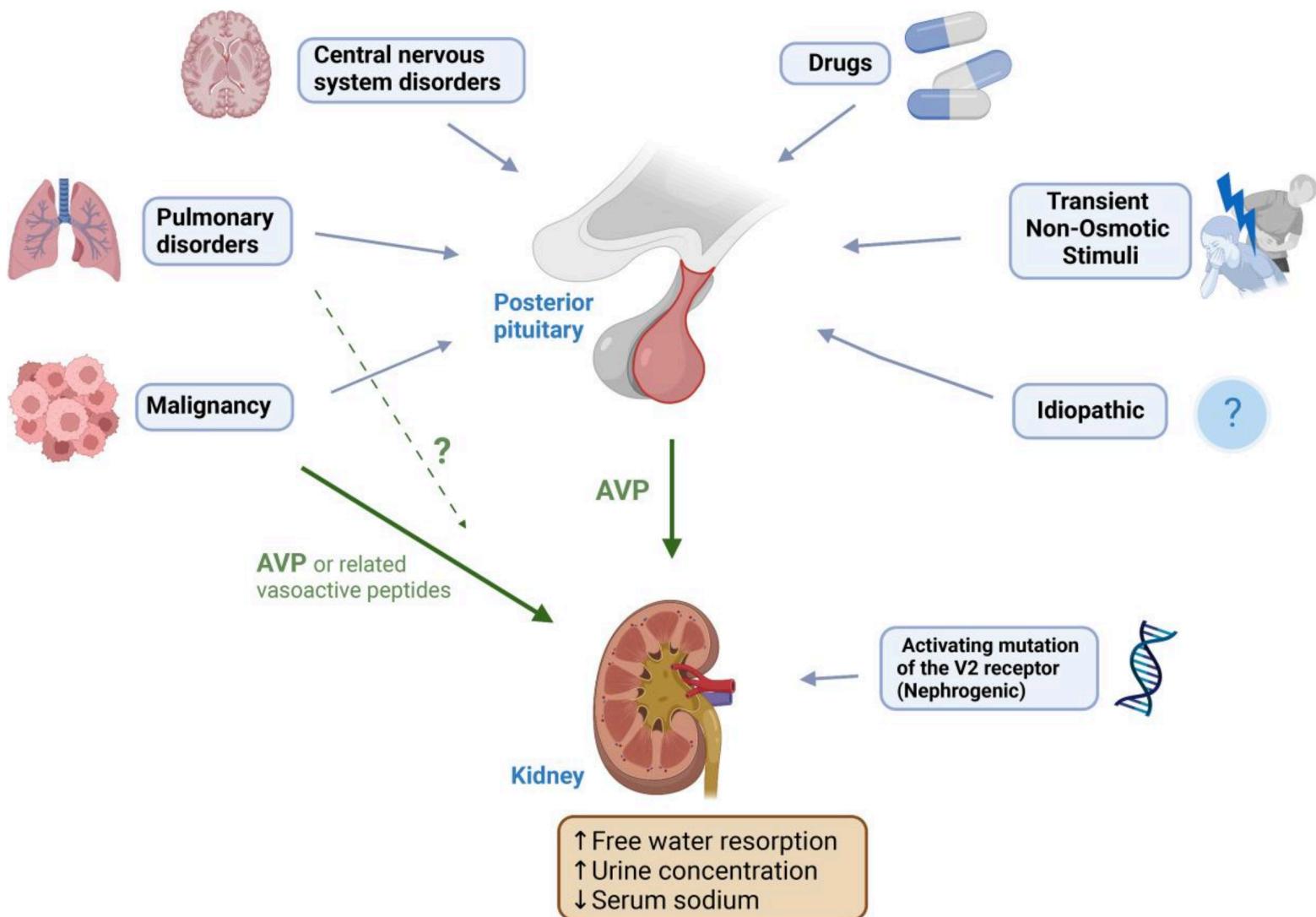
- **核心特徵**：在沒有生理性刺激（如高滲透壓或嚴重低血容量）的情況下，持續存在 AVP 的分泌或作用。
- **主要後果**：腎臟無法排出足夠的稀釋尿液（自由水），導致水分滯留，稀釋體液，造成**低滲性低血鈉(hypo-osmolemic hyponatremia)**。
- **臨床狀態**：患者通常處於**臨床容量正常 (Euvolemic)** 狀態，即沒有明顯的水腫或脫水體徵。
- **臨床表現**：症狀取決於低血鈉的嚴重程度和發生速度，可從無症狀到頭痛、意識模糊、噁心、嘔吐，甚至昏迷、癲癇等

- 病因：核心問題是當總飲水量超過尿液和不顯性失水時，無法最大程度地稀釋尿液並產生水利尿。
 - SIADH (ADH 不當分泌)：多由 AVP 分泌異常引起。
 - NSIAD (腎性 SIAD)：少數情況下 AVP 分泌調節正常，問題在於腎臟本身對水的重吸收異常。可由 V2 受體 (AVPR2) 或 Gαs (GNAS) 的組成性活化突變引起（家族性 NSIAD）
- 可大致分為幾類
 - 惡性腫瘤 (Malignant Tumors)：腫瘤細胞合成和分泌 AVP。
 - 非惡性肺部疾病 (Non-malignant Pulmonary Diseases)：機制可能與肺部發炎或壓力變化影響 AVP 釋放有關。
 - 中樞神經系統 (CNS) 疾病：可直接刺激或干擾下視丘對 AVP 分泌的調控。
 - 藥物 (Drugs)：許多藥物可透過不同機制引起 SIADH。
 - 其他原因：手術後狀態、劇烈疼痛、嚴重噁心、人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染。特發性 (Idiopathic)：尤其在老年人。
 - 遺傳性：罕見的 V2 受體 (AVPR2) 基因活化性突變，導致腎臟持續活化 (NSIAD)。

TABLE 381-2 Causes of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis

Neoplasms	Neurologic
Carcinomas	
Lung	Guillain-Barré syndrome
Duodenum	Multiple sclerosis
Pancreas	Delirium tremens
Ovary	Amyotrophic lateral sclerosis
Bladder, ureter	Hydrocephalus
Other neoplasms	Psychosis
Thymoma	Peripheral neuropathy
Mesothelioma	Congenital malformations
Bronchial adenoma	Agenesis corpus callosum
Carcinoid	Cleft lip/palate
Gangliocytoma	Other midline defects
Ewing's sarcoma	
Genetic	Metabolic
AVP receptor-2	Acute intermittent porphyria
Head trauma (closed and penetrating)	Pulmonary
Infections	Asthma
Pneumonia, bacterial or viral	Pneumothorax
Abscess, lung or brain	Positive-pressure respiration
Cavitation (aspergillosis)	
Tuberculosis, lung or brain	Drugs
Meningitis, bacterial or viral	Vasopressin or desmopressin
Encephalitis	Serotonin reuptake inhibitors
AIDS	Oxytocin, high dose
Vascular	Vincristine
Cerebrovascular occlusions, hemorrhage	Carbamazepine
Cavernous sinus thrombosis	Nicotine
	Phenothiazines
	Cyclophosphamide
	Tricyclic antidepressants
	Monoamine oxidase inhibitors

Abbreviation: AVP, arginine vasopressin.



病生理學(SIADH and NSAID)

- 無法排泄過多水分 → 體內總水分輕度增加 → 血容量輕微擴張 → 腎素-醛固酮系統受抑制 → 尿鈉排泄輕度增加 → 細胞外液容量擴張不明顯（無水腫）→ 細胞內液量增加 → 腦細胞水腫 → 神經系統症狀。數日後腦細胞可能透過失活胞內溶質來適應。
- 不適當的 AVP：無論何種原因，導致相對於血漿滲透壓而言過高或作用過強的 AVP。
- **腎臟保水**：AVP 作用於集合管，增加 AQP2 表現，導致過多的自由水被重吸收。
- **體液稀釋**：重吸收的水分稀釋了體內的鈉離子和其他溶質，導致低滲性低血鈉。

Criteria for diagnosis of syndrome of inappropriate diuresis

- 診斷 SIAD 需滿足以下所有條件 (基於 Schwartz-Bartter 標準)：
 - 有效血漿滲透壓下降 (\downarrow Effective pOsm)：通常 $< 275 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ (需排除假性低血鈉及高血糖)。
 - 尿液不當濃縮 (Inappropriate Urine Concentration): 尿液未達最大程度稀釋 $\text{uOsm} > 100 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$
 - 臨床體液容積正常 (Clinical Euvolemia)：無脫水或水腫 - 尿鈉升高 (\uparrow Urine Na⁺)：在正常飲食下， $\text{UNa} > 30-40 \text{ mmol/L}$
 - 排除其他原因 (Exclusion)：必須排除 **腎上腺皮質功能不足、甲狀腺功能低下、利尿劑使用**等其他可能導致euvolemic hypoosmolality的原因。

臨床表現 (Clinical Features)

- 症狀主要由低血鈉及其引起的腦細胞水腫所致。
- 症狀的嚴重程度和出現速度取決於低鈉血症的程度以及血鈉下降的速度。
 - 慢性/輕度低鈉 (血鈉 $> 125-130 \text{ meq/L}$)：可能無症狀，或僅有非特異性症狀，如噁心、食慾不振、倦怠、頭痛、注意力不集中、步態不穩等。
 - 中度低鈉 (血鈉 $115-125 \text{ meq/L}$)：噁心、嘔吐、頭痛、嗜睡、意識模糊、肌肉痙攣
 - 急性/重度低鈉 (血鈉 $< 115-120 \text{ meq/L}$ ，或下降速度快)：可能出現嚴重神經學症狀，如癲癇發作、昏迷、呼吸抑制、腦疝，甚至死亡。急性低鈉 (< 48 小時內發生) 比慢性低鈉更容易產生嚴重症狀，因為腦細胞來不及適應滲透壓的變化。
- PE：患者通常沒有明顯的水腫或脫水現象（如皮膚彈性差、黏膜乾燥、低血壓）。血壓通常正常。

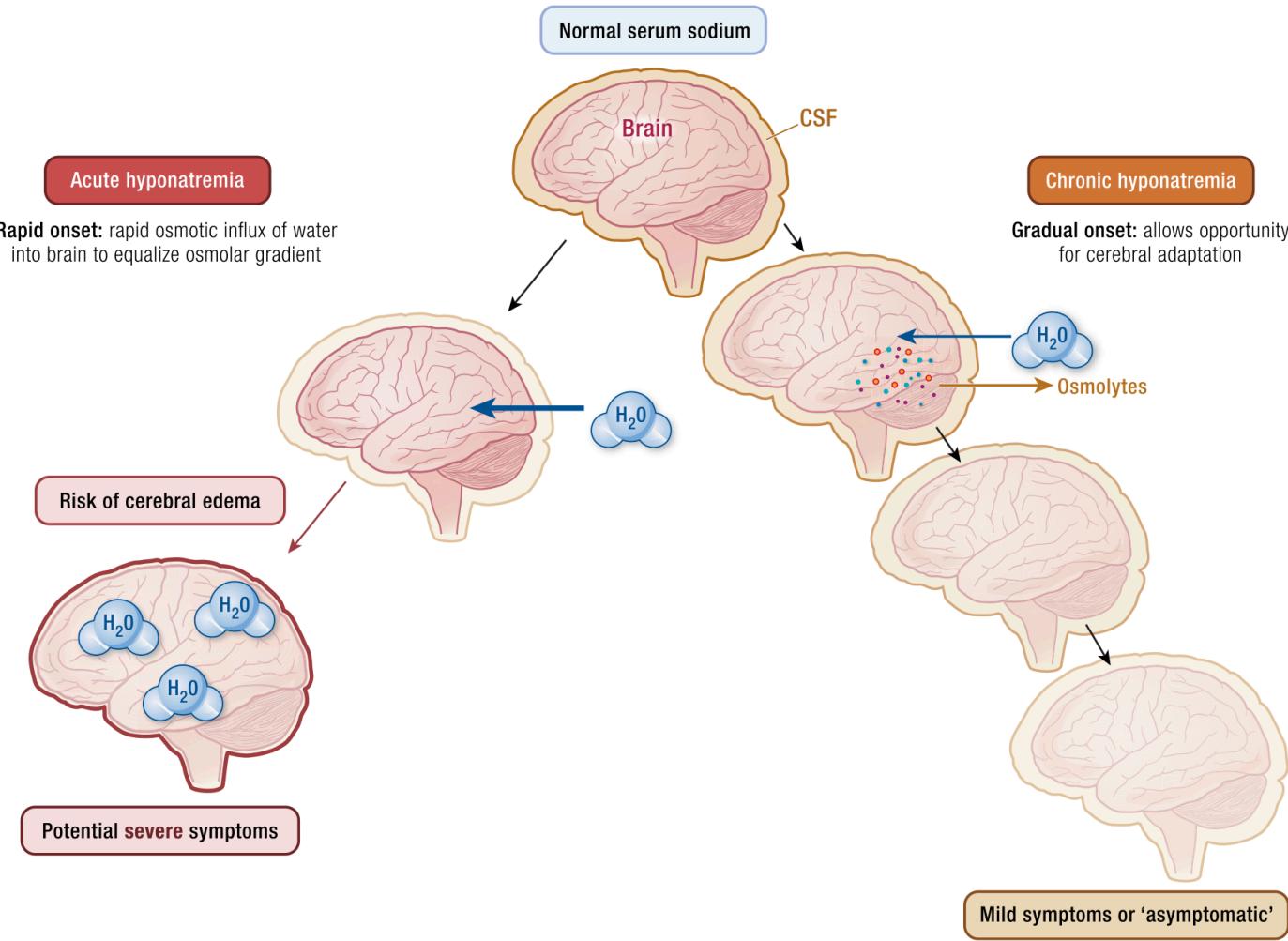
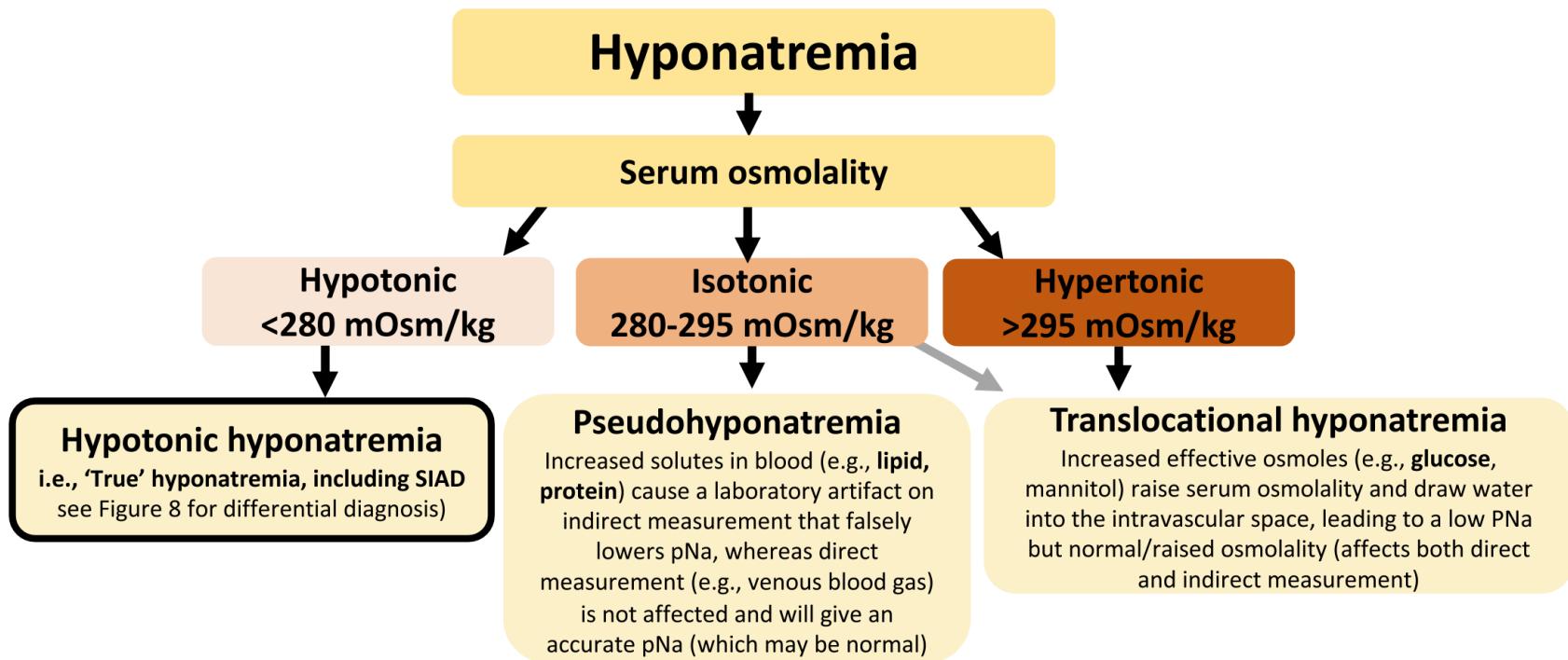


Figure 3. Schematic diagram of the development of acute vs chronic onset of hyponatremia, explaining typical difference in symptom severity. Intensity of shading is a visual representation of osmolality. Acute hyponatremia results in relatively hypotonic serum/cerebrospinal fluid (CSF) compared to brain tissue, leading to osmotic influx of water into glial cells to equalise osmolar gradient, which may cause cerebral edema and potential seizure, coma, and death. Chronic hyponatremia often occurs more gradually. As serum/CSF osmolality falls, water enters the brain more slowly and is matched by export or deactivation of brain osmolytes including sodium, potassium, and organic osmolytes (eg, myoinositol, glycerophosphorylcholine, creatine, glutamate, glutamine, taurine) to equalize the osmolar gradient (116). The resulting hypotonic brain is vulnerable to rapid correction if the reverse process happens too rapidly, which may cause osmotic demyelination syndrome (see Fig. 7).

Differential Diagnosis

Start from **hypo-osmolemic hyponatremia**



鑑別診斷

- 需與其他導致低滲性低血鈉(hypo-osmolemic hyponatremia)且尿液稀釋受損的情況區分。關鍵在於評估細胞外液容量狀態
- 高血容量性低血鈉（水腫狀態，如心衰、肝硬化）：通常有水腫，血漿腎素活性 (PRA) 升高。
- 低血容量性低血鈉（失鈉失水，如嘔吐、腹瀉、腎上腺功能不全）：常有姿勢性低血壓，PRA 升高。
- 正常血容量性低鈉血症：
 - (1) 嚴重的皮質醇或甲狀腺素缺乏；
 - (2) SIAD/NSIAD：通常無水腫，無失水史/體徵，尿鈉常偏高，PRA 常偏低。測量血漿 AVP 對區分 SIADH 和 NSIAD 幫助不大，除非懷疑家族性 NSIAD (AVP 應檢測不到，可測 AVPR2 基因) 。

TABLE 381-3 Differential Diagnosis of Hyponatremia Based on Clinical Assessment of Extracellular Fluid Volume (ECFV)

CLINICAL FINDINGS	TYPE I, HYPERVOLEMIC	TYPE II, HYPOVOLEMIC	TYPE III, EUVOLEMIC	SIADH AND SIAD EUVOLEMIC
History				
CHF, cirrhosis, or nephrosis	Yes	No	No	No
Salt and water loss	No	Yes	No	No
ACTH-cortisol deficiency and/or nausea and vomiting	No	No	Yes	No
Physical examination				
Generalized edema, ascites	Yes	No	No	No
Postural hypotension	Maybe	Maybe	Maybe ^a	No
Laboratory				
BUN, creatinine	High-normal	High-normal	Low-normal	Low-normal
Uric acid	High-normal	High-normal	Low-normal	Low-normal
Serum potassium	Low-normal	Low-normal ^b	Normal ^c	Normal
Serum urate	High	High	Low	Low
Serum albumin	Low-normal	High-normal	Normal	Normal
Serum cortisol	Normal-high	Normal-high ^d	Low ^e	Normal
Plasma renin activity	High	High	Low ^f	Low
Urinary sodium (meq per unit of time) ^g	Low	Low ^h	High ⁱ	High ^j

^aPostural hypotension may occur in secondary (ACTH-dependent) adrenal insufficiency even though extracellular fluid volume and aldosterone are usually normal. ^bSerum potassium may be high if hypovolemia is due to aldosterone deficiency. ^cSerum potassium may be low if vomiting causes alkalosis. ^dSerum cortisol is low if hypovolemia is due to primary adrenal insufficiency (Addison's disease). ^eSerum cortisol will be normal or high if the cause is nausea and vomiting rather than secondary (ACTH-dependent) adrenal insufficiency. ^fPlasma renin activity may be high if the cause is secondary (ACTH) adrenal insufficiency. ^gUrinary sodium should be expressed as the rate of excretion rather than the concentration. In a hyponatremic adult, an excretion rate >25 meq/d (or 25 µeq/mg of creatinine) could be considered high. ^hThe rate of urinary sodium excretion may be high if the hypovolemia is due to diuretic abuse, primary adrenal insufficiency, or other causes of renal sodium wasting. ⁱThe rate of urinary sodium excretion may be low if intake is curtailed by symptoms or treatment.

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; BUN, blood urea nitrogen; CHF, congestive heart failure; SIAD, syndrome of inappropriate antidiuresis; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

SIAD 的治療 (Treatment of SIAD)

- 治療目標：
 - 升高血鈉濃度至安全範圍（通常目標 $> 125-130$ meq/L，或使症狀緩解）。
 - 治療或移除導致 SIADH 的根本原因（若可能）。
- 治療根本病因：這是最根本的治療方法。例如，停用致病藥物、治療感染、切除分泌 AVP 的腫瘤等。若根本原因得以去除，SIAD 通常會自行緩解。
- 避免過快矯正：這是治療低血鈉（尤其是慢性低血鈉）時最重要的原則！
 - 風險：過快地升高血清鈉濃度（尤其在已存在超過 48 小時的慢性低鈉血症中）可能導致**滲透性脫髓鞘症候群 (Osmotic Demyelination Syndrome, ODS)**，舊稱中央橋腦髓鞘溶解症 (Central Pontine Myelinolysis)

- ODS 是由於腦細胞在慢性低鈉時已適應性地降低胞內滲透壓，若血鈉升高過快，水分會快速從腦細胞流出導致細胞脫水、損傷和脫髓鞘，造成嚴重的、常為不可逆的神經功能損害（如構音障礙、吞嚥困難、四肢癱瘓、昏迷）。
- 血鈉的安全矯正速率：
 - 24 小時內血鈉升高幅度不應超過 8-10 meq/L。
 - 48 小時內血鈉升高幅度不應超過 18 meq/L。
 - 對於 ODS 高風險患者（如營養不良、酗酒、肝病），矯正速率應更慢：首 24 小時升高 < 8 meq/L。
 - 急性低鈉血症 (< 48小時) 且有嚴重症狀者，初期可稍快矯正以緩解腦水腫，但仍需謹慎。

急性低血鈉的治療 (Treatment of Acute Symptomatic Hyponatremia)

- 指低血鈉合併嚴重神經學症狀（如癲癇、昏迷、呼吸抑制），通常發生在血鈉快速下降或降至極低濃度 (< 115-120 meq/L) 時。
- **Hypertonic Saline, 3% NaCl**
 - 目的：快速但有限度地升高血鈉，以減輕腦水腫、緩解症狀。
 - 紿藥：靜脈輸注 3% NaCl
 - 目標：通常目標是在最初幾小時內將血鈉快速升高 4-6 meq/L，這個升幅通常足以改善嚴重症狀。初始速率可設定為 1-2 meq/L/小時。
 - 嚴密監測：必須在加護病房環境下進行，每 1-2 小時監測一次血清鈉濃度，並根據反應調整輸注速率，嚴格遵守總體安全矯正速率限制。一旦症狀改善：應立即減慢矯正速率。
- **Loop Diuretics**：如 Furosemide。
 - 可與 3% NaCl 併用，特別是在需要限制輸液量或擔心衰竭時。
 - 抑制腎臟髓質的滲透壓梯度，促進自由水的排泄，有助於升高血鈉。

Treatment of Chronic or Mildly Symptomatic Hyponatremia

- 限制液體攝入 (Fluid Restriction)：一線治療。
 - 原理：限制總液體攝入量（包括飲水和食物中的水分）低於每日尿量加上不顯性失水量，造成負水平衡，使血鈉逐漸升高。
 - 目標攝入量：通常限制在 800-1200 mL/天，甚至更低（如 < 800 mL/天）。
 - 缺點：效果較慢，患者依從性差（口渴感）。對於尿滲透壓極高 ($> 500 \text{ mOsm/kg}$) 或尿量很少的患者效果可能不佳。
- 增加溶質攝入 (Increase Solute Intake)：
 - 原理：增加每日必須排泄的溶質量，會迫使腎臟排出更多的水分（滲透性利尿），有助於排出體內過多的自由水。
 - 尿素 (Urea)：口服尿素粉末。效果好，但口味差，不易接受。
 - 鹽片 (NaCl tablets) + Loop Diuretics：聯合使用。Loop Diuretics 促進水和鈉的排出，鹽片補鈉，避免鈉耗竭。
- SGLT2 抑制劑 (如 Empagliflozin)：
 - 機制：產生糖尿，引起滲透性利尿，增加自由水排泄。

- 血管加壓素受體拮抗劑 (Vasopressin Receptor Antagonists / "Vaptans")：
 - Tolvaptan：口服，選擇性 V₂ 受體拮抗劑。
 - Conivaptan：靜脈注射，V_{1a}/V₂ 受體拮抗劑（美國可用）。
 - 作用機制：阻斷 AVP 在腎臟集合管 V₂ 受體的作用，減少 AQP2 水通道的表現和功能，導致腎臟排出大量自由水（稱為 Aquaresis），有效升高血鈉。
 - 優點：作用迅速有效。
 - 缺點：價格昂貴。可能導致血鈉升高過快（使用時通常不應同時嚴格限水）。有肝毒性風險（Tolvaptan，需監測肝功能）。通常在住院期間開始使用，以便密切監測。主要適用於 Volume 正常或 Volume 過多的低鈉血症（如 SIADH, 心衰竭）。
- Demeclocycline
 - 機制：一種四環素類抗生素，可誘導腎性尿崩症，拮抗 AVP 作用。
 - 缺點：起效慢（數天至一週），效果不穩定，有腎毒性和光敏性等副作用。現已很少使用。
- 鹼鹽：可誘導腎性尿崩症

Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD):

Tolvaptan:

Urea:

SGLT2i:

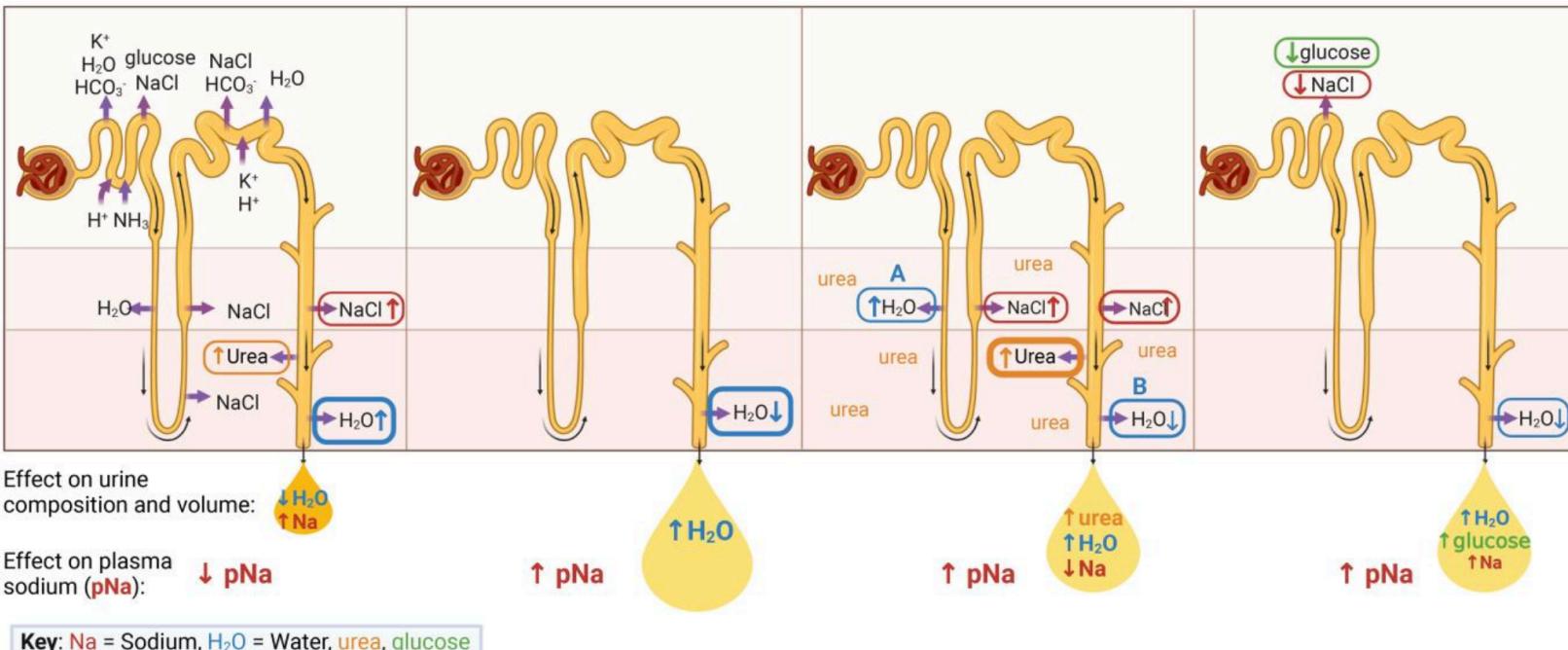


Figure 11. Renal physiology in SIAD, and mechanisms of action of tolvaptan, urea, and SGLT2i at the nephron. **SIAD:** Nonosmotic increase in circulating AVP leads to increased water resorption in the collecting duct via aquaporins, plus reduced sodium resorption in the proximal convoluted tubule, ascending limb, and distal convoluted tubule, resulting in concentrated urine production and decreased serum sodium concentration (see Fig. 5). AVP also promotes water retention by upregulating expression of UT-A1s to increase reabsorption of urea, augmenting medullary interstitial osmolality and hence urinary concentrating ability. **Tolvaptan:** blockade of AVP V2 receptor leads to reduced water resorption in the context of reduced aquaporins, resulting in a free water diuresis leading to a rise in serum sodium. **Urea:** Administration of urea leads to increased concentration of urea both in the filtrate and the renal interstitium. This leads to A, increased water resorption in the descending limb due to the osmotic effect of urea, initially leading to an elevated sodium concentration in the filtrate in the descending limb. This leads to increased sodium resorption by passive diffusion in the ascending limb, reducing sodium loss. Later, the osmotic draw of urea in the filtrate leads to B, reduced water resorption in the collecting duct, resulting in an osmotic diuresis and rise in serum sodium. **SGLT2i:** SGLT2i inhibitors act at the sodium-glucose cotransporter in the proximal tubule to reduce resorption of glucose and sodium. The primary effect is glycosuria (even in those without diabetes mellitus), accompanied by increased water excretion due to an osmotic diuresis. There is a transient increase in sodium excretion as well; however, the net effect on plasma sodium level is to increment when used in hyponatremia. AVP, arginine vasopressin; SIAD, syndrome of inappropriate diuresis; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. Original figure created with biorender.com, with reference to Decaux 1980 regarding urea physiology (306).

Management

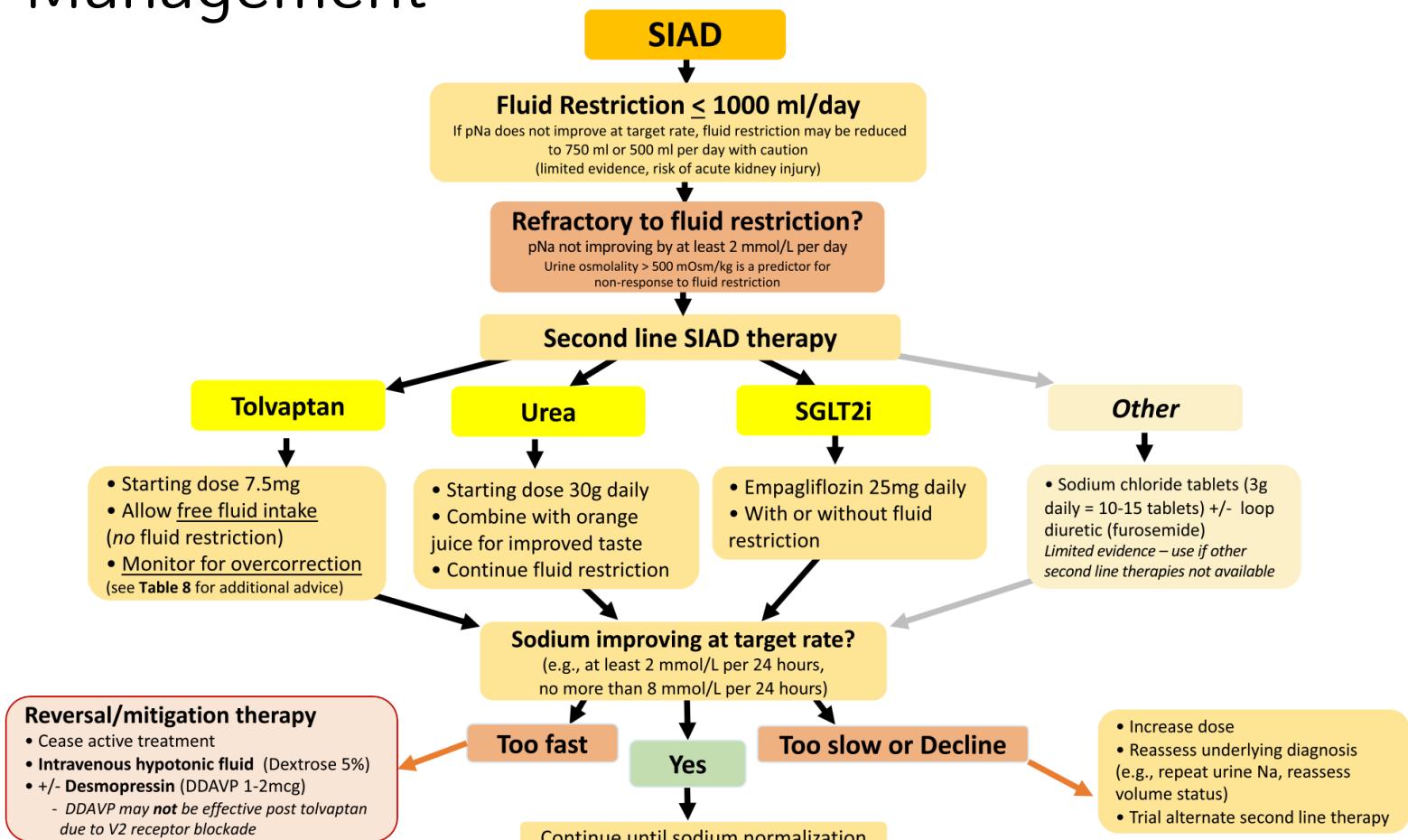


Figure 10. An approach to management of syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD), based on current limited evidence base. pNa, plasma sodium concentration.

Take Home Message

- 臨床上SIAD比DI常見，但是DI考題比較多
- AVP的生理機轉與體液調控
- DI的分類與鑑別診斷
 - Water deprivation test
- SIAD的診斷與治療

References

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e
- William's Endocrinology, 15e
- Pocket Medicine, 8e
- 臺大醫院代謝內分泌檢查工作手冊
- *Diabetes insipidus. Nat Rev Dis Primers* 5, 54 (2019).
- Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management, *Endocrine Reviews*, Volume 44, Issue 5, October 2023, Pages 819–861

Thanks for your attention!

Slides created via the R package [xaringan](#).