

20 例碳酸锂中毒患者的临床特征分析及文献复习

唐 郭, 张天山, 杨 莹, 杨 莎, 蒋 臻, 姚 蓉

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0273); 成都市科技局重大科技应用示范项目(2022-YF09-00021-SN); 四川省自然科学基金面上项目(2022NSFSC0669)

作者单位: 610041 四川 成都, 四川大学华西医院急诊科 急诊医学研究室

作者简介: 唐 郭(1995-), 男, 硕士研究生, E-mail: 524741222@qq.com

通信作者: 姚 蓉(1973-), 女, 博士, 博士生导师, 教授, 主任医师, E-mail: yaorong@whscu.edu.cn

[摘要] **目的** 通过总结 20 例碳酸锂中毒患者的临床特征及诊治经过, 分析碳酸锂中毒的临床特点并结合文献进行复习。**方法** 回顾性分析 2018 年 4 月 1 日至 2022 年 4 月 30 日四川大学华西医院急诊科收治的碳酸锂中毒患者的一般资料、临床表现、治疗经过及预后。根据患者住院期间的病情危重程度分为入重症监护病房(ICU)组与未入 ICU 组; 采用单因素分析筛选可能入 ICU 的危险因素。**结果** 共纳入 20 例碳酸锂中毒患者, 年龄 16~67 岁, 平均年龄 18.5(16, 21) 岁。20 例患者均有精神疾病病史, 其中 12 例患者有双向情感障碍(12/20), 6 例患者有抑郁症(6/20), 1 例患者有双向情感障碍合并抑郁症(1/20), 1 例患者有躁狂症(1/20)。碳酸锂中毒后临床表现以神经系统及消化系统症状为主; 20 例患者中 2 例出现心脏毒性(2/20), 1 例出现肾功能障碍(1/20); 12 例患者接受血液净化治疗(12/20), 3 例患者因需呼吸机辅助通气入住 ICU(3/20)。与未入 ICU 组患者相比, 入 ICU 组患者就诊时嗜碱性粒细胞绝对值更低($P=0.023$), 而呼吸频率($P=0.003$)、舒张压($P=0.014$)、单核细胞绝对值($P=0.029$)、间接胆红素($P=0.013$)和血清胱抑素 C($P=0.045$) 更高。所有患者均好转出院(20/20)。**结论** 结合临床特征及文献复习, 碳酸锂中毒多见于有精神疾病病史患者(以女性及青少年居多), 临床表现以神经系统及消化系统症状为主, 部分患者出现心脏损伤及肾功能障碍。就诊时嗜碱性粒细胞绝对值降低, 而呼吸频率、舒张压、单核细胞绝对值、间接胆红素和血清胱抑素 C 升高可能为入住 ICU 的危险因素。

[关键词] 碳酸锂; 中毒; 血药浓度; 预后; 血液净化治疗; 重症监护病房(ICU)

doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.04.012

Clinical features and literature review of 20 patients with lithium carbonate poisoning Tang Guo, Zhang Tianshan, Yang Ying, Yang Sha, Jiang Zhen, Yao Rong. Emergency Medicine Laboratory, the Emergency Department of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Yao Rong, E-mail: yaorong@whscu.cn

[Abstract] **Objective** To analyze and summarize the clinical features of lithium carbonate poisoning in 20 patients. **Methods** We retrospectively analyzed the general information, clinical manifestation, treatment history, and prognosis of patients admitted to the Emergency Department of West China Hospital of Sichuan University from April 1, 2018 to April 30, 2022. According to the severity of the patient's condition during hospitalization, they were divided into the Intensive Care Unit (ICU) group and the non-ICU group. Univariate analysis was used to screen potential risk factors for ICU admission. **Results** A total of 20 patients with lithium carbonate poisoning were included in the study, with ages ranging from 16 to 67 years and a mean age of 18.5(16,21) years. All 20 patients suffered from psychiatric disorders, among which 12 were diagnosed with bipolar disorder(12/20), 6 with depression(6/20), 1 with comorbid bipolar disorder and depression(1/20), and 1 with mania(1/20). The clinical manifestations of lithium carbonate poisoning were predominantly neurological and gastrointestinal symptoms, 2 exhibited cardiotoxicity(2/20), and 1 showed renal impairment(1/20). Twelve patients received hemodialysis treatment(12/20), and 3 required admission to the ICU for ventilatory support(3/20). Compared to the patients not admitted to the ICU, those admitted to the ICU had significantly lower absolute eosinophil counts ($P=0.023$), but the higher respiratory rates ($P=0.003$), diastolic blood pressure ($P=0.014$), absolute monocyte counts ($P=0.029$), indirect

bilirubin levels ($P = 0.013$), and cystatin C ($P = 0.045$). Following treatment, all the patients improved and were discharged from the hospital (20/20). **Conclusions** Lithium carbonate poisoning is most commonly observed in the patients with a history of mental illness, particularly women and adolescents. The clinical manifestations primarily involve the nervous and digestive systems, including heart damage and renal dysfunction. Reduced absolute eosinophil counts and elevated respiratory rates, diastolic blood pressure, absolute monocyte counts, indirect bilirubin, and cystatin C might serve as risk factors for ICU admission.

[Key words] Lithium carbonate; Poisoning; Blood concentration; Prognosis; Blood purification therapy; Intensive Care Unit (ICU)

碳酸锂是治疗双相情感障碍、抑郁症、躁狂症的常用药物^[1-2]。由于其治疗浓度和中毒浓度接近,中毒发生率很高^[3]。碳酸锂中毒的临床症状大多较轻微,但也可能导致肾功能损伤,并存在具有永久性神经系统后遗症风险^[4]。早期识别高危患者对于合理安排治疗至关重要。国内外关于碳酸锂中毒的研究多以个案报道为主,缺少对碳酸锂中毒临床特征的总结。本研究拟通过对 20 例碳酸锂中毒病例的回顾性分析及文献复习,探讨碳酸锂中毒的临床表现、治疗措施及预后,为临床医师救治此类中毒患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 4 月 1 日至 2022 年 4 月 30 日四川大学华西医院急诊科收治的碳酸锂中毒患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 14 岁;②符合碳酸锂中毒诊断。排除标准:①碳酸锂血药浓度检测阴性;②医疗信息不完整。所有碳酸锂中毒患者参照我国《急性中毒诊断与治疗中国专家共识》^[5]进行诊治。

利用四川大学华西医院的电子病历系统收集患者相关资料,包括性别、年龄、受教育程度、精神系统疾病合并情况及具体诊断、临床表现,就诊时的生命体征、实验室检查(血常规、肝肾功能、凝血功能等),以及血液净化治疗后的碳酸锂血药浓度等实验室检查指标,是否接受洗胃、应用血管活性药物、心肺复苏(CPR)、血液净化治疗、气管插管等治疗措施,同时统计患者住院时间和出院情况。使用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分评估患者的意识状况,参考碳酸锂中毒严重程度分级(Hansen 和 Amdisen 标准分级)^[6]:0 级无症状;1 级出现恶心、呕吐、肌肉震颤、反射亢进、肌无力、共济失调或嗜睡中的任何一种;2 级出现昏迷、四肢僵硬或低血压;3 级出现昏迷、癫痫发作、肌肉阵挛或循环不稳定。

1.2 分组

根据患者住院期间的病情危重程度,将其分为

入重症监护病房(ICU)组与未入 ICU 组。入 ICU 的标准: CPR 后或需要进行器官支持治疗(如机械通气、应用血管活性药物或肾脏替代治疗等)。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》中人体医学研究的伦理原则。因本研究为回顾性研究,且收集数据时隐去纳入研究者姓名,故申请免去患者知情同意,并经四川大学华西医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2022-1458)。

1.3 统计学处理

采用 Rstudio(4.3.1) 软件进行数据处理及统计分析。本研究计量资料均为偏态分布,以中位数(四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann Whitney U 检验。计数资料以例数(百分率) [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 20 例碳酸锂中毒患者,年龄 14~67 岁,平均年龄 18.5(16,21) 岁,其中女性 15 例(15/20),在校学生 17 例(17/20)。20 例患者均患有精神疾病病史,精神病史时间 1~132 个月。其中 12 例患者有双向情感障碍(12/20),6 例患者有抑郁症(6/20),1 例患者有双向情感障碍合并抑郁症(1/20),1 例患者有躁狂症(1/20)。20 例患者的临床一般资料见表 1。

2.2 治疗方法及其他药物血液浓度检测

所有患者均为故意过量服药,就诊时均进行了碳酸锂血药浓度检测,其中有 14 例同时服用多种药物(14/20)。过量服药至就诊间隔时间为 0.5~288.0 h,中位时间为 6.0(1.0,20.0) h。4 例患者接受洗胃治疗(4/20),12 例患者接受血液净化治疗(12/20),3 例患者因气管插管后需呼吸机辅助通气入 ICU(3/20)。急诊停留时间 3~96 h,平均时间为 36(24,66) h。20 例患者均好转出院,未出现死亡病例(20/20)。合并其他药物的种类和剂量与血药浓度情况见表 2。

表 1 20 例碳酸锂中毒患者的基本资料及就诊时生命体征

序号	性别	年龄 (岁)	职业	精神 疾病史	精神病史 时间(个月)	体温 (℃)	心率 (次/min)	呼吸频率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	外周血氧 饱和度(%)
1	女	14	学生	双向情感障碍	48	36.0	93	16	95	69	98
2	女	18	学生	双向情感障碍	132	36.0	89	28	106	66	92
3	女	20	学生	双向情感障碍	1	36.7	90	22	95	65	100
4	女	21	学生	抑郁症	12	36.2	98	21	113	84	95
5	男	18	学生	双向情感障碍	12	36.7	87	22	121	75	92
6	男	20	学生	双向情感障碍	36	36.4	89	20	134	86	98
7	女	17	学生	双向情感障碍	24	36.0	111	22	123	94	100
8	女	16	学生	双向情感障碍	36	37.9	90	20	111	50	93
9	女	20	学生	抑郁症	12	36.0	116	20	157	108	95
10	男	14	学生	抑郁症	36	37.0	75	22	135	97	95
11	女	18	学生	抑郁症	12	37.0	76	19	112	73	97
12	女	21	学生	双向情感障碍	24	36.1	67	20	82	41	100
13	女	23	个体户	抑郁症	12	36.3	88	20	118	82	96
14	女	19	学生	抑郁症,双相情感障碍	6	37.1	87	17	105	59	98
15	男	67	离退休人员	双向情感障碍	60	36.5	42	16	110	55	97
16	女	14	学生	双向情感障碍	6	36.0	127	22	131	81	98
17	女	21	学生	双向情感障碍	12	36.2	109	18	129	78	99
18	男	16	学生	双向情感障碍	9	36.5	117	20	101	60	99
19	女	14	学生	抑郁症	12	36.0	97	19	107	81	98
20	女	25	职员	躁狂症	24	36.7	134	20	104	75	97

表 2 20 例碳酸锂中毒患者中毒情况、治疗情况及临床结局

序号	服药 类型	单一/ 混合药 物中毒	中毒至 就诊时间 (h)	合并其他药物的 种类、规格和剂量	首次检测的 其他血药浓度 (μg/mL)	首次检测的 碳酸锂血药 浓度(mEq/L)	洗胃	血管活性 药物	血液净化 治疗	心肺 复苏	气管 插管	急诊科 停留时间 (h)	死亡 结局
1	自服	混合	2.0	阿戈美拉汀片、富马酸喹硫平片、 盐酸帕罗西汀片,规格与剂量均不详		2.82	1	0	0	0	0	24	0
2	自服	混合	20.0	富马酸喹硫平片、拉莫三嗪片 规格与剂量均不详		0.95	1	0	1	0	1	96	0
3	自服	混合	288.0	氯硝西洋规格与剂量均不详	氯硝西洋 75.1	0.39	0	0	0	0	0	24	0
4	自服	混合	1.0	劳拉西洋规格与剂量均不详	劳拉西洋 224.0	1.01	0	0	0	0	0	24	0
5	自服	混合	16.0	氯硝西洋规格与剂量均不详	氯硝西洋 591.8	5.31	0	0	1	0	1	24	0
6	自服	单一	8.0			1.24	0	0	0	0	0	17	0
7	自服	混合	5.0	普萘洛尔 100 片,规格不详		0.07	0	0	1	0	0	48	0
8	自服	单一	72.0			5.49	0	0	1	0	1	96	0
9	自服	混合	1.0	奥氮平 3 片,规格不详		1.48	0	0	1	0	0	96	0
10	自服	混合	7.0	劳拉西洋规格与剂量均不详	劳拉西洋 224.5	2.70	0	0	1	0	0	72	0
11	自服	单一	20.0			0.91	0	0	0	0	0	3	0
12	自服	混合	24.0	氯硝西洋规格与剂量均不详		1.82	1	0	0	0	0	18	0
13	自服	混合	4.0	氯硝西洋 4 片,规格不详		2.38	1	0	1	0	0	24	0
14	自服	混合	20.0	丙戊酸钠规格与剂量均不详		0.52	0	0	1	0	0	48	0
15	自服	混合	72.0	氯氮平规格与剂量均不详		2.82	0	0	1	0	0	96	0
16	自服	混合	0.5	阿米替林规格与剂量均不详		0.95	0	0	0	0	0	24	0
17	自服	单一	1.0			0.39	0	0	1	0	0	48	0
18	自服	混合	1.0	氯硝西洋规格与剂量均不详	氯硝西洋 305.9	1.01	0	0	1	0	0	48	0
19	自服	单一	2.0			5.31	0	0	0	0	0	24	0
20	自服	单一	1.0			1.24	0	0	1	0	0	60	0

注:0 为不存在;1 为存在;空白为未测量

2.3 临床表现及并发症

2.3.1 临床表现

神经系统症状 5 例(5/20),其中意识水平下降(GCS 评分 < 15 分) 2 例(2/5),意识水平下降合并

头晕 1 例(1/5),四肢抖动 1 例(1/5),四肢抖动合并乏力 1 例(1/5);消化道症状 3 例(3/20),其中恶心、呕吐 2 例(2/3),恶心、呕吐合并腹痛 1 例(1/3);消化道症状合并神经系统症状 6 例(6/20),

其中恶心、呕吐合并头晕 4 例(4/6),恶心、呕吐合并乏力 1 例(1/6),腹痛合并乏力 1 例(1/6);无症状 5 例(5/20)。

2.3.2 并发症

8 例碳酸锂中毒患者出现并发症(8/20),其中肺部感染 3 例(3/8),心脏损伤 2 例(2/8,其中 1 例患者心肌酶学升高、肺部感染合并消化道出血,1 例患者心肌酶学升高、持续性房颤、肺部感染、消化道出血合并肾功能障碍),消化道出血 1 例(1/8),肺部感染合并消化道出血 2 例(2/8)。所有患者均未出现凝血功能异常。20 例碳酸锂中毒患者的 Hansen 和 Amdisen 标准分级分别为 0 级 5 例,1 级 9 例,3 级 6 例。

2.4 血液净化治疗后血药浓度情况

20 例碳酸锂中毒患者中有 12 例接受血液净化治疗(12/20)。中毒至首次血液净化治疗时间为 2.5~72.0 h,中位时间为 15.0(6.5,25.5)h。所有接受血液净化治疗的患者首次治疗后血药浓度均有明显下降(37.1%~90.4%),其中 2 例患者第 2 次血液净化治疗后血药浓度下降不明显(5.7%,7.4%),1 例患者在第 3 次血液净化后出现血药浓度的反跳现象,见表 3。

表 3 血液净化治疗后碳酸锂中毒患者血药浓度检测

序号	中毒至首次 血液净化 时间(h)	血液净化 类型	治疗前 血药浓度 (mEq/L)	血液净化后血药浓度(mEq/L)		
				第 1 次	第 2 次	第 3 次
2	27.0	血液灌流 2 次	2.82	0.27		
5	21.0	血液灌流 1 次	0.33			
7	9.0	血液透析 1 次联合 血液灌流 2 次	0.62	0.39	0.13	
8	72.0	持续性血液透析	5.31	2.31	0.67	0.92
9	6.0	血液灌流 2 次	0.12			
10	15.0	血液灌流 2 次	0.39	0.05		
13	15.0	血液透析 1 次	5.49	1.05		
14	24.0	持续性血液透析联合 血液灌流 2 次	1.48	0.35	0.33	0.16
15	36.0	不详	2.70	0.54	0.50	
17	7.0	持续性血液透析联合 血液灌流 2 次	1.82			
18	3.0	持续性血液透析联合 血液灌流 2 次	2.38			
20	2.5	不详	0.41			

注:序号为患者序号;空白为未测量

2.5 入 ICU 组与未入 ICU 组的基线特征比较

与未入 ICU 组患者相比,入 ICU 组患者就诊时嗜碱性粒细胞绝对值更低($P=0.023$),而呼吸频率($P=0.003$)、舒张压($P=0.014$)、单核细胞绝对值

($P=0.029$)、间接胆红素($P=0.013$)、血清胱抑素 C($P=0.045$) 更高。两组患者的碳酸锂浓度、Hansen 和 Amdisen 标准分级,以及急诊科停留时间等差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 20 例碳酸锂中毒患者入 ICU 组与未入 ICU 组的基线特征比较

变量	未入 ICU 组($n=8$)	入 ICU 组($n=12$)	Z/χ^2 值	P 值
男性(n)	1(1/8)	4(4/12)	0.292	0.603
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]	17.5(14.0,20.2)	19.0(17.8,21.0)	-0.934	0.350
学生(n)	7(7/8)	10(10/12)	0.065	1.000
中毒至就诊时间[$M(P_{25},P_{75})$,h]	2.00(1.00,21.00)	7.50(3.25,20.00)	-0.623	0.533
混合药物中毒(n)	6(6/8)	8(8/12)	0.159	1.000
Hansen 和 Amdisen 标准分级(n)			2.202	0.442
0 级	3(3/8)	2(2/12)		
1 级	4(4/8)	5(5/12)		
3 级	1(1/8)	5(5/12)		
精神疾病类型(n)			2.826	0.239
抑郁症	1(1/8)	5(5/12)		
躁狂症	1(1/8)	0(0/12)		
双相情感障碍	6(6/8)	7(7/12)		
精神疾病时间[$M(P_{25},P_{75})$,个月]	10.5(6.0,24.0)	18.0(12.0,36.0)	-1.740	0.082
首发症状(n)				
消化道症状	4(4/8)	5(5/12)	0.135	1.000
神经系统症状	4(4/8)	7(7/12)	0.135	1.000
并发症(n)				
肺部感染	1(1/8)	6(6/12)	0.000	1.000
消化道出血	2(2/8)	3(3/12)	1.481	0.495
心脏损害	0(0/8)	2(2/12)	1.702	1.000
肾功能不全	0(0/8)	1(1/12)	0.208	1.000
就诊时生命体征及评分[$M(P_{25},P_{75})$]				
体温($^{\circ}\text{C}$)	36.3(36.0,36.7)	36.3(36.2,36.8)	-1.236	0.217
脉搏(次/min)	95.0(89.2,120.0)	89.0(84.2,101.0)	-0.795	0.427
呼吸频率(次/min)	20.0(18.5,20.5)	20.0(19.8,22.0)	-2.993	0.003*
收缩压(mmHg)	102(95,106)	120(112,130)	-1.737	0.082
舒张压(mmHg)	67.0(59.8,76.5)	80.0(71.2,88.0)	-2.462	0.014*
外周血氧饱和度(%)	98.0(98.0,99.2)	95.5(94.5,97.2)	-1.491	0.136
GCS 评分(分)	15.0(15.0,15.0)	15.0(13.0,15.0)	-1.699	0.089
就诊时血常规[$M(P_{25},P_{75})$]				
血红蛋白(g/L)	124(122,138)	142(129,148)	-0.694	0.487
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	260(218,301)	238(212,282)	-1.312	0.190
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	7.56(6.51,9.57)	8.89(7.90,12.20)	-1.119	0.263
中性分叶核粒细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	5.07(3.74,7.07)	6.93(4.57,10.60)	-1.196	0.232
淋巴细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	1.74(1.39,1.95)	1.20(1.07,1.69)	-0.540	0.589
单核细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	0.52(0.50,0.66)	0.59(0.41,1.13)	-2.185	0.029*
嗜酸性粒细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	0.08(0.06,0.20)	0.05(0.00,0.06)	-0.554	0.580
嗜碱性粒细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	0.03(0.02,0.03)	0.02(0.01,0.03)	-2.277	0.023*
实验室生化指标[$M(P_{25},P_{75})$]				
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	6.40(5.75,8.05)	10.80(9.38,12.50)	-1.738	0.082
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.15(3.67,5.40)	6.50(5.53,8.15)	-2.745	0.013*
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	10.0(8.75,13.5)	17.0(15.0,24.0)	-1.204	0.229
门冬氨酸氨基转移酶(IU/L)	17.5(14.2,20.0)	19.0(16.8,27.0)	-1.892	0.059

续表 4

变量	未入 ICU 组(n=8)	入 ICU 组(n=12)	Z/ χ^2 值	P 值
白蛋白(g/L)	45.8(44.5,47.5)	46.8(44.9,48.7)	-0.849	0.396
血糖(mmol/L)	5.82(5.43,5.96)	5.38(5.17,5.91)	-0.039	0.969
尿素(mmol/L)	3.85(3.00,4.66)	3.65(3.17,4.70)	-1.390	0.164
肌酐(μ mol/L)	57.0(52.8,73.2)	67.0(59.8,92.5)	-0.928	0.354
血清胱抑素 C(mg/L)	0.70(0.67,0.76)	0.74(0.68,0.84)	-2.006	0.045*
尿酸(μ mol/L)	346(286,366)	422(341,537)	-1.697	0.090
甘油三酯(mmol/L)	0.69(0.57,0.92)	1.17(0.74,1.95)	-1.466	0.143
胆固醇(mmol/L)	3.65(3.50,3.90)	4.23(3.71,4.86)	-0.967	0.334
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.33(1.21,1.61)	1.26(1.10,1.62)	-0.965	0.335
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.24(1.99,2.31)	2.45(1.90,3.04)	-0.463	0.643
碱性磷酸酶(IU/L)	77.5(68.2,91.5)	76.5(54.8,112.0)	-1.043	0.297
谷氨酰转氨酶(IU/L)	13.5(8.50,35.0)	23.0(19.5,26.0)	-1.119	0.263
肌酸激酶(IU/L)	81.0(53.0,120.0)	97.5(60.8,133.0)	-1.351	0.177
乳酸脱氢酶(IU/L)	166(148,173)	174(155,214)	-1.853	0.064
α -羟丁酸脱氢酶(IU/L)	126(112,132)	139(125,156)	-0.039	0.969
钠(mmol/L)	137(136,138)	137(136,138)	-1.157	0.247
钾(mmol/L)	3.72(3.50,3.82)	3.46(3.18,3.72)	-0.965	0.334
氯(mmol/L)	103(101,104)	102(100,103)	-0.773	0.440
钙(mmol/L)	2.28(2.27,2.36)	2.37(2.23,2.41)	-0.193	0.847
镁(mmol/L)	0.89(0.85,0.90)	0.88(0.80,0.91)	-0.425	0.671
磷(mmol/L)	1.10(1.06,1.18)	1.07(1.02,1.17)	-0.116	0.907
凝血功能指标[M(P_{25}, P_{75})]				
凝血酶原时间(s)	11.0(10.7,11.3)	10.9(10.7,12.1)	-1.081	0.280
活化部分凝血活酶时间(s)	28.7(26.9,32.5)	26.9(25.9,28.1)	-0.194	0.846
凝血酶时间(s)	17.5(17.3,17.6)	17.6(16.9,18.2)	-1.313	0.189
纤维蛋白原(mg/dL)	2.27(1.86,2.60)	2.69(2.20,3.10)	-0.155	0.877
动脉血气分析[M(P_{25}, P_{75})]				
酸碱度	7.41(7.37,7.41)	7.43(7.41,7.45)	-1.329	0.184
全血乳酸(mmol/L)	1.54(1.53,1.83)	1.25(1.15,1.58)	-1.682	0.093
全血碱剩余(mmol/L)	-2.81(-3.60,-2.81)	-1.65(-2.98,-0.92)	-1.222	0.222
细胞外液碱剩余(mmol/L)	-3.10(-3.33,-3.10)	-2.55(-3.25,-1.48)	0.000	1.000
阴离子间隙(mmol/L)	13.4(11.3,14.6)	11.3(9.7,15.1)	-0.657	0.511
急诊科停留时间(h)	24(24,48)	48(24,96)	-1.033	0.302
碳酸锂血药浓度(mEq/L)	1.09(0.78,1.60)	0.81(0.39,2.73)	-0.932	0.695

注: ICU 为重症监护病房; Hansen 和 Amdisen 标准分级为碳酸锂中毒严重程度分级; GCS 为格拉斯哥昏迷评分; 与未入 ICU 组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

了解碳酸锂中毒的临床特征及早期识别危重患者在临床实践中非常重要,有利于更具针对性地实施治疗方案,从而改善患者预后。

Dennison 等^[7]对爱尔兰地区 130 例碳酸锂中毒患者的流行病学分析显示,有 2/3 的患者为女性。一项来自瑞典的回顾性研究^[4]显示,碳酸锂中毒的女性是男性的 2 倍。还有研究^[8-9]表明,女性更容易出现情感障碍,如抑郁症,而这些情感障碍通常需要使用碳酸锂进行治疗。另一方面,女性和男性在药物代谢和药物敏感性方面存在差异,女性的药物

代谢速度较慢、药物分布容积较小及对药物的敏感性较高,从而导致急性碳酸锂中毒的患者中女性较多^[10]。

本研究发现,碳酸锂中毒以青少年为主,大多数为学生(17/20),多合并混合药物中毒(14/20)。所有患者均为故意过量服用药物。蒲立力等^[11]对上海市 2019 年至 2021 年急性药物中毒发病特征分析显示,青少年患精神疾病逐年增多,易出现自杀意念,极易诱发自伤、自杀行为^[12]。因其药物治疗在精神疾病领域应用广泛且较易获得,故意过量服用药物成为精神疾病患者最常见的自残方式^[13-14]。

本研究病例来诊时的临床表现以消化道症状及神经系统症状为主,有 5 例患者未出现临床症状(5/20)。研究^[3]表明,碳酸锂中毒的临床症状大多较轻微,甚至无明显症状。但需要注意的是,临床症状与血碳酸锂浓度及预后的相关性均较差^[15-16]。

本研究中有 2 例患者出现心脏损伤(2/20),其中 1 例表现为心肌酶学升高,肌钙蛋白最高达 390.9 ng/mL; 1 例心肌酶学升高伴持续性房颤,肌钙蛋白最高达 37.4 ng/mL。出院时,2 例患者的肌钙蛋白均已降至正常水平,并恢复窦性心律。有关碳酸锂中毒致心脏毒性的研究报道较少,以个案报道为主,相关作用机制尚未完全明确^[17-20]。目前研究^[21-24]认为,锂可通过作用于神经元中的钠转运通道改变儿茶酚胺的代谢和储存,提示其可能通过影响钠-钙交换和钠-钾泵,导致高钙血症和低钾血症,并可导致心脏细胞膜生理学紊乱,从而引起心律失常。

本研究中 1 例患者出现肾功能损伤(1/20),来诊时血肌酐为 321 μ mol/L,经过一次血液净化治疗后降至 94 μ mol/L,停止血液净化治疗后血肌酐为 157 μ mol/L。有研究^[25]表明,急性碳酸锂中毒患者的肾脏损伤是可逆的,该患者出院时仍遗留肾功能损伤,是否有长期的肾脏损伤尚不明确。因为锂在体内不易被机体代谢,完全通过尿液排出。大约 80% 的锂被肾小球过滤并被重吸收,其中 60% 由近端肾小管过滤,20% 由肾小球重新吸收^[26]。现有研究^[27]表明,锂相关的肾功能障碍包括肾小球及肾小管损伤。肾小球损伤可能是锂对足细胞直接或间接毒性的结果,锂作为阳离子,可以与基底膜上的阴离子位点相互作用并增加白蛋白的渗透性。肾小管损伤主要是影响远端曲小管和集合管,导致细胞膨胀和细胞质空泡化。

由于锂具有良好的化学和药理学特性,因此易于被透析清除^[27]。目前尚无指南明确提出碳酸锂中毒患者需要进行血液净化治疗的指征,但普遍认为以下情况需要更积极考虑血液净化治疗:①出现严重中毒症状(如昏迷、精神状态改变、抽搐或心律失常);②存在肾功能损伤,血清锂 $>4.0\text{ mEq/L}$;③血清锂水平在 5.0 mEq/L 以上。血液透析是用于处理锂中毒的主要血液净化方式,现有文献报道的患者大多在血液透析期间或之后出现临床改善。有研究^[28]认为,间歇性血液透析是碳酸锂中毒的首选治疗方式,连续性肾脏替代疗法为次选,方式选择主要基于间歇性血液透析在减轻锂体负担方面的效率,特别是在改善毒性体征和预防慢性后遗症方面效果明显。本研究中有 12 例碳酸锂中毒患者接受了血液净化治疗,其中 4 例进行了血液灌流,4 例进行了血液透析联合血液灌流,2 例进行了血液透析,另外 2 例患者的净化方式不详。这些患者在首次血液净化治疗后血药浓度均明显下降,但暂未观察到不同的血液净化治疗方式与患者预后差异有统计学意义,可能与纳入的样本量小有关,需要进一步扩大样本来加以明确。

本研究发现,共有 6 例碳酸锂中毒患者的 Hansen 和 Amdisen 标准分级为 3 级(6/20),其中有 3 例入住 ICU。目前研究^[6]表明,Hansen 和 Amdisen 标准是用于评估碳酸锂中毒严重程度的一种方法。但该标准仅基于血锂浓度和临床表现,没有考虑个体差异和其他可能的影响因素,存在主观偏倚。因此,在实际应用中,临床医师需要结合临床特征和其他辅助检查结果进行综合评估。

本研究入 ICU 组患者与未入 ICU 组患者的基线特征比较显示,入 ICU 组患者就诊时的间接胆红素更高。目前关于碳酸锂中毒患者肝脏受损的病理生理机制尚缺乏研究,肝损伤是否造成患者结局恶化也有待进一步研究证实。

本研究存在一定局限性。首先,本研究是单中心回顾性研究,最终只纳入 20 例患者,未能进行多因素分析,可能限制结果的可扩展性。其次,合并其他药物种类和剂量均由患者家属提供,因此大多数药物种类和剂量无法完全明确。加之检测条件有限,无法检测出所有中毒药物血药浓度,可能对结果产生影响。并且,本研究仅关注了院内结局指标,未对患者进行后期随访。后续有待进一步扩大样本量及延长随访时间。

综上所述,本研究中 20 例碳酸锂中毒患者主要以女性和青少年为主。结合文献发现,临床表现主要为神经系统和消化系统症状,部分患者可能出现心肌损伤和肾功能障碍。就诊时嗜碱性粒细胞绝对值降低,而呼吸频率、舒张压、单核细胞绝对值、间接胆红素、血清胱抑素 C 升高可能是入 ICU 的危险因素。鉴于碳酸锂疗效与安全性间的微妙平衡,未来探索更为安全、有效的药物替代治疗方案成为迫切需要解决的问题。

参考文献

- [1] Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence - based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 british association for psychopharmacology guidelines [J]. J Psychopharmacol, 2015, 29(5): 459 - 525.
- [2] Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, et al. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment - resistant depression: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2013, 17(54): 1 - 190.
- [3] 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.
- [4] Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, et al. Lithium intoxication: incidence, clinical course and renal function - a population - based retrospective cohort study [J]. J Psychopharmacol, 2016, 30(10): 1008 - 1019.
- [5] 黎敏,李超乾,卢中秋,等.急性中毒的诊断与治疗专家共识[J].中华卫生应急电子杂志,2016,2(6):333-347.
- [6] Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication (report of 23 cases and review of 100 cases from the literature) [J]. Q J Med, 1978, 47(186): 123 - 144.
- [7] Dennison U, Clarkson M, O'Mullane J, et al. The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: a retrospective review [J]. Ir J Med Sci, 2011, 180(3): 661 - 665.
- [8] Bellivier F, Etain B, Malafosse A, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe [J]. World J Biol Psychiatry, 2014, 15(5): 369 - 376.
- [9] Oedegaard KJ, Syrstad VE, Morken G, et al. A study of age at onset and affective temperaments in a norwegian sample of patients with mood disorders [J]. J Affect Disord, 2009, 118(1-3): 229 - 233.
- [10] Oz MD, Ozdemir F, Suzen HS. The influence of genetic variations and drug interactions based on metabolism of antidepressants and anticonvulsants [J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(8): 596 - 627.
- [11] 蒲立力,崔欣,尹艳,等.上海市 2019—2021 年急性药物中毒发病特征[J].环境与职业医学,2022,39(12):1379-1385.
- [12] 毛宁,徐聪,王滨.儿童、青少年抑郁症 DTI 及 MRS 的研究进展[J].医学影像学杂志,2014,24(3):481-483.
- [13] Geulayov G, Kapur N, Turnbull P, et al. Epidemiology and trends in nonfatal self - harm in three centres in England, 2000 - 2012: findings from the multicentre study of self - harm in England [J]. BMJ Open, 2016, 6(4): e010538.

脑脊液宏基因组二代测序在急诊疑似中枢神经系统感染中的应用

吕俊华, 孙宝妮, 白郑海, 王晓博, 裴红红, 潘龙飞

作者单位: 710004 陕西 西安, 西安交通大学第二附属医院急诊医学科

作者简介: 吕俊华(1992-), 女, 硕士, 住院医师, E-mail: 2015699854@qq.com

通信作者: 裴红红(1969-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: 15529091572@163.com

【摘要】 目的 评估宏基因组二代测序(mNGS)在急诊疑似中枢神经系统感染中的应用价值。**方法** 对2019年9月至2023年12月西安交通大学第二附属医院急诊科收治的确诊或疑似中枢神经系统(CNS)感染,且行脑脊液样本常规检测及mNGS检测的109例患者进行回顾性研究分析,根据最终诊断分为颅内感染组($n=59$)和非颅内感染组($n=50$)。比较两组患者基本资料和临床检查结果,将有意义的指标纳入回归分析,建立预测模型,对预测模型进行检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。**结果** mNGS阳性(95% CI 5.247~64.230)、头痛(95% CI 1.471~14.990)、脑脊液白细胞计数 $>16(95\% \text{ CI } 1.211 \sim 11.962) \times 10^6/\text{L}$ 及颅内压 $>170(95\% \text{ CI } 1.034 \sim 9.801) \text{ cmH}_2\text{O}$ 是急诊中枢神经系统感染的独立预测因素,预测模型得到的AUC为0.911,大于mNGS和传统检验的0.801和0.832。**结论** 脑脊液mNGS可有效识别引起中枢神经系统感染性疾病的病原体。mNGS与临床症状及常规微生物检测结合,可在明确病原体的同时,大大提高诊断效能。

【关键词】 中枢神经系统(CNS); 感染; 疑似; 宏基因组二代测序(mNGS)

doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.04.013

- [14] Vancayseele N, Portzky G, van Heeringen K. Increase in self-injury as a method of self-harm in Ghent, Belgium: 1987-2013 [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156711.
- [15] Peng J. Case report on lithium intoxication with normal lithium levels [J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(2): 103-104.
- [16] Thompson JW, Johnson AC. Acute lithium intoxication: properly directing an index of suspicion [J]. South Med J, 2011, 104(5): 371-372.
- [17] Pühr J, Hack J, Early J, et al. Lithium overdose with electrocardiogram changes suggesting ischemia [J]. J Med Toxicol, 2008, 4(3): 170-172.
- [18] Montalescot G, Levy Y, Farge D, et al. Lithium causing a serious sinus-node dysfunction at therapeutic doses [J]. Clin Cardiol, 1984, 7(11): 617-620.
- [19] Meneguetti MG, Basile-Filho A, Martins-Filho OA, et al. Severe arrhythmia after lithium intoxication in a patient with bipolar disorder admitted to the intensive care unit [J]. Indian J Crit Care Med, 2012, 16(2): 109-111.
- [20] Acharya S, Siddiqui AH, Anwar S, et al. Lithium-induced cardiotoxicity: a rare clinical entity [J]. Cureus, 2020, 12(3): e7286.
- [21] 钱文浩, 刘闯, 王向东, 等. 碳酸锂中毒致严重心律失常1例 [J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(4): 244.
- [22] Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review [J]. Clin Cardiol, 2017, 40(12): 1363-1367.
- [23] Kalcik Md M, Ozan Gursoy Md M, Keles Md N, et al. Acute atrial fibrillation as an unusual form of cardiotoxicity in chronic lithium overdose [J]. J Atr Fibrillation, 2014, 6(5): 1009.
- [24] Chen Y, Zheng L, Liu W, et al. Electrocardiographic changes caused by lithium intoxication in an elderly patient [J]. Springerplus, 2016, 5: 10.
- [25] Erden A, Karagöz H, Başak M, et al. Lithium intoxication and nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of literature [J]. Int J Gen Med, 2013, 6: 535-539.
- [26] Decker BS, Goldfarb DS, Dargatzis PI, et al. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(5): 875-887.
- [27] Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, et al. Lithium nephrotoxicity [J]. Rev Assoc Med Bras, 2010, 56(5): 600-606.
- [28] Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning [J]. Semin Dial, 2006, 19(5): 402-407.

[收稿日期: 2023-12-12] [本文编辑: 王铁英]