

· 综述 ·

## 低钠血症诊疗研究进展

刘慧敏, 李明龙\*

(山东省立医院内分泌与代谢科, 济南 250000)

**【摘要】** 低钠血症是临床最常见的电解质紊乱之一, 血钠浓度  $< 135$  mmol/L 即可诊断为低钠血症, 大部分慢性低钠血症患者症状较轻或被原发病掩盖而易被临床医师忽略或误诊。诊断精确和及时治疗可降低患者的病死率, 从而减少住院时间, 改善生活质量。低钠血症的治疗主要是病因治疗, 其中抗利尿激素分泌不当综合征 (SIADH) 患者可考虑限水、高张盐水、使用抗利尿激素受体拮抗剂等。本文从诊断和治疗两方面综述了低钠血症的研究进展。

**【关键词】** 低钠血症; 抗利尿激素分泌不当综合征; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R589.4      **【文献标志码】** A      **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.051

## Research progress in diagnosis and treatment of hyponatraemia

LIU Hui-Min, LI Ming-Long\*

(Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250000, China)

**【Abstract】** Hyponatraemia is one of the most common electrolyte disturbances in clinical practice, serum sodium concentration  $< 135$  mmol/L is diagnosed with hyponatraemia, and the majority of chronic hyponatraemia are prone to be ignored or misdiagnosed by clinicians due to its mild symptoms or being covered by primary diseases. Accurate diagnosis and timely treatment can reduce mortality, shorten the length of hospital stay, and improve the quality of life. Its treatment mainly focuses on alleviating the etiological factors. For the patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), limit of water, hypertonic saline, V2 receptor antagonist and other comprehensive treatment should be considered. In this article, we reviewed the progress of diagnosis and treatment of hyponatraemia.

**【Key words】** hyponatraemia; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; diagnosis; treatment

Corresponding author: LI Ming-Long, E-mail: liminglong@med.mail.com.cn

钠离子是细胞外液中主要的阳离子, 血浆钠离子浓度是血浆渗透压的决定性因素, 低钠血症狭义上是指低渗性低钠血症, 广义上是指等渗性、假性、高渗性和低渗性低钠血症。低渗性低钠血症又可分为高容量性、正常容量性和低容量性低钠血症。

### 1 低钠血症基本特征

低钠血症是一种与年龄增长相关的生化异常, 随着年龄增长, 低钠血症的发病率逐渐升高, 这可能与共病发生率增高、服用导致低钠血症的药物及维持内环境稳态能力下降有关<sup>[1]</sup>, 内环境调节机制包括肾小球滤过率降低、尿液浓缩功能受损、激素水平改变、自由水排泄率下降等<sup>[2]</sup>。潘信<sup>[3]</sup>回顾性分析了 692 例年龄  $\geq 18$  周岁的内科住院患者, 低钠血症的发病率为 3.37%。美国 1999 年至 2004 年全国

健康和营养调查结果显示, 年龄  $\geq 18$  岁成年人的低钠血症患病率为 1.72%, 其中女性较男性患病率高<sup>[4]</sup>。Siregar<sup>[5]</sup>对 1295 例低钠血症患者进行横断面分析结果显示, 老年人 ( $> 60$  岁) 低钠血症的发病风险为年轻人的 2.548 倍。研究表明低钠血症可增加住院患者的死亡率及医疗资源的消耗<sup>[6]</sup>, 低钠血症甚至轻度低钠血症 ( $130 \sim 134$  mmol/L) 与多种不良临床结果呈正相关, 如步态不稳、摔倒、脆性骨折、再住院率、需要长期护理率、死亡率等<sup>[7,8]</sup>。同时实验结果表明低钠血症可能会加速成年小鼠多系统的衰老过程, 包括骨质疏松、心功能减退、骨骼肌萎缩、性腺功能降低及体脂含量减少等<sup>[9]</sup>。

低钠血症患者临床表现的严重程度取决于起病急缓和患者身体状况等因素, 症状可无或较轻, 如头痛、注意力不集中。急性或重度低钠血症患者的症

状较明显,主要有脑水肿和肺水肿2类临床表现,具体表现为意识改变、癫痫、昏迷、呼吸暂停、死亡<sup>[10]</sup>;介于两者之间可能表现为恶化和精神状态改变等。

## 2 低钠血症的病因及诊断

低钠血症的诊断主要是病因诊断,需要详细地采集病史,进行体格、实验室和影像学检查。

### 2.1 等渗性和假性低钠血症

等渗性低钠血症多见于行腹腔镜、膀胱冲洗和经尿道前列腺切除术患者<sup>[11]</sup>,多由于术中使用大量的轻度低张冲洗液所致,根据病史和血浆渗透压即可明确诊断。假性低钠血症多见于严重高脂血症及异常高蛋白血症患者,疾病过程中血钠降低只是假象,事实上血钠及渗透压正常,如多发性骨髓瘤患者。

### 2.2 高渗性低钠血症

多见于糖尿病患者血糖水平升高、甘露醇静脉滴注情况。由于血浆中渗透活性物质增加,细胞内水分外移,血钠浓度因此降低,每增加3 mmol/L葡萄糖或甘露醇,血钠浓度降低约1 mmol/L<sup>[12]</sup>。

### 2.3 低渗性低钠血症

2.3.1 高容量性低渗性低钠血症 多见于心力衰竭、肝硬化、肾病综合征、急慢性肾功能衰竭患者。根据病史、体格检查及实验室检查可明确诊断。患者多有水肿或体液增多的临床表现,血浆脑利钠肽水平升高也可支持诊断。

2.3.2 低容量性低渗性低钠血症 患者除了原发病的临床表现外,还可能有直立性低血压、心动过速、皮肤黏膜弹性减低、红细胞比容增加、尿素氮/肌酐比值增加等血容量不足的临床表现。尿钠浓度 < 30 mmol/L多见于胃肠道失钠、胰腺炎、大量抽放胸腹水、大面积烧伤等。尿钠浓度 > 30 mmol/L多提示肾性失钠,主要见于应用利尿剂、失盐性肾病、盐皮质激素缺乏、脑性盐耗综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)及肾小管性酸中毒等。

CSWS 主要是由于传入肾脏的交感神经信号减弱或血液中脑利钠肽增加导致水钠排泄增加所致。诊断依据<sup>[13]</sup>: (1) 低血钠,血钠浓度 < 130 mmol/L; (2) 高尿钠,尿钠浓度 > 20 mmol/L, 24 h 尿钠 > 80 mmol/L; (3) 血浆渗透压 < 270 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O); (4) 尿渗透压大于血浆渗透压; (5) 低血容量表现,如中心静脉压 < 5 cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa)、肺毛细血管楔压 < 8 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、红细胞比容、血尿素氮和白蛋白浓度升高等; (6) 全身脱水表现(皮肤干燥、眼窝下陷及血压下降等)。监测患者体质量和中央静脉压是鉴别两者最简便的方法。

2.3.3 等容量性低渗性低钠血症 抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)是最常见的原因,尤其多见于老年人<sup>[14]</sup>。该病以水钠调节障碍、等容量性低渗性低钠血症、尿液稀释功能受损为基本特征。诊断标准: (1) 血钠浓度 < 130 mmol/L; (2) 尿钠浓度 > 20 mmol/L 且常 > 30 mmol/L; (3) 血浆渗透压 < 275 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O); (4) 尿渗透压大于血浆渗透压,尿渗透压 > 100 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O); (5) 甲状腺、肾上腺和肾功能正常; (6) 无水肿、腹水或脱水体征,细胞外液容量未减少; (7) 近期没有使用过利尿剂。

SIADH 的病因很多,具体如下。(1) 中枢神经系统疾病: 卒中、感染、创伤及精神性疾病。(2) 肿瘤: 小细胞肺癌或其他肺部肿瘤、头颈部肿瘤、鼻腔神经胶质瘤等。(3) 某些药物: 抗癌药如长春碱类、铂类、烷基类; 抗抑郁药如选择性5羟色胺再摄取抑制剂、三环类; 抗癫痫药物如卡巴咪嗪、奥卡西平; 抗高血压药物如氨氯地平、抗精神病药物如丁酰苯、利尿药如噻嗪类利尿剂、袢利尿剂; 质子泵抑制剂如奥美拉唑<sup>[15]</sup>。(4) 肺部疾病: 肺炎(病毒性、细菌性、结核性)、哮喘、肺不张、急性呼吸衰竭、气胸。(5) 术后SIADH: 多见于胸部、腹部、颅脑手术等。(6) 遗传性SIADH: X染色体抗利尿激素受体基因突变、下丘脑渗透压感受机制异常。(7) 获得性人体免疫缺陷综合征<sup>[16]</sup>。(8) 特发性SIADH: 现具体原因不明确。原因不明的患者应至少随访1年,随访过程中一些隐藏的病因才可能表现出来,如肿瘤、结核等。老年人特发性SIADH可能与衰老过程有关<sup>[17]</sup>。(9) 其他: 卟啉病、二尖瓣狭窄分离术后、巨细胞病毒感染、伤寒和干细胞移植后<sup>[18]</sup>。

糖皮质激素缺乏和甲状腺机能减退症也可引起低钠血症。前者表现为抑郁、体质量减轻、持续性低钠。测定皮质醇水平及节律是诊断方法。后者表现为神情淡漠、抑郁、记忆力减退、黏液性水肿,血清游离甲状腺素水平下降,促甲状腺激素水平上升。因此,对于有精神方面症状的低钠血症患者,应检查甲状腺功能 and 皮质醇水平。

## 3 低钠血症的治疗

临床大部分低钠血症为低渗性低钠血症,因此本文主要讲述低渗性低钠血症的治疗。

### 3.1 治疗原发病

改善心肾功能;减轻肝硬化;补充糖皮质激素、甲状腺激素;停用导致低钠血症的药物等。

### 3.2 限水

高容量及等容量低渗性低钠血症患者可限水治疗。根据尿渗量和血浆渗量比值来计算自由水的清除率<sup>[19]</sup>,如果比值 $>1.0$ 则限水无效;比值 $0.5 \sim 1.0$ 饮水量应 $0.5 \text{ L}$ ;比值 $<0.5$ 则饮水量应小于 $1 \text{ L}$ ,限水后 $24 \sim 48 \text{ h}$ 需检查血钠水平来评估限水是否有效<sup>[20]</sup>,如果血钠水平没有上升,则证明限水无效。

### 3.3 补钠

每天钠的摄入总量不超过 $5 \sim 6 \text{ g}$ 。慢性( $>48 \text{ h}$ )和轻度低钠血症患者如无症状或症状较轻,口服补钠即可,饮食可高盐。对于癫痫、意识障碍等严重的低钠血症患者,首先静脉给予 $3\%$ 高渗性盐水。指南建议是首次负荷剂量 $100 \text{ ml}$ , $3\%$ 高渗性盐水静脉推注( $\geq 10 \text{ min}$ ),最多重复 $3$ 次直到症状消失,纠正目标是血钠浓度比治疗前上升 $4 \sim 6 \text{ mmol/L}$ <sup>[21]</sup>。治疗期间每 $6, 12, 24, 48, 72 \text{ h}$ 监测血钠水平以避免过度、过快地纠正低钠血症而导致渗透性脱髓鞘综合征(osmotic demyelination syndrome, ODS)发生。相对安全的范围为:血钠上升速度 $<6 \text{ mmol/L}$ (输入后 $6 \text{ h}$ 内)、 $<8 \text{ mmol/L}$ (输入后 $24 \text{ h}$ 内)、 $<14 \text{ mmol/L}$ (输入后 $48 \text{ h}$ 内)、 $<16 \text{ mmol/L}$ (输入后 $72 \text{ h}$ 内)<sup>[20,22]</sup>。高容量性低渗性低钠血症患者为稀释性低钠血症,补钠需谨慎,因补钠可能会导致水肿加重。

### 3.4 利尿

适合于高容量性低渗性低钠血症和SIADH患者,尤其适用于自由水清除率 $>1.0$ 的限水无效患者<sup>[23]</sup>。利尿剂可选择袢利尿剂如呋塞米,该药物可抑制电解质重吸收,排出大量的等渗性尿液,但禁用噻嗪类利尿剂。

### 3.5 精氨酸加压素受体拮抗剂

适应证:对于限水 $24 \sim 48 \text{ h}$ 内血钠浓度升高不明显或不耐受限水的SIADH患者<sup>[24,25]</sup>;该药可促进自由水的排泄而没有电解质损失,可迅速、有效地升高血钠浓度<sup>[26,27]</sup>。

作用机制:拮抗剂和受体有更高的亲和力,从而有效阻滞精氨酸加压素和受体结合,影响水通道蛋白2(aquaporin-2, AQP-2)由肾集合管主细胞内囊泡插入到质膜上,进而影响水重吸收,导致大量水排泄同时没有电解质丢失,血钠水平上升<sup>[28]</sup>。

种类及给药途径:托伐普坦、利伐普坦、莫扎伐普坦等药物经口服给药,考尼伐坦通过静脉途径给药。

用药剂量:2个随机、安慰剂对照、双盲实验结果已证明了托伐普坦治疗各种原因导致的高容量性和等容量性低渗性低钠血症的有效性和安全性<sup>[29]</sup>。

为此,2008年托伐普坦被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗等容量和高容量性低渗性低钠血症。托伐普坦起始剂量 $15 \text{ mg}$ ,每隔 $24 \text{ h}$ 可分别增加到 $30 \text{ mg}$ 和 $60 \text{ mg}$ 。2005年FDA批准考尼伐坦片治疗等容量性低渗性低钠血症,首次负荷剂量 $20 \text{ mg}$ (用药时间 $>30 \text{ min}$ ),连续用 $4 \text{ d}$ (剂量 $20 \text{ mg}$ 或 $40 \text{ mg}$ ),其安全性和有效性已得到证实<sup>[30]</sup>。

优缺点:托伐普坦与其他药物之间相互作用少,可用于肝脏和中度肾脏损害患者,但禁用于无尿或肾小球滤过率 $<10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者。考尼伐坦是细胞色素P450的抑制剂,易和酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素等药产生严重的相互作用。临床使用时间不超过 $4$ 周,由于抑制精氨酸加压素1受体,对肝硬化合并食管胃底静脉曲张的患者不适用。

禁忌证:不能感知或响应口渴、无尿和血容量不足患者,需紧急干预提高血钠浓度患者<sup>[26]</sup>。

副作用:按照发生率从高到低依次为口渴、嘴干、头痛、外周性水肿、尿频、疲乏、恶心、便秘、眩晕、腹泻,少数患者可出现低钠血症过快纠正的情况<sup>[31]</sup>。

注意事项:开始应用该药时必须在医院监测,以便于医师及时调整剂量和处理不良反应。治疗期间应密切监测体质量、血钠、血压、肝功能、血钾、肾功能变化。

临床上低钠血症往往为多种疾病共同导致的结果,临床医师应仔细分析,避免漏诊,加强对低钠血症的早期诊断,同时应了解引起低钠血症的常见原因,提高对低钠血症的认识与诊断水平,才能降低发病率和死亡率。

### 【参考文献】

- [1] 《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》写作组. 老年患者低钠血症的诊治中国专家建议[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(8): 795-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.001.  
《Diagnosis and Treatment of Hyponatremia in Elderly Patients》writing group. China expert advice on the diagnosis and treatment of hyponatremia in elderly patients[J]. Chin J Geriatr, 2016, 35(8): 795-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.001.
- [2] Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged[J]. Arch Surg, 2003, 138(10): 1055-1060. DOI: 10.1001/archsurg.138.10.1055.
- [3] 潘信. 内科住院患者低钠血症的回顾性分析[D]. 吉林大学, 2013.  
Pan X. Retrospective cohort study of hyponatremic patients in internal medicine[D]. Jilin Univ, 2013.
- [4] Mohan S, Gu S, Parikh S, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES[J]. Am J Med,

- 2013, 126(12): 1127-1137. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.021.
- [5] Siregar P. The risk of hyponatremia in the elderly compared with younger in the hospital inpatient and outpatient [J]. *Acta Med Indones*, 2011, 43(3): 158-161.
- [6] Wald R, Jaber BL, Price LL, *et al.* Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(3): 294-302. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.513.
- [7] Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, *et al.* Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88272. DOI: 10.1371/journal.pone.0088272.
- [8] Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia [J]. *Am J Med*, 2009, 122(9): 857-865. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027.
- [9] Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q, *et al.* Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(2): 271-288. DOI: 10.1007/s11357-011-9347-9.
- [10] Esposito P, Piotti G, Bianzina S, *et al.* The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119(1): c62-c73. DOI: 10.1159/000324653.
- [11] 高婧, 任颖. 低钠血症诊治研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.01.036.
- Gao J, Ren Y. Progress in diagnosis and management of hyponatremia [J]. *Med Recap*, 2012, 18(1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.01.036.
- [12] 陈家伦, 宁光, 潘长玉. 临床内分泌学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 254-256.
- Chen JL, Ning G, Pan CY. *Clinical Endocrinology* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2011: 254-256.
- [13] Kalita J, Singh RK, Misra UK. Cerebral salt wasting is the most common cause of hyponatremia in stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(5): 1026-1032. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.011.
- [14] Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(2): 349-370. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.005.
- [15] Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(1): 144-153. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004.
- [16] Madariaga H, Kumar A, Khanna A. A rare mechanism of hyponatremia in HIV disease [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 707-710. DOI: 10.12659/AJCR.894299.
- [17] Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49(6): 788-792.
- [18] Hsu CY, Chen CL, Huang WC, *et al.* Retrospective evaluation of standard diagnostic procedures in identification of the causes of new-onset syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(2): 192-198. DOI: 10.7150/ijms.6295.
- [19] Furst H, Hallows KR, Post J, *et al.* The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction [J]. *Am J Med Sci*, 2000, 319(4): 240-244.
- [20] Grant P, Ayuk J, Bouloux PM, *et al.* The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(8): 888-894. DOI: 10.1111/eci.12465.
- [21] Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: a practical approach [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(6): 760-771. DOI: 10.4103/2230-8210.141320.
- [22] Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 1-14. DOI: 10.1186/cc11805.
- [23] Lee JJ, Kilonzo K, Nistico A, *et al.* Management of hyponatremia [J]. *CMAJ*, 2014, 186(8): E281-E286. DOI: 10.1503/cmaj.120887.
- [24] Trueman D, Robinson P, Dale P, *et al.* The cost-effectiveness of tolvaptan for the treatment of hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in Sweden [J]. *Value Health*, 2014, 17(7): A350. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.728.
- [25] Thajudeen B, Salahudeen AK. Role of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with lung and other cancers: current data and future perspectives [J]. *Cancer Manag Res*, 2016, 8: 105-114. DOI: 10.2147/CMAR.S90169.
- [26] Gaglio P, Marfo K, Chiodo J. Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 2774-2785. DOI: 10.1007/s10620-012-2276-3.
- [27] Goldsmith SR. Treatment options for hyponatremia in heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2010 (Suppl 1): S15-S18. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00164.x.
- [28] Vukičević T, Schulz M, Faust D, *et al.* The trafficking of the water channel aquaporin-2 in renal principal cells — a potential target for pharmacological intervention in cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 23. DOI: 10.3389/phar.2016.00023.
- [29] Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, *et al.* Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [J]. *Eur J Endocrinol Suppl*, 2011, 164(5): 725-732. DOI: 10.1530/EJE-10-1078.
- [30] Palmer BF, Rock AD, Woodward EJ. Dose comparison of conivaptan (Vaprisol) in patients with euvoletic or hypervoletic hyponatremia — efficacy, safety, and pharmacokinetics [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 339-351. DOI: 10.2147/DDD.T.S95326.
- [31] Aditya S, Rattan A. Vaptans: a new option in the management of hyponatremia [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2012, 2(2): 77-83. DOI: 10.4103/2229-516X.106347.

(编辑: 王彩霞)