

基础研究

· 综述 ·

碳酸锂与内分泌功能紊乱

郑仁东 刘超

【摘要】 碳酸锂主要用于躁狂症、双相情感性精神障碍、抑郁症等精神性疾病的治疗。长期使用的过程中发现其能够导致内分泌功能紊乱,主要表现为甲状腺功能减退症、甲状旁腺功能亢进症与高钙血症、糖代谢异常及血糖水平升高、肾性尿崩症,以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能受到抑制。因此,临床使用碳酸锂的同时,还需要注意观察其对内分泌功能的影响,以避免导致内分泌功能紊乱。

【关键词】 碳酸锂;甲状腺;甲状旁腺;糖代谢;尿崩症

Lithium and endocrine disturbances Zheng Rendong, Liu Chao. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Lithium is used for the treatment of mental illness, such as mania, bipolar disorder, depression. But it can lead to endocrine disorders including hypothyroidism, hyperparathyroid and hypercalcemia, abnormal glucose metabolism and increase of blood glucose concentration, nephrogenic diabetes insipidus and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Therefore, its effects on the endocrine function should be observed and avoid endocrine dysfunction while lithium carbonate was used in clinic.

【Key words】 Lithium; Thyroid; Parathyroid; Glucose metabolism; Diabetes insipidus

临床上,锂制剂主要用于躁狂症、双相情感性精神障碍、抑郁症的治疗^[1]。随着碳酸锂在临床中的广泛使用,逐渐发现其除了导致甲状腺功能减退症(甲减)及甲状腺肿外,还能够导致多种内分泌功能紊乱。本文重点讨论碳酸锂与内分泌功能失调。

1 碳酸锂的药理作用

碳酸锂以锂离子形式发挥作用,其抗躁狂症的机制是能抑制神经末梢 Ca^{2+} 依赖性的去甲肾上腺素和多巴胺释放,促进神经细胞对突触间隙中去甲肾上腺素的再摄取,增加其转化与灭活,从而使去甲肾上腺素浓度降低,促进 5-羟色胺合成和释放,由此达到稳定情绪的目的^[2]。因此,碳酸锂主要治疗躁狂症、双相情感性精神障碍、抑郁症。

碳酸锂口服吸收快而完全,生物利用度为 100%,单次服药约半小时后血药浓度达峰值。一般给药 5~7 d 达稳态浓度。锂离子随体液分布于全

身,各组织的浓度不一。其中,甲状腺和肾脏浓度最高,脑脊液浓度约为血浓度的 50%。药物体内的半衰期为 12~24 h。在体内不降解,亦无代谢产物,绝大部分以原形的方式经肾脏排出。当患者的血清锂浓度 $>1.5 \text{ mmol/L}$ 时会出现不同程度的中毒症状;血清锂浓度 2.0 mmol/L 以上可危及生命。常见的不良反应亦可能为中毒症状,早期可表现为厌食、恶心、呕吐、腹泻等消化系统症状,继之可出现四肢震颤、肌无力、共济失调、意识障碍或昏迷。

2 碳酸锂对内分泌功能的影响

2.1 甲状腺 目前,碳酸锂影响甲状腺功能的机制可能与锂离子分布在甲状腺中的浓度高,且与锂离子抑制甲状腺释放甲状腺激素的作用有关。锂盐能降低甲状腺内腺苷酸环化酶的活性,抑制环磷腺苷的效应,阻止甲状腺释放碘化物和甲状腺激素,使血清中甲状腺素水平下降^[3]。此外,锂离子还能够影响 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的活性,使甲状腺的细胞膜 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等离子转运功能发生改变,导致无机碘摄取增加^[4]。

长期应用锂治疗的患者约 30% 表现为促甲状

腺激素水平逐渐升高(亚临床甲减),进一步发展为甲减^[5]。最近的一项临床研究随访观察262例使用锂治疗的精神病患者。结果发现,93例(35.5%)患者出现促甲状腺激素水平升高,其中10例(3.8%)为甲减,83例(31.6%)为亚临床甲减。另外,有10例(3.8%)患者出现促甲状腺激素水平下降,其中1例(0.4%)为甲状腺功能亢进症,9例(3.4%)为亚临床甲状腺功能亢进症^[6]。由此可见,锂能够导致甲状腺功能紊乱,发生甲减更多见。

郑仁东等^[7]使用碳酸锂单用或联合治疗甲状腺功能亢进症患者47例,发现患者甲状腺功能、肝功能、白细胞均得到不同程度的改善。其中,9例甲状腺功能亢进症得到控制并停药观察;11例症状得到控制后行同位素治疗;6例行手术治疗;16例症状得到控制并继续服药治疗中;5例失访。治疗中未见明显不良反应。由此可见,碳酸锂用于甲状腺功能亢进症合并白细胞减少、肝功能损伤的治疗效果显著,并可作为施行同位素或手术患者的前期用药。

因此,碳酸锂治疗前应了解患者的甲状腺功能状况、既往史和家族史,进行甲状腺功能、甲状腺自身抗体等实验室检查,以评估甲状腺功能异常的相关危险因素。

2.2 甲状旁腺与钙代谢 大量临床研究表明,患者长期使用碳酸锂治疗后可逐渐出现甲状旁腺功能亢进症和高钙血症^[8]。

锂诱导甲状旁腺功能亢进症的患者除了出现甲状旁腺激素(PTH)水平升高和高钙血症外,同时尿cAMP排泄水平也明显增加。研究发现,锂能够显著促进甲状旁腺细胞分泌PTH水平,使其约增加1.4~5.3倍。认为锂干扰了PTH代谢平衡,由于PTH/钙分泌曲线右移,需要较高水平的血清钙抑制PTH的分泌,导致了血钙和PTH水平的升高。由此可推测锂能够阻断钙对PTH分泌的负反馈调节机制,并刺激甲状旁腺腺瘤的生长^[9]。

更值得注意的是,长期使用碳酸锂能够导致甲状旁腺功能亢进症及高钙血症,导致的甲状旁腺功能亢进症更多发生在女性(4:1),多表现为腺瘤和增生^[10]。一项研究发现,71例锂诱导的甲状旁腺功能亢进症患者经病理组织学证实,单腺瘤为45%,多腺瘤为3%,增生为52%^[11]。

最近的一项回顾和荟萃分析认为,对于使用碳酸锂治疗的患者,应该在治疗前、后进行血钙离子浓度的检测,避免发生甲状旁腺功能亢进症和高钙血

症^[12]。

2.3 糖代谢 早在1997年就有报道,使用碳酸锂短期治疗糖尿病,将患者分为碳酸锂联合限食、碳酸锂联合口服降糖药、碳酸锂联合胰岛素3组,经过短期治疗,除限食组空腹血糖无显著变化外,其他各组空腹血糖和餐后1h血糖均显著下降。认为联合其他治疗,锂能够改善糖尿病患者的糖代谢,对糖尿病患者具有辅助降血糖的作用^[13]。

口服碳酸锂能够明显降低健康大鼠肝糖原含量及肝脏2,6-二磷酸果糖水平,这可能与6-磷酸果糖-2-激酶失活和6-磷酸葡萄糖水平下降有关。另外,锂还能够轻度增加饥饿健康大鼠和链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠血胰岛素水平。表明锂至少通过两种不同的方式作用于体内肝糖代谢:一方面通过调节葡萄糖代谢的一些关键酶的活性,另一方面通过增加胰岛素水平^[14]。

动物模型还表明,锂对骨骼肌的葡萄糖代谢具有胰岛素样作用^[15]。其不但能够增加大鼠肌肉的葡萄糖转运,而且促进心肌细胞葡萄糖的摄取和糖原合成,这可能涉及到蛋白激酶B磷酸化、糖原合酶激酶-3的抑制以及p38丝裂原活化蛋白激酶水平的增加。

2.4 肾性尿崩症 约20%~40%长期接受锂治疗的患者可发展为肾性尿崩症^[16]。抗利尿激素是由下丘脑分泌的,由垂体后叶储存和释放,对体液的控制起关键作用。其信号转导机制是通过G蛋白耦联受体介导,这可能与增加的细胞内cAMP水平有关。水通道蛋白主要表达于肾小管和集合管,其活性越高,越能促进水的重吸收。研究发现,锂能够抑制肾集合管水通道蛋白2的表达,从而抑制水的重吸收,但其相关机制还没有完全阐明^[17]。

锂进入集合管细胞通过高选择性的钠和锂通道,引起钠排泄增加及肾小管对醛固酮和抗利尿激素反应减弱。近期研究显示,碳酸锂对腺苷酸环化酶活性具有抑制作用,但已经在动物模型证明,锂诱导的水通道蛋白2下调不依赖cAMP和腺苷酸环化酶的水平,可能与水通道蛋白2 mRNA合成减少及ATP抑制有关^[18]。

长时间使用碳酸锂后,即使停药,部分患者也可出现慢性间质性肾病,发生不可逆的肾功能损害,随着病情的恶化导致终末期肾功能衰竭。噻嗪类利尿剂可用于治疗肾性尿崩症,但氢氯噻嗪有增加锂中毒的可能性,并且脱水可加重高钙血症,所以应该谨

慎使用。阿米洛利将可能是一个更好的选择,除了利钠作用外,其也能够减少锂进入远曲小管细胞,避免发生肾损伤^[19]。

2.5 下丘脑-垂体-肾上腺轴 一直以来,锂对下丘脑-垂体-肾上腺轴系统的影响较少受到关注。近年来发现,使用地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素测试可以预测抑郁症复发与锂治疗抑郁症患者的疗效评价^[20]。地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素试验表明,锂能够下调机体对促肾上腺皮质激素和皮质醇的反应,提示锂对下丘脑-垂体-肾上腺轴具有明显的抑制作用^[21]。另一方面,研究发现,锂也通过抑制糖原合酶激酶-3 β ,抑制嗜铬细胞瘤细胞的增殖及嗜铬粒蛋白 A 的表达,其可能成为治疗儿茶酚胺肿瘤的一个新的潜在治疗方法^[22]。由此可见,锂对下丘脑-垂体-肾上腺轴系统的影响仍需进一步研究。

综上所述,锂制剂能够导致甲状腺、甲状旁腺、糖代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调,亦能导致肾性尿崩症。因此,在临床使用碳酸锂时,不仅需要监测血清锂浓度、避免锂中毒,而且也需要观察碳酸锂对内分泌功能的影响,避免其导致的内分泌功能紊乱,及时发现并积极采取相应的处理措施。

参 考 文 献

- [1] Bersani G, Quartini A, Zullo D, et al. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31 (1): 19-28. DOI: 10.1002/hup.2510.
- [2] Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20 (6): 661-670. DOI: 10.1038/mp.2015.4.
- [3] Lazarus JH. Lithium and thyroid [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (6): 723-733. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
- [4] Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder [J]. *Psychiatr Pol*, 2014, 48 (3): 417-428.
- [5] Özerdem A, Tunca Z, Çımlı D, et al. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment [J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16 (1): 72-82. DOI: 10.1111/bdi.12163.
- [6] Tsui KY. The impact of lithium on thyroid function in Chinese psychiatric population [J]. *Thyroid Res*, 2015, 8: 14. DOI: 10.1186/s13044-015-0026-2.
- [7] 郑仁东, 刘克冕, 褚晓秋, 等. 碳酸锂治疗甲状腺机能亢进症患者 47 临床观察. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29 (5): 386-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.05.009.
- [8] Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172 (1): 12-15. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13081057.
- [9] Coulet O, Achache M, Derkenne R, et al. Parathyroid adenoma induced by long term lithium therapy: case report and review [J]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 2010, 131 (3): 213-216.
- [10] Krysiak R, Okopień B. Lithium carbonate-induced hyperparathyroidism in a patient after removal of a parathyroid adenoma [J]. *Wiad Lek*, 2015, 68 (1): 88-91.
- [11] Järhult J, Ander S, Asking B, et al. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism [J]. *Br J Surg*, 2010, 97 (11): 1680-1685. DOI: 10.1002/bjs.7199.
- [12] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9817): 721-728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
- [13] Hu M, Wu H, Chao C. Assisting effects of lithium on hypoglycemic treatment in patients with diabetes [J]. *Biol Trace Elem Res*, 1997, 60 (1-2): 131-137. DOI: 10.1007/BF02783316.
- [14] 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.
- [15] Macko AR, Beneze AN, Teachey MK, et al. Roles of insulin signalling and p38 MAPK in the activation by lithium of glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114 (5): 331-339. DOI: 10.1080/13813450802536067.
- [16] Peri A, Giuliani C. Management of euvoletic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting [J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, 39 (1): 33-41.
- [17] Zeiler FA, Kreck JP. Lithium induced diabetes insipidus, trauma and the shrunken brain [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39 (5): 681-682.
- [18] Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety [J]. *CNS Drugs*, 2009, 23 (5): 397-418. DOI: 10.2165/00023210-200923050-00004.
- [19] Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, et al. The effect of long-term lithium treatment on kidney function [J]. *Psychiatr Pol*, 2012, 46 (4): 627-636.
- [20] Adli M, Bschor T, Bauer M, et al. Long-term outcome after lithium augmentation in unipolar depression: focus on HPA system activity [J]. *Neuropsychobiology*, 2009, 60 (1): 23-30. DOI: 10.1159/000234814.
- [21] Bschor T, Ritter D, Winkelmann P, et al. Lithium monotherapy increases ACTH and cortisol response in the DEX/CRH test in unipolar depressed subjects. A study with 30 treatment-naïve patients [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (11): e27613. DOI: 10.1371/journal.pone.0027613.
- [22] Kappes A, Vaccaro A, Kunnimalaiyaan M, et al. Lithium ions: a novel treatment for pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Surgery*, 2007, 141 (2): 161-165. DOI: 10.1016/j.surg.2006.12.005.

(收稿日期: 2016-05-24)