

吉兰-巴雷综合征与低钠血症的相关性研究进展

潘思嘉 卢祖能

【中图分类号】 R745.4⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)04-0557-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.036

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种自身免疫介导的急性多发性神经病。许多神经系统疾病可伴发低钠血症。部分 GBS 患者病程中可发生低钠血症,二者之间相互关系尚不十分明确。研究 GBS 与低钠血症的相关性对临床诊治具有一定的指导意义。本研究将针对 GBS 合并低钠血症的诊断、机制、治疗、预后进行综述。

1 诊断标准

人体血清中钠的正常值范围 135~155 mmol/L,低钠血症定义为血清钠水平<135 mmol/L。按血钠降低的程度又分为轻、中、重度。血钠水平位于 130~135 mmol/L 者为轻度,125~129 mmol/L 者为中度,<125 mmol/L 者为重度。但不同临床实验室中该数值可有差别。

几乎所有低钠血症均因摄入的水无法从体内正常排出所致。正常个体中当摄入水增多引起血浆渗透压下降,抑制抗利尿激素的释放,从而使体内多余的水分随着尿液排出。

值得注意的是,由于某些测量方法的局限性,存在假性低钠血症。假性低钠血症指的是因血清脂质或血清蛋白水平显著升高,导致血清内水组分的比例降低,继而产生血清钠水平偏低的假象。这种特定的假象取决于所采用的电解质测量方法。当采用火焰光度法或间接电位测量法时这种假象较为突出;当使用直接电位测量法时则不会发生这种现象。

2 发生率

有研究表明,GBS 患者中低钠血症发生率并不低。为研究 GBS 患者不同类型自主神经功能紊乱的发生率,Anandan 等入组了 2587 例 GBS 患者以及 10348 例对照组患者,结果表明低钠血症的发生率仅次于腹泻和便秘,占 14.9%^[1],而且低钠血症在老年 GBS 患者中发生率更高;Nagappa 等的资料显示 15 年间 70 例老年 GBS 患者中有 36 例患有低钠血症^[2]。Colls 等人进行了第 1 个关于低钠血症和 GBS 相关性的大型回顾性研究,纳入 84 例 GBS 患者——其中包括 12 例 Miller-Fisher 综合征,39%患者血钠水平<135 mmol/L,31%患者<133 mmol/L^[3]。一项多中心、大样本研究对 2002~2011 年共 54778 例 GBS 患者进行分析,其中低钠血症发生率为 11.8%,而对照组(非 GBS 患者)仅 4%^[4]。一

项前瞻性研究显示,50 例 GBS 患者中 48%出现低钠血症^[5]。2003~2012 年中国北方的 455 例 GBS 患者中,有 98 例(21.5%)血钠水平<135 mmol/L^[6];不同电生理类型的 GBS 患者中低钠血症的发生率无明显差异。

3 危险因素

目前所有相关研究一致认同年龄为 GBS 合并低钠血症的相关危险因素。对不同年龄 GBS 患者进行分组,老年患者中低钠血症发生率更高。除年龄外,缺铁性贫血、酗酒、高血压病和静脉注射丙种球蛋白也是 GBS 患者合并低钠血症的相关危险因素^[4]。另外,同时并存恶性肿瘤、使用利尿剂、前驱腹泻和出院时肌力(即瘫痪程度)也是其相关危险因素,前两者与低钠血症独立相关^[7]。国内研究发现,除年龄以外,GBS 患者的一些合并症如面瘫、呼吸肌麻痹、延髓麻痹、肺炎以及入院和病情高峰时的肌力也与低钠血症密切相关,其中面瘫、机械通气 and 年龄与低钠血症独立相关^[6]。

4 发病机制

部分患者由于接受免疫球蛋白治疗或实验室测量方法的误差可出现假性低钠血症。除此之外,GBS 患者发生低钠血症主要涉及抗利尿激素分泌综合征(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)和脑性耗盐综合征(Cerebral salt wasting syndrome, CSWS)2 个方面。

4.1 SIADH

SIADH 是一种过量分泌的 ADH 导致的钠水平衡紊乱,以低渗性低钠血症和尿稀释障碍为特征。出现 SIADH 的可能机制包括①下丘脑抗利尿激素(Antidiuretic hormone, ADH)释放的渗透阈值被下调重置^[8]。正常情况下人体内水的摄入和排泄处于平衡状态,由下丘脑、神经垂体、肾脏及各种激素相互作用调节。ADH 是调节体内水钠平衡最关键的激素,它有 3 种细胞膜受体, V1a、V1b 和 V2,属 G 蛋白偶联受体家族。其中 V2 受体分布于内皮细胞,激活该受体可诱 von Willebrand 因子的分泌,在肾集合管主要细胞的基底外侧膜上介导抗利尿反应^[9]。ADH 的分泌受多种刺激的影响,分为渗透性刺激和非渗透性刺激,主要是血浆有效渗透压和血容量。当 ADH 释放的渗透阈值被下调,通过渴觉中枢作用,机体摄入过量的水,细胞外液体积增加,醛固酮分泌减少,心房钠尿肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)分泌增加而引起低渗性低钠血症。当细胞外液容量扩张到一定程度时可抑制近曲小管对钠的重吸收,刺激心房钠尿肽释

放,肾小球滤过率增加,抑制醛固酮释放,尿钠排出增加;②其他,例如白介素 6(Interleukin-6, IL-6)的参与。近年来发现,越来越多的证据表明 IL-6 在抗利尿激素的非渗透性释放中起重要作用,进而引起低钠血症。正常情况下脑内分布于下丘脑的视上核、室旁核、穹窿下器官以及终板血管区的渗透压感受器察觉渗透压改变并发出信号使加压素释放。Palin 和 Mastorakos 等人分别对大鼠和肿瘤患者中注射 IL-6,注射后血清中加压素水平升高^[10]。随后,有学者发现急性期患者分泌 IL-6 的单核细胞数目明显增多,约 26% GBS 患者血清中 IL-6 水平升高,57% 患者脑脊液中可检测到 IL-6^[11-12]。Swart 等人用脂多糖诱导机体产生炎症反应,很好地阐述了 IL-6 促进抗利尿激素释放的机制。当脂多糖进入机体,机体便以级联方式分泌促炎因子如肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、IL-6^[13]。这些促炎因子及脂多糖可单独或协同调节下丘脑-垂体-肾上腺轴。在上述物质的调节下不仅垂体前叶释放促肾上腺皮质激素释放激素以及促肾上腺激素水平升高,体内垂体后叶释放抗利尿激素及缩宫素也增多。但 IL-6 以及脂多糖是否能通过血脑屏障引发级联反应来提高脑内 IL-6 水平尚未有研究证实。

4.2 CSWS

CSWS 是中枢神经系统疾病背景下低钠血症的潜在病因,以低钠血症、尿钠增高及低血容量为特征。目前 CSWS 确切的病理生理机制仍存在争议,比较认可的有两种假说^[14]。一是脑损伤后释放的 B 型钠尿肽(Type B natriuretic peptide, BNP)通过破损的血脑屏障进入全身循环系统中,作用于肾小管的集合管,抑制钠的重吸收,减少肾素的释放;第二种理论认为,由于下丘脑的损伤,受损的交感神经系统将不再促进钠重吸收和肾素释放。

5 治疗

首先要鉴别是否为真性低钠血症;其次是确定低钠血症发生的病因。由于 SIADH 和 CSWS 在治疗上大相径庭,如何准确鉴别二者显得尤为关键。这两种综合征临床及实验室特征相似,均与颅内疾病相关,患者的肾、甲状腺和肾上腺功能均正常,且都伴有低钠血症、低血氧症、高尿渗透压、高尿钠以及高尿酸盐排泄分数。细胞外液体积有助于二者的区分,通常 SIADH 为高容量或等容量,CSWS 为低容量。放射性同位素稀释技术是评估细胞外液体积的金标准,但由于该方法步骤复杂、难度大、费用高,目前更多地用于实验室研究,临床上较少采用。有学者发现,24 h 尿量、尿钠排泄量、血清脑钠肽及脑钠肽前体 n-末端 proBNP 水平在 CSWS 患者中明显升高^[15-16]。

以往研究表明无论是 SIADH 还是 CSWS 患者,均存在低尿酸血症和高尿酸排泄水平。Schwartz 和 Maesaka 等人发现在纠正低钠血症后 CSWS 患者仍存在低尿酸血症^[17-18]。最近,一项新算法——通过测定尿酸排泄率及对等渗生理盐水灌注的反应,被用来鉴定二者^[19]。

根据低钠血症的起病形式(急性和慢性),采取不同治疗措施。SIADH 的治疗主要是限制液体入量和补充高渗盐水。对于稳定无症状患者才用液体限制作为初始治疗。对

于有轻度症状的患者和那些难以区分低血容量和等血容量的患者给予静注等渗盐水。CSWS 的治疗则是补液、补钠。轻中度的低钠血症,予以等渗盐水输注,补充血容量;小于 125 mmol/L 的低钠血症,输注 1.5% NaCl 并限制液体入量;小于 120 mmol/L,输注 1.5% NaCl。也有学者提出使用氟氢可的松治疗 CSWS 有一定疗效,确诊时即开始口服 0.1 ~ 0.2 mg/次,2 次/d,直至血钠和血容量恢复正常^[20]。

纠正低钠血症时注意监测水电解质水平。在临床实践中通常以 1~2 mL/kg/h 的速度注入 3% 高渗盐水,使血钠水平增加 0.5 mmol·L⁻¹·h⁻¹^[21]。在昏迷或癫痫发作的情况下输注量可在一定时间内增至 4 mL·kg⁻¹·h⁻¹。钠水平上升速度不应超过 2 mmol·L⁻¹·h⁻¹ 或 12 mmol·L⁻¹·24 h⁻¹ 或 18 mmol·L⁻¹·48 h⁻¹;对于糖尿病或嗜酒患者,第 1 个 24 h 钠水平上升速度不应超过 8 mmol/L^[22]。血清钠水平过高可导致高钠血症,导致肌肉抽搐、嗜睡、癫痫发作和死亡。此外,低钠血症不应该纠正得太快,特别是长期低钠血症,纠正速度过快可导致中央桥脑髓鞘溶解的发生,纠正速度必须适当且低于 12 mmol·L⁻¹·d⁻¹^[23]。

此外,一类新型药物非肽抗利尿激素受体拮抗剂可用于治疗成人等血容量及高血容量的低钠血症^[24]。通过阻断 ADH V2 受体,降低肾集合管 AQP2,使其对 ADH 敏感性减低,降低对水的通透性,使尿排泄水增加^[25]。目前有两种 ADH 受体拮抗剂投入使用,静脉使用的 conivaptan 和口服的 tolvaptan。

6 预后

合并低钠血症的 GBS 患者的预后一般较单纯 GBS 患者差。合并低钠血症的 GBS 患者的住院时间长、住院费用高、病死率高,血清钠水平与出入院残障评分、病后 1 年的功能状态相关,在多变量分析中与不良出院后果独立相关^[4-5,26]。所有研究均显示死亡发生与年龄相关,部分认为与低钠血症、机械通气、延髓麻痹、面瘫及入院时 MRC 评分相关^[3,5-6],但我国北方一项单中心研究显示死亡的发生与机械通气无明显关系,低钠血症和延髓麻痹是死亡的独立危险因素^[6]。大部分研究中患者都接受了丙种球蛋白治疗,可能引起假性低钠血症,为排除此影响,Sipilä 等人纳入 69 例 GBS 患者,研究患者入院时血钠水平和预后的关系,其结论与其他研究相同^[26]。

目前关于 GBS 合并低钠血症的发病机制还没有确切的定论,对于合并低钠血症的 GBS 患者,还需要进一步研究,寻找到 1 个行之有效的办法鉴别病因,以便患者能得到正确的诊治。国内外的研究均表明合并低钠血症的 GBS 患者的预后较差,病死率较高,这就要求临床医生要更加重视 GBS 患者低钠血症的预防和诊治。

参考文献

- [1] Anandan C, Khuder SA, Koffman BM. Prevalence of autonomic dysfunction in hospitalized patients with Guillain-Barre syndrome[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(2): 331-333.
- [2] Nagappa M, Rahul W, Sinha S, et al. Guillain Barre syndrome

- in the elderly; Experience from a tertiary-care hospital in India [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 46: 45-49.
- [3] Colls BM. Guillain-Barre syndrome and hyponatraemia[J]. *Intern Med J*, 2003, 33(1-2): 5-9.
 - [4] Rumalla K, Reddy AY, Letchuman V, et al. Hyponatremia in Guillain-Barre syndrome[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2017, 18(4): 207-217.
 - [5] James J. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone preceding Guillain-Barré syndrome [J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11(9): OD16-OD17.
 - [6] Wang Y, Liu J. Hyponatremia is a predictor for poor outcome in Guillain-Barre syndrome[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(4): 347-351.
 - [7] Hiew FL, Winer JB, Rajabally YA. Hyponatraemia in Guillain-Barre syndrome revisited[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(4): 295-301.
 - [8] Smith D, Moore K, Tormey W, et al. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(5): E1019-E1023.
 - [9] Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, et al. Principles of management of severe hyponatremia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e5199.
 - [10] Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans; potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(4): 934-939.
 - [11] Press R, Ozenci V, Kouwenhoven M, et al. Non-T(H)1 cytokines are augmented systematically early in Guillain-Barre syndrome[J]. *Neurology*, 2002, 8(3): 476-478.
 - [12] Maimone D, Annunziata P, Simone IL, et al. Interleukin-6 levels in the cerebrospinal-fluid and serum of patients with guillain-barre-syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 1993, 47(1): 55-62.
 - [13] Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, et al. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation[J]. *Nephron Physiol*, 2011, 118(2): 45-51.
 - [14] Tenny S, Thorell W. Cerebral salt wasting syndrome. In: *Statpearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing, 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5438551>.
 - [15] Arieff A I, Gabbai R, Goldfine ID. Cerebral salt-wasting syndrome; Diagnosis by urine sodium excretion[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(4): 350-354.
 - [16] Harshal D, Ann C, CR, et al. Cerebral salt wasting syndrome [J]. *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care*, 2016, 3(3): 205-210.
 - [17] Schwartz W B, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone[J]. *Am J Med*, 1957, 23(4): 529-542.
 - [18] Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, et al. Is it cerebral or renal salt wasting? [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(9): 934-938.
 - [19] Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining fractional urate excretion rates in hyponatremic conditions and improved methods to distinguish cerebral/renal salt wasting from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 319.
 - [20] Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2373-2375.
 - [21] Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(Suppl 1): S13-S18.
 - [22] 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, c73.
 - [23] Sterns RH, Riggs JE, Schochet SJ. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(24): 1535-1542.
 - [24] Decaux G. SIADH and vaptans[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73(2): 130-134.
 - [25] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JJ. Pharmacology of vasopressin antagonists[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(2): 75-82.
 - [26] Sipila JO, Kauko T, Soilu-Hanninen M. Admission sodium level and prognosis in adult Guillain-Barre syndrome[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(4): 344-349.

(2019-12-10 收稿)