

低钠血症的中国专家共识

中华医学会内分泌学分会电解质紊乱学组

通信作者:陈适(中国医学科学院,北京协和医学院北京协和医院内分泌科,国家卫生健康委员会内分泌重点实验室,北京 100730), Email: chenshi@pumch.cn; 王桂侠(吉林大学第一医院内分泌代谢科,长春 130021), Email: gwang168@jlu.edu.cn; 赵家军(山东第一医科大学附属山东省立医院内分泌代谢科,济南 250021), Email: jjzhao@sdu.edu.cn

【提要】 细胞外钠离子浓度是形成血浆渗透压的重要成分。目前,低钠血症的定义为血清钠浓度 <135 mmol/L,是临床中最常见的电解质紊乱。低钠血症的死亡率较血钠正常者显著升高。低钠血症常合并多种临床不良结局,其诊治具有一定挑战性。目前,国内尚无针对低钠血症的共识和诊治流程。本共识结合国内外最新研究结果以及我国实践经验,从低钠血症的分类、常见病因、诊断和评估、临床干预和治疗、生活方式干预这几个方面进行总结,以期指导临床诊疗,使患者获益。

【关键词】 电解质紊乱;低钠血症;专家共识

基金项目:国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项(2022YFC3600203)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20230526-00236

Management of hyponatremia: A Chinese expert consensus statement

Electrolyte Disorder Group, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Chen Shi (Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China), Email: chenshi@pumch.cn; Wang Guixia (Department of Endocrinology and Metabolism, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China), Email: gwang168@jlu.edu.cn; Zhao Jiajun (Department of Endocrinology and Metabolism, Shandong Province Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China), Email: jjzhao@sdu.edu.cn

【Summary】 The concentration of extracellular sodium ion is an important component in the formation of plasma osmotic pressure. Hyponatremia is currently defined as a serum sodium concentration of less than 135 mmol/L and is the most common electrolyte disorder in clinical practice. The mortality rate of hyponatremia is significantly higher compared to individuals with normal sodium levels, and it often accompanies various adverse clinical outcomes, making its diagnosis and treatment challenging. Currently, there is no consensus or clinical guidelines for the management of hyponatremia in China. This consensus, based on the latest research findings as well as empirical experience, summarizes the classification, common causes, diagnosis and assessment, clinical intervention and treatment, and lifestyle intervention of hyponatremia. The aim is to improve the diagnosis and therapeutic landscape for patients in China.

【Key words】 Electrolyte disorders; Hyponatremia; Expert consensus

Fund program: Key Special Project of the National Key R&D Plan for "Active Health and Technological Response to Population Aging" (2022YFC3600203)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20230526-00236

低钠血症是临床中最常见的电解质紊乱^[1-3]。根据美国 1999 年至 2004 年全国健康和营养调查,成人低钠血症的患病率为 1.72%^[4]。而在急性、慢性住院患者中,低钠血症的发生率更可达 20%~40%^[5-6]。尽管住院患者中的低钠血症程度多较轻,相关症状不明显,但低钠血症仍有重要的临床意义^[6]。低钠血症患者的死亡率较血钠正常者显著升高,甚至在新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)中也是

如此^[7]。而正确纠正低钠血症可以降低死亡风险^[8-9]。此外,低钠血症还和其他不良结局有关,包括骨质疏松、骨折、跌倒、认知缺陷、肝功能异常、心力衰竭等。低钠血症患者的机械通气比例、住院时间、重症监护室(ICU)治疗时间、再住院率、住院花费也均明显增加^[9-12]。目前,国内尚无针对低钠血症的共识和诊治流程。中华医学会内分泌学分会电解质紊乱学组组织相关领域专家,以循证医学为基础,结合国内外最新研

究以及我国临床实践证据,总结低钠血症的分类、常见病因、诊断和评估、临床干预和治疗、生活方式干预等方面,以期规范低钠血症的临床诊疗。

一、共识制定方法

2022 年 5 月,“低钠血症中国专家共识研讨会”召开,多学科专家讨论了共识的总体框架,并进行具体任务分工;基于低钠血症的临床诊疗(分类、常见病因、诊断和评估、临床干预和治疗、生活方式干预),并结合国内外低钠血症研究前沿进展,确定了共识拟解决的问题;组建了共识制订工作组。

共识制订工作组依据牛津循证医学中心证据分级方法并参考国内外共识制订的方法学文献,将纳入的研究证据分为 6 个证据等级(1a、1b、2a、2b、3、4;表 1),并根据证据等级将推荐强度分为 A(强)、B(中)、C(弱)共 3 级(表 2),以代表共识制订工作组的建议^[13]。

表 1 本共识的证据等级定义

证据等级	定义
1a	总结多项随机对照研究的 meta 分析
1b	至少有 1 项随机对照研究
2a	至少有 1 项设计良好的对照研究,但未随机分组
2b	至少有 1 项设计良好的其他类型的准试验研究
3	设计良好的非试验性描述性研究,如比较研究、相关性研究、病例研究等
4	专家委员会的报告或观点,以及权威专家的临床经验

2023 年 4 月初,编写组完成了共识意见初稿;同年 9 月 1 日,专家组进行线上交流、沟通,逐条讨论、修改和完善共识意见;同年 9 月 8 日,所有条款均经专家组无记名投票,赞成人数在 85% 以上被认为专家意见达成共识,最终形成共识终稿^[14]。

二、低钠血症的分类

推荐意见 1

(1) 低钠血症定义为血钠 < 135 mmol/L。(证据等级:3;推荐强度:B)

(2) 建议根据血浆渗透压、血钠水平、进展速度、临床症状等对低钠血症进行分类。(证据等级:3;推荐强度:B)

低钠血症定义为血钠 < 135 mmol/L,可根据血浆渗透压、血钠水平、进展速度、临床症状等方面对低钠血症进行分类^[15]。根据血浆渗透压可将低钠血症分为低渗性低钠血症(血浆渗透压 < 275 mOsm/kg)、等渗

性低钠血症(血浆渗透压在 275 ~ 295 mOsm/kg)和高渗性低钠血症(血浆渗透压 > 295 mOsm/kg)。根据血钠水平可将低钠血症分为轻度低钠血症(血钠在 130 ~ 135 mmol/L)、中度低钠血症(血钠在 125 ~ 129 mmol/L)和重度低钠血症(血钠 < 125 mmol/L)。根据进展速度可将低钠血症分为急性低钠血症(低钠血症持续时间 < 48 h)和慢性低钠血症(低钠血症持续时间 ≥ 48 h)。根据临床症状可将低钠血症分为轻度、中度和严重症状低钠血症。轻度症状低钠血症定义为任何程度的血钠降低伴轻度低钠血症症状,包括注意力不集中、易怒、性格改变、抑郁;中度症状低钠血症定义为任何程度的血钠降低伴中度低钠血症症状,包括恶心不伴呕吐、意识模糊、头痛;严重症状低钠血症定义为任何程度的血钠降低伴重度低钠血症症状,包括呕吐、呼吸窘迫或呼吸停止、异常和深度嗜睡、癫痫、昏迷(Glasgow 昏迷评分 ≤ 8,表 3)。

表 3 Glasgow 昏迷评分量表

评分项目及反应	评分
睁眼反应	
正常(自发)睁眼	4
对声音刺激有睁眼反应	3
对疼痛刺激有睁眼反应	2
对任何刺激无睁眼反应	1
运动反应	
可执行指令	6
对疼痛刺激能定位	5
对疼痛刺激有肢体躲避反应	4
疼痛刺激时肢体过度屈曲(去皮质强直)	3
疼痛刺激时肢体过度伸展(去大脑强直)	2
对疼痛刺激无反应	1
语言反应	
能正确对话	5
能说话,但定向障碍	4
说话能被理解,但无意义	3
能发出声音,但不能被理解	2
不能发声	1

三、低钠血症的常见病因

推荐意见 2

(1) 根据血浆渗透压,低钠血症的病因可从假性低钠血症、渗透压调定点重置、等渗性低钠血症、高渗性低钠血症和低渗性低钠血症等方面考虑,建议测定血浆渗透压。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 低钠血症伴随高蛋白血症、高脂血症需考虑假性低钠血症可能。(证据等级:4;推荐强度:C)

表 2 本共识的推荐强度定义

推荐强度	定义	证据等级
A(强)	有 1 项或多项高质量的随机对照研究回答该临床问题	1a、1b
B(中)	针对该问题,有设计良好的临床研究但未随机分组	2a、2b、3
C(弱)	专家委员会的报告或观点,以及权威专家的临床经验,提示本领域需进行高质量的研究	4

(3) 低钠血症伴随高渗透性溶质应用史需考虑等渗性或高渗性低钠血症可能。(证据等级:4;推荐强度:C)

(4) 低渗性低钠血症可分为高容量性、等容量性和低容量性,建议进一步评估容量状态。(证据等级:4;推荐强度:C)

人体的血浆渗透压主要由渴觉中枢、抗利尿激素(arginine vasopressin, AVP)、醛固酮、心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)等激素协同调节。因此,按照血浆渗透压调节的病理生理过程,低钠血症的病因可从假性低钠血症、渗透压调定点重置、等渗性低钠血症、高渗性低钠血症和低渗性低钠血症等方面考虑^[16]。血液中的蛋白质、脂质增多时可能影响钠离子浓度测定,造成血钠测定值假性降低。低钠血症伴随高蛋白血症、高脂血症需考虑假性低钠血症可能。渗透压调定点偏离正常值时,如在妊娠期间,由于血浆容量增加可降低渗透压调定点,使血钠浓度下降 4~5 mmol/L。葡萄糖、甘露醇、甘氨酸、甘油、放射造影剂等高渗透性溶质使得细胞内液进入细胞外液,稀释细胞外液,导致等渗性和高渗性低钠血症。但由于钠离子是形成血浆渗透压的重要成分,故多数情况下,低钠血症表现为血浆渗透压降低。低渗性低钠血症是低钠血症最常见的病因,依据细胞外液容量可进一步分为高容量性、等容量性和低容量性三类。

高容量性低钠血症常见于心、肝、肾功能障碍的患者。心力衰竭患者心输出量降低,导致有效血容量降低、交感神经系统活化、AVP 分泌增加、肾灌注不足,自由水清除率降低,可导致高容量性低钠血症。对心衰患者进行限盐及利尿治疗也会加重低钠血症。肝功能衰竭患者常伴随低白蛋白血症、内脏血管扩张、动静脉分流,可引起腹水形成、有效血容量降低。而有效血容量减少,则可引起类似心力衰竭的病理生理结果,进而导致高容量性低钠血症。同样,肝功能衰竭患者的限盐及利尿治疗也会加重低钠血症。肾脏疾病可引起肾小球滤过率下降、肾小管损伤,均可降低肾脏自由水排泄力,导致高容量性低钠血症。

等容量性低渗性低钠血症中,不适当抗利尿综合征(syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)是最常见的病因。其主要表现为体内水分潴留、稀释性低血钠以及尿钠和尿渗透压升高,可分为由 AVP 分泌异常增多引起的抗利尿激素不适当分泌综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)或由 AVP 受体 V2 突变引起的肾性不适当抗利尿综合征(nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD)^[17]。恶性肿瘤异位分泌 AVP 或类 AVP 物质,

如肺小细胞癌、支气管类癌、胸腺瘤、胰腺癌、淋巴瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、霍奇金病、泌尿生殖系统肿瘤等,可导致 SIADH^[18]。对中枢神经系统和下丘脑的直接刺激,如头颅外伤、脑肿瘤及转移瘤(如肺癌脑转移)、蛛网膜下腔出血、脑血栓、脑炎、脑膜炎、脑脓肿、脑积水、脊髓病变等中枢神经系统疾病,也可以破坏 AVP 释放的正常调节,从而引起 SIADH。胸腔和肺部疾病也是引起 SIADH 的常见原因,如急性呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺炎、肺结核、肺脓肿、肺曲霉菌病、气胸、慢性支气管炎、肺发育不良、肺纤维囊性变以及使用正压呼吸机等原因均可引起 SIADH^[19]。三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、氯磺丙脲、二甲双胍、胺碘酮、吩噻嗪类、阿片类、奥卡西平、丙戊酸钠、环磷酰胺、长春新碱等药物,也均有引起 SIADH 的报道^[20]。此外,术后疼痛、麻醉、运动、应激、人类免疫缺陷病毒感染等原因,也可引起 SIADH。NSIAD 为 X 连锁隐性遗传疾病,常因肾脏远端小管 V2 受体激活性突变所致,可使 V2 受体持续活化,重吸收水增加,引起低钠血症。其临床表现与 SIADH 相似,但血浆 AVP 水平降低。继发性肾上腺皮质功能减退可导致患者体内皮质醇缺乏,皮质醇促进肾脏排水的作用减弱,皮质醇缺乏还会降低对 AVP 释放的抑制作用,共同造成排水障碍,发生低钠血症。严重甲状腺功能减退症或黏液性水肿昏迷患者,可因甲状腺功能减退症,引起心脏输出量下降、外周血管阻力增加、肾灌注减少、AVP 释放增多、水清除率降低,导致水潴留和血钠降低^[21]。肾脏功能正常情况下,饮水过多不容易引起低钠血症,但在合并原发性烦渴症的精神分裂症患者或者低溶质摄入患者中,因为饮水量过大或过快,可出现一过性低钠血症^[22]。

低容量性低钠血症也是低钠血症的常见病因。严重呕吐或腹泻可降低血容量,引起血钠异常。噻嗪类利尿剂容易引起低钠血症,袢利尿剂很少引起低钠血症。原发性肾上腺皮质功能减退症可因盐皮质激素缺乏导致钠离子从肾脏丢失,引起低钠血症。慢性肾盂肾炎、肾髓质囊性病、多囊肾、肾钙化、镇痛药性肾病等可引起失盐性肾病,导致肾脏对钠重吸收障碍,引起低钠血症。脑耗盐综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)多见于蛛网膜下腔出血、出血性脑卒中、头部外伤或神经外科手术之后。目前,其机制尚不明确,可能是由于交感神经传入肾脏受损和(或)脑钠肽分泌增多,导致近端小管对钠离子重吸收减少,钠离子从尿液丢失,引起低钠血症^[23]。第三间隙丢失血钠常见于肠梗阻、胰腺炎、败血症、肌肉创伤等。液体从血管渗漏到第三间隙,有效循环血容量降低,AVP 释

放,导致低容量性低钠血症。

四、低钠血症的诊断和评估

推荐意见 3

(1) 低钠血症伴随血渗透压 < 275 mOsm/kg 符合低渗性低钠血症。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 建议测定静脉血糖浓度,如果血糖浓度升高,可根据血糖浓度校正测定的血钠浓度(图1)。(证据等级:4;推荐强度:C)

(3) 考虑低渗性低钠血症时,建议测定尿渗透压。尿渗透压 ≤ 100 mOsm/kg 提示水摄入相对过量,尿渗透压 > 100 mOsm/kg 提示 AVP 分泌相对过多,建议进一步测定尿钠浓度。尿钠浓度 ≤ 30 mmol/L 提示有效血容量降低,尿钠浓度 > 30 mmol/L 应进一步评估细胞外容量状态,除外利尿剂应用史、肾病史等。(证据等级:3;推荐强度:B)

(4) 静脉血尿酸水平和尿酸排泄分数可进一步鉴别低渗性低钠血症的可能病因。(证据等级:3;推荐强度:B)

(5) 血钠波动大与院内死亡率增加相关,建议通过血钠的波动水平辅助判断疾病严重程度。(证据等

级:3;推荐强度:B)

(6) COVID-19 患者的低钠血症与不良预后相关,建议在 COVID-19 管理中监测血钠。(证据等级:1a;推荐强度:A)

低钠血症的评估需迅速判断病程、严重程度及收集病史^[24-25]。结合病史、症状、体征、辅助检查等,综合分析患者目前的容量状态和低钠血症的病因。具体诊断流程如图2所示。

1. 初步判断低钠血症:收集病史并进行体格检查,首先根据血钠浓度判断低钠血症,其次根据病史及体征迅速判断病程急缓及严重程度。通常血钠与低钠血症的症状关系密切,血钠越低、变化越快,临床症状越明显^[3-4]。病史收集时应注意患者的饮食饮水情况、近期运动情况、是否合并急性疾病、基础疾病是否加重、是否存在恶性肿瘤、内分泌系统疾病、肺部疾病、中枢神经系统疾病等,以及近期是否服用利尿剂或其他可导致低钠血症的药物等^[26-27]。此外,还应评估患者血钠的波动值(血钠最高值与最低值的差值),血钠波动值是住院患者死亡率的独立危险因素,血钠波动越大,院内死亡风险越高,可通过血钠的波动值辅助判断疾

$$\text{校正血钠浓度} = \text{血钠测量值} + 2.4 \times \frac{\text{血糖}(\text{mmol/L}) - 5.5(\text{mmol/L})}{5.5(\text{mmol/L})}$$

图1 校正血钠浓度计算公式

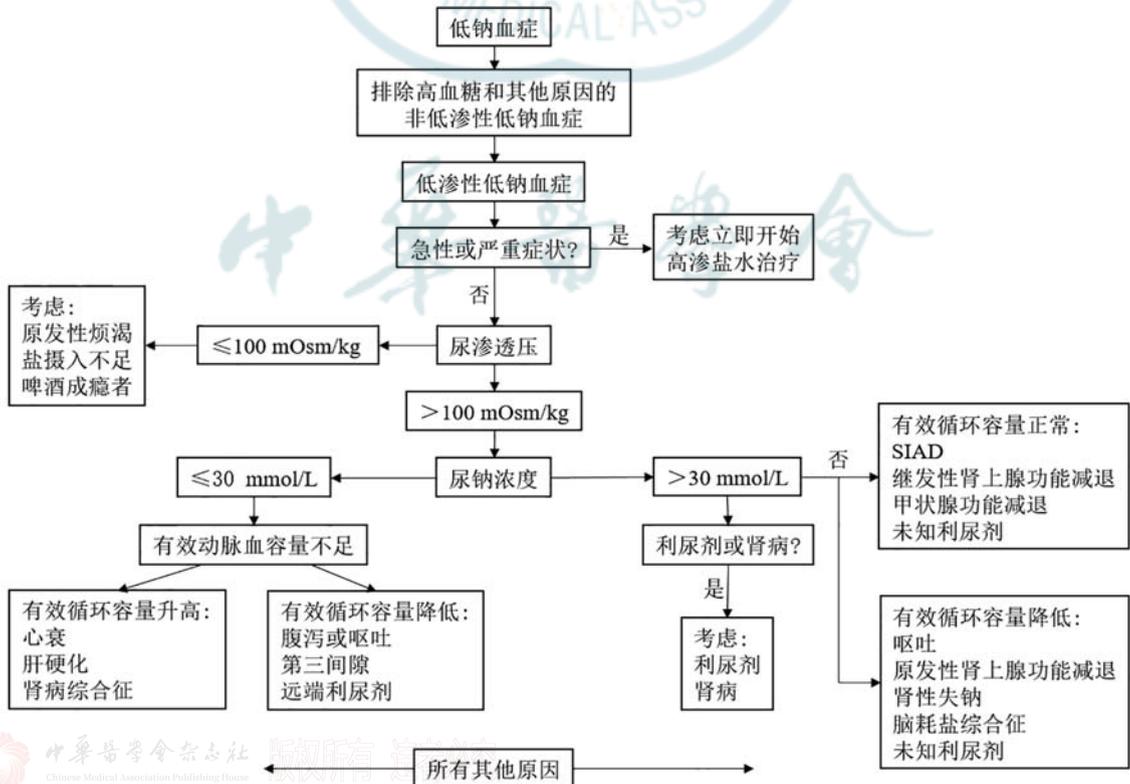


图2 低钠血症诊断流程

注:SIAD:不适当抗利尿综合征

病严重程度^[28]。

2. 除外非低渗性低钠血症:建议测定血浆渗透压。低钠血症伴随血渗透压 <275 mOsm/kg 符合低渗性低钠血症。由于高血糖是引起假性低钠血症的最常见原因,需要重点关注,建议测定静脉血糖浓度,如果血糖浓度升高,可根据血糖浓度校正测定的血钠浓度(图 1)。

此外,三酰甘油、胆固醇、蛋白质、免疫球蛋白也可引起假性低钠血症。还应注意甘露醇、甘氨酸、组氨酸-色氨酸-酮戊二酸、高渗性放射性造影剂、麦芽糖可引起等渗性或高渗性低钠血症。

3. 尿渗透压:考虑低渗性低钠血症时,建议测定尿渗透压。尿渗透压 ≤ 100 mOsm/kg,提示尿液可被肾脏以最大限度稀释,常见于原发性烦渴、低溶质摄入引起的低钠血症,还可见于盐水补液纠正后的低容量性低钠血症^[22]。尿渗透压 >100 mOsm/kg,提示 AVP 分泌异常增多,此种情况需根据尿钠浓度进一步判断。

4. 尿钠浓度:尿钠浓度 >30 mmol/L,应注意低钠血症是否由利尿剂或肾病引起。尿钠浓度 ≤ 30 mmol/L,提示有效动脉血容量降低,可根据细胞外液容量进一步判断病因。

5. 血容量:血容量情况应进行综合判断。评估患者是否存在呕吐、腹泻、摄入量明显减少等容量不足的危险因素,是否存在体位性低血压、心率加快、皮肤弹性改变、黏膜干燥等容量不足的表现,或是否存在皮下水肿、肺水肿、胸腔积液等容量过多的征象。有条件可行血流动力学监测,结合血钠、尿钠、血尿渗透压、尿酸、尿酸排泄分数、尿素氮/肌酐比值(BUN/CR)、脑钠肽、肾素-血管紧张素-醛固酮等实验室检查,综合判断细胞外液容量和病因^[23,29-30]。当根据临床评估无法明确时,可进行补液试验:输注 0.5~1 L 生理盐水后,低容量性低钠血症患者低钠血症可纠正;而 SIAD 患者尿钠增加,血清钠浓度保持不变或进一步下降^[29,31]。低容量性低钠血症患者中,需结合病史和辅助检查综合判断肾外失盐和肾脏失盐。在应用利尿剂患者中,通常尿酸水平 >300 $\mu\text{mol/L}$ 且尿酸排泄分数不高^[23]。等容量或高容量低钠血症患者中,需综合评估心功能、肝功能、肾功能、甲状腺功能、糖皮质激素等,寻找低钠血症的病因^[32]。在 SIAD 患者中,通常尿酸水平 <240 $\mu\text{mol/L}$ 且尿酸排泄分数增加^[23]。血清尿酸水平值 <240 $\mu\text{mol/L}$ 多见于 SIAD, >300 $\mu\text{mol/L}$ 多见于血容量不足。尿酸排泄分数 $>12\%$ 多见于 SIAD, $<4\%$ 多见于容量不足和肾上腺功能减退^[33]。

6. 其他有提示意义的检查:可进行心肌酶、心电图、超声心动图、脑钠肽、中心静脉压、肝肾功能等检查

心、肝、肾功能障碍,可进行甲状腺功能检查识别甲状腺功能减低,可进行垂体激素测定、皮质醇测定、肾素-血管紧张素-醛固酮测定等检查鉴别肾上腺皮质功能减退或盐皮质激素缺乏。合并代谢性碱中毒的低钠血症患者,可依尿氯浓度 <30 mmol/L 判断细胞外液容量不足。

7. SIAD 的诊断:SIAD 的诊断目前主要有美国标准(来自 2013 年发布的美国低钠血症诊治、评估和治疗专家共识)和欧洲标准(来自 2014 年欧洲专家组发布的低钠血症临床诊治指南;表 4)。美国标准包括 6 条标准。欧洲指南则在此之上进一步提出低钠血症合并低血尿酸、低血尿素氮时,应警惕 SIAD 的可能^[29,34]。

表 4 SIAD 诊断标准

美国标准	欧洲标准
血浆渗透压 <275 mOsm/kg; 尿渗透压 >100 mOsm/kg; 正常水、盐摄入情况下,尿钠 $>20\sim 30$ mmol/L; 血容量正常; 无肾功能、甲状腺、肾上腺、垂体功能不全; 未使用利尿剂	主要标准:同美国标准 次要标准: 尿酸 <240 $\mu\text{mol/L}$; 尿素氮 <3.6 mmol/L; 生理盐水不能纠正低钠; 尿钠排泄分数 $>0.5\%$; 尿素排泄分数 $>55\%$; 尿酸排泄分数 $>12\%$; 限水治疗可以纠正低钠

注:SIAD:不当抗利尿综合征

8. COVID-19 与低钠血症: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,经飞沫或密切接触途径传播的一种急性传染性疾病。大多数为轻症,但在重症及需要长期住院的 COVID-19 患者中,低钠血症的患病率较高^[35-36]。多数 COVID-19 相关的低钠血症与 SIAD 有关,疾病过程中炎症因子风暴可能直接刺激 AVP 的非渗透性释放,也可能通过直接侵害肺泡基底膜,导致低氧性肺血管收缩途径激活,从而导致 AVP 生成增加^[35]。此外,不能忽视非 SIAD 相关的低钠血症,如恶心呕吐引起的有效循环血容量减少,也是 COVID-19 相关低钠血症的常见原因。低钠血症与 COVID-19 重症肺炎的发生密切相关,并可成为预测疾病严重程度的指标^[7,36-37]。对于大多数 SIAD 导致低钠血症的患者,限制液体即能纠正低钠血症。对于患有基础肺部疾病及 COVID-19 相关肺部感染的患者,需要密切监测血钠和尿渗透压水平,决定液体复苏的速度,避免加重呼吸窘迫,以改善 COVID-19 相关低钠血症的不良结局。

9. 其他注意事项:肾脏疾病导致的低钠血症中,肾脏对尿渗透压、尿钠的调节减弱,尿渗透压和尿钠浓度不再能准确反映钠稳态调节,故应谨慎使用以上诊断

流程。此外,低钠血症可能同时存在多种病因共同作用、相互影响,需谨慎鉴别和查因。

五、低钠血症的临床干预和治疗

低钠血症的临床干预和治疗主要依据患者症状严重程度,对不同症状的低钠血症采用不同的治疗方案。急性严重症状的低钠血症应该立即采用 3% 氯化钠溶液治疗^[38]。而无严重症状的低钠血症则可首先进行诊断性评估及对因治疗。

1. 伴有严重症状的低钠血症。

推荐意见 4

(1) 伴有严重症状的低钠血症建议立即开始诊断评估。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 伴有严重症状的低钠血症应紧急应用高渗盐水纠正。(证据等级:1b;推荐强度:A)

(3) 伴有严重症状的低钠血症建议在 20 min 内迅速静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL,20 min 后复测血钠浓度,并在第 2 个 20 min 内重复静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL,重复上述治疗 2 次或直至血钠浓度升高 5 mmol/L、症状改善后可停用 3% 氯化钠溶液,并输注 0.9% 氯化钠溶液直至开始对因治疗。(证据等级:3;推荐强度:B)

(4) 伴有严重症状的低钠血症,若初始治疗后低钠血症症状未改善,可继续静脉输注 3% 氯化钠溶液,使血钠浓度每小时升高不超过 1 mmol/L,当症状改善或血钠浓度总计升高 10 mmol/L 或血钠达到 130 mmol/L 时,停止输注 3% 氯化钠溶液。在输注 3% 氯化钠溶液时,应至少每 4 h 复查 1 次血钠。(证据等级:3;推荐强度:B)

(5) 可根据不同临床原因制定严重低钠血症的治疗目标,伴有严重症状的低钠血症且有渗透性脱髓鞘综合征(osmotic demyelination syndrome, ODS)高危患者,血钠纠正应适当放缓,最初 24 h 内血钠浓度增加不超过 4~6 mmol/L。(证据等级:1b;推荐强度:A)

伴有严重症状的低钠血症应紧急应用高渗盐水纠正^[39-41]。

最初 1 h 内处理:应在具有密切临床和生化监测的环境下对有严重症状的低钠血症患者进行治疗。可在 20 min 内立即静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL。与缓慢持续输注相比,静脉输注 3% 氯化钠溶液,患者血钠浓度初始升高更快,Glasgow 昏迷评分恢复更快,且未观察到 ODS 发生增多。静脉输注 3% 氯化钠溶液 20 min 后,应复测血钠浓度,并在第 2 个 20 min 内重复静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL。重复上述治疗 2 次或直至血钠浓度升高 5 mmol/L。对于体重超重或超低者,可考虑基于体重予 3% 氯化钠溶液,按照 2 mL/

kg 输注^[35,42-43]。

若 1 h 内血钠上升 5 mmol/L 后症状改善,可停用高渗盐水,输注 0.9% 氯化钠溶液,6、12、24 h 后复查血钠浓度,直至血钠浓度保持稳定。若 1 h 内血钠上升了 5 mmol/L,但症状未改善,可继续静脉输注 3% 氯化钠溶液,使血钠浓度每小时升高 1 mmol/L,直至症状改善或血钠浓度总计升高 10 mmol/L 或血钠达到 130 mmol/L。值得注意的是,重度低钠血症患者脑功能恢复需一定时间,症状常无法立即缓解,且应用镇静剂和气管插管等也容易影响症状判断。此外,血钠纠正幅度过快过大,可能导致 ODS。在输注 3% 氯化钠溶液时,应至少每 4 h 复查 1 次血钠。还应寻找除低钠血症外、引起症状的其他病因。

可根据不同病因制定严重低钠血症的治疗目标。与精神病有关的水中毒、马拉松运动所致低钠血症者应在数小时内纠正血钠。术后低钠血症、与颅内疾病有关的低钠血症可在 1~2 d 内纠正血钠。上述原因引起的低钠血症,在最初 6 h 内,血钠浓度通常应增加 4~6 mmol/L。对于 ODS 高风险患者,如血钠浓度 < 105 mmol/L、低钾血症、酒精中毒、营养不良、肝脏疾病,纠正血钠时间可 ≥ 2 d,血钠纠正应适当放缓,在最初的 24 h 内血钠浓度增加 4~6 mmol/L 即可^[44-47]。

2. 伴有中度严重症状的低钠血症。

推荐意见 5

(1) 伴有中度严重症状的低钠血症建议立即开始诊断评估,并在治疗 1、6、12 h 后复测血钠浓度。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 建议在 20 min 内一次性迅速静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL,使血钠浓度每 24 h 升高超过 5 mmol/L,但第 1 个 24 h 升高不超过 10 mmol/L,之后每 24 h 升高不超过 8 mmol/L,直至血钠浓度达 130 mmol/L。(证据等级:3;推荐强度:B)

对于伴有中度严重症状的低钠血症,应及时进行诊断评估,并在治疗 1、6、12 h 后复测血钠浓度。应尽量停用可能导致或加重低钠血症的药物和其他因素,及时在 20 min 内一次性静脉输注 3% 氯化钠溶液 150 mL。目标为使血钠浓度每 24 h 升高超过 5 mmol/L,但第 1 个 24 h 升高不超过 10 mmol/L,之后每 24 h 升高不超过 8 mmol/L,直至血钠浓度达 130 mmol/L。应及时进行对因治疗,若血钠浓度升高后症状未改善应考虑并寻找引起症状的其他原因。对因治疗后若血钠仍进一步下降,需按照严重症状低钠血症进行治疗。

3. 无严重症状的急性低钠血症。

推荐意见 6

(1) 无严重症状的急性低钠血症建议及时进行诊

断评估,并在 4 h 后复测血钠浓度。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 无严重症状的中度或重度急性低钠血症建议在最初 24 h 内血钠水平升高不超过 10 mmol/L,此后每 24 h 内血钠水平升高不超过 8 mmol/L。(证据等级:3;推荐强度:B)

对于无严重症状的急性低钠血症,应及时进行诊断评估,并在 4 h 后复测血钠。尽量停用可能导致或加重低钠血症的液体、药物,并避免导致血钠降低的其他因素,及时进行对因治疗。对于轻度低钠血症,建议不以提高血钠水平为唯一目的进行治疗。对于中度或重度低钠血症,建议在最初 24 h 内血钠水平升高不超过 10 mmol/L,此后每 24 h 内血钠水平升高不超过 8 mmol/L^[48]。

4. 无严重症状的慢性低钠血症。

推荐意见 7

(1) 无严重症状的慢性低钠血症建议停用可能引起或加重低钠血症的非必须液体、药物,并避免导致血钠降低的其他因素,进行对因治疗。(证据等级:4;推荐强度:C)

(2) 低容量性低钠血症可通过静脉输注 0.9% 氯化钠溶液或平衡盐溶液 $0.5 \sim 1.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 扩容。(证据等级:4;推荐强度:C)

(3) 等容量或者高容量性低钠血症,在情况允许时可限制液体摄入。(证据等级:1b;推荐强度:A)

(4) 高容量或者正常容量低钠血症,包括心力衰竭和 SIAD,可考虑使用血管加压素 V2 受体拮抗剂治疗,过程中应从小剂量起始,密切监测血钠和尿量,避免与其他纠正低钠的治疗方案联合使用。在肝硬化患者中使用血管加压素 V2 受体拮抗剂,需提前评估其获益和风险。(证据等级:1b;推荐强度:A)

无严重症状的慢性低钠血症,建议停用可能引起或加重低钠血症的非必须液体、药物,并避免导致血钠降低的其他因素,采用对因治疗。

低容量性低钠血症,可通过静脉输注 0.9% 氯化钠或平衡盐溶液 $0.5 \sim 1.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 扩容。密切监测血流动力学,如伴有血流动力学不稳定,优先纠正休克。

等容量或者高容量性低钠血症,首先应针对患者原发病因进行治疗。若患者情况允许,可限制液体摄入,注意对所有液体均应限制摄入^[49-50];每日液体摄入量应 $\leq 1 \text{ L}$,且应低于 24 h 尿量;若无禁忌,不限制钠盐、蛋白质摄入。对于每日限水量 $\leq 1 \text{ L}$,而 24 ~ 48 h 内血钠浓度上升仍 $< 2 \text{ mmol/L}$,或者 24 h 尿量 $< 1500 \text{ mL}$,尿渗透压 $> 500 \text{ mOsm/kg}$ 者,可考虑联合药物治

疗。药物治疗包括增加溶质摄入(尿素 $0.25 \sim 0.5 \text{ g/kg}$)或口服氯化钠治疗。锂剂、地美环素由于肾毒性和光敏感等不良反较大而不推荐使用。与单纯限液治疗相比,小剂量袢利尿剂联合口服氯化钠及限液并没有表现出纠正血钠的益处,且接受袢利尿剂治疗的患者急性肾损伤和低钾血症的发生率增加,故建议谨慎使用^[49]。此外,静脉注射白蛋白治疗肝硬化相关低钠血症也有部分病例报告^[51]。在接受液体限制治疗的 SIAD 住院患者中,服用恩格列净患者的血钠水平升高更明显^[52]。

SIAD 患者,特别是中重度患者,仅限制液体摄入往往很难有效提升患者血钠水平,AVP V2 受体拮抗剂可用于限液治疗效果不佳的轻、中度 SIAD,以及无症状的重度 SIAD。一项中国的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验显示,口服 AVP V2 受体拮抗剂托伐普坦治疗 SIAD 引起的低钠血症,疗效良好且安全^[53-57]。对于心力衰竭患者,若低钠血症引起的症状不太严重,或者血钠水平不适合用利尿剂,可使用 AVP V2 受体拮抗剂^[58-59]。对于肝硬化患者,若限制液体摄入后血钠仍不能维持在 130 mmol/L ,可予 AVP V2 受体拮抗剂。一项中国的纳入 98 例低钠血症患者的临床试验表明,托伐普坦可提高大多数失代偿期肝硬化低钠血症患者的短期生存率^[60]。但长时间大剂量使用托伐普坦可引起肝功能损伤,所以在肝硬化患者中应用托伐普坦应评估其获益和肝功能恶化的风险^[61-63]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验还表明,托伐普坦能有效逆转慢性低钠血症引起的多种神经认知障碍^[64]。多尿、尿频、口渴、口干和便秘是接受托伐普坦治疗患者最常见的不良反应^[65-66]。但是,在重度低钠血症患者中,AVP V2 受体拮抗剂可能引起血钠纠正过快而出现 ODS^[56-67]。所以,AVP V2 受体拮抗剂尽量不与其他纠正低钠的治疗方案联合使用,且应从小剂量起始,起始治疗的最初 24 ~ 48 h 要密切监测血钠 ($6 \sim 8 \text{ h/次}$)^[67]。对于渴感减退患者,若患者病情恶化,水摄入困难时,应立即停用托伐普坦,并增加血钠监测频率。为了减少托伐普坦药物使用,节约费用,并减轻不良反应,也可尝试托伐普坦-限液间歇性给药方案^[68]。

5. 低钠血症的纠正速度。

推荐意见 8

(1) 血钠纠正过程出现新的、进行性加重的神经症状应考虑 ODS 可能。(证据等级:3;推荐强度:B)

(2) 急性低钠血症建议立即升高血钠 5 mmol/L ,慢性低钠血症若治疗前血钠 $< 120 \text{ mmol/L}$,其血钠纠正速度按照发生 ODS 风险分类;ODS 高风险人群任意

24 h 内血钠升高不应超过 8 mmol/L; ODS 普通风险人群任意 24 h 内血钠升高不应超过 10 mmol/L, 任意 48 h 内血钠升高不应超过 18 mmol/L。(证据等级:3; 推荐强度:B)

慢性低钠血症因血钠纠正过快引起的神经病变被称为 ODS。低钠血症本身即可引起神经系统症状,在血钠纠正过程中,患者表现为随血钠纠正后的神经系统症状改善,但在数天之后,可再出现新的、进行性加重的神经症状,应该考虑 ODS 可能^[69]。ODS 的高危因素包括血钠 ≤ 105 mmol/L、低血容量、低钾血症、酗酒、营养不良和晚期肝病。ODS 治疗不及时可能遗留终身后遗症^[51,70]。

除非有高危因素,急性低钠血症患者和血钠浓度 > 120 mmol/L 的患者通常不会发生 ODS。因此,建议急性低钠血症应立即升高血钠 5 mmol/L,以防止出现脑疝和脑缺血引起的神经损伤。而慢性低钠血症若治疗前血钠 < 120 mmol/L,其血钠纠正速度按照发生 ODS 风险分类。对于 ODS 高风险人群,任意 24 h 内血钠纠正的速度不应超过 8 mmol/L;对于非 ODS 高风险人群,任意 24 h 内血钠纠正的速度不应超过 10 mmol/L,任意 48 h 内不应超过 18 mmol/L^[70]。若血钠纠正过快建议停止现有治疗,可考虑补水($3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)、使用去氨加压素(每 8 h 1 次,每次 2~4 μg ,肠道外给药)等,也可酌情应用糖皮质激素。

六、低钠血症的生活方式干预

推荐意见 9

(1) 低钠血症患者除临床诊治之外,应密切关注和监测电解质水平变化,并在日常生活中调整个体化饮食和运动等生活方式。(证据等级:4;推荐强度:B)

(2) 长时间耐力训练应控制摄入量,并及时补充含电解质水。(证据等级:1b;推荐强度:A)

低钠血症患者除临床诊治之外,应密切关注和监测电解质变化,并在日常生活中调整个体化饮食和运动等。在饮食方面,对于低钠血症尤其是合并心力衰竭以及使用袢利尿剂的患者,建议改变限盐饮食习惯,适量增加饮食中钠盐摄入^[71]。富含钠离子的食物包括各种酱菜、酱豆腐、黄酱、泡菜、榨菜、松花蛋、海米、虾皮、挂面、酱油、浓缩鸡汤、肉汤等。同时建议多食用一些富含钾和镁的食物,如绿叶蔬菜、坚果、粗粮等。如有大量出汗、腹泻时应酌情增加食盐摄入量。避免刺激、生冷和油腻的食物,警惕急性胃肠炎引起剧烈呕吐导致电解质紊乱进一步加重。

运动相关性低钠血症(exercise-associated hyponatremia, EAH)是一种最常见的危及生命的耐力运动并发症^[72]。EAH 的病理生理特征为血钠降低、

渗透压降低、体液潴留以及 AVP 升高,最先导致脑神经细胞水肿和颅内压升高,因此临床上最早出现头痛、恶心甚至晕厥症状。运动过程中不受限制地摄入水分、超过尿液和汗液的排出量时,很有可能发生 EAH。因此,在进行长时间耐力训练时,如常规和超级马拉松赛,应控制摄入量,并及时补充含电解质水^[73-74]。在女性、体重指数 $< 20 \text{ kg/m}^2$ 、肾功能不全的老年人群中,发生 EAH 风险较大。建议运动前至少 1 周进行平衡膳食,在烹制食物时可适当增加盐分,运动前一天晚上、运动当天以及运动前 30 min 分别饮水 500 mL,保证身体得到充足的水分,避免饮用纯净水以及酒精、咖啡、茶等利尿饮品^[75]。

七、结语

低钠血症是临床中最为常见的电解质紊乱。低钠血症的发生率高,危害大,若不系统认识、诊断和治疗可能带来胃肠道、骨骼运动和神经等系统的不良后果。而早期、规范的低钠血症生活方式干预、分型、诊断和治疗可以有效降低疾病死亡率,改善患者不良结局,避免出现渗透性脱髓鞘病变。

专家委员会成员(按姓氏拼音排列): 窦京涛(中国人民解放军总医院),单忠艳(中国医科大学附属第一医院),洪天配(北京大学第三医院),焦凯(空军军医大学唐都医院),刘礼斌(福建医科大学附属协和医院),刘铭(天津医科大学总医院),李艳波(哈尔滨医科大学附属第一医院),吕朝晖(中国人民解放军总医院),母义明(中国人民解放军总医院),宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),彭永德(上海市第一人民医院),曲伸(上海市第十人民医院),秦贵军(郑州大学第一附属医院),童南伟(四川大学华西医院),滕卫平(中国医科大学附属第一医院),汤旭磊(兰州大学第一医院),王桂侠(吉林大学第一医院),王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院),杨刚毅(重庆医科大学附属第二医院),严励(中山大学孙逸仙纪念医院),杨涛(南京医科大学第一附属医院),余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院),夏维波(北京协和医院),张波(中日友好医院),张力辉(河北医科大学第二医院),张俊清(北京大学第一医院),赵家军(山东第一医科大学附属山东省立医院)

编写委员会成员(按姓氏拼音排列): 陈康(中国人民解放军总医院),陈适(北京协和医学院),程彦臻(南方医科大学珠江医院),董爱梅(北京大学第一医院),刚晓坤(吉林大学第一医院),谷晓岚(大连市中心医院),郭琳(深圳大学总医院),韩文霞(山东第一医科大学附属山东省立医院),黄慧(四川大学华西医院),姜葳(哈尔滨医科大学附属第一医院),金丽霞(北京清华长庚医院),康庄(云南省第一人民医院),李圣贤(上海交通大学附属仁济医院),李小明(福建省立医院),梁杏欢(广西医科大学第一附属医院),刘立朝(大连医科大学附属第二医院),刘云峰(山西医科大学第一医院),刘长勤(厦门大学附属第一医院),苗振春(上海市第十人民医院),莫泽纬(海南省人民医院),彭依群(中南大学湘雅二医院),孙琳(吉林大学第一医院),王琛(北京大学第三医院),王桂侠(吉林大学第一医院),王娟(内蒙古医科大学附属第一医院),王萍(青岛大学附属医院),王淑琼(青海省人民医院),吴丹荣(贵州医科大学附属医院),谢志君(重庆市万盛人民医院),许文琼(南昌大学第一附属医院),杨川(中山大学孙逸仙纪念医院),杨架林(复旦大学附属闵行医院),杨静(陆军军医大学第二附属医院),袁扬

(东南大学附属中大医院),张洁(新疆维吾尔自治区人民医院),张云(河南省人民医院),张众(哈尔滨医科大学附属第二医院),郑超(浙江大学医学院附属第二医院),周灵丽(北京大学人民医院),周伟斌(浙江大学医学院附属第一医院),赵家军(山东第一医科大学附属山东省立医院)

编写秘书组成员:孙琳(吉林大学第一医院),梁思宇(北京协和医院),吕晓虹(北京协和医院)

执笔者:陈适(北京协和医院),梁思宇(北京协和医院),吕晓虹(北京协和医院),吴丹宁(北京协和医院),强佳琪(北京协和医院),江楠(北京协和医院),孙琳(吉林大学第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵家军教授牵头制订共识框架,组建共识制订工作组,并审阅定稿;王桂侠教授、陈适教授带领工作组复习文献,起草共识初稿;王桂侠教授组织全国多学科专家讨论、修改,并最后定稿;所有成员参与讨论并形成修订意见;窦京涛教授、陈康教授、张力辉教授、韩文霞教授、刘长勤教授、刚晓坤教授、周伟斌教授、袁扬教授、周灵丽教授对共识内容进行修订和审校

参 考 文 献

[1] Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors[J]. *Am J Med*, 2013, 126(3):256-263. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.037.

[2] 陈适, 顾锋. 低钠血症诊疗中问题 and 处理经验[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(4):351-353.

[3] Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2):304-311. DOI: 10.1007/s00134-009-1692-0.

[4] Mohan S, Gu S, Parikh A, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES[J]. *Am J Med*, 2013, 126(12):1127-1137.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.021.

[5] Burst V. Etiology and epidemiology of hyponatremia[J]. *Front Horm Res*, 2019, 52:24-35. DOI: 10.1159/000493234.

[6] 关月宁, 陈适, 段炼, 等. 低钠血症流行病学研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(11):19-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.11.006.

[7] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.12.025.

[8] Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124105. DOI: 10.1371/journal.pone.0124105.

[9] Peri A. Morbidity and mortality of hyponatremia[J]. *Front Horm Res*, 2019, 52:36-48. DOI: 10.1159/000493235.

[10] 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.

[11] Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. The economic burden of hyponatremia: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2016, 129(8):823-835.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.007.

[12] Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly[J]. *QJM*, 2008, 101(7):583-588. DOI: 10.1093/qjmed/hcn061.

[13] Graham AJ, Gelfand G, McFadden SD, et al. Levels of evidence and grades of recommendations in general thoracic surgery[J]. *Can J Surg*, 2004, 47(6):461-465.

[14] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research[J]. *BMJ*, 1995, 311(7001):376-380. DOI: 10.1136/bmj.311.7001.376.

[15] Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(3):470-475. DOI: 10.1111/jgs.13325.

[16] 陈适, 刘慧婷, 朱慧娟, 等. 从低钠血症看代谢性疾病的诊断思路[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, (2):118-120. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2014.02.012.

[17] 孙杰, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 抗利尿激素分泌不适当综合征的不同诊断标准的比较研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(9):703-706.

[18] 陈适, 顾锋, 张力, 等. 初诊表现为低钠血症的肺癌 27 例临床特点分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(9):803-804, 857.

[19] 陈光, 李乐乐, 窦京涛. 抗利尿激素不适当分泌综合征的临床管理和治疗新选择[J]. *药品评价*, 2014, (23):16-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2014.23.005.

[20] 陈光, 李乐乐, 孙杰, 等. 不同病因抗利尿不适当综合征患者临床特征回顾性分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11):816-821. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.008.

[21] 陈适, 艾合买提江·吐乎提, 顾锋, 等. 内分泌相关低钠血症患者临床特征分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(12):968-969. DOI: CNKI;SUN;SYNK.0.2013-12-019.

[22] Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, et al. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5):492-499. DOI: 10.1111/cen.13384.

[23] Oh H, Seo W. An integrative review of cerebral salt wasting syndrome[J]. *J Neurosci Nurs*, 2020, 52(6):289-294. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000548.

[24] Filipatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 29:22-25. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.022.

[25] Torney WP, Carney M, Cuesta M, et al. Reference change values for sodium are ignored by the American and European Treatment Guidelines for Hyponatremia[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1430-1432. DOI: 10.1373/clinchem.2015.242602.

[26] Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10):4709-4719. DOI: 10.1210/jc.2003-030461.

[27] 郑焱, 郑芬萍, 李红. 住院患者低钠血症的患病率和病因分析[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1):29-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.005.

[28] Liang S, Chen S, Zhang Y, et al. Sodium fluctuation, a novel single parameter to predict hospital mortality[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85:124-126. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.013.

[29] Spasovski G, Vanholder R, Allolio 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.

[30] Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. *BMC Med*, 2014, 12:1. DOI: 10.1186/s12916-014-0231-1.

[31] 陈适, 顾锋. 低钠血症诊断思路[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33

- (7):497-500.
- [32] Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients; The Co-MED Study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(3):456-462. DOI: 10.1111/cen.13243.
- [33] Taniguchi K, Tamura Y, Kumagai T, et al. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(6):845-852. DOI: 10.1007/s10157-016-1248-x.
- [34] 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-S42. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
- [35] Sheikh MM, Ahmad E, Jeelani HM, et al. COVID-19 pneumonia: an emerging cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone [J]. *Cureus*, 2020, 12(6):e8841. DOI: 10.7759/cureus.8841.
- [36] Duan J, Wang X, Chi J, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11):2616-2622. DOI: 10.1002/jmv.26082.
- [37] Khidir R, Ibrahim B, Adam M, 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.
- [38] Madieh J, Hasan B, Khamayseh I, et al. The safety of intravenous peripheral administration of 3% hypertonic saline: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Med Sci*, 2023, 366(2):135-142. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.04.025.
- [39] Ayus JC, Caputo D, Bazerque F, et al. Treatment of hyponatremic encephalopathy with a 3% sodium chloride protocol: a case series [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(3):435-442. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.021.
- [40] Zumruq S, Aljurf M, Albekery M, et al. Hyponatremia management among patients admitted to tertiary hospital: a retrospective evaluation [J]. *SAGE Open Med*, 2022, 10:20503121221095333. DOI: 10.1177/20503121221095333.
- [41] Massop K, Haverkort DA, Bech AP, et al. NaCl 3% bolus therapy as emergency treatment for severe hyponatremia: comparison of 100 mL vs 250 mL [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(8):e521-e526. DOI: 10.1210/clinem/dgad080.
- [42] Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: the SALSA Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(1):81-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5519.
- [43] Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIADH [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9):3595-3602. DOI: 10.1210/je.2019-00044.
- [44] Hussein M, Mooij J, Roujouleh H. Severe hyponatremia-is rapid correction safe? [J]. *Ann Saudi Med*, 1994, 14(2):117-121. DOI: 10.5144/0256-4947.1994.117.
- [45] Pham CT, Kassab HS, Johnston JP. Evaluation of serum sodium correction rates for management of hyponatremia in hospitalized patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(2):131-138. DOI: 10.1177/10600280211019752.
- [46] Chen HC, Sung CC, Lin YC, et al. Clinical analysis for osmotic demyelination syndrome in patients with chronic hyponatremia [J]. *J Med Sci*, 2022, 42(5):199. DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci_165_21.
- [47] MacMillan TE, Cavalcanti RB. Outcomes in severe hyponatremia treated with and without desmopressin [J]. *Am J Med*, 2018, 131(3):317.e1-317.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.09.048.
- [48] Kinoshita T, Mlodzinski E, Xiao Q, et al. Effects of correction rate for severe hyponatremia in the intensive care unit on patient outcomes [J]. *J Crit Care*, 2023, 77:154325. DOI: 10.1016/j.jccr.2023.154325.
- [49] Krisanapan P, Vongsanin S, Pin-On P, et al. Efficacy of furosemide, oral sodium chloride, and fluid restriction for treatment of syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): an open-label randomized controlled study (the EFFUSE-FLUID trial) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2):203-212. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.11.012.
- [50] Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, et al. Fluid restriction therapy for chronic SIAD: Results of a prospective randomized controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12):dgaa619. DOI: 10.1210/clinem/dgaa619.
- [51] Hoorn EJ, Spasovski G. Recent developments in the management of acute and chronic hyponatremia [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(5):424-432. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000528.
- [52] Refardt J, Imber C, Sailer CO, et al. A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3):615-624. DOI: 10.1681/ASN.2019090944.
- [53] Chen S, Zhao JJ, Tong NW, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(12):1362-1367. DOI: 10.1002/jcph.342.
- [54] Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, et al. Vasopressin v (2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(7):1064-1067. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.050.
- [55] Li B, Fang D, Qian C, et al. The efficacy and safety of tolvaptan in patients with hyponatremia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(4):327-342. DOI: 10.1007/s40261-016-0470-3.
- [56] Bhandari S, Peri A, Cranston I, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(6):761-771. DOI: 10.1111/cen.13315.
- [57] Zhang X, Zhao M, Du W, et al. Efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for euvolemic or hypervolemic hyponatremia: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15):e3310. DOI: 10.1097/MD.0000000000003310.
- [58] Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, et al. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(4):252-261. DOI: 10.2174/1573403X15666190306111812.
- [59] 李振军, 郎立国, 任红梅, 等. 托伐普坦片联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗心力衰竭伴低钠血症患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36, 325(23):3900-3902, 3906. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.23.007.
- [60] Wang S, Zhang X, Han T, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):137. DOI: 10.1186/s12876-018-0857-0.
- [61] Hammond S, Gibson A, Jaruthamsophon K, et al. Shedding light on drug-induced liver injury: activation of T cells from drug naive human

- donors with tolvaptan and a hydroxybutyric acid metabolite[J]. *Toxicol Sci*, 2021, 179(1):95-107. DOI: 10.1093/toxsci/kfaa157.
- [62] Woodhead JL, Brock WJ, Roth SE, et al. Application of a mechanistic model to evaluate putative mechanisms of tolvaptan drug-induced liver injury and identify patient susceptibility factors[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 155(1):61-74. DOI: 10.1093/toxsci/kfw193.
- [63] Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(7):619-626. DOI: 10.1111/apt.12025.
- [64] Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, et al. Tolvaptan and neurocognitive function in mild to moderate chronic hyponatremia: a randomized trial (INSIGHT) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6):893-901. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.12.024.
- [65] Berl T. Vasopressin antagonists[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23):2207-2216. DOI: 10.1056/NEJMr1403672.
- [66] Salahudeen AK, Ali N, George M, et al. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety[J]. *Cancer*, 2014, 120(5):744-751. DOI: 10.1002/cncr.28468.
- [67] Nagler EV, Haller MC, Van Biesen W, et al. Interventions for chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6):CD010965. DOI: 10.1002/14651858.CD010965.pub2.
- [68] Yuan X, Pan H, Zhu H, et al. A new method of intermittent lower dose of tolvaptan combined with fluid restriction to treat the syndrome of inappropriate antidiuresis: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(43):e17586. DOI:10.1097/MD.00000000000017586.
- [69] George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, et al. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(7):984-992. DOI: 10.2215/CJN.13061117.
- [70] Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(4):641-649. DOI: 10.2215/CJN.10440917.
- [71] 贺丽霞, 孙路路, 杨跃进, 等. 重症心力衰竭伴低钠血症临床防治经验[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(9):766-769. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2012.09.010.
- [72] 李果, 童伟. 长时间耐力运动期间精氨酸加压素的渗透性和非渗透性调节[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(5):569-571. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6699.2008.05.033.
- [73] Bridges E, Altherwi T, Correa JA, et al. Oral hypertonic saline is effective in reversing acute mild-to-moderate symptomatic exercise-associated hyponatremia [J]. *Clin J Sport Med*, 2020, 30(1):8-13. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000573.
- [74] Owen BE, Rogers IR, Hoffman MD, et al. Efficacy of oral versus intravenous hypertonic saline in runners with hyponatremia [J]. *J Sci Med Sport*, 2014, 17(5):457-462. DOI: 10.1016/j.jsams.2013.09.001.
- [75] 舒为群, 罗教华. 马拉松运动中的科学饮水[J]. *第三军医大学学报*, 2022, 44(1):34-39. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202111192.

(收稿日期:2023-05-26)

(本文编辑:朱梅华)

中华医学会

