

· 病例报告 ·

再次服用碳酸锂致可逆性多饮多尿1例并文献复习

严欢欢 白玫 杜慧杰 王薇 贾淑琴 罗小威

550001 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(严欢欢、白玫、杜慧杰、王薇、贾淑琴、罗小威);

550002 贵阳市第一人民医院精神科(白玫、杜慧杰、王薇、贾淑琴)

通信作者: 白玫, Email: keaikoala@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.09.013

【关键词】 碳酸锂; 多饮; 多尿

基金项目: 贵州省科技厅项目(黔科合基础[2020]1Y321); 贵州省第六批高层次创新型人才(“千”层次)(筑科合同-GCC[2022]013)

Reversible polydipsia and polyuria caused by readministration of lithium carbonate: a case report and literature review Yan Huanhuan, Bai Mei, Du Huijie, Wang Wei, Jia Shuqin, Luo Xiaowei

Department of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China (Yan HH, Bai M, Du HJ, Wang W, Jia SQ, Luo XW); Department of Psychiatry, Guiyang First People's Hospital, Guiyang 550002, China (Bai M, Du HJ, Wang W, Jia SQ)

Corresponding author: Bai Mei, Email: keaikoala@126.com

【Key words】 Lithium carbonate; Polydipsia; Polyuria

Fund programs: Project of Guizhou Science and Technology Department ([2020]1Y321); Construction Contract of Thousand-Level Talent for the Sixth Batch of High-Level Innovative Talents in Guizhou Province (GCC [2022]013)

锂盐在双相情感障碍的治疗中有着重要的地位,碳酸锂是目前临床中最常见的锂盐剂型,是治疗双相情感障碍最有效的心境稳定剂之一^[1],可以改善患者异常高涨或低落的情绪,从而使患者的情绪维持在相对平稳的水平,同时还可以降低自杀风险^[2]。然而,尽管锂盐有治疗优势和多功能性,但其治疗窗很窄,治疗量与中毒量接近,不良反应多,且容易导致严重的神经毒性,这些特点限制了锂盐在临床实践中的应用。临床使用过程中需定期监测患者血锂浓度,避免锂中毒。然而,部分医疗机构并不具备检测血锂浓度的条件,治疗剂量内使用碳酸锂也可能对患者肾脏等器官系统产生一定的影响。锂盐常见的不良反应有腹痛、震颤、体重增加等^[3],长期锂治疗可能对患者内分泌、皮肤及肾脏等存在潜在影响^[4]。据报道,在长期接触锂盐的情况下,5%~20%的患者会出现肾源性尿崩症(nephrogenic diabetes insipidus, NDI)^[5]。但既往使用碳酸锂未出现明显不良反应,再次使用碳酸锂治疗出现烦渴、多饮、多尿的病例较少有报告。现报道双相情感障碍患者口服碳酸锂既往未出现明显不

良反应,再次使用后出现可逆性多饮多尿1例,并复习相关文献,旨在了解相关机制,增加对碳酸锂的认识,以期早期识别及干预不良反应,避免严重后果的发生,为临床治疗提供参考。本研究已获得贵阳市第一人民医院医学伦理委员会审批[批号:筑一医(伦理)2024-S059]。

临床资料 患者女,32岁,以“情绪波动3年余,再发情绪低落2月余”为主诉于2023年9月4日入院。3年余前患者无明显诱因逐渐出现情绪低落、闷闷不乐,变得沉默寡言,经常一个人待在房间,不愿意出门,兴趣爱好减退,偶有活着没意思的想法,但无自伤、自杀等行为;伴睡眠差,主要表现为入睡困难、夜间觉醒次数增加,夜间觉醒2~3次/晚,次日自觉精神状态差,曾就诊于安顺市人民医院,考虑诊断“抑郁症”,经治疗后(具体不详)患者好转出院。1年余前患者因情绪高涨、睡眠需求减少、冲动消费等症状就诊于贵州省第二人民医院,考虑诊断为“双相情感障碍(躁狂发作)”,予“碳酸锂(具体剂量不详)”等药物治疗后好转出院,之后(服药约3周左右)患者自行停药。2月余前患者无明显诱因再

次出现闷闷不乐、兴趣爱好减退,自觉活着很累,伴心烦、坐立不安,心烦明显时会用刀划伤手臂以减轻烦躁;夜间入睡困难、早醒,次日感困倦、疲乏。患者就诊于贵州省第二人民医院(具体诊断不详),开始规律服用“碳酸锂0.25 g,睡前”治疗。1月余前因病情无明显改善至本院门诊就诊,将药物调整为“碳酸锂早上、睡前各0.5 g”,此后患者开始出现烦渴、多饮、多尿症状,每天喝水约4 L,小便频次约20次/d,尿量增加,无多食、体重下降,未完善血糖监测。4 d前门诊复诊,门诊医生将药物调整为“碳酸锂0.25 g早上、0.5 g睡前”,患者烦渴、多饮、多尿症状仍存在,门诊以“双相情感障碍(抑郁发作)”收入院,以进一步明确诊疗。患者病来自觉精神欠佳,饮食下降,睡眠如前述,体重无明显增减,二便如常;既往体健,否认药物及食物过敏史;个人史及家族史无特殊;入院体格检查、神经系统检查未见阳性体征。精神检查:意识清晰,定向力完整,高级智能活动正常,表情忧愁,被动接触,查体合作,对答切题,语音稍低,语调正常,语速稍慢,情绪低落,偶有心烦、坐立不安;此次入院无情绪高涨、言语增多,感知觉正常,未引出幻觉、妄想,注意力欠集中,引出消极观念及自伤行为,意志活动减退,自知力完整。辅助检查:心电图示窦性心律,心率66次/min;心电轴正常;T波改变。甲状腺功能检查示促甲状腺刺激激素6.47 mIU/L。肾功能检查示尿素1.74 mmol/L,胱抑素C为0.43 mg/L。肝功能检查示丙氨酸氨基转移酶66.00 U/L,天冬氨酸氨基转移

酶43.00 U/L。血常规、大便常规、尿常规、术前血清学检查、血糖、电解质、甲状腺功能抗体未见明显异常。

结合患者临床表现、精神检查,入院诊断为“双相情感障碍(抑郁发作)”,予盐酸氟西汀胶囊(20 mg,早上)改善情绪,碳酸锂(0.5 g,睡前)稳定心境,劳拉西泮片(0.5 mg,中午、睡前)抗焦虑、改善睡眠等治疗。根据患者病史,完善空腹血糖、甲状腺功能等检查排除内分泌相关疾病所致,其出现烦渴、多饮、多尿症状考虑与碳酸锂剂量增加有明确时间相关性,不排除碳酸锂所致不良反应(因本院暂未开展血锂浓度检测,故未完成)。入院第2天将碳酸锂改为丙戊酸钠缓释片(0.5 g,早上)稳定心境,加用富马酸喹硫平(50 mg,睡前)协助稳定情绪,酒石酸唑吡坦片(5 mg,睡前)帮助入睡等治疗,患者烦渴症状逐渐减轻。针对患者多饮、多尿情况,嘱患者控制饮水量,记24 h出入量,请泌尿外科、内分泌科会诊协助诊治。会诊考虑:精神性烦渴?尿崩症?停用碳酸锂后,患者每日的饮水量、多尿情况较前有所好转,患者碳酸锂治疗及尿量监测过程见图1。出院1个月后随访时,患者诉烦渴、多饮、多尿症状已消失,每日饮水量及尿量已恢复如常。

讨论 患者青年女性,既往曾使用碳酸锂治疗约3周(具体剂量不详),无明显不良反应。2月余前曾于外院开始服用碳酸锂(0.25 g,睡前)治疗,无明显不良反应。1月余前将碳酸锂加量(0.5 g,早上、睡前)后出现烦渴、多饮、多尿等症状。入院后查血

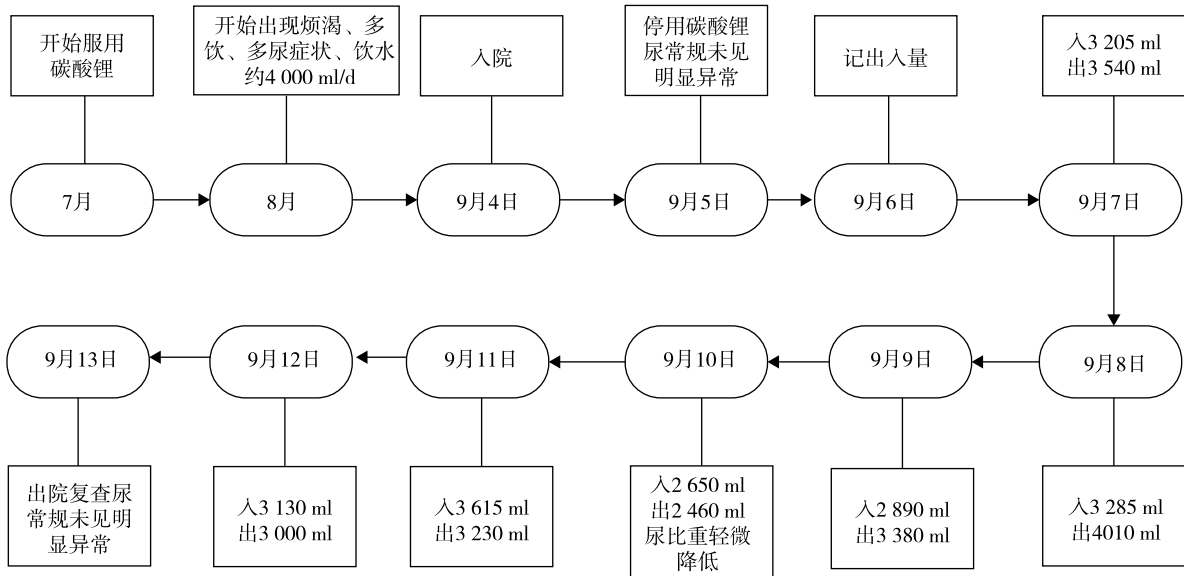


图1 双相情感障碍患者碳酸锂治疗及尿量监测过程图

糖、甲状腺功能、尿常规等相关检查无明显异常,停用碳酸锂后烦渴等症状逐渐减轻。通过追溯病史,考虑烦渴、多饮、多尿等症状可能与碳酸锂有关。但患者既往曾使用过碳酸锂,第1次使用3周左右(具体剂量不详),2月余前第2次低剂量使用(碳酸锂0.25 g,睡前),均未见明显不良反应。1月余前增加剂量后(碳酸锂0.5 g,早上、睡前)出现烦渴、多饮、多尿症状,提示症状的出现可能与碳酸锂的剂量或使用时间存在相关性。然而由于本院暂未开展血锂浓度检测,无法动态了解血锂浓度与患者症状的相关性。

碳酸锂治疗浓度和中毒浓度接近,中毒发生率很高^[6]。碳酸锂的治疗期有效血药浓度为0.8~1.2 mmol/L,维持期治疗可适当调整,稍低于发作期^[7]。当血锂浓度超过1.5 mmol/L时,患者可能会出现严重不良反应,导致肾功能衰竭、癫痫发作、昏迷等,严重者甚至出现死亡^[7]。因此,在碳酸锂使用过程中,应监测血液药物浓度,根据其血液药物浓度及时调整药物剂量,避免药物中毒。英国国家医疗服务体系指南关于锂盐制剂安全使用中建议开始锂盐治疗后1周、剂量/处方发生变化、引入相互作用药物后,应每周监测血锂水平直至稳定。每3个月监测血锂水平,并观察是否有神经毒性、视物模糊、肌肉无力、震颤、言语不清和思维混乱的症状^[8]。

锂主要在胃吸收,几乎完全由肾脏以原形排出^[4]。锂盐的使用可能导致NDI,进而导致烦渴、多饮、多尿,患者浓缩尿液的能力降低以及对加压素不敏感^[9]。通常,尿液浓度由精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)调节,AVP作用于肾集合管基底外侧2型AVP受体,环磷酸腺苷介导磷酸化引起肾主细胞中水通道蛋白2(aquaporin-2, AQP2)积累^[10]。此外,AVP还促进内髓集合管细胞中尿素转运蛋白(urea transporter-A1, UT-A1)磷酸化和积累,这有助于水从集合管被重新吸收^[11]。通过水通道蛋白的积累,水通过AQP2进入肾主细胞,并通过基底外侧AQP3和AQP4进入间质^[12],这个过程通常会导致尿液浓缩。锂盐会抑制环磷酸腺苷形成,破坏将AQP2和UT-A1移动至顶膜的能力,从而破坏集合管浓缩尿液的能力^[13]。研究表明,长期锂盐治疗后,AQP2和UT-A1蛋白会减少,从而加剧了这种影响^[14]。长期使用锂盐甚至会出现局灶性肾单位萎缩和间质性纤维化,即间质性肾炎的特征^[15]。

尽管已了解到长期使用锂盐可能存在对肾脏的影响,但多久可能造成相关的影响尚不清楚。一项研究发现,尿液浓缩能力的缺陷最早可能在开始锂盐治疗后2~4个月内出现,但随着治疗持续时间的延长,这种缺陷通常会变得更加明显^[16]。NDI的可逆性可能取决于治疗时间的长短。最初这种作用是可逆的,如果迅速停止锂盐治疗,这种作用可能会在几周内消失,但随着时间的推移,其可能会成为不可逆^[17]。Garofeanu等^[18]系统综述155项相关研究,这些患者平均接受锂盐治疗8年,发生了NDI,其中5%的NDI是可逆的,25%是部分可逆的,70%的病例NDI持续存在。此外,锂盐的给药方案也可能对肾脏造成不同的影响^[19]。1次/d给药较多次给药(2~3次/d)更少导致多尿和活检标本的肾脏损害^[18]。锂盐治疗诱导肾损伤的风险因素还包括年龄大、有合并症等^[16]。

对于碳酸锂引起的NDI治疗,应补足钠盐及维持水平衡。钠有拮抗锂的作用,可消除锂引起的中毒症状,预防肾脏进一步损害。为了维持患者病情稳定,若血锂浓度正常,且肾功能正常时,可先引入新的情绪稳定剂并逐渐增加到治疗剂量,同时锂在4~8周内逐渐减量至停药^[20];对于严重肾损伤患者,可考虑停用锂,并用另一种心境稳定药物代替^[21]。

综上所述,碳酸锂中毒早期出现的症状不典型。尽管是治疗剂量范围内使用碳酸锂,仍可能出现不良反应,除了要定期监测患者的血锂浓度外,还应注意锂盐对肾脏等脏器的影响。早期发现烦渴、多饮、多尿等症状时,应及时干预,症状或许可逆。此外,既往曾使用碳酸锂无明显不良反应时的患者,再次服用也可能出现多饮、多尿等不良反应。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为罗小威,论文撰写为严欢欢,论文修改为杜慧杰、王薇、贾淑琴,白玫审核

参 考 文 献

- [1] Corbett N, Alda M. Timing of onset of lithium relapse prevention-how early, how late[J]. *Br J Psychiatry*, 2019, 214(5): 306. DOI: 10.1192/bjp.2019.65.
- [2] Wangqiang L, Hejian T, Fengli S, et al. Preventive effects of lithium carbonate on antidepressant-induced switch during depressive episodes: Chinese data analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(1): 58-64.
- [3] Öhlund L, Ott M, Oja S, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 37. DOI: 10.1186/s12888-018-1622-1.

- [4] Albert U, De Cori D, Blengino G, et al. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature[J]. Riv Psichiatr, 2014, 49(1): 12-21. DOI: 10.1708/1407.15620.
- [5] Le Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Chronic renal complications induced by lithium[J]. Encephale, 2009, 35(6): 605-610. DOI: 10.1016/j.encep.2008.12.007.
- [6] Buckley NA, Cheng S, Isoardi K, et al. Haemodialysis for lithium poisoning: translating EXTRIP recommendations into practical guidelines[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(5): 999-1006. DOI: 10.1111/bcp.14212.
- [7] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- [8] Tees, EsK and Wear Valley NHS Foundationg Trust. Guidelines on safe lithium Prescribing and shared care[EB/OL]. (2020-11-09) [2024-05-05]. <https://www.nhs.uk/services/mental-health-trust/tees-esk-and-wear-valleys-nhs-foundation-trust/X2382>.
- [9] Kishore BK, Ecelbarger CM. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(9): F1139-F1149. DOI: 10.1152/ajprenal.00718.2012.
- [10] Hoffert JD, Pisitkun T, Wang G, et al. Quantitative phosphoproteomics of vasopressin-sensitive renal cells: regulation of aquaporin-2 phosphorylation at two sites[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(18): 7159-7164. DOI: 10.1073/pnas.0600895103.
- [11] Blount MA, Mistry AC, Fröhlich O, et al. Phosphorylation of UT-A1 urea transporter at serines 486 and 499 is important for vasopressin-regulated activity and membrane accumulation[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(1): F295-F299. DOI: 10.1152/ajprenal.00102.2008.
- [12] Park EJ, Kwon TH. A minireview on vasopressin-regulated aquaporin-2 in kidney collecting duct cells[J]. Electrolyte Blood Press, 2015, 13(1): 1-6. DOI: 10.5049/EBP.2015.13.1.1.
- [13] Blount MA, Sim JH, Zhou R, et al. Expression of transporters involved in urine concentration recovers differently after cessation of lithium treatment[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(3): F601-F608. DOI: 10.1152/ajprenal.00424.2009.
- [14] Mann L, Heldman E, Shaltiel G, et al. Lithium preferentially inhibits adenylyl cyclase V and VII isoforms[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(4): 533-539. DOI: 10.1017/S1461145707008395.
- [15] Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review[J]. Drug Saf, 1999, 20(3): 231-243. DOI: 10.2165/00002018-199920030-00004.
- [16] Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 305. DOI: 10.1186/s12882-018-1101-4.
- [17] Guirguis AF, Taylor HC. Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium carbonate therapy: report of a case and review of the literature[J]. Endocr Pract, 2000, 6(4): 324-328. DOI: 10.4158/EP.6.4.324.
- [18] Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(4): 626-637. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.008.
- [19] Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection[J]. Can J Psychiatry, 2013, 58(10): 595-600. DOI: 10.1177/070674371305801009.
- [20] Bauer M, Gitlin M. Adverse Effects of Lithium and Their Management[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016: 129-139.
- [21] 闫玉茹, 赵俐, 王芳, 等. 锂盐治疗导致不良反应的国内外文献分析[J]. 临床合理用药, 2024, 17(21): 168-172. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.21.047.

(收稿日期: 2024-05-10)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部