

常見低血鉀疾病的診斷與治療

三軍總醫院 腎臟內科 蔡炳煌 鄭智仁 林石化 宋志建

前言

低血鉀的定義為血清鉀離子(K^+)濃度低於3.5 mmol/L，是最常見的電解質異常之一，但卻也最常被忽略。在台灣，每日飲食鉀的平均攝取量在男性及女性分別為67 mmol 及52 mmol。而影響血中鉀離子濃度，除了飲食的鉀攝取量之外，還受到腸胃道鉀離子的吸收、細胞間快速的轉移、與腎臟調節鉀離子的排泄，來維持急性與慢性的恆定¹。血鉀濃度是決定細胞靜止膜電位最重要的因素，而心肌細胞、骨骼與平滑肌細胞等對膜電位敏感的興奮性細胞，也較容易受到低血鉀的影響，導致嚴重甚至致命的併發症，如心律不整及呼吸衰竭等。

鉀離子的生理調控

大約98 %的鉀離子存在於細胞內，總量約為3000~4000 mmol (50 mmol/Kg)。其中最多是在肌肉細胞內(約3000 mmol)，其次是在紅血球(約200 mmol)與肝臟(約200 mmol)，而在細胞外液的鉀離子相當少(<1 mmol/Kg)²。生理上調控鉀離子的機制，在細胞內可利用鈉鉀幫浦(Na^+-K^+ ATPase)將鉀離子運送至細胞內，亦可透過鈉氫交換器(Na^+-H^+ exchanger)增加細胞內鈉濃度間接刺激鈉鉀幫浦活性，造成鉀離子依電位及濃度差被動地流至細胞內。這些鈉鉀幫浦的活性，容易受到catecholamine、咖啡因、茶鹼、胰島素、甲狀腺素及醛固酮等荷爾蒙的影響³。此外，腎臟亦負責調控鉀離子排泄，主要發生於醛固酮感應遠端腎小管

(包含遠曲小管、連接管與皮質集尿管)，礦物皮質類固醇同時刺激基底膜上的鈉鉀幫浦與尿液端細胞膜上的上皮鈉離子通道(ENaC)與鉀離子通道(ROMK與Maxi-K 通道)、自上游腎小管輸送至遠端腎小管的鈉離子與尿流量增加造成上皮鈉離子通道活性增加而加速鈉離子吸收，且因管腔內 HCO_3^- 及不可吸收之陰離子增加，使管腔內的負電位上升等機轉，而促使尿中鉀離子排泄。除了細胞急性調控與腎臟調控外，腸胃道亦負責鉀離子吸收，主要發生在十二指腸及空腸，吸收率約為80~90%，因此每日腸胃道鉀離子的排泄量約為5~15 mmol，腸胃道的鉀離子吸收在高血清醛固酮、慢性腎臟病及高鉀飲食時會受到抑制⁴。

低血鉀的診斷

低血鉀的病因可分為鉀離子往細胞內移動(K^+ shifting)與鉀離子由腎臟或腸胃道流失(K^+ wasting)。體內鉀離子總量在 K^+ shifting是不變的，然而在 K^+ wasting體內鉀離子總量則是減少。鉀離子的流失，可能伴隨氯離子與碳酸根的流失，造成酸鹼值不平衡。因此上腸胃道鉀離子流失通常是代謝性鹼中毒，而下腸胃道鉀離子流失通常是代謝性酸中毒。對於這兩大類疾病的區分，主要可以靠尿液中鉀離子排出量與血液中酸鹼值來做鑑別診斷。評估尿液鉀離子排泄的臨床方法，主要可以分成收集24小時尿液生化與單次尿液生化數值，以下會分別介紹。

一、24小時尿液檢體評估鉀離子排泄

收集24小時尿液的方式評估鉀每日排泄大於 15 mmol 則代表是由腎臟流失，小於15 mmol代表是由腎臟以外的部份流失鉀、先前腎臟流失鉀離子或飲食攝入鉀離子過少⁵。其缺點包括採集不方便、耗時、收集不完全、受飲食與藥物的影響以及無法即時反映鉀離子排泄狀況，尤其是當急性的鉀離子於細胞間轉移發生時⁶。

二、單次尿液檢體評估鉀離子排泄

第一個介紹的是尿液鉀濃度 (urine K^+)：當單次尿液鉀濃度大於15-20 mmol/L可能是腎臟鉀流失，而小於15-20 mmol/L則可能是非腎臟因素所造成，然而因為單次尿液濃縮程度不同而容易有誤判。

第二個是鉀排泄率(Fractional excretion of K^+ , FEK⁺)： $(\text{urine/plasma } [K^+]) / \text{urine/plasma } [\text{creatinine}]$ 。一般來說，健康人在正常飲食下約攝取鉀離子 (1mmol/Kg/day)的狀況下，FEK⁺約為10%，當低血鉀發生時，FEK⁺會小於 2%，若FEK⁺大於2%表示鉀離子可能經腎臟流失⁷。

第三個是腎小管兩側鉀離子濃度梯度 (transtubular $[K^+]$ gradient, TTKG) $(\text{urine/plasma } [K^+]/(\text{urine/plasma } [\text{osmolality}]))$ ：當發生低血鉀時，TTKG應該小於3，假如TTKG大於3時，表示腎臟過度排泄鉀離子所導致。但是當尿液的滲透壓小於血清滲透壓時，TTKG就不適合使用。

第四個是尿液中鉀離子與肌酸酐分率 (urine K^+ /creatinine ratio)：健康人的尿液中，鉀與肌酸酐的比例正常為5mmol/mmol (或0.4mEq/mg)。當低血鉀發生時，若測得urine K^+ /creatinine ratio大於2mmol/mmol (或0.15 mEq/mg)，則表示低血鉀為腎臟流失所造成。

三、其他單次尿液生化

評估尿液中鈉離子及氯離子排泄對鑑別診斷腎小管疾病或非腎小管疾病很有幫助。在腎小管疾病患者的尿液鈉離子/氯離子比值 (urine Na^+/Cl^- ratio)約等於1，代表等量排出⁸。然而當病人因為嘔吐流失大量胃酸(含HCl)，產生代謝性鹼中毒時，腎臟因為排出氯離子減少，導致尿液中鈉離子/氯離子比值會大於1。在慢性腹瀉或使用瀉劑的病人，因為腸胃道流失大量碳酸氫根(HCO_3^-)，導致代謝性酸中毒，尿液中鈉離子/氯離子比值會小於1。若尿液中鈉離子與氯離子濃度都很低，可能與之前長期使用過利尿劑、瀉劑或腸胃道流失有關。若尿中排出大量的鈉離子與氯離子，可能是因為腎臟流失鹽分(如：遺傳性或後天性腎小管疾病或最近使用利尿劑)。此外，尿液陰離子間隙(urine anion gap: $\text{Urine } Na^+ + K^+ - Cl^-$)可評估尿液 NH_4^+ 排泄，來區分腎小管酸血症或非腎臟引起的代謝性酸中毒。 NH_4^+ 排泄正常者可能因腸胃道流失鉀與重碳酸根、長期吸食強力膠或輸尿管分流(ureteral diversion)⁹。

常見低血鉀疾病

一、鉀離子往細胞內移動導致低血鉀疾病(K^+ shifting disorders)

這些疾病在診斷上，通常尿液中鉀離子排泄是較少的，且血液酸鹼值通常是正常的。刺激鈉鉀幫浦會使鉀離子往細胞內移動，造成低血鉀。臨床上，表現常為急性且非預期性的低血鉀合併肌肉無力甚至癱瘓。低血鉀週期性癱瘓 (Hypokalemia periodic paralysis, HPP) 可以分家族性低血鉀癱瘓 (Familial periodic paralysis, FPP) 與非家族性低血鉀癱瘓 (Non-familial periodic paralysis)。家族性低血鉀癱瘓可能與鈣 (Cav1.1)、鈉 (Nav1.4)、鉀離子 (Kir 2.1) 通道突變有關¹⁰。而非家族性低血鉀癱瘓，主要區分為甲狀腺亢進低血鉀癱瘓 (Thyrotoxic periodic paralysis, TPP) 與偶發性低血鉀癱瘓 (Sporadic periodic paralysis, SPP)，只有少部分跟鉀離子 (Kir 2.6) 通道突變有關，目前已找到 lincRNA (CTD-2378E21.1) 可以影響鉀離子 (Kir 2.1) 通道表現¹¹。

二、腸胃道流失導致低血鉀疾病

通常這些病患表現正常或偏低的血壓及低血容積，也常合併發生低血磷、低血鎂、低血鈣及營養不良。在上腸胃道流失鉀離子通常是代謝性鹼中毒，可能因為嘔吐、酒精濫用、接受高致吐性化學藥物治療、飲食行為失調疾病 (eating disorders)，如年輕女性好發的厭食症 (anorexia nervosa) 或暴食症 (bulimia nervosa) 所造成。在下腸胃道流失鉀離子通常表現是代

謝性酸中毒，發生於長期腹瀉、使用瀉劑或過多陽離子螯合劑的病人。評估尿液氫離子排泄是進一步鑑別這類代謝性酸中毒疾病重要的依據。而這些病人尿液中鉀離子排泄可能多或少，取決於腸胃道流失多少鉀離子與多少水分。評估尿液中鈉離子/氫離子比值對鑑別診斷上腸胃道鉀離子流失與下腸胃道鉀離子流失有幫忙。在上腸胃道尿液中鈉離子/氫離子比值會大於1。在下腸胃道，尿液中鈉離子/氫離子比值會小於1。

三、礦物皮質固醇過多疾病導致腎臟流失鉀離子鉀疾病

礦物皮質固醇 (mineralocorticoids) 會作用於腎臟造成留鈉離子、排出氫離子以及鉀離子，因而導致代謝性鹼中毒、細胞外液增加及高血壓。測量血液中之腎素 (renin)、醛固酮 (aldosterone) 及皮質醇 (cortisol)，有助於診斷礦物皮質類固醇過多之來源。在原發性醛固酮過多症的病人，血清中醛固酮濃度高而腎素活性低，此類疾病佔高血壓性低血鉀癱瘓病人的90%，同時也佔新診斷高血壓病人的10%，好發於年輕、有高血壓家族史及血壓不易控制之病患，60%為雙側腎上腺增生 (bilateral adrenal hyperplasia)，另40%為醛固酮分泌腺瘤 (aldosterone-producing adenoma)。在腎素分泌的腫瘤或腎血管狹窄的病人身上，血清腎素活性及醛固酮的濃度均高。而在 Liddle's syndrome、礦物質類固醇過多症候群 (apparent mineralocorticoid excess syndrome)，長期服用甘草及

異位性促腎上腺皮質素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌的病人，血清腎素活性及醛固酮濃度均低。

四、腎臟流失鉀離子鉀疾病

病人通常是腎小管流失鉀離子與鈉離子合併低血壓及低血容積，導致續發性高醛固酮血症，合併代謝性酸中毒與尿液鉀離子排泄增加。在遺傳性或後天性腎小管疾患者或使用利尿劑的病人，尿液鈉離子/氯離子比值(urine Na^+/Cl^- ratio)約等於1。遺傳性腎小管疾病主要為吉特曼氏症候群(Gitelman syndrome)與巴特氏症候群(Bartter syndrome)。吉特曼氏症候群為台灣最常見的先天性腎小管疾病，病人帶有自體隱性 SLC12A3 (NCC) 基因突變，表現上代謝性鹼中毒、慢性低血鉀、低血鎂與低尿鈣。而巴特氏症候群是一群帶有不同基因缺陷的遺傳性腎小管疾病，這些基因突變均導致亨利氏環上行枝鹽分與電解質調控的異常，因此這些病人均表現類似吉特曼氏症候群的臨床症狀，但巴特氏症候群不會有低血鎂與低尿鈣。在過度使用利尿劑的病人，小便生化會呈現多變性，常見於年輕人女性、減肥病患、老年人因為高血壓或心衰竭而使用利尿劑上。

低血鉀的治療

低血鉀可造成致命性的心律不整及呼吸衰竭，除了即時的補充鉀離子外，須立即給予病人心率監測。補充的途徑為靜脈注射或口服補充鉀離子，然而低血鉀使腸胃道蠕動變差，所以口服吸收會較慢。首先決定低血鉀是否已

導致危急性心律不整或有肌或呼吸肉無力之現象，可在有心電圖監視器監視下由中央靜脈管快速補充鉀離子。通常使用KCl治療合併代謝性鹼中毒之病患，而選用 KHCO_3 或 K citrate於病患合併代謝性酸中毒時。

其次，應快速區分 K^+ shifting疾病或是 K^+ wasting疾病。在 K^+ shifting疾病，是因為鉀離子往細胞內移動所導致之低血鉀，在補充時須特別留心，靜脈鉀補充給予的速度常較低($< 10 \text{ mmol/hour}$)，平均約補充 1 mmol/kg 即可改善症狀，過度快速或過量的鉀補充會導致反彈性高血鉀(rebound hyperkalemia)。在 K^+ wasting疾病則可較快($< 20 \text{ mmol/hour}$)，因為這些病人鉀離子缺乏，在補充鉀離子時會越補越低(paradoxical hypokalemia)，這些病人通常合併體液不足，會刺激交感神經活性，然因治療後會降低交感神經活性而減少對鈉鉀幫浦的抑制，導致鉀離子繼續往細胞內移動，因此需要較大量的鉀離子補充(約 $3.5 \sim 4.0 \text{ mmol/kg}$)及較長的時間才能恢復肌力¹²。家族性低血鉀癱瘓的病人可考慮使用Carbonic anhydrase inhibitor (acetazolamide); 甲狀腺亢進低血鉀癱瘓，可考慮使用non-selective β -blockers。在腎小管疾病病人可使用 K^+ sparing diuretics、angiotensin converting enzyme或aldosterone receptor inhibitors等。若同時有低血鎂時，應給予靜脈補充 MgCl_2 ，因低血鎂會增強尿液鉀離子的排泄¹³。

結論

低血鉀是臨床上常見到的電解質異常，然而需要臨床醫師提高警覺性，學習如何快速正確的鑑別診斷，選擇最適當的治療，以免產生危急性心律不整與避免低血鉀的併發症並減少復發率。其病因可以依尿液鉀離子的排泄量、血中酸鹼值、血壓高低與尿液中的鈉離子及氯離子排泄評估而進一步快速鑑別診斷。在治療低血鉀，需注意低血鉀的程度、造成低血鉀的原因、補充鉀離子的途徑、種類與速度。同時須快速診斷造成低血鉀原因以及相關潛在的危險因子。

參考文獻

1. 林石化：低血鉀的診斷與治療。內科學誌 2010；21：31-9.
2. Sterns RH, Cox M, Feig PU, et al: Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 1981; 60: 339-54.
3. Groeneveld JH, Sijpkens YW, Lin SH, et al: An approach to the patient with severe hypokalaemia: the potassium quiz. *QJM* 2005; 98: 305-16.
4. 林石化：低血鉀。腎臟與透析 2017；29：17-24.
5. Weiner ID, Wingo CS: Hypokalemia-consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1179-88.
6. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RM, et al: Urine electrolytes and osmolality: when and how to use them. *Am J Nephrol* 1990; 10: 89-102.
7. Elisaf M, Siamopoulos KC: Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalemia. *Postgrad Med J* 1995; 71: 211-2.
8. Wu KL, Cheng CJ, Sung CC, et al: Identification of the Causes for Chronic Hypokalemia: Importance of Urinary Sodium and Chloride Excretion. *Am J Med* 2017; 130: 846-55.
9. Lin SH, Lin YF, Halperin ML: Hypokalemia and paralysis. *QJM* 2001; 94: 133-9.
10. Cannon SC: Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol* 2010; 588: 1887-95.
11. Song IW, Sung CC, Chen CH, et al: Novel susceptibility gene for nonfamilial hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2016; 86: 1190-8.
12. Sung CC, Cheng CJ, Chiang WF, et al: Etiologic and therapeutic analysis in patients with hypokalemic nonperiodic paralysis. *Am J Med* 2015; 128: 289-96.e1.
13. Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2649-52. 🇹🇼