

住院患者高钙血症的病因分析*

王 辉, 丁 霏, 罗 薇, 廖 静, 贺 勇, 聂 鑫, 李贵星[△]

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘 要:目的 研究住院患者发生高钙血症的原因, 为临床诊断和治疗提供依据。方法 将 2016 年 1 月至 2017 年 12 月四川大学华西医院住院患者中血钙水平超过 3.0 mmol/L 者共 386 例纳入研究, 分析患者的相关实验室指标, 收集患者临床信息, 分析每位患者发生高钙血症的病因, 按病因进行分类分析。结果 386 例有高钙血症的住院患者中, 外源性因素 130 例(占 34%), 甲状旁腺功能亢进 88 例(占 23%), 恶性肿瘤 121 例(占 31%), 其他 47 例(占 12%)。各病因的患者间血钙水平比较, 差异无统计学意义。结论 高钙血症的主要原因为外源性因素、恶性肿瘤、甲状旁腺功能亢进等。临床中应结合病史具体分析并采取正确的治疗方案。

关键词:高钙血症; 甲状旁腺功能亢进; 恶性肿瘤; 骨转移; 病因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.005

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)15-1811-03

文献标识码:A

Exploring the cause of hypercalcemia in hospitalized patients*

WANG Hui¹, DING Fei¹, LUO Wei¹, LIAO Jing¹, HE Yong¹, NEI Xin¹, LI Guixing^{1△}

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective We studied the causes of hypercalcemia in hospitalized patients and ultimately provided guidelines for clinical diagnosis and treatment. **Methods** From January 2016 to December 2017, a total of 386 patients with serum calcium concentration of more than 3.0 mmol/L were enrolled in the West China Hospital of Sichuan University. The laboratory indicators were analyzed and the clinical information was collected to analyze the cause of each patient. The cause of hypercalcemia was classified and analyzed. **Results** Of the 386 hospitalized patients with hypercalcemia, 130 (34%) were exogenous factors, 88 (23%) were hyperparathyroidism, 121 (31%) were malignant, and 47 (12%) were the other causes. There was no significant difference in serum calcium concentration between the various etiology groups. **Conclusion** The main cause of hypercalcemia is exogenous factors, malignant tumors, and hyperparathyroidism. During the clinical diagnosis and treatment, the doctor needs to analyze the patient's medical history and adopt the correct treatment plan.

Key words: hypercalcemia; hyperparathyroidism; malignant tumor; bone metastasis; etiology

高钙血症指血中钙水平异常升高, 可引发高钙危象, 引发心、肾、呼吸功能障碍, 严重者可出现循环衰竭及肾衰竭等情况并危及患者生命。高钙血症是临床工作中常见的急重症之一, 根据中国危急值管理要求, 血钙超 3.0 mmol/L 即为危急值, 实验室和临床必须按危急值要求进行处理。高钙血症的病因复杂, 包括甲状旁腺激素 (PTH) 参与的疾病, 如甲状旁腺功能亢进症 (PHPT); 非 PTH 参与的疾病^[1], 如多发性骨髓瘤 (MM) 和肿瘤骨转移等, 在实际临床工作中也发现有患者存在服用过量维生素 D 和钙剂引发的高钙血症。本文通过对华西医院住院患者发生高钙血症的病因进行分析, 探讨住院患者发生高钙血症的可能因素, 并建立高钙血症的诊断流程, 为临床分析和

处理高钙血症提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将四川大学华西医院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月住院患者中血钙水平大于 3.0 mmol/L 的共 386 例患者纳入本研究。其中男性 194 例 (60.6%), 女性 126 例 (39.4%), 男女比例为 1.5:1, 中位数年龄为 60.2 岁, 范围 26.2~85.3 岁。纳入标准: (1) 年满 18 周岁且未怀孕者; (2) 血钙浓度大于 3.00 mmol/L; (3) 精神正常; (4) 一般情况良好, 生命体征平稳。排除标准: (1) 神志不清、不遵医嘱者; (2) 近期发生过出血、感染、创伤、手术的患者; (3) 全身心、肝、肺等多器官功能衰竭的患者。

1.2 生化指标测定 收集 386 例纳入研究者的基本

* 基金项目: 四川省科技厅支撑计划项目 (2016SZ0044)。

作者简介: 王辉, 女, 技师, 主要从事钙磷代谢相关生化机制研究。△ 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com。

本文引用格式: 王辉, 丁霏, 罗薇, 等. 住院患者高钙血症的病因分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1811-1813.

信息,包括年龄、性别、用药及病史。标本采集:用于血钙分析的使用 BD 公司红头血清管采集静脉血 2 mL,用于 PTH 检测的使用美国 BD 公司 EDTA- K₂ 紫头抗凝管采集静脉血 2 mL;标本均以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液检测。血钙检测采用罗氏公司 Cobas 8000 全自动生化分析仪和其配套试剂及校准品进行分析。PTH 测定采用罗氏公司 Cobas e 601 全自动电化学发光分析仪和其配套试剂及校准品测定。所有标本检测均于华西医院实验医学科完成,符合实验项目标准化程序和美国病理家协会认可要求。

1.3 高钙血症原因的分类

1.3.1 外源性因素 患者因治疗目的或口服摄入导致血钙水平升高,包括人工肝治疗补钙、口服补钙及外科术后输液补钙。

1.3.2 PHPT 患者存在甲状旁腺自身病变(如增生或肿瘤)导致 PTH 分泌过多,引发骨质溶解导致钙释放增加引起的高血钙。

1.3.3 恶性肿瘤 患者存在生长迅速、呈侵袭性生长,与周围组织粘连、边界不清且病理诊断明确的肿瘤患者。

1.3.4 恶性肿瘤骨转移 患者存在非骨原性肿瘤,结合 PET-CT 发现存在肿瘤骨转移。

1.3.5 多发性骨髓瘤 患者出现骨质破坏,通过免疫固定电泳、骨髓细胞形态学检查及骨髓流式分析确诊为 MM。

1.4 统计学处理 统计分析软件采用 SPSS 19.0,数据描述采用中位数和四分位间距表示,组间性别差异比较采用 χ^2 检验。用秩和检验分析组间性别、年龄及血钙水平的差异。所有的统计分析为双尾检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高钙血症患者病因类型及比例 386 例高钙患者按病因分析结果:外源性因素导致的高钙血症 130 例(34%)、恶性肿瘤相关的高钙血症 121 例(31%)、PHPT 导致的高钙血症 88 例(23%)、其他原因不明的高钙血症 47 例(12%)。除外源性因素外,以恶性肿瘤及所占比例最高,PHPT 其次。比较高钙血症各病因组的年龄、性别及血钙水平:各组间年龄、性别构成存在差异($P<0.05$),但各组间水平差异无统计意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 高钙血症各病因组年龄、性别及血清钙水平比较				
病因	n(%)	年龄 [岁,中位数(范围)]	男/女 (n/n)	血清钙 [mmol/L,中位数(范围)]
外源性因素	130(34)	49(38~70)	71/59	3.17(3.07~3.36)
恶性肿瘤	121(31)	60(50~67)	92/29	3.19(3.09~3.43)
PHPT	88(23)	52(43~63)	34/54	3.16(3.06~3.40)
其他	47(12)	62(50~72)	25/22	3.14(3.04~3.34)
P	—	0.016	<0.001	0.423

注:—表示该项无数据

2.2 外源性因素致高钙血症原因分析 外源性因素导致的高钙血症患者 130 例,占比最高(34%)。根据其不同的原因细分,其中人工肝治疗补钙者 49 例(38%);因骨质疏松或肾功能障碍口服补钙者 33 例(25%);使用维生素 D 或维生素 D 类似物治疗者 25 例(19%);外科术后补钙 23 例(18%),见图 1。

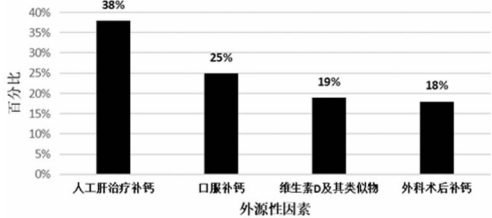


图 1 外源性因素致高钙血症原因分析

2.3 恶性肿瘤相关高钙血症分析 恶性肿瘤相关高钙血症患者 121 例,占比为 31%。根据不同的病因细分:仅有原发肿瘤患者 40 例(33%),35 例发生骨外转移(29%),31 例发生骨转移(26%),15 例为多发性骨髓瘤(12%)。见图 2。

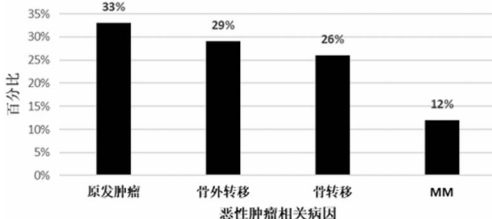


图 2 恶性肿瘤相关高钙血症病因分析

2.4 PHPT 高钙血症分析 PHPT 高钙血症 88 例,占比 23%。该类患者血钙中位水平为 3.16 mmol/L,进一步分析该类患者 PTH 水平,其中位水平为 43.25 pmol/L,显著高于正常参考值(1.6~6.9 pmol/L)。

2.5 其他因素的高钙血症分析 除外以上原因的高钙血症患者共 47 例,占比为 12%,该类高钙血症的病因不清。其中包括心血管系统疾病 9 例(19%),呼吸系统疾病 7 例(15%),神经系统疾病 7 例(15%),外科类疾病 6 例(13%);消化系统疾病 5 例(11%),内分泌系统疾病 5 例(11%);血液系统疾病 4 例(8%);骨关节系统疾病 3 例(6%)皮肤疾病 1 例(2%)。结果见图 3。

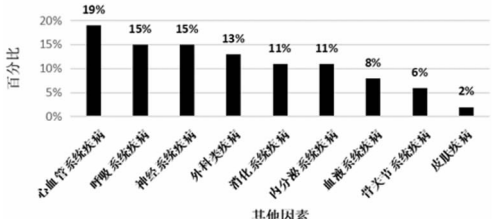


图 3 其他因素的高钙血症病因分析

2.6 建立高钙血症的诊断流程 建立高钙血症的诊断流程,见图 4。

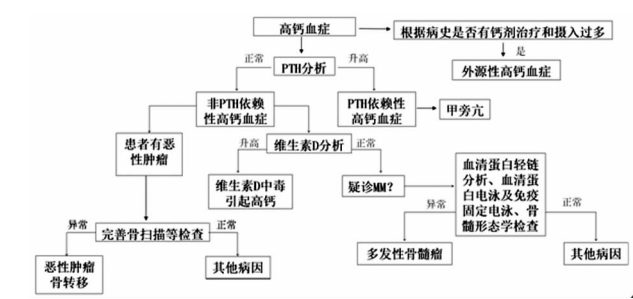


图 4 高钙血症的诊断流程图

3 讨 论

机体约 99% 的钙储存在骨组织中,提供必要的结构支撑以及与其他组织进行交换的钙储存库^[3]。少部分钙存在于细胞外液中^[4]。细胞外液钙离子稳态由一系列复杂的内分泌激素控制,主要包括 PTH、维生素 D 及降钙素,通过调节骨骼、肾脏及肠道维持,其中任何一个环节异常均可导致高钙血症。机体维持钙的稳态对于动作电位的正常传播,肌肉收缩,神经递质和激素的胞吐作用,细胞生长的调节,凝血因子的活化以及许多钙依赖性酶的调节是必不可少的^[5]。

本文通过分析高钙血症患者的实验室检查结果和临床信息,并对其病因进行了分析,探讨住院患者发生高钙血症的病因,对临床医师分析高钙血症的病因提供思路。本研究结果表明:高钙血症患者疾病类型所占比例较高的分别是外源性因素、恶性肿瘤及 PHPT。

外源性因素是引起高钙血症的主要原因,提示临床在给患者补充钙剂时需结合患者血清钙浓度、肝、肾功能以及饮食摄入等多方面综合分析,补充过程中需密切监测血钙浓度,切勿过量补充,以免增加患者医疗负担^[6]。

正常情况下,PTH 由甲状旁腺分泌,通过增加肠道吸收、破骨细胞的骨吸收以及肾小管对钙的重吸收等过程实现升高血钙的效应,而血钙的升高又会负反馈抑制甲状旁腺对 PTH 的分泌,当机体发生 PHPT 时^[7],钙与 PTH 的正常反比关系会受到干扰,出现因 PTH 分泌过多而导致的血钙升高。因此,临床出现高钙血症时需结合 PTH 结果以排除 PHPT。

肿瘤相关的高钙血症是常见的威胁患者生命的代谢紊乱性疾病^[8],约 30% 的恶性肿瘤患者病程中会出现高钙血症^[9]。肿瘤发生骨转移的患者通过 RANKL 激活破骨细胞分化导致骨质破坏从而引起高钙血症^[10-11]。然而,并非所有肿瘤相关高钙血症与其发生骨转移有关。原发肿瘤释放某些体液因子也可引发高钙血症,例如肺鳞癌细胞过度分泌 PTH 相关蛋白(PTHrp)也可导致高钙血症。此外,少数肿瘤相关高钙血症也可由 1,25-二羟基维生素 D 分泌增加引起^[12]。MM 是骨髓浆细胞恶性克隆性疾病,骨髓瘤细胞恶性增殖、浸润并分泌大量 M 蛋白导致溶骨性

病变、骨痛、病理性骨折及贫血,同时可并发感染、血栓形成、肾功能损害,骨质溶解引起高钙血症是多发性骨髓瘤的重要临床特征之一^[13-14]。

4 结 论

住院患者出现高钙血症原因复杂多样,常见的主要原因因为外源性摄入过多、恶性肿瘤和 PHPT 等。当临床出现高钙血症时,应根据患者的具体情况,综合分析患者的病史,包括症状、体征、实验室相关检查、影像学检查等,做出明确的诊断,从而采取正确的有针对性的治疗方案,更好地为患者服务。

参考文献

[1] 王义范,马轶凡,罗媛媛,等.PTH 依赖性与非 PTH 依赖性高钙血症生化特点比较[J]. 河南医学研究,2017,26(12):2128-2130.

[2] 王春林,梁黎. 儿童高钙血症诊断思路. 中国实用儿科杂志[J]. 2017,32(9):679-682.

[3] ŽOFKOVÁ I. Hypercalcemia: pathophysiological aspects [J]. Physiol Res,2016,65(1):1-10.

[4] 宋怀东. 高钙血症的病因[J]. 国外医学(内分泌学分册),1994,13(1):18-21.

[5] 孙婷婷. 高钙血症病人 55 例临床分析[J]. 青岛大学学报(医学版),2018,54(4):476-479.

[6] 赵清富,连丽丽,孙淑艳. 280 例中老年人高钙血症病因分析[J]. 中国老年学,2010,30(22):3252-3254.

[7] MARCHINI G S, FARIA K V M, TORRICELLI F C M, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism and stone disease: a comprehensive metabolic evaluation before and after parathyroidectomy[J]. BJU Int, 2018, 121(2): 281-288.

[8] WAGNER J, ARORA S. Oncologic metabolic emergencies [J]. Emerg Med Clin North Am, 2014, 32(3): 509-525.

[9] REO R, PEREZ M M, MFS A, et al. Malignancy-related hypercalcemia in advanced solid tumors: survival outcomes[J]. J Glob Oncol, 2017, 3(6): 728-733.

[10] 郑翰林,申鹏飞,朱腾飞,等. 骨转移癌 217 例临床分析[J]. 实用医学杂志,2017,33(18):3070-3074.

[11] MAIER J D, LEVINE S N. Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(5): 235-252.

[12] OSORIO J C, JONES M G, SCHATZSIEMERS N, et al. Twist on a classic: vitamin D and hypercalcaemia of malignancy[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: 220819.

[13] ENDRES D B. Investigation of hypercalcemia, Clinical Biochemistry[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 954-963.

[14] PANARONI C, YEE A J, RAJE N S. Myeloma and bone disease[J]. Current Osteoporosis Reports, 2017, 15(18): 1-16.