

· 综述 ·

COVID-19 相关低钠血症的治疗策略

程雪迎, 刘 菡(综述), 牛巍巍*(审校)

(河北医科大学第二医院消化内科, 河北 石家庄 050035)

[摘要] 新型冠状病毒疾病(novel coronavirus disease, COVID-19)是一种传染性较强的感染性疾病,对人类的健康、经济造成了沉重的负担。COVID-19 常合并低钠血症,低钠血症明显加重了 COVID-19 的病情进展,并延长住院时间、明显增加重症肺炎的发生率及病死率。早期识别 COVID-19 合并低钠血症非常重要。COVID-19 患者合并低钠血症的机制包括抗利尿激素分泌不当综合征、钠离子经消化道丢失及摄入减少、急性肾损伤等,及时的发现并纠正低钠血症可明显改善 COVID-19 的不良结局。

[关键词] 低钠血症;新型冠状病毒;白细胞介素 6

[中图分类号] R591.1

[文献标志码] A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.021

[文章编号] 1007-3205(2024)02-0242-04

新型冠状病毒感染(novel coronavirus disease, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的感染性疾病,可通过呼吸道传播,同时在相对密闭的空间中,该病毒亦可通过气溶胶传播,是目前人类最严重的健康危机之一^[1]。COVID-19 主要引起上呼吸道症状,同时在某些患者尤其是在老年人中表现为非特异性症状和体征,其中有一些患者可以低钠血症为主要表现^[2]。低钠血症可导致恶心、呕吐、肌无力、脑水肿、癫痫发作、骨质疏松等^[3],但是过快纠正时又会引起渗透性脱髓鞘综合征,同时有文献报道:低钠血症和死亡预测风险密切相关,且纠正低钠血症可以降低全因死亡风险^[4]。COVID-19 患者合并低钠血症的病理生理机制多种多样,包括抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)、钠离子经消化道丢失及摄入减少、急性肾损伤或使用利尿剂治疗等。因此本文意在阐明 COVID-19 与低钠血症的关系并探讨 COVID-19 患者合并低钠血症的发病机制及治疗。

1 COVID-19 和低钠血症

SARS-CoV-2 传播性极强,而人群普遍易感,感

染 SARS-CoV-2 后的临床表现也多种多样,部分人群会有低钠血症表现。COVID-19 和低钠血症关系密切,据报道约三分之一的 COVID-19 患者会合并低钠血症^[5-6]。Frontera Martinez 等^[7]发表的一项回顾性分析纳入了纽约市四家医院收治的 4 645 例确诊为 COVID-19 的住院患者,分析发现入院时低钠血症的患病率为 30%(1 373 例)。同样在一项回顾性纵向队列研究中发现 COVID-19 合并低钠血症的概率是 36.9%^[8],并且证实合并低钠血症的 COVID-19 患者发展成重症的危险性明显增加、住院时间明显延长、不良临床结果(需要机械通气、转进 ICU 等)的发生率和死亡风险性显著增高^[9-10]。

一项来自美国的回顾性纵向队列研究共纳入 488 例患者,研究表明:COVID-19 患者合并低钠血症更需要呼吸机支持,较血钠正常组增加 2.18 倍^[8]。而 de La Flor 等^[9]开展的回顾性研究,纳入了 414 例 COVID-19 患者,发现重度低钠血症患者的病死率与中度、轻度低钠血症患者分别为 37.5%、11.1%、8.1%,重度低钠血症患者病死率是轻度低钠血症患者病死率的 4.6 倍左右。Ruiz-Sánchez 等^[11]的团队在纳入 4 664 例患者的回顾性研究中:男性、合并高血压、糖尿病、慢性肺部疾病、尿崩症、慢性低钠血症、甲状腺功能低下等基础病、有呼吸急促、发热、腹泻等症状、有双侧肺炎影像学变化的患者合并低钠血症的概率更高,且病死率及需要强化治疗的风险性也较大,其中 COVID-19 合并低钠血症患者中男性占 63.7%,有双侧肺炎影像学改变的患者占全部 70.3%。

[收稿日期]2023-02-11

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20220993)

[作者简介]程雪迎(1997-),女,河南商丘人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事消化疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:liverman@163.com

2 COVID-19 合并低钠血症的发病机制

COVID-19 患者合并低钠血症的病理生理机制多种多样,尚不完全明确,包括抗利尿激素分泌不当综合征、钠离子经消化道丢失及摄入减少、急性肾损伤或使用利尿剂治疗等。

2.1 抗利尿激素分泌不当综合征导致低钠血症

抗利尿激素不适当分泌综合征占低钠血症病因的40%~50%,在某些疾病如蛛网膜下腔出血、肺炎等抗利尿激素分泌不当综合征的比例会更高^[12-13]。抗利尿激素不适当分泌综合征以正常血容量、低血浆渗透压、高尿渗透压、低血钠、高尿钠、低尿酸血症为特征,并需除外糖皮质激素、甲状腺激素、肾上腺皮质激素分泌减少,是一种排除性诊断^[14]。COVID-19 并发低钠血症主要是抗利尿激素分泌不当综合征引起,而抗利尿激素分泌不当综合征主要由四个方面导致。首先,SARS-CoV-2 引起的细胞因子风暴中的白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)可以直接渗透性诱导 ADH 的释放,引起低钠血症。Frontera 等^[5]团队在纳入的4 645例患者的回顾性研究中,发现有1 179例(26%)COVID-19 患者随着血钠水平的降低,IL-6的水平逐渐升高,而在中重度低钠血症患者中,有143例(82%)IL-6水平升高(>5 ng/L)。另外 Atila 等^[15]发布的一项前瞻性研究中证实C反应蛋白、降钙素原和IL-6水平和血钠浓度均呈负相关,且这种相关性在COVID-19 患者组强于细菌和其他病毒引起的呼吸道感染。其次,SARS-CoV-2 损伤肺组织等造成的缺氧及高凝状态会导致肺血管收缩,导致左心房回流血量减少,而血流量减少会刺激抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)释放。再次,COVID-19 患者产生的恶心、呕吐、疼痛等刺激,以及药物的使用可以刺激ADH的释放。最后,正压通气也可以通过渗透性诱导ADH的释放引起低钠血症^[5-6]。

2.2 钠离子经消化道丢失引起低钠血症

SARS-CoV-2 破坏肠黏膜上皮细胞,继发肠道菌群失调,造成腹泻、食欲下降等胃肠道症状,会导致低容量性低钠血症^[16]。在 Ata 等^[17]发布的病例报道中,1例27岁的印度男性因每天5~6次水样便伴腹痛就诊,就诊时无发热、呼吸急促等症状,但患者SARS-CoV-2 测定阳性。所以胃肠道症状也可以先于呼吸道症状出现。此外,患者发热、呼吸急促、液体供给不足,也可以导致低血容量的发生,血容量的减少可以通过兴奋颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器,引起ADH的释放导致低钠血症^[6]。

2.3 肾功能损伤造成低钠血症

SARS-CoV-2 通过S蛋白和血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合攻击患者多个靶器官^[18]。Hamming 等^[19]研究了来自93个不同受试者的组织,发现ACE2存在于所有研究器官的动脉和静脉内皮细胞以及动脉平滑肌细胞中,且有研究发现人类肺和肠的上皮细胞表达大量的ACE2,PCR显示ACE2的mRNA在72个人体组织中表达,在心肾肠道等中高表达^[20],可以导致肾损伤。已知ACE2在肾脏的表达比呼吸系统高近100倍,所以增加了COVID-19 患者急性肾损伤的风险^[21]。SARS-CoV-2 可以直接破坏肾小管或者通过炎症损伤、心肾综合征、急性呼吸窘迫综合征、血管紧张素1~7的缺乏等引起急性肾损伤而导致水钠潴留引起低钠血症。据报道约1/10的COVID-19 住院患者会并发急性肾损伤^[22]。我国一项对26例COVID-19 患者的尸检研究证实,其中9例患者有肾小管变性、坏死现象^[23]。且金银潭医院6例经尸检的COVID-19 患者的肾脏标本也均有不同程度的肾小管坏死、小管腔刷状缘脱落,通过对肾组织标本进行的RNA原位杂交和显微镜检查也得到了SARS-CoV-2 直接感染肾小管的证据^[24]。COVID-19 并发急性肾损伤会增加患者的病死率。

2.4 微重症相关皮质醇不足(cortisol deficiency associated with mild severe cases, CIRCI)引起低钠血症

研究证实COVID-19 会攻击肾上腺导致CIRCI,也可能会直接干扰皮质醇的合成过程而引起低钠血症。一项小样本的临床研究发现9例COVID-19 重症患者中有6项血浆皮质醇浓度低于100 μg/L,符合CIRCI的诊断标准,COVID-19 重症患者的随机血浆皮质醇水平远低于非COVID-19 患者^[18]。下丘脑-垂体-肾上腺轴受抑制的患者,可以因为糖皮质激素的不足进而导致ADH的释放和低钠血症的发生。

2.5 其他原因导致低钠血症

COVID-19 治疗过程中使用的一些药物,比如噻嗪类利尿剂、氯喹,还有抑制肾素-血管紧张素系统的药物,可能会导致电解质失衡而引起低钠血症^[16]。另外少部分的尿崩症患者感染COVID-19 后,血管加压素的剂量使用不当也可以引起低钠血症^[7]。

3 COVID-19 相关低钠血症的治疗

COVID-19 合并低钠血症,治疗方法遵循一般低钠血症的治疗原则^[25],但同时需注意检测皮质醇、甲状腺激素和促甲状腺激素的浓度以排除甲状

腺、肾上腺功能不足导致的低钠血症,并积极进行补钠治疗,每天测定配对的血液和尿液渗透压、血钠和尿钠浓度、血葡萄糖、尿素、肌酐、尿酸浓度并评估容量状态(测量颈内静脉压和眼内压)、校正血糖浓度^[6],病情危重或进展迅速的患者需要更加频繁地监测上述指标,而且可以根据病因针对性地进行补充治疗,如 IL-6 在 COVID-19 引发的细胞因子风暴中占据重要一环,所以可以使用 IL-6 抑制剂托珠单抗治疗低钠血症^[26]。需要注意的是液体限制是一般抗利尿激素分泌不当综合征性低钠血症的主要疗法,但是西班牙内分泌学会的 Acqua 神经内分泌学小组认为 COVID-19 合并低钠血症的患者不应该限制液体摄取,因为 COVID-19 通常和营养不良、出汗增加和过度换气有关,这可能会加剧限水的不利影响^[7]。

3.1 高渗盐水治疗低钠血症 对于症状严重的低钠患者,应立即输注 3% 的高渗盐水或等量的生理盐水。输注完毕,复测血钠浓度。在最初的 24 h 内建议血钠浓度升高数值限制在 10 mmol/L,此后升高数值限制在 8 mmol/L,直到血钠浓度升高至 130 mmol/L。对于老年人、儿童、有中枢神经系统疾病、酒精中毒、营养不良患者等,更易出现渗透性脱髓鞘,所以纠正钠的速度应该更严格,即在最初的 24 h 内不超 8 mmol/L,在 48 h 内不超 14 mmol/L^[25]。有文献指出:血钠浓度若大于 120 mmol/L,但是如果出现严重神经系统症状也需要立刻输注高渗生理盐水^[7]。尿量一旦突然增加至 100 mL/h,提示血钠浓度有升高过快的风险,应该警示渗透性脱髓鞘^[27]。

3.2 V2 受体拮抗剂—托伐普坦治疗低钠血症 ADH 与 V2 受体结合可以促进水的重吸收,而 V2 受体拮抗剂通过竞争性结合 V2 受体来抑制抗利尿激素的作用,抑制水的重吸收从而升高血钠浓度。指南推荐托伐普坦起始剂量为 7.5 mg/d,但不可用于严重肝损害(Child C 级)、肾衰竭(肾小球滤过率 < 30 mL/min)、低血容量性低钠血症的患者^[3]。

3.3 IL-6 抑制剂治疗低钠血症 托珠单抗是一种经典的 IL-6 抑制剂。研究表明在 SARS-CoV-2 引起的细胞因子风暴中,IL-6 可以直接渗透性诱导 ADH 的释放,引起低钠血症,而托珠单抗可以通过抑制 IL-6 的水平来减少 ADH 释放从而提高血钠浓度。Berni 等^[12] 在一项对 COVID-19 患者的回顾性研究中,对 IL-6 水平异常的低钠血症患者使用托珠单抗后使血钠浓度在 48 h 内从 132.4 mmol/L 显著增加至 139.6 mmol/L。我国《新型冠状病毒感染

诊疗方案(第 10 版)》指出:IL-6 抑制剂托珠单抗,对于重型、危重型且 IL-6 水平明显升高者可以试用,首次剂量 4~8 mg/kg,推荐剂量 400 mg,生理盐水稀释至 100 mL,输注时间 > 1 h;首次用药效果不佳者,可以间隔 12 h 追加一次,剂量同第一次。累计给药次数最多为 2 次,单次最大剂量不超过 800 mg。注意过敏反应,有结核等活性感染者禁用。WHO 指南推荐托珠单抗联合糖皮质激素可以用于治疗重型、危重型 COVID-19 患者。

3.4 特殊 COVID-19 患者低钠血症的治疗 慢性尿崩症患者继发 COVID-19 后合并低钠血症,首先查对患者使用的血管加压素是否过量,再检查是否合并肾上腺功能不全和甲状腺功能减退、垂体功能减退。慢性抗利尿激素分泌不当综合征患者继发 COVID-19 后合并低钠血症易合并营养不良,禁忌液体限制疗法^[7]。

4 总 结

在 COVID-19 大流行的时代背景下,患者合并低钠血症应该考虑到 SARS-CoV-2 的感染。COVID-19 合并低钠血症的机制多种多样,包括抗利尿激素分泌不当综合征、钠离子经消化道丢失及摄入减少、急性肾损伤等,其中升高的 IL-6 水平和降低的血钠浓度相关,IL-6 抑制剂可以通过降低白细胞介素 6 的水平升高血钠浓度。低钠血症会加重 COVID-19 患者的病情发展,所以更加需要医务工作者掌握 COVID-19 合并低钠血症的发病机制,提高对合并低钠血症的 COVID-19 患者的治愈能力,改善患者的预后。

[参考文献]

- [1] Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, et al. Is There a relationship between COVID-19 and hyponatremia? [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(1): 1-7.
- [2] Tee LY, Yap B, Sidhu GK, et al. Atypical presentation of COVID-19 in an older adult: Lethargy and vomiting from severe hypovolemic hyponatremia [J]. Geriatr Gerontol Int, 2020, 20(9): 839-840.
- [3] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations [J]. Am J Med, 2013, 126 (10 Suppl 1): S1-42.
- [4] 安阳, 刘景娇, 张睢扬, 等. 低钠血症的研究进展 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5): 688-691.
- [5] Frontera JA, Valdes E, Huang J, et al. Prevalence and impact of hyponatremia in patients with coronavirus disease 2019 in New York City [J]. Crit Care Med, 2020, 48(12): e1211-

- e1217.
- [6] Tzoulis P, Grossman AB, Baldeweg SE, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Dysnatraemia in COVID-19; prevalence, prognostic impact, pathophysiology, and management [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021,185(4):R103–R111.
- [7] Fernandez Martinez A, Barajas Galindo D, Ruiz Sanchez J. Management of hyponatraemia and hypernatraemia during the Covid-19 pandemic;a consensus statement of the Spanish Society for Endocrinology (Acqua Neuroendocrinology Group)[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(2): 317–324.
- [8] Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, et al. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(6): 1637–1648.
- [9] de La Flor JC, Gomez-Berrocal A, Marschall A, et al. The impact of the correction of hyponatremia during hospital admission on the prognosis of SARS-CoV-2 infection[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022,159(1):12–18.
- [10] Khidir RJY, Ibrahim BAY, Adam MHM, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2022, 16(5): 69–84.
- [11] Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia in COVID-19 pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:599255.
- [12] Berni A, Malandrino D, Parenti G, et al. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection; may all fit together? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(8): 1137–1139.
- [13] 梁思宇, 陈适, 潘慧, 等. COVID-19 与低钠血症[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(12): 1843–1847.
- [14] Habib MB, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19[J]. *ID Cases*, 2020, 21: e00859.
- [15] Atila C, Monnerat S, Bingisser R, et al. Inverse relationship between IL-6 and sodium levels in patients with COVID-19 and other respiratory tract infections; data from the COVIVA study[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(10): 1–12.
- [16] Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, et al. Fluid and electrolyte disturbances in COVID-19 and their complications [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6667047.
- [17] Ata F, Almasri H, Sajid J, et al. COVID-19 presenting with diarrhoea and hyponatraemia [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(6): 1–3.
- [18] Mao Y, Xu B, Guan W, et al. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 593179.
- [19] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631–637.
- [20] Frara S, Allora A, Castellino L, et al. COVID-19 and the pituitary[J]. *Pituitary*, 2021, 24(3): 465–481.
- [21] Mansoor E, Khoudari G, Abou Saleh M, et al. The many faces of COVID-19: atypical presentation of COVID-19 in a patient with crohn's disease with acute diarrhea leading to severe hypovolemic hyponatremia-acute report [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(10): 1730–1731.
- [22] Nogueira GM, Silva N, Moura AF, et al. Acute kidney injury and electrolyte disorders in COVID-19 [J]. *World J Virol*, 2022, 11(5): 283–292.
- [23] Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 219–227.
- [24] Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2506.
- [25] 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.
- [26] Khan AA, Ata F, Munir W, et al. Fluid replacement versus fluid restriction in COVID-19 associated hyponatremia [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9059.
- [27] Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3): G1–47.

(本文编辑:刘斯静)