

## 中枢性尿崩症的临床药物应用进展

王维波<sup>1</sup>, 孙建华<sup>1</sup>, 刘楠楠<sup>2a</sup>, 邓昂<sup>2a</sup>, 邢小燕<sup>2b</sup>

(1. 东营市人民医院, 山东 东营 257091; 2. 中日友好医院 a. 药学部, b. 内分泌代谢中心, 北京 100029)

**【摘要】目的:**探讨及分析治疗中枢性尿崩症药物的用药剂量及用药安全性的差异, 为临床合理用药提供参考。**方法:**临床药师查阅近年来国内外文献, 进行全面的综合、整理和归纳。**结果与结论:**治疗中枢性尿崩症以醋酸去氨加压素为主, 治疗证据确切, 为首选药物治疗。使用过程中需要根据尿量、尿渗透压、电解质、血压等指标, 同时考虑使用人群对药物剂型、敏感性、吸收等存在的差异, 并结合临床经验进行用药剂量的选择。

**【关键词】** 中枢性尿崩症; 药物; 剂量

**【中图分类号】** R58

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)05-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.002

### Advance in drugs for the treatment of central diabetes insipidus

WANG Wei-bo<sup>1</sup>, SUN Jian-hua<sup>1</sup>, LIU Nan-nan<sup>2a</sup>, DENG Ang<sup>2a</sup>, XING Xiao-yan<sup>2b</sup>

(1. Dongying People's Hospital, Dongying 257091, China; 2. a. Department of Pharmacy, b. Center of Endocrinology and Metabolism, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate and analyze the differences in dosage and safety of drugs for the treatment of central diabetes insipidus to provide references for safe and rational drug use. **Methods:** Via searching for related literature published worldwide in recent years, a comprehensive integrated review was conducted. **Results and conclusions:** Desmopressin acetate is the first-of-choice drug for the treatment of central diabetes insipidus with validated evidence. In the use of desmopressin acetate, the urine volume, urine osmotic pressure, electrolyte, blood pressure and other indicators should be taken into account, and the differences in sensitivity and absorption of pharmaceutical dosage forms should also be considered and combine with clinical experience for dose selection.

**【Keywords】** central diabetes insipidus; drug; dosage

尿崩症 (diabetes insipidus, DI) 是由抗利尿激素 (arginine vasopressin, AVP) 产生异常或 AVP 在肾脏作用有缺陷而引发, 以排出大量稀释性尿为特征的一种临床综合征<sup>[1]</sup>, 主要表现为多尿、烦渴、多饮、低比重尿和低渗透压尿。按照病因分中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus, CDI)、肾性尿崩症、妊娠期间暂时性尿崩症、原发性烦渴<sup>[2]</sup>。CDI 由于 AVP 缺乏所致, 临床上主要采取病因治疗 (即原发病治疗, 例如下丘脑或垂体肿瘤手术等) 和药物治疗, 笔者通过检索文献及资料, 提供药物治疗 CDI 的相关经验, 总结剂量选择中需要考虑的因素、治疗中存在的风险及需要监测的指标。

#### 1 加压素

加压素包括醋酸去氨加压素 (desmopressin acetate, DDAVP)、精氨酸加压素、赖氨酸加压素、鞣酸加压素、垂体后叶素等药物。最常用的药物是 DDAVP, 该药为 AVP 的衍生物, AVP 受体主要有 V1a、V2 和 V1b 3 种<sup>[3]</sup>, 其中 V1b 亦被称做 V3<sup>[4]</sup>, V1a 受体主要分布于血管平滑肌、血小板、肌肉组织, 具有血管收缩、血小板聚集的效应; V2 受体主要分布于肾脏集合管、血管内皮细胞, 具有抗利尿、诱导血管性血友病第 8 因子 (VWF) 及凝血因子 VIII 释放的效应; V1b 受体主要分布于垂体, 具有促进促肾上腺皮质激素释放的效应。DDAVP 主要作用于 V2 受体<sup>[5]</sup>, 是 V2 受体的特异激活剂,

[收稿日期] 2015-01-26

[作者简介] 王维波, 男, 药师, 研究方向: 内分泌临床药学. Tel: (0546) 8901537, E-mail: 1034275065@qq.com

其N端1位的半胱氨酸去氨基,以右旋精氨酸代替了8位的左旋精氨酸,形成1-半胱氨酸脱去氨基和8-L-精氨酸结构,可能通过提升肾集合管的环腺苷酸(C-AMP),增加水通透性,具有抗利尿作用更强、更持久、升压作用弱的特点<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>显示,DDAVP对肾性尿崩症基本无效,临床上主要用于治CDI、出血性疾病及夜尿症;其可增加CDI患者尿渗透压,既可治疗轻度多尿症状,也可用于完全性或部分性CDI,为首选药物。部分性CDI更适合应用氯磺丙脲及噻嗪类利尿剂治疗<sup>[8]</sup>。

### 1.1 DDAVP在不同人群治疗CDI用药剂量

DDAVP作用时间与药物剂量相关,而药物的代谢和消除可能与个体差异相关<sup>[9]</sup>。有关DDAVP治疗CDI的剂量标准,目前鲜见指南做明确指导,临床仍以经验性用药为主。CDI最初的治疗的目标是减少夜尿症状,保证充足的睡眠,在此基础上再进行白天尿量的控制<sup>[10]</sup>。DDAVP治疗CDI一般经口服、经鼻、注射方式给药,剂量因人而异。除常见的头痛、疲劳、眩晕、恶心、胃痛等不良反应外,亦可引起水潴留、低钠血症。大型研究<sup>[11]</sup>显示,丹麦儿童和老人CDI发病率高,因严重低血钠住院的CDI患者发生率在0.9%,其中女性发生率高于男性。在治疗过程中需监测患者(特别是儿童和老年人)的尿量、血渗透压、尿渗透压、电解质、血压、体重等相关指标,及时处理DDAVP所致不良反应。

**1.1.1 成年人** 常给予DDAVP口服制剂和鼻喷剂,剂量根据患者反应和疗效进行调整。口服初始剂量一般50~100 μg tid<sup>[12-15]</sup>,维持量一般在100~200 μg tid<sup>[13-14]</sup>,每日最大剂量1 200 μg<sup>[10,14]</sup>。鼻喷剂应用时剂量要求精确,首剂量为5~10 μg,依据夜间尿量的反应递增2.5~5 μg/次,直至获得良好睡眠<sup>[10,14]</sup>,维持日剂量一般为5~40 μg<sup>[10,13]</sup>。值得注意的是慢性过敏性鼻炎或其他鼻部的病理变化可能妨碍经鼻给药的吸收。DDAVP静脉及肌肉注射给药维持日剂量一般1~4 μg<sup>[13-14]</sup>。皮下给药通常维持日剂量2~4 μg,早晚各1次<sup>[14]</sup>,对皮下注射反应差的人群,一般先给予静脉注射2 μg的DDAVP<sup>[10]</sup>。

目前,临床上多在CDI患者使用DDAVP后1~2 d开始监测血钠,正常者4 d后重复监测,应用剂量稳定后每6个月~1年监测1次。多尿症状

减轻者剂量应该逐步减少,停药标准为不复发。

**1.1.2 儿童DDAVP治疗** CDI已被证实为安全、有效<sup>[16]</sup>,是目前首选药物。DDAVP的治疗剂量与患者年龄、多尿程度和体质量关系不大,但是单次剂量与抗利尿时间相关<sup>[17]</sup>。因儿童各个组织和器官功能还不完善,药物代谢酶活性不足,药物代谢和排泄能力较差,与血浆蛋白结合能力差,故对药物的敏感性高。除非有吞咽障碍,大部分婴儿可以采用口服给药<sup>[18-19]</sup>。对婴幼儿患者,因口服制剂和鼻喷剂应用均有难度,吸收准确性较差,常以皮下注射为首选,后者已被证明安全性高<sup>[20-21]</sup>。一般皮下注射初始日剂量为0.1 μg,一般维持日剂量为0.02~0.08 μg bid<sup>[21]</sup>。12岁以上儿童因器官发育基本完成,能通过完整的口渴调节机制调节体液平衡,能够独立饮水及监测尿量,因此治疗上和成年人相似。口服给药初始剂量50~100 μg,每日最大剂量1200 μg,分2~3次服用<sup>[10,14]</sup>。对于3个月~12岁儿童,口服与鼻喷初始剂量与12岁以上儿童相同,口服每日最大剂量800 μg,分2~3次服用<sup>[10]</sup>;鼻喷剂每日最大剂量为30 μg,分1~2次服用<sup>[10,13-14]</sup>;静脉给药时3个月~1岁婴儿首剂量0.05 μg,日维持量0.2~0.8 μg;1岁以上儿童日维持量0.4~2 μg<sup>[13]</sup>。3个月以下婴儿用量鲜见报道。

因婴幼儿主要以流食为主,DDAVP治疗后低血钠症发生率更高,应注意观察尿量及情绪变化;发生呕吐和腹泻者需排除低血钠,每日计算液体出入量,保持出入平衡。初始给药或调整用药剂量后每天监测血钠水平,血钠低于正常值剂量酌情减少,血钠水平正常者继续监测3~4 d;剂量维持在一个稳定状态时,1~2年监测一次血钠。

**1.1.3 妊娠妇女DDAVP治疗** CDI对孕妇和胎儿是安全的<sup>[22-23]</sup>,FDA对DDAVP的妊娠安全级别定为B级,即有明确指征时慎用。治疗期间需密切监测患者的水电解质、肝肾功能、宫内胎儿状况,保证摄入足够的液体。目前鲜有具体用量的相关研究,一般经鼻给药5~10 μg bid,口服给药100~200 μg bid。

**1.1.4 老年人** DDAVP所致低血钠风险可能与肾脏对药物敏感性增加、渗透调节机制异常有关<sup>[24]</sup>。老年人因患有心血管等疾病的风险较成年人增加,肝肾功能不同程度衰退、对药物的代谢等与成年人存在差异,故应密切监测血钠水平及生命体征。目前鲜有具体用量的相关研究,可在成年人用药剂量

基础上酌减。

## 1.2 DDAVP 用药安全性

**1.2.1 药物相互作用** DDAVP 在与治疗 AVP 分泌异常综合征 (SIADH) 的药物 (三环类抗抑郁剂、选择性血清素再摄取抑制剂、氯丙嗪、卡马西平) 或非甾体抗炎药合用时,可增加水潴留、低钠血症或抗利尿作用,应避免合用;必须合用时,应严格控制饮水并监测患者血钠水平,DDAVP 的剂量一般从较小剂量开始,逐渐调整至最适剂量。

**1.2.2 用药注意事项** DDAVP 禁用于 II B 型血管性血友病、习惯性或精神性烦渴症 (尿量  $>40 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 24\text{h}^{-1}$ )、心功能不全或其他疾患需要服用利尿剂、中重度肾功能不全 (肌酐清除率  $<50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )、SIADH、低钠血症、对药物过敏等的人群。

因 12 岁以下儿童及 65 岁以上老年人体内调节机制、肝肾功能欠完善,应用 DDAVP 时可能更容易出现体内液体蓄积;同时儿童的神经系统发育不成熟,兴奋容易扩散,易引起大脑皮质运动异常,所以需要加强对这类人群的监测。孕妇应用 DDAVP 对自身及胎儿/新生儿的健康影响至今仍未有大样本的流行病学数据,因此孕妇慎用。哺乳期妇女应用 DDAVP 可少量分泌至乳汁,低于影响利尿作用所需的量。

**1.2.3 不良反应及救治** DDAVP 可引起头痛、腹痛、胃痛、恶心、血压升高、低血钾等,高剂量时可引起眩晕、疲倦、血压一过性降低、反射性心动过速、用药时面部潮红。注射给药时,可能引注射部位疼痛、肿胀。DDAVP 鼻内给药少见的不良反应包括眼部刺激、头疼、眩晕、鼻炎或鼻出血、咳嗽、脸红、恶心、呕吐、腹痛、胸痛和心悸等<sup>[25]</sup>。

CFDA 及 FDA 曾有报道服用 DDAVP 可导致低钠血症<sup>[26-27]</sup>,长期随访研究<sup>[28]</sup>也显示 CDI 住院患者低钠血症发病率高,也有报道 DDAVP 喷鼻引起全身低钠血症及水中毒<sup>[28]</sup>。治疗可以静脉输注高渗盐水,钠入量前 24 h 不超过  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,此后每 24 h 增加  $8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,直到血清钠水平恢复至  $130 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[29]</sup>。过快纠正低钠血症可能导致渗透性脱髓鞘综合征<sup>[30-31]</sup>,亦可能出现失语、截瘫、充血性心力衰竭和脑水肿等表现。低钠血症可能引起脑细胞水肿,进而引起抽搐及癫痫。目前国内外文献报道较少<sup>[32-35]</sup>,鲜见儿童出现癫痫的报道<sup>[36]</sup>。引起低血钠性癫痫发作应立即停用 DDAVP,可给

予地西洋或苯巴比妥控制抽搐。

## 2 磺酰脲类降糖药

氯磺丙脲可用于治疗轻、中度的部分性 CDI<sup>[2,8]</sup>,具有抗利尿作用,能增加加压素的释放,从而降低尿量<sup>[37]</sup>。成人常用剂量为  $125 \sim 500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,1~2 d 起效,4 d 达最大效果。大剂量会增加治疗效果但低血糖反应会增加<sup>[38]</sup>。儿童不推荐使用,老年人减量使用,初始剂量为  $100 \sim 125 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。FDA 对本药的妊娠安全性分级为 C 级,不建议用于孕妇。该药常见不良反应为低血糖,可采取减少用药剂量,或者加用噻嗪类利尿剂等减少低血糖反应的发生。

## 3 噻嗪类利尿剂

氢氯噻嗪主要用于治疗肾性尿崩症,也可用于 CDI<sup>[20]</sup>,特别是部分性 CDI<sup>[2,8]</sup>,可能由于尿中排钠增加,体内缺钠,肾近曲小管重吸收增加,到达远曲小管原尿减少,因而尿量减少。一般与其他口服抗利尿剂 (氯磺丙脲) 药物联合治疗 CDI,能够减少氯磺丙脲引起的低血糖风险。成人剂量  $25 \text{ mg bid/tid}$ ,可用于婴幼儿及儿童,一般  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量  $37.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,但可使婴儿血胆红素升高,故有黄疸的婴儿慎用。老年人应用氢氯噻嗪较易发生低血压、电解质紊乱和肾功能损害。FDA 对氢氯噻嗪的妊娠安全性分级为 B 级。氢氯噻嗪能通过胎盘屏障,且有可能使胎儿及新生儿产生黄疸、血小板减少等,故妊娠期妇女应慎用。长期应用该药可出现血压降低、水、电解质紊乱,注意监测血压、血钠、血钾等。用药初期应每天测量血钠,如血钠升高则增加液体摄入量,直至血钠正常。

## 4 血脂调节药

氯贝丁酯对病情较轻的 CDI 患者具有抗利尿作用, $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 可使尿量减少 50% 左右,其作用机制可能与神经垂体释放加压素增加有关。CFDA 说明书适应证仅用于高脂血症,同时本药抗利尿作用不及氯磺丙脲,对完全性 CDI 无效,临床上不推荐使用该药治疗 CDI。儿童服用本品的研究尚不充分,不建议使用。老年人应根据肝肾功能状态调节用药剂量。FDA 对本药的妊娠安全性分级为 C 级,本药对妊娠影响的研究尚不充分,尚不明确是否会对胎儿造成危害或影响生殖功能。



## 5 抗癫痫药

卡马西平可能与促进 AVP 分泌或提高效应器对 AVP 的敏感性有关<sup>[39]</sup>,从而降低尿量。可单用或与氯磺丙脲、氯贝丁酯等合用。成人用量 300~600 mg·d<sup>-1</sup>,如与其他抗利尿药合用,200~400 mg·d<sup>-1</sup>,分 3 次服用。儿童尚未有相关使用报道,不宜应用。老年患者对本药较敏感,可增加认知功能障碍、精神错乱等不良反应发生率,不建议使用。FDA 对卡马西平的妊娠安全性分级为 D 级,妊娠期服用本药可透过胎盘,有引起胎儿发育障碍、畸形的报道,故妊娠期妇女慎用。

## 6 降压药

吲达帕胺可用于治疗轻度 CDI,作用机制可能为通过抑制肾合成前列腺素,增加尿浓缩能力,从而降低尿量。有研究<sup>[40]</sup>显示,20 名 CDI 患者服用吲达帕胺 2.5 mg·d<sup>-1</sup>,10 d 后 24 h 尿量降低 40.6%,尿渗透压增加,同时没有不良反应发生。该药成人用量一般为 2.5~5 mg·d<sup>-1</sup>,儿童及孕妇用药尚不明确,老年人肾功能减退会增加电解质紊乱风险,需减量使用并加强监测。吲达帕胺常见不良反应为低血钾、低血压,用药期间注意监测血钾、血压变化。

## 7 中药

中医治疗以补肾、滋阴、生津益气为主,可给予知柏地黄丸、黄芪、桑螵蛸、熟地、菟丝子、龙骨、牡蛎、萸肉、山药、枸杞子、五味子、甘草等治疗,起到滋阴益肾,缩泉固崩的作用。

## 8 小结

CDI 临床常用药物中,DDAVP 为首选,氯磺丙脲、氢氯噻嗪、氯贝丁酯、卡马西平等作为辅助选择用药。应用 DDAVP 治疗 CDI 过程中,以控制患者的尿量为首要目的,一般结合患者对药物敏感性、吸收等存在的差异选择适宜的剂型;给药剂量依据患者病情、尿量、尿渗透压、电解质、血压等指标,并结合临床经验而定,口服给药是主要的给药方式(2~3 次/d);用药期间需密切监测患者生命体征及可能发生的不良反应,对于 12 岁以下儿童、妊娠妇女、65 岁以上老年人等特殊人群,更需要加强用药监测,保证患者的用药安全。

## 【参考文献】

- [1] 胡大一(译).哈里森内科学手册[M].第16版.北京:人民卫生出版社,2009:883-884.
- [2] 向红丁(译).威廉姆斯内分泌学[M].第11版.北京:人民军医出版社,2011:276.
- [3] Ali F,Guglin M,Vaitkevicius P,et al.Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists [J].Drugs,2007,67(6):847-858.
- [4] Habib S, Boyer. Oppressive V2-receptor antagonists in patients with cirrhosis, Lucites and hypothermia [J].Rather Adv Gastroenterol, 2012, 5(3):189-197.
- [5] Nimlsen S, Frøkiaer J, Maples D, et al. Aquaporins in the kidney:from molecules to medicine[J].Physio Rev, 2002, 82(1):205-244.
- [6] 廖二元,莫朝晖.内分泌学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2007:450.
- [7] 葛俊波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:679.
- [8] Friedman F M, Weiss J P. Desmopression in the treatment of nocturnal: clinical evidence and experience[J]. Ther Adv Urol, 2013, 5(6): 310-317.
- [9] Juul K V, Bichet D G, Nørgaard J P. Depression duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus[J]. Endocrine, 2011, 40(1): 67-74.
- [10] Daniel G Bichet. Treatment of central diabetes insipidus [EB/OL]. (2013-09-25) [2014-03-03] [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus?Source=search\\_result&search=Treatment+of+central+diabetes+insipidus&selectedTitle=1~52.html](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus?Source=search_result&search=Treatment+of+central+diabetes+insipidus&selectedTitle=1~52.html).
- [11] Juul K V, Schroeder M, Rittig S, et al. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus(CDI) in Denmark: Results from 5-years Registration of 9, 309 Prescriptions of Desmopression to 1, 285 CDI patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):2181-2187.
- [12] DDAVP Tablets 0.2mg[EB/OL].(2011-06)[2014-03-03].<http://www.Medicines.Org.uk/emc/medicine/658/spc>.
- [13] 李大魁,金有豫,汤光等(译).马丁代尔药物大典[M].原著第35版.北京:化学工业出版社,2008:1431.
- [14] 四川美康医药软件研究开发有限公司.药物临床信息参考[M].重庆:重庆出版社,2008:1046.
- [15] Fukuda I, Hizuka N, Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment[J]. Endocr J, 2003, 50(4): 437-443.
- [16] Fjellestad-Paulsen A, Laborde K, Kindermans C. Water-balance hormones during long-term follow-up of oral dDAVP treatment in diabetes insipidus [J]. Acta Paediatr,1993,82(9):752-757.
- [17] 辛颖.儿童尿崩症诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(8):638-640.
- [18] Ooi H L, Maguire A M, Ambler G R. Desmopression administration in children with central diabetes insipidus: a retrospective review[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2013,26(11-12):1047-1052.

- [19] Rivas-Crespo M F, Miñones-Suarez L, G-Gallarza SS. Rare neonatal diabetes insipidus and associated late risks: Case report[J]. BMC Pediatr, 2012, 12: 56.
- [20] Rivkees S A, Dunbar N, Wilson T A. The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin, low renal solute load formula, thiazidediuretics [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(4): 459-469.
- [21] Blanco E J, Lane A H, Aijaz N, et al. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19(7): 919-925.
- [22] Ray J G. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child[J]. Obstet Gynecol Surv, 1998, 53(7): 450-455.
- [23] Kollampambil T G, Mohan P V, Gunasuntharam K, et al. Prenatal presentation of transient central diabetes insipidus[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(5): 653-656.
- [24] Oiso Y, Robertson G L, Nørgaard J P. Treatment of Neurohypophysial Diabetes Insipidus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10): 3958-3967.
- [25] Handel Wale J, Stockier M, Raes A, et al. Desmopressin 30 years clinical use: a safety review[J]. Curr Drug Saf, 2007, 2(3):232-238.
- [26] 英国 MHRA 限制去氨加压素鼻腔喷雾剂的适应证 [EB/OL]. (2007-05-30)[2014-03-04]. [http://www.Ada.gov.c/WS01/CL0389/24712\\_3.html](http://www.Ada.gov.c/WS01/CL0389/24712_3.html).
- [27] Information for Health care Professionals: Desmopressin Acetate (marketed as DDAVP Nasal Spray, DDAVP Urinal Tube, DDAVP, DDVP, Miniskirt, and Estimate Nasal Spray)[EB/OL]. (2013-08-14)[2014-03-04]. <http://www.Ada.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125561.html>.
- [28] Behan L A, Sherlock M, Moyles P, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(3): 243-450.
- [29] Kelley H B, Henderson S O. Severe hypothermia due to Depression[J]. J Emerg Med, 2006, 30(1): 45-47.
- [30] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): G1-G47.
- [31] Norenberg M D. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations[J]. Metab Brain Dis, 2010, 25(1): 97-106.
- [32] Adrian Schrieffer, Sebastian Kibitz, Fried rich C Left. A woman with postoperative hypothermia related to desmopressin acetate[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1): 33-36.
- [33] 植少娟, 陈穗俊, 林海燕, 等. 去氨加压素诱发癫痫 3 例报告 [J]. 新医学, 2003, 34(4): 246-247.
- [34] Martha B, Donahue M, Elizabeth La timer, et al. Hypoglycemic seizure in a child using Desmopressin for nocturnal enuresis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998, 152(68): 290-292.
- [35] 淡冰, 王强平, 李鸿, 等. 去氨加压素致低钠血症引起癫痫持续状态 1 例 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(32):97.
- [36] 王璐, 邹湘, 盛光耀. 去氨加压素致儿童低血钠性癫痫发作 8 例分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(24):2280-2281.
- [37] Webster B, Brain J. Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in diabetes insipidus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1970, 30:215.
- [38] Radó J P. Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of "hypo-responder" pituitary diabetes insipidus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1974, 38:1.
- [39] Gold P W, Robertson G L, Balletic J C, et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1983, 57:952.
- [40] Tinker T, Sert M, Kodak M. Efficacy of indapamide in central diabetes insipidus[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(17): 2085-2087.

## 投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统, 自 2015 年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 [www.lcywzlzz.com](http://www.lcywzlzz.com), 点击左上角“作者在线投稿”, 按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为用户名, 以防遗忘), 提交个人信息及稿件信息, 完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊 2015 年投稿须知