

低钠血症与骨质疏松相关性的研究进展

牛兴邦 郝定均*

西安医学院附属红会医院,西安 710054

中图分类号: R591.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0507-04

摘要: 低钠血症是临床最常见的电解质紊乱,以往认为低钠血症的影响主要表现在神经系统及认知功能方面,但越来越多的流行病学及临床病例研究发现低钠血症与骨质疏松之间存在相关性,多数学者研究表明低钠血症可通过多种渠道影响骨代谢,导致骨质疏松的发生,但也有部分学者认为低钠血症与骨质疏松之间或许并无直接关系。本文对低钠血症与骨质疏松的相关性进行综述研究,旨在进一步探讨低钠血症与骨质疏松的相关性、可能的机制及其临床价值。

关键词: 低钠血症;骨质疏松;电解质紊乱

Research progress in the relationship between hyponatremia and osteoporosis

NIU Xingbang, HAO Dingjun*

The Red Cross Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an 710054, China

Corresponding author: HAO Dingjun, Email: haodingjun@126.com

Abstract: Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in the clinic. It is used to believe that its main affection is on the neurological and neurocognitive deficits. Now more and more epidemiologic and clinical studies reveal the correlation between hyponatremia and osteoporosis and show that hyponatremia can induce osteoporosis through different channels affecting bone metabolism. But some scholars believe that there is no direct relationship between hyponatremia and osteoporosis. The emerging correlation between hyponatremia and osteoporosis is reviewed in this paper, aiming to further reveal the relationship between hyponatremia and osteoporosis and to explore the possible mechanism and clinical value.

Key words: Hyponatremia; Osteoporosis; Electrolyte disturbance

低钠血症是指血浆中钠离子浓度低于135.0mmol/L的状态,是临床最常见的电解质紊乱^[1],其发病率因低钠血症诊断标准的差异等原因,尚无精确的流行病学资料。Wald等对53236名住院患者研究发现,有37.9%的患者在入院前伴有低钠血症,38.2%的患者在住院治疗期间发生低钠血症^[2]。Upadhyay等对各类住院病人进行统计分析,约20%~30%的患者在住院期间发生低钠血症^[3]。重度、急性进展的低钠血症可引起急性脑水肿^[4],或在快速纠正治疗过程中易发生渗透性脱髓鞘综合征等并发症而受到临床重视^[5]。而慢性、轻度以及无明显临床表现的低钠血症一直未被认识及重视^[6],直到有研究表明慢性的低钠血症可能会影响神经认知功能^[7]。但现在越来越多的研究发现

低钠血症还可能会影响骨代谢,使骨密度降低,导致骨质疏松的发生^[8]。部分学者也从组织细胞学、动物实验学角度对其可能的机制进行了探索,但也有部分学者认为二者之间并无直接相关性。本文综合分析低钠血症与骨质疏松之间的相关性,并对其可能的机制及临床意义进行综述研究。

1 低钠血症与骨质疏松相关性研究

骨质疏松症是一种以骨量减少,骨组织显微结构退化为特征,导致骨脆性增加及骨折危险性增加的一种全身代谢性骨病^[9]。骨质疏松人群中发病率高,不仅严重影响患者的生活质量,而且由此造成的经济负担严重^[10]。韩亚军等使用Meta分析对国内不同地区骨质疏松症患病率进行研究,发现国内40岁以上人群骨质疏松症总体患病率为13.2%(95%CI:12.8%~13.5%)^[11]。对于骨质疏松的病因及危险因素,国内外大量研究显示,其与人种、年

*通讯作者: 郝定均, Email: haodingjun@126.com

龄、性别、体重指数、女性绝经、营养水平、生活方式、遗传因素等多因素相关^[12-13]。近年来,越来越多的研究指出,低钠血症与骨质疏松间存在相关性,可能为骨质疏松的危险或致病因素之一^[14]。

低钠血症与骨质疏松相关性的研究始于低钠血症与骨折关系的研究。多位学者研究发现,低钠血症患者的骨折发生率与血钠正常者相比存在统计学意义的差异^[15-16],对于其可能的机制,主要解释为低钠血症影响患者的意识、精神集中状态及患者的运动能力,导致患者易跌倒而发生骨折^[7,16]。Ayus 研究认为低钠血症与骨折之间的关系不仅仅局限于低钠对脑及神经功能的影响,低钠血症可能会直接影响骨质的变化而导致骨折的发生^[17]。随低钠血症的研究深入,低钠血症与骨质疏松之间的相关性逐步发现并获得证据支持。

Verbalis 等整理分析美国第三次全国健康和营养调查数据(NHANES III),将 50 岁及以上的参与者依据其血钠水平,分为低钠血症组($[Na^+] < 135$ mmol/L)与血钠正常组($135 < [Na^+] < 145$ mmol/L),利用多元线性回归模型分析发现,低钠组中血钠浓度与股骨颈骨密度之间存在具有统计学意义的正线性相关性($P < 0.01$),而在血钠正常组,二者之间并无具有统计学意义的相关性($P = 0.99$)。利用 Logistic 回归分析发现,低钠血症患者相对于血钠正常者其股骨颈发生骨质疏松的危险性增加了 2.87 倍,全髋关节发生骨质疏松的危险性增加了 2.85 倍^[18]。

Lawson 等对 404 名神经性厌食症患者进行了低钠血症与骨密度之间相关性的研究,发现低钠血症患者与血钠正常患者相比其多部位骨密度均较低^[19]。Sugimura 研究认为低钠血症可以导致继发性骨质疏松而且通过动物模型,对其可能的机制进行了验证与分析^[20]。Kruse 通过对 1575 例丹麦患者的临床资料进行整理分析,发现低钠血症组患者全髋关节及腰椎椎体发生骨质疏松的风险均高于血钠正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且在低钠血症组中,患者的骨密度与血钠之间存在剂量反应关系^[21]。

Afshinnia 等通过对 24784 例患者的临床资料进行整理分析,发现低钠血症组全髋关节骨质疏松症的发病率为 17.6%,血钠正常组全髋关节骨质疏松症发生率为 6.6%,二者差异具有显著的统计学意义($P < 0.001$)。同时该研究还发现,年龄对于低钠对骨密度的影响具有调节作用,相对于血钠正常者,

低钠血症患者中年龄小于 55 岁的患者其全髋关节发生骨质疏松的危险性增加了 2.46 倍,年龄在 55 岁至 67 岁的患者,其全髋关节发生骨质疏松的危险性增加了 1.96 倍,而年龄大于 67 岁的患者,其全髋关节发生骨质疏松的危险性增加了 1.55 倍,即年龄越小,低钠血症对骨质疏松的影响越大^[22]。但同时也有部分学者研究认为,低钠血症与骨质疏松之间可能并无直接的相关性或因果关系。Hoorn Ewout 等经过一项前瞻性研究表示,低钠血症与骨质疏松之间并无关联性,通过年龄、性别校正后,低钠血症患者骨密度 $[(0.875 \pm 0.150) \text{ g/cm}^2]$ 甚至高于血钠正常者 $[(0.861 \pm 0.140) \text{ g/cm}^2]$,但二者之间并无统计学意义($P = 0.1$)^[23]。

2 可能的机制

2.1 钠库理论

早在 20 世纪 50 年代,就有学者通过动物模型及人群资料研究发现,机体大约 1/3 的钠离子储存于骨骼中,且在 24 小时内骨骼中约 40% 的钠离子与血浆中钠离子进行交换^[24-25]。因此,有学者认为,低钠血症发生时机体通过增强骨的重吸收从而释放钠离子,以保持内环境的稳态,长期持续的低钠血症将影响骨质的完整性,导致骨质疏松的发生^[17-18]。

2.2 破骨细胞激活理论

Verbalis 等通过动物模型研究发现,与血钠正常组相比低钠血症组大鼠骨密度下降了约 30%,其骨皮质厚度、骨小梁数目均低于血钠正常组。病理学检查发现低钠血症组大鼠骨质中破骨细胞数目多于血钠正常组^[18]。Barsony 等通过体外细胞学实验研究发现,与血钠正常条件相比在低钠培养条件下,诱导分化的破骨细胞数量多、体积大,破骨细胞的骨吸收活性强。同时通过实验说明低钠血症时破骨细胞数量及活性的改变是由于血钠浓度的变化引起而不是血浆渗透压改变的结果^[26]。

2.3 血管加压素在骨重建中的作用

在低钠血症与骨质疏松、骨折关系的研究中,发现血浆中血管加压素水平往往较高^[15-16,18]。Sejling 等报道了一例男性病人,由于抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)导致低钠血症,其血浆血管加压素水平在 30 pmol/L 以上,约为正常值的 20 倍,在无其他明确危险因素的情况下,发生了严重的骨质疏松^[27]。对于可能的机制,Tamma 等进行了深入研究,通过小鼠模型及体外细胞学实验,分析认为血管

加压素是骨吸收与形成的重要调节因子,成骨细胞与破骨细胞膜均有血管加压素 1 型受体(Avpr1 α)和血管加压素 2 型受体(Avpr2)分布,血管加压素作用于相应受体激活细胞外调节蛋白激酶(Erk),影响成骨细胞与破骨细胞的活性,抑制骨形成,刺激骨吸收,导致骨质疏松的发生^[28]。

3 临床价值

低钠血症作为临床最常见的电解质紊乱,与多种疾病的发生及愈后均有明确的相关性^[29]。骨质疏松同样是一种发病率高,危害严重的常见疾病,二者之间相关性的发现与机理研究,将为二者的诊断治疗方案、预防干预决策提供重要的依据。

随低钠血症与骨质疏松相关性及其因果关系的逐步确定,血钠监测或许可以作为一种简便易行的方式对骨质疏松进行筛查与监测^[21]。临床医生要重新认识低钠血症,及早发现低钠血症,进行必要的临床干预^[30];对长期轻度低钠血症患者,应进行骨质疏松相关检查与风险评估,对于高危患者或已诊断骨质疏松患者进行早期的治疗与干预,以便改善病情进展及预防骨折等并发症的发生。

血钠过高与高血压、心血管疾病、肾脏疾病等有密切关系,低钠饮食已成全球范围的饮食指导与卫生干预目标^[31-32],但对于老年人,尤其是血钠水平偏低或低钠血症者,过分的限制钠盐摄入或许并无益处。Kalogeropoulos 等对 2642 名老龄人口(71~80 岁)进行了长达 10 年的随访,对低钠饮食与死亡率、心血管疾病及心衰发病率之间的相关性进行研究,依据钠盐摄入量将受试者分为小于 1000 mg/d 组、1000~2300 mg/d 组、大于 2300 mg/d 组,研究发现三组受试者死亡率、心血管疾病发病率、心衰发病率均无具有统计学意义的差异^[33]。因此,随低钠血症相关危害的逐渐发现,低钠饮食指导与卫生干预也应该注意个体化方案与决策。

4 结语

低钠血症对骨代谢的影响已有多方面的研究与证据支持,但也存在争议^[13]。目前,二者的研究主要集中于流行病学方面的病因或危险因素的探索及基础性的实验室研究,临床干预性研究尚缺乏,临床医生对于低钠血症及其与骨代谢之间的相关性认识尚不充分^[34]。同时,相关的研究及证据也存在一定的缺陷,例如,受试或观察者多为老龄人口,对于低钠血症的诊断多仅靠一次血钠测定,不能全面反映

患者的血钠水平等。

因此,低钠血症与骨质疏松之间的相关性尚需进一步的流行病学、临床医学及基础医学的研究与证据支持。同时,对于如何预防和治疗低钠血症对骨代谢的影响也应该成为进一步研究的重点。目前,对于低钠血症的治疗已有了多种方案^[35],Barsony 等通过实验研究表明,足量的维生素 D 的补充或许可以抑制低钠血症对骨代谢的影响^[36]。随二者的相关性及相关干预措施的研究进展,或许可以为预防和治疗骨质疏松这种严重影响人类生活质量,造成巨大经济负担的全球性慢性疾病提供新的方向。

【参 考 文 献】

- [1] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*, 2014, 40(3):320-331.
- [2] Wald R, Jaber BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*, 2010, 170(3):294-302.
- [3] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*, 2006, 119(7 Suppl 1):S30-35.
- [4] Fraser CL, Arief AL. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*, 1997, 102(1):67-77.
- [5] Podestà MA, Faravelli I, Cucciarri D, et al. Neurological counterparts of hyponatremia: pathological mechanisms and clinical manifestations. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(4):18.
- [6] Schrier RW. Dose "asymptomatic hyponatremia" exist?. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(4):185.
- [7] Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*, 2006, 119(71):1-8.
- [8] Hannon MJ, Verbalis JG. Sodium homeostasis and bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(4):370-376.
- [9] Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med*, 2015, 277(6):650-661.
- [10] Willson T, Nelson SD, Newbold J, et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol*, 2015, 9(7):65-76.
- [11] 韩亚军, 贴小佳, 伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的 Meta 分析. *中国组织工程研究*, 2014, 18(7):1129-1134.
Han YJ, Tie XJ, Yilihamu · Tuoheti. Meta-analysis on the prevalence rate of osteoporosis in the middle-aged and elderly in China. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(7):1129-1134. (in Chinese)
- [12] Baccaro LF, de Souza Santos Machado V, Costa-Paiva L, et al. Factors associated with osteoporosis in Brazilian women: a

- population-based household survey. Arch Osteoporos, 2013, 8 (1-2): 138.
- [13] Mo XB, Lu X, Zhang YH, et al. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. PLoS One, 2015, 10(3): 1218.
- [14] Hoorn EJ, Lianis G, Zietse R, et al. Hyponatremia and bone: an emerging relationship. Nat Rev Endocrinol, 2011, 8(1): 33-39.
- [15] Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. QJM, 2008, 101(7): 583-588.
- [16] Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. Int Urol Nephrol, 2009, 41(3): 733-737.
- [17] Ayus Juan Carlos, Moritz Michael L. Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 167-168.
- [18] Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. J Bone Miner Res, 2010, 25(3): 554-563.
- [19] Lawson EA, Fazeli PK, Calder G, et al. Plasma sodium level is associated with bone loss severity in women with anorexia nervosa: a cross-sectional study. J Clin Psychiatry, 2012, 73(11): 1379-1383.
- [20] Sugimura Y. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Osteoporosis associated with chronic hyponatremia. Clin Calcium, 2013, 23(9): 1293-1298.
- [21] Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Hyponatremia and osteoporosis: insights from the Danish National Patient Registry. Osteoporos Int, 2015, 26(3): 1005-1016.
- [22] Afshinnia F, Sundaram B, Ackermann RJ, et al. Hyponatremia and osteoporosis: reappraisal of a novel association. Biochemische Zeitschrift, 2010, 26(9): 2291-2298.
- [23] Hoorn Ewout J, Rivadeneira Fernando, van Meurs Joyce BJ, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res, 2011, 26(8): 1822-1828.
- [24] Bergstrom WH. The participation of bone in total body sodium metabolism in the rat. J Clin Invest, 1955, 34 (7Part1): 997-1004.
- [25] William H, Bergstrom, William M. Wallace. Bone as a sodium and potassium reservoir. J Clin Invest. 1954, 33(6): 867-873.
- [26] Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. J Biol Chem, 2011, 286(12): 10864-10875.
- [27] Sejling AS, Pedersen-Bjergaard U, Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4306-4310.
- [28] Tamma R, Sun L, Cuscito C, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(46): 18644-18649.
- [29] Patterson JH. The impact of hyponatremia. Pharmacotherapy, 2011, 31(5 Suppl): 5-8.
- [30] Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(1): 2-3.
- [31] Palar K, Sturm R. Potential societal savings from reduced sodium consumption in the U. S. adult population. Am J Health Promot, 2009, 24(1): 49-57.
- [32] Hendriksen MA, Hoogenveen RT, Hoekstra J, et al. Potential effect of salt reduction in processed foods on health. Am J Clin Nutr, 2014, 99(3): 446-453.
- [33] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Murphy RA, et al. Dietary sodium content, mortality, and risk for cardiovascular events in older adults: the health, aging, and body composition (health ABC) study. JAMA Intern Med, 2015, 175(3): 410-419.
- [34] Zaino CJ, Maheshwari AV, Goldfarb DS. Impact of mild chronic hyponatremia on falls, fractures, osteoporosis, and death. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2013, 42(11): 522-527.
- [35] Adrogue Horacio J, Madias Nicolaos E. Diagnosis and treatment of hyponatremia. Am J Kidney Dis, 2014, 64(5): 681-684.
- [36] Barsony Julia, Manigrasso Michael B, Xu Qin, et al. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. Age (Dordr), 2013, 35(2): 271-288.

(收稿日期: 2015-07-07)