

鋰鹽中毒的處置

劉文治 蔡敦仁*

衛生署苗栗醫院 內科 *台灣大學附設醫院 內科

摘 要

對於長期服用鋰鹽的躁鬱症患者，由於腎功能不全及狹小的血中鋰鹽治療濃度範圍(0.6-1.2 meq/L)，常發生急性鋰鹽中毒的併發症，且急性鋰鹽中毒死亡率高達 25%。急性中毒以神經學症狀為主，其他包括有腸胃道、心臟血管系統及腎臟系統方面的症狀；危險因子包括年齡、腎功能不全及身體有效容積不足。長期服用鋰鹽對腎臟的影響，包括腎源性尿崩症，慢性間質性腎炎，腎病症候群及腎小管酸中毒等。急性中毒時，若有神經學的症狀出現，可以使用血液透析治療，但因鋰鹽經過透析後，常會有濃度反彈回升的現象出現，所以需要多次血液透析治療，才能有效降低血中鋰鹽濃度。鋰鹽中毒病患經過適當的處理，預後通常不錯，但是偶而會有小腦受損的神經性後遺症。本文將台大醫院近十年來鋰鹽中毒患者十二位做回溯性分析，發現長期服用鋰鹽，若併有腎功能不良者容易造成鋰鹽中毒，常需使用血液透析治療。若腎功能正常，只給予適當輸液治療即可獲得改善。

關鍵詞：鋰鹽中毒 (Lithium intoxication)

血液透析 (Hemodialysis)

急性腎衰竭 (Acute renal failure)

前言

自 1850 年開始，鋰鹽開始初被用於痛風的治療，自 1880 年起，既被廣泛用來治療憂鬱症，然而，鋰鹽的治療有效濃度非常狹小，正常情況下，鋰鹽在身體內的濃度小於 0.2 meq/L。在治療雙極性躁鬱症的病患，鋰鹽中毒是躁鬱症病患長期服用鋰鹽的常見併發症。一般而言血中效濃度為 0.6-1.2 meq/L，倘若血中濃度超過 1.5 meq/L，極可能發生中毒情形，特別是合併服用 ACEI 和 NSAID 的病患¹，常會出現鋰鹽中毒的現象，更應密切監視其濃度的變化。在急性中毒時，死亡率為 25%，而長期服用導致中毒的死亡率為 9%。由於鋰鹽是經由腎臟代謝排泄，毒性常影響腎功能，本文針對鋰鹽中毒做一深入的探討。

生理作用

鋰鹽能取代鈉鹽和鉀鹽，經由運輸蛋白的作用進入細胞內，但輸送鋰鹽離開細胞的路徑卻被限制，因此鋰鹽容易在細胞內堆積。鋰鹽無法經由被動運輸達到細胞

內外濃度的平衡。假設鋰鹽只能夠被動的通過細胞膜進入血漿中，細胞內對血漿中的濃度比可達 10-30 倍，但實際上只有 2-4 倍，因此鋰鹽是靠主動運輸來離開細胞。鋰鹽的運輸蛋白，有兩種主要的運輸器：一為鈉離子通道（sodium channel）這種運輸器受 amiloride 的抑制 1,5,6，另一為鈉-氫交換器（sodium-proton exchanger）。Amiloride 敏感的鈉離子通道（amiloride-sensitive sodium channel，簡稱 ENAC）在集尿管中是平衡鈉離子很重要的運輸器，由於這個通道對於鈉和鋰的通透性相等，因此是造成鋰鹽囤積在集尿管中重要的因素。至於鈉—氫交換器（NHE3），主要是位於近曲小管負責吸收大部分的鈉離子，雖然此處鈉吸收的速度比鋰快二倍，但仍是鋰鹽進入細胞內的重要途徑 1,5,6。

鋰鹽進入細胞還有一種方式，是經由 Na-K-2CL 共同運輸器（NKCC2,BSC-1），主要是位於亨利氏環厚上行支（thick ascending limb of the loop of Henle）的 apical 膜上，以此輸送方式，鋰鹽可以取代鈉鹽進入細胞內。最後，在基底側膜（basolateral membrane）上的 Na/K-ATPase（sodium pump）可以使鋰鹽通過細胞膜而離開細胞，但在正常情況下，鋰鹽不會經由這個幫浦移除出去。至於鋰鹽如何由細胞內排出，有學者提出下述的機轉：經由鈉-鈉交換蛋白（sodium-sodium exchange protein）7，交換方式是一種電中性交換，如鈉-鋰交換器，這種鈉-鋰交換器主要是位於腎小管細胞的基底側膜，對於鋰的親和度是鈉的 15-18 倍。由於細胞外的鈉濃度約為 140 meq/L，而細胞內鈉的濃度為 10 meq/L，所以鈉-鋰交換器的細胞外部分將和鈉結合，細胞內的部分將和鋰結合，而藉由鈉輸入細胞內，同時將鋰排出細胞外 8。

藥理作用

鋰鹽通常以碳酸鋰方式存在，每 300 毫克的化合物中約含 8.12 毫當量的鋰離子，口服約八小時後完全吸收，而尖峰濃度約為口服後二至四小時（參見表一）。鋰鹽通常不和血中蛋白質結合，因此它可分佈於全身組織，並會囤積於全身組織，分布體積約為 0.7-0.9 L/Kg 2；但是鋰鹽無法囤積於腦脊髓液中，其在腦脊髓液中的濃度約為血漿中的 40% 9。鋰鹽半衰期依服用者的年紀而定，年輕者約為 18-20 小時，年紀大者約為 36 小時 10，這除了和年紀有關外，和使用藥物的時間

（duration），亦有相關性。Goodnick 等人曾發現，分別在未曾使用鋰鹽使用一年和使用一年以上的病患，其鋰鹽的半衰期分別為 29、40、58 小時 11，因此，若病患有長期使用鋰鹽的習慣，並有細胞內囤積現象時，鋰鹽半衰期將更延長。鋰鹽常長期囤積於肝、骨骼、肌肉、腦、腎臟中 12。

鋰鹽在腎臟的作用

百分之九十五的鋰鹽經由腎臟排除，由於鋰鹽大多和蛋白不結合，因此大都能經由腎絲球自由濾出，約 80% 會被再重吸收（Kashgaria 等人指出，60% 在近曲小管重吸收，20% 在亨利氏環重吸收），而剩下 20% 由尿液排出。在近曲小管，鋰鹽進入腎小管細胞方式和鈉鹽相似，所以在體液不足時，GFR 下降時，近曲小管的再吸收會增加，而使血清中鋰鹽濃度上升；相反地，如碳酸酐 抑制劑

(carbonic anhydrase inhibitor) 、 aminophylline 、 尿素等的滲透性利尿作用 (osmotic diuresis) 都會抑制近曲小管再吸收，增加鋰鹽排除，降低鋰鹽濃度。然而作用於集尿管的利尿劑，如 spironolactone 對於鋰的清除率並無影響 13，使用亨利氏環利尿劑可抑制鋰鹽的再吸收。

鋰鹽中毒的危險因子

病患有鋰鹽中毒時，有多種臨床症狀表現，其症狀的嚴重度與血液中鋰鹽濃度有相關性。中毒症狀可能發生於正常治療的濃度範圍內。一般而言，服用鋰鹽超過 12 小時之後，若血中濃度在 1.5-2.5 meq/L，會有輕微中毒現象。若血中濃度超過 3.5 meq/L，即有生命危險 14。由病患的病史，可以看出病患是否處在容易發生鋰鹽中毒的情況下，包括老年人、精神分裂者、大腦曾經受傷者、或者是短時間內服用大劑量的鋰鹽者

(參見表二)。此外，如腹瀉、嘔吐、液體攝取過少等情形，或是使用利尿劑，都會加重鋰鹽中毒的症狀，因為這些都會導致鈉鹽不足，而增加鋰鹽的重吸收。另外，食物中鈉鹽的攝取不夠或是水分流失過多，都會增加腎小管對鈉鹽的再吸收，因而導致血中鋰鹽濃度增加。

影響鋰鹽代謝的藥物

對於腎功能有影響的藥物，會影響鋰鹽吸收的程度 (參見表三)，其中 ACEI、NSAID 和 thiazide 會增加鋰鹽重吸收。在 NSAID 中，如 piroxicam、Indomethacin、diclofenac，能使鋰鹽血中濃度增加達 60%，其中又以 Indomethacin 最能夠增加鋰鹽的濃度，但是 sulindac 和 aspirin 15 較不會影響血中鋰鹽的濃度。至於 NSAID 抑制鋰鹽清除率的機轉不明，但有證據指出，此藥物對改變鈉平衡具有重要的影響。倘若病患在腎功能正常時，NSAID 不會改變腎絲球的廓清率，所以較不會影響鋰鹽的清除率 16。但是，當病患患有慢性心臟衰竭、肝硬化及腎病症候群，身體有效容積不夠時，這時前列腺素維持腎血流的角​​色非常重要，若用 NSAID 抑制前列腺素，將會使腎血流量及腎絲球廓清率降低，而降低鋰鹽的清除率。另外使用 ACEI 而不調整鋰鹽劑量時，約三至四星期後，鋰鹽濃度將會增加，特別是在體液容積不足時，更容易加重。在一份研究報告中指出，服用轉化抑制劑 (ACEI) 後，血中鋰鹽濃度可以增加 36%，而尿液中清除率降低 26% 17，特別是年長者，更容易發生此狀況。

Thiazide 因有尿液中排鈉作用，會導致近曲小管對鈉鹽和鋰鹽再吸收的增加，使用 thiazide 會使尿液中鋰鹽減少 25%-40%，因而增加血中鋰鹽濃度。其他危險因子，包括有效體液的不足，或某些病毒的感染，如上呼吸道感染、腸胃炎等。血中鉀鹽對鋰鹽濃度的變化有不同程度的影響，在動物實驗中，長期降低血中鉀鹽，將導致鋰鹽經由遠端腎小管中 amiloride-敏感鈉離子通道，增加再吸收。若和已補充鉀鹽相比較，其在鉀鹽缺乏時，鋰鹽清除分率 (FELi%) 會降低 50% 18。

鋰鹽中毒的臨床表現

最常見的中毒症狀為神經學上表現如肌肉細小震顫，肌肉無力，反射增強；腸胃

道方面有，噁心、嘔吐、腹瀉等狀況（參見表四）。而較嚴重中毒症狀如意識改變，心電圖改變（ST 間斷下降、T 波倒置），心室傳導障礙，甚至竇房結失去功能，導致病人昏倒 19；此外，鋰鹽可造成甲狀腺功能低下、甲狀腺毒性、副甲狀腺亢進及高血鈣，這些症狀和鋰鹽使用的時間有關。

通常鋰鹽中毒可分為急性中毒、慢性中毒急性發作、慢性中毒等三種狀況。

一.急性中毒發生於病人（尤其是孩童）誤食，或大劑量服用（企圖自殺），急性中毒的危險性較其他型的中毒為輕，症狀也比較輕，但需追蹤其血液中鋰鹽的濃度變化。

二.慢性中毒急性發作，這種情況常發生於已經服用鋰鹽者，病患因為精神分裂症狀加劇，服用比以前更大劑量的鋰鹽而引發中毒。這種形式的中毒，是因病患鋰鹽半衰期延長使清除率降低，血中濃度高達 3-4meq/L，且出現嚴重的症狀，這種病人常急需血液透析。

三.慢性中毒發生於病人長期使用鋰鹽，其鋰鹽劑量逐漸增加，腎功能逐漸變差，而導致血液中鋰鹽濃度逐漸上升。這種慢性中毒的症狀，和血中鋰鹽濃度有關，可分為輕微（1.5-2.0 meq/L），中度（2.0-2.5 meq/L），重度（>2.5 meq/L）。

鋰鹽中毒對腎臟的影響

一、急性腎衰竭

在急性鋰鹽中毒的病患中，約有 75% 會發生急性腎衰竭，循環萎縮是造成急性腎衰竭的重要原因之一。若給與適當鹽水後，腎功能改善，這表示鋰鹽有利鈉作用，使體內有效容積不足。此外，鋰鹽亦可造成近曲小管壞死，微小組織變化，及遠曲小管受傷，有時即使急性鋰中毒被改善了，腎功能可能已受損。在急性期時，其組織病理有下述之變化，遠曲小管表皮細胞呈扁平化（flattening），管腔細胞分化不完整，遠曲小管細胞和及集尿管細胞的細胞多形性（cellular polymorphism）和細胞質內的空泡化（vacuolation），最後管腔細胞的細胞核成多形性的現象 3。有些研究發現，在大量給予鋰鹽而引起急性中毒時，血清中腎素（renin）和留鹽激素（aldosterone）有上升現象，使鋰鹽有利鈉作用，這可能是鋰鹽直接作用於 JG cell 的關係。

二、慢性腎衰竭

對於長期服用鋰鹽的病患即使沒有腎功能變差的情形，腎功能是否會持續性的惡化會變成慢性腎衰竭，目前並無大型研究可以證實。但是可以確定的是，長期使用鋰鹽對於腎臟的損傷，主要是以間質為主，而不是腎絲球，其在組織病理變化，可見腎小管萎縮和皮質出現微小囊腫（microcyst），所以有少數的病人即使沒有鋰鹽中毒的臨床症狀，亦會形成慢性腎衰竭 3。一般而言，經過鋰鹽治療十四年後，GFR 會開始有下降的現象，所以定期監測腎功能，並且使用最低的治療劑量，讓血清鋰鹽濃度保持最低有效治療濃度，如此較能防止進展成慢性腎功能衰竭。

三、腎源性尿崩症(nephrogenic DI)

長期使用鋰鹽後，會造成腎小管、間質組織受傷，小便濃縮能力的下降，最主要

的作用機轉是因為鋰鹽阻礙 ADH 在集尿管的尿液濃縮作用，藉由活化抑制型 G 蛋白（inhibitory G protein），而使 adenylate-cyclase 的活性變差，使細胞內 cyclic AMP 的產生降低，導致降低在集尿管主細胞（principal cell）apical 膜上的 aquaporin-2 通道，減少水分再吸收作用，故在臨床上病人常有多尿、多喝及小便無法濃縮等腎源性尿崩症的現象，盛行率約 20%-70%²。

這種尿液濃縮能力的喪失，會隨著鋰鹽服用的時間增長而加重，甚至在血清濃度正常時，或停用鋰鹽後，此現象仍會發生。這個副作用會使身體的水分大量流失，倘若不補充足夠的體液，將使身體有效體液容積不足，因而刺激近曲小管再吸收大量的鈉鹽及鋰鹽，加重鋰鹽急性中毒的機會，或漸而轉為慢性中毒。因此有些腎臟專家建議，將血液中鋰鹽治療的標準降低至 0.4-0.8 meq/L²⁰，恰好可以控制病患精神方面的疾病，也可降低病患多尿的程度。最近有研究指出，indomethacin 可用來治療鋰鹽所導致的多尿症，但是長期使用 NSAID 藥物，又會增加血中鋰鹽濃度。

目前 amiloride 常被用來治療鋰鹽中毒所引起的腎源性尿崩，使用 amiloride 不需要限制鹽份攝取，較不會有溶液不足的問題。amiloride 是藉著阻斷經由 amiloride-敏感的鈉離子通道，而防止鋰鹽再吸收。所以長期使用鋰鹽的病患，amiloride 能有效降低多尿的情形。

四、鋰鹽引發的慢性間質腎炎

長期服用鋰鹽治療可引發慢性間質腎炎，此說法目前尚有爭議。長期使用鋰鹽的病患，作腎臟切片後，病理上可以看見腎小管萎縮、擴張，腎絲球硬化，皮質和髓質組織的纖維化²⁰。另有研究發現，對未曾服用鋰鹽的精神病患，作腎臟病理切片，仍有類似於鋰鹽服用者的病理變化；有時腎小管間質腎炎的發炎程度甚至比鋰鹽服用者還要嚴重。不幸的是目前無特定的治療方法，最理想的處理方法是，長期追蹤服用鋰鹽患者血中肌酸酐之值，並且維持精神病患血中最低的治療有效濃度。

五、腎病症候群

開始使用鋰鹽治療，即使控制血清鋰鹽在正常治療範圍內，仍有發生腎病症候群的機會，從六週到十四年都有可能，大部分都會出現微小變化的腎病變（minimal change disease；MCD）、間質細胞增生（mesangial proliferation）和局部腎絲球硬化症（focal segmental glomerular sclerosis；FSGS）。發生腎絲球受傷的機轉仍不是很清楚，蛋白尿常出現在開始鋰鹽治療的 1.5-10 個月後發生³，然而大部分病人在停藥一週至四週後，症狀會改善，但仍有病人復發腎病症候群，此時 MCD 的可能性相當高，若症狀在停藥後仍未改善，或停用鋰鹽後仍有腎病症候群，則可能是長期服用鋰鹽後造成的 FSGS³。

六、腎小管酸中毒

鋰鹽將會使遠側腎小管尿液的酸化發生不正常，而有不完全遠側腎小管酸中毒（incomplete renal tubular acidosis）⁴，尿液中酸鹼值常大於 5.3，這種酸化能力降

低和鋰鹽的治療有關，藉由動物實驗知道，這種能力降低主要是因為管腔力電力差的降低，減低氫離子分泌，而發生酸中毒。

治療

鋰鹽中毒有許多不同的臨床表徵，但是初期的處理方式都很相似（參見表五）。假如病人意識有改變，首先要注意生命徵象穩定與否，除維持呼吸道的順暢，應立刻幫病人接上心電圖及血壓監視器及給予支持性治療。並立刻抽血檢驗病患的腎功能及鋰鹽濃度；一旦懷疑病患因大量服用鋰鹽，有急性鋰鹽中毒時，必須置入鼻胃管並且沖洗胃，但是不需使用活性炭，因為活性炭無法吸附鋰鹽。很多實驗研究指出，全腸灌洗時使用 polyethylene glycol，可以增加鋰鹽的排出²⁰。另一重要急救方式，是補充體液，如前述，當體液不足時，會促進鋰鹽的吸收，給予病患適量的生理鹽水補充，藉由降低在近曲小管的再吸收，增加尿液鋰鹽排出，可減低病患的中毒程度。當服用鋰鹽的病人有昏迷、抽筋、呼吸衰竭、腎衰竭的情況，應該立刻施予血液透析。血液透析治療也用在病患排鋰有困難，特別是當保守治療無效時。其他強烈建議病患使用血液透析的狀況，如（表五）。在血清濃度 2.5 meq/L 以下⁹，較少需要急做血液透析治療。

若病患狀況已經穩定，應該著重於鋰鹽的排出。在正常腎功能下，鋰鹽排出率為 10-40 ml/min（見表六），理論上對使用生理食鹽水，強迫利尿，增加鋰鹽排出的治療方式存疑，除非在病患明顯體液不足時，這種治療方式才有效。另有文獻指出，強迫性利尿，因為有高血鈉的併發症，已經不被用於嚴重鋰鹽中毒者。還有一種處理方式，是利用陽離子交換器 (sodium-polystyrene sulfonate)，以交換鈉的方式除去鋰，但是真正的效果還在評估中²¹。若病患服用鋰鹽持續性分泌的藥物，全腸灌注洗法是被接受的一種重要方式。惟灌注大量生理食鹽水時，需仔細監測血鈉濃度，避免高血鈉症的發生。

除去鋰鹽最好的方法仍是使用血液透析，由於腹膜透析的清除率只有 9-15ml/min，故不建議使用腹膜透析。血液透析治療的期間，由血中鋰鹽濃度來決定；根據經驗，血液透析四小時後，可降低鋰鹽血中濃度 1 meq/L，由於血清中的鋰鹽濃度經過血液透析會下降，但常有反彈情形，因為細胞內的鋰鹽再度進入血中，所以反覆多次的血液透析是需要的，即使是血液透析後，仍要經常監測鋰鹽濃度。使用醋酸鹽透析，細胞外的鋰鹽可被除去 98%，但無法清除細胞內的鋰鹽；若使用碳酸鹽透析，被除去的鋰鹽中，40%來自細胞外，而有 60%來自細胞內。所以血液透析時，需使用碳酸鹽，不能使用醋酸鹽²²，因為醋酸鹽會降低細胞內鋰鹽的清除率，將導致細胞內鋰鹽濃度增加。

此外，使用血液透析治療鋰鹽中毒常有血中磷降低的情形，故在透析後，同時需要監測磷的濃度，隨時予補充磷。連續性血液透析治療，如：CAVD 或 CVVHD，可以降低鋰鹽反彈回升的濃度²³，但是此種連續性的透析方式因其降低血中鋰鹽的速度不如間斷性的血液透析快，只適用於長期使用鋰鹽的病患。

預後

大部分鋰鹽中毒的病患，治療後其臨床的中毒現象都會有所改善，並且預後良

好，然而仍有長期神經學方面後遺症的報導，其中最主要的是小腦方面的併發症 2，如：步伐和軀幹的運動失調（gait and truncal ataxia），無法做出手指指鼻之動作（finger to nose），兩側更替運動不能（bilateral adiadochokinesia），眼顫（nystagmus），近期之記憶喪失，痴呆等症狀。

病例討論

案例一

病患是一位 58 歲女性，罹患糖尿病有十八年，另有雙極性情感性精神疾病（bipolar affective disorder）有十年，一直規則地服用碳酸鋰（300mg BID）。然而於住院前一星期開始出現厭食及水分攝取不足，意識逐漸改變，合併嚴重運動失調（ataxia），送至本院急診室後，有血壓偏低（80/60 mmHg），心搏過緩（50/min），測得血中鈉 146 meq/L，鉀 3.3 meq/L，氯 104 meq/L，血糖為 237mg/dl 尿素氮 21.7 mg/dl 及肌酸酐 1.2 mg/dl，鋰鹽濃度為 2.23 meq/L。

問題一、本病患為何會發生鋰鹽中毒？

答：本病患是一位長期的糖尿病患者，又長期服用鋰鹽，但因厭食，水分補充不足，造成體內有效容積不足，鋰鹽吸收增加，而造成鋰鹽中毒。

問題二、本病患是否需要接受血液透析？

答：本病患到院時雖血壓偏低經適當輸液治療，生命徵象穩定後，立刻安排血液透析治療四小時，翌日再作血液透析治療六小時，並給予適當輸液後，病人症狀改善，測得血中鋰鹽濃度為 0.98 meq/L。

案例二

病患是一位 60 歲女性，高血壓已有二十年並且有慢性腎衰竭，另雙極性情感性精神疾病有三十年，一直規則服用鋰鹽。約八年前，因有噁心，腹瀉，嚴重運動失調和舞蹈指瘻病（choreo-athetosis）入急診，測得血中鋰鹽濃度為 2.08 meq/L，尿素氮 33.7 mg/dl 及肌酸酐的值 3.6 mg/dl，懷疑為鋰鹽中毒，立刻安排血液透析治療四小時。該病患透析治療三天後，血中鋰鹽濃度降為 0.63 meq/L。住院中發現病患有多尿現象，一天尿液超過 3000cc。

問題一、本病患為何會有尿崩症的現象？

答：長期服用鋰鹽之病患，因其腎臟間質組織發炎，尿液濃縮能力下降，本病患經限水試驗後，發現尿液滲透度約上升 6.4%，給予 DDAVP 的測試，尿液滲透度上升變化不大，臆測其為部分腎源性尿崩症（partial nephrogenic diabetes insipidus）。

問題二、本病患要如何治療尿崩症？

答：目前常用 amiloride 來治療鋰鹽中毒所引起的腎源性尿崩症，amiloride 是藉著阻斷經由 amiloride-敏感的鈉離子通道，而防止鋰鹽再吸收。所以長期使用鋰鹽的病患，amiloride 能有效降低多尿的情形。

案例三

病患是一位 72 歲男性，罹患精神病有十七年，並有長期服用鋰鹽，住院前一星

期開始出現，發燒，全身倦怠、運動失調，白血球上升 (WBC:24000/cumm)，送至急診室，測得鋰鹽濃度為 1.6 meq/L，經住院七天給予適當輸液治療後，未給予血液透析治療，再測鋰鹽濃度為 0.51 meq/L，其神經學方面亦有改善。

問題一：本病患為何不需血液透析治療？

答：本病患因中毒症狀較輕微，且未有腎功能不全 (BUN: 15mg/dl, Cr: 1.4mg/dl)，鋰鹽濃度雖稍有增高，給予適當輸液治療，中毒症狀即可緩解。

台大醫院經驗

臺大醫院近十年來鋰鹽中毒的病患共有十二位，以這些病患的資料作回溯性調查，統計資料敘述如下 (參見表七)：男性與女性分別為 7 人及 5 人，接受鋰鹽的治療時間平均為 11.25 年 (範圍 3 至 17 年)；其中急性中毒求診者為 10 人，其餘 2 人為慢性中毒。這些急性中毒病患治療前的鋰鹽濃度平均為 3.06 meq/L (範圍 0.2 至 5.5 meq/L)，其中有 7 人接受血液透析治療，其治療前的鋰鹽濃度平均為 3.42 meq/L (範圍 2.6 至 5.5 meq/L)；其餘 3 人未接受血液透析治療，其治療前的鋰鹽濃度平均為 2.15 meq/L (範圍 0.2 至 4.6 meq/L)。急性中毒病患之腎功能指數平均為 BUN:14.8 mg/dl (範圍 5 至 73 mg/dl)，Cr:1.13 mg/dl (範圍 0.6 至 2.9 mg/dl)，其中有腎功能不良者 (Cr >1.5mg/dl) 共六人，血中平均鋰鹽濃度為 3.74 meq/L (範圍 2.8 至 5.5 meq/L)，都有接受血液透析治療 (接受血液透析治療比例:100%)。腎功能正常者 (Cr <1.5 mg/dl) 共四人，血中平均鋰鹽濃度為 2.11 meq/L (範圍 0.2 至 4.6 meq/L)，接受血液透析治療的僅有一人 (接受血液透析治療比例:25%)。其接受血液透析治療的原因為服用大量鋰鹽造成神經學上的症狀。由此可見，在腎功能不良之患者，長期服用鋰鹽容易引起體內鋰鹽貯留，造成鋰鹽中毒。這類病人往往需要使用血液透析方式來治療。

臨床症狀方面 鋰鹽中毒病患的臨床症狀 (參見表八)，主要可分為神經系統、心臟血管系統，消化道系統和其他方面。最明顯的症狀為神經系統方面，如：五位病患有運動失調 (42%)、四位病患有意識改變 (33%)、四位病患有不安的情況 (33%)、四位病患有顫抖 (33%)、二位病患有講話慢速 (16%)、二位病患有舞蹈指瘳病

(16%)、一位病患有厭食 (8%)；心臟血管系統方面，有三位病患分別表現出不同的心血管病症；在腸胃道系統方面確知有一位病患有噁心、水瀉的症狀。另有三位病患因為自殺送來急診室時，才發現病患為鋰鹽中毒，且都需要接受血液透析治療。出現腎源性尿崩症的病患三位。有二位病人出現白血球過多症，即白血球數目大於 10000/cumm。

治療方面：10 位急性鋰鹽中毒病患中，有 7 位 (56%) 因急性鋰鹽中毒需要接受血液透析治療，另有 3 位 (24%) 雖然是急性中毒，但因血中鋰鹽濃度不高，臨床表現不明顯，腎功能正常，經給予適當輸液治療後，症狀改善。另兩位慢性中毒者除給予保守支持性治療，並將其鋰鹽維持治療劑量降低。

追蹤預後：來院求診病患其中毒症狀大都以神經學症狀為主，但給予血液透析治

療或適當輸液治療後，並無神經學方面後遺症出現。

結論

鋰鹽中毒在躁鬱症者中是一常見併發症，在急診時面對鋰鹽中毒病患的治療步驟如下：

第一步：評估病患之生命現象，若生命徵象不穩定，應積極給予治療，維持生命徵象。

第二步：評估病患臨床徵狀及測其血中鋰鹽濃度，若臨床症狀輕微，血中鋰鹽濃度在 1.5 meq/L 以下，給予適當輸液治療即可，但若出現意識改變，或是血液中濃度超過 2.0 meq/L，應立刻給予血液透析治療。

第三步：給予血液透析治療時，要考慮因血中的鋰鹽濃度常有反彈上升的情形，常需延長透析治療的時間。至於其透析時間視血中鋰鹽濃度而定，應追蹤透析後的濃度，常常需要反覆透析 1,2。在本院有限經驗裡因鋰鹽中毒（如上述 7 位病患）接受血液透析治療，首次透析時間約 6 至 8 小時，效果良好且無嚴重後遺症出現。

對於急性鋰鹽中毒病患，只要處理得當，應可避免其所帶來的後遺症。一般而言，預後尚屬良好。

參考文獻

- 1.Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J AM Soc Nephrol 1999; 10: 666-74.
- 2.Okusa MD, Crystal LJT. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. Am J Med 1994; 97: 383-9.
- 3.Baldwin DS, Gallo DR, Neugarten J. Nephrotoxicity secondary to drug abuse and lithium use. In: Schrier RW, Gotts Chalk CW eds : Disease of the Kidney 6th ed. Boston: Little and Brown 1997; 1216-30.
- 4.Walker RG, Kincaid-Smith P. Lithium. In: Cameron JS Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. Oxford University press 1998; 1197-1201.
- 5.Holstein-Rathlou NH. Lithium transport across biological membranes. Kidney Int 1990; 37: S4-9.
- 6.Greger R. Possible sites of lithium transport in the nephron. Kidney Int 1990; 37: S26-30.
- 7.West IC, Rutherford PA, Thomas TH. Sodium -lithium countertransport; Physiology and function. J Hypertens 1998; 16: 3-13.
- 8.Hardman TC, Lant AF. Controversies surrounding erythrocyte sodium-lithium countertransport. J Hypertens 1996; 14: 695-703.
- 9.Terhaag B, Scherber A, Schaps P. The distribution of lithium into cerebrospinal fluid, brain tissue and bile in man. Int J clin Pharmacol Biopharm 1978; 16: 333-5.
- 10.Baldessarini RJ. Lithium salts: 1979-1975. Ann Intera Med 1975; 83:527-33.
- 11.Goodnick PJ, Fleve RR, Meltzer HL. Lithium elimination half-life and duration of

- therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 47-50.
- 12.Schou M. Lithium studies, distribution between serum and tissues. *Acta Pharmacol.*1958; 15: 115-24.
- 13.Thomsen K, Schou M. Renal lithium excretion in man. *Am J Physiol* 1968; 215:823-7.
- 14.Finley PR, Warner MD, peabody ZA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 29: 172-91.
- 15.Ragheb MA. Aspirin does not significantly affect patients' serum lithium levels. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 425.Letter.
- 16.Dunn MJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Annu Rev Med* 1984; 35:411-28.
- 17.Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin- converting enzyme inhibitors: Evaluation of a potential interaction. *J Clin Psychopharm* 1996; 16: 68-71.
- 18.Thomsen K, Shalmi M. Effect of adrenalectomy on distal nephron lithium reabsorption by potassium depletion. *Kidney Blood Press* 1997; 20: 31-7.
- 19.Palileo EV, Coelho A, Westveer D. Persistent sinus node dysfunction secondary to lithium therapy. *Am Heart J* 1983; 106 :1443-4.
- 20.Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:329-45.
- 21.Watling SM, Gehrke JG, Gehrke CW. In vitro binding of lithium using the eating exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 294-6
- 22.Szerlip HM, Heeger P, Feldman GM. Comparison between acetate and bicarbonate dialysis for the treatment of lithium intoxication. *Am J Nephrol* 1992; 12: 116-20.
- 23.Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 365-72.

Management of Lithium Intoxication

Wen-Chih Liu, and Tun-Jun Tsai*

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Maoli Hospital
Department of Health, the Executive Yuan, ROC

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine
National Taiwan University Hospital

Because of the renal insufficiency and the narrow therapeutic range of lithium salt in blood(0.6-1.2 meq/L), the mania and depressive psychosis patients using lithium salt for a long time often suffered from acute lithium intoxication. The mortality rate of acute lithium intoxication is as high as 25%. The main symptom of acute lithium intoxication is neurological, often accompanied by gastrointestinal and cardiovascular symptoms. The risk factors for lithium intoxication include old age, poor renal function and volume depletion. The long term effects of lithium salt on the kidney include : nephrogenic DI, chronic interstitial nephritis , nephrotic syndrome and distal renal tubular acidosis. When acute lithium intoxication is complicated by neurological symptoms, the patient requires hemodialysis. However, the blood level of lithium salt may rebound after hemodialysis, therefore, it is often necessary to repeat hemodialysis for reducing the level of the lithium salt . When lithium intoxication is properly managed, the prognosis is always good. However, sequela of cerebellar damage can usually be seen. In this article, we retrospectively reviewed 12 subjects with lithium intoxication, who had been hospitalized into National Taiwan University in recent 10 years. Long- term lithium users with renal insufficiency tended to develop acute lithium intoxication when compared with those who have no renal insufficiency. Hemodialysis were usually necessary in these cases. For those patients with acute lithium intoxication and normal renal function, adequate hydration was usually enough to improve the clinical status. (J Intern Med Taiwan 2001;12:241-249)

表一：鋰鹽的藥理作用

血漿中的治療濃度	0.6-1.2meq/L
半衰期 年輕者	18-20 小時
年長者	36 小時
分布體積	0.7-0.9 L/Kg
血漿尖峰濃度	約為服用後 2-4 小時
血漿中蛋白質結合率	<10%

表二：鋰鹽中毒的危險因子

- 1.感染
- 2.腸胃炎
- 3.脫水
- 4.厭食症
- 5.腎功能不全

- 6.有效的體液容積減少
 - a 腎病症候群
 - b 鬱血性心衰竭
 - c 肝硬化
 - 7.糖尿病
 - 8.藥物過量
 - 9.手術
 - 10.鈉攝取量過少
 - 11.尿崩症
 - 12.藥物
 - a 轉化酶抑制劑(ACEI)
 - b 非類固醇抗發炎藥物(NSAID)
 - c 環孢素(cyclosporin)
 - d 利尿劑(thiazide , lasix)
 - 13.精神分裂
 - 14.頭部外傷
-

表三：影響鋰鹽代謝的藥物

藥物	對鋰鹽濃度的影響
ACEI	增加
NSAID	增加
Indomethacin	增加
Ibuprofen	增加
Mefenamic acid	增加
Naproxen	增加
Sulindac	增加
Aspirin	增加
Thiazide	增加
Osmotic diuretics	減少
Acetazolamide	減少
Aminophylline	減少

表四：鋰鹽中毒的臨床表現

各系統及器官之症狀	急性中毒症狀	慢性中毒症狀	
中樞神經系統	輕微	顫抖、衰弱、頭痛	同左
	中度	嗜睡、肌肉抽搐、 神智不清、耳鳴	同左
	重度	抽筋、昏迷、 意識混亂	記憶力喪失 柏金氏症
腸胃道	噁心、嘔吐、胃脹	較少	
心臟血管	QT 間段延長 ST 間段及 T 波改變 昏厥	心肌炎	
腎臟	尿液無法濃縮 急性腎衰竭	多尿多喝 慢性腎衰竭 腎小管酸中毒 慢性間質腎炎 尿崩症	
皮膚	無	局部皮膚炎 水腫、潰瘍	
內分泌系統	高體溫(hyperthermia) 低體溫(hypothermia)	甲狀腺功能低下	
血液	白血球數目上升	再生不良性貧血	
神經肌肉	肌病變 週邊神經病變	同左	

表五：鋰鹽中毒的治療步驟

1. 假如意識模糊，先維持呼吸道
2. 補充生理鹽水
3. 胃灌洗，全腸灌洗使用 polyethylene glycol
4. 血液透析時機
 - a. 鋰鹽濃度 > 6meq/L → 任何病人
 - b. 鋰鹽濃度 > 4meq/L → 長期使用鋰鹽之病人
 - c. 鋰鹽濃度
介於 2.5 和 4meq/L 之間 → 病患有嚴重神經症狀，腎功能不全或血流動力不穩者
 - d. 鋰鹽濃度
介於 1.5 和 2.5meq/L 之間 → 末期的腎臟病患或病患住院後鋰鹽濃度反而增加，
或治療 30 小時後，鋰鹽濃度下降程度未有 1meq/L

表六：鋰鹽清除率

型式	鋰鹽清除率(ml/min)
血液透析	70-170
腎臟清除	10-40
強迫利尿	1-30
腹膜透析	10-15

表七：臺大醫院近十年的 (1989-1999)鋰鹽中毒病患之基本資料

病人總數	12 人
性別比 男：女	7：5
平均鋰鹽治療時間(年)	11.25 年 (範圍 3 至 17 年)
急性中毒求診者與鋰鹽慢性中毒者之比例	10：2
急性中毒接受血液透析治療之人數	7 人
急性中毒未接受透析治療之人數	3 人
治療前之平均鋰鹽濃度	3.06 meq/L(0.2 至 5.5 meq/L)
腎功能不良(Cr>1.5 mg/dl)患者平均鋰鹽濃度	3.74 meq/L(2.8 至 5.5 meq/L)
腎功能正常(Cr<1.5 mg/dl)患者平均鋰鹽濃度	2.11 meq/L(0.2 至 4.6 meq/L)

表八：臺大醫院急性鋰鹽中毒臨床症狀表現

症狀	人次	比例
神經學症狀		
運動失調(ataxia)	5	42%
意識改變(conscious change)	4	33%
不安(restless)	4	33%
顫抖(tremor)	4	33%
舞蹈指瘳病(Choreo-athetosis)	2	16%
講話慢速(slowly speech)	2	16%
厭食(anorexia)	1	8%
心臟血管症狀		
心房顫動(atrial fibrillation)	1	8%
高血壓、竇房結失能(sinus dysfunction)	1	8%
血壓偏低、心搏過緩	1	8%
腸胃道症狀		
噁心、水瀉	1	8%
腎源性尿崩症	3	25%
發燒	2	16%
自殺	3	25%
白血球過多症(WBC>10000/cumm)	2	16%