

· 病例报告 ·

服用阿法骨化醇导致老年高钙危象 1 例报道

于芳苹 杨永益 胡剑翠 胡钧 陆丽君

Take alfacalcidol leading to a hypercalcemic crisis in a senile patient Yu Fangping, Yang Yongyi, Hu

Jiancui, Hu Jun, Lu Lijun. Cadre's ward, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai

Jiaotong University, Shanghai 201600, China

Corresponding author: Yu Fangping, Email: xc7910@sina.com

1 病例介绍

患者女性, 82 岁, 离休干部。因“腰背部疼痛 6 d”入院。患者于 2014 年 11 月 21 日因摔跤后致腰背部疼痛明显, 6 d 后入住我科。查体: 体温 36.8℃, 呼吸 18 次/分, 脉搏 72 次/分, 血压 120/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 身高 152 cm, 体重 30 kg。神志清楚, 对答切题。颈部对称, 甲状腺无肿大, 心、肺、腹查体未见异常。脊柱正常生理弯曲, 背部触痛明显, 双下肢 Lasague 征(±), 四肢肌力、肌张力正常, 生理反射存在, 病理反射未引出。11 月 27 日胸腰椎 MRI 提示: L₅~S₁ 椎间盘突出, T₁₀ 椎体压缩性骨折。骨密度测定提示: 颈部 T 值: -4.0, 全部 T 值: 4.0。血电解质示: 钾: 3.15 mmol/L、钠: 145 mmol/L、氯: 102 mmol/L、钙: 2.76 mmol/L、磷: 1.33 mmol/L。肝、肾功能正常。甲状腺功能正常。诊断“第 10 胸椎压缩性骨折, 骨质疏松症, 低钾血症”。予以平卧, 鲑鱼降钙素针(盖瑞宁) 100 IU 肌注, 每日 1 次; 口服阿法骨化醇(阿法迪三) 1 μg, 每日 1 次, 补充维生素 D₃, 改善骨密度促进骨折愈合; 口服氯化钾片 0.5 tid, 纠正低血钾治疗。患者腰背部疼痛减轻。分别于 12 月 3 日、12 月 7 日复查血电解质, 血钾偏低, 血钙正常。12 月 12 日复查血电解质示: 钾: 3.05 mmol/L、钠: 143 mmol/L、氯: 99.8 mmol/L、钙: 3.03 mmol/L、磷: 1.22 mmol/L。继续口服氯化钾片补钾, 阿法迪三改善骨密度治疗。12 月 17 日复查血电解质提示: 钾: 4.09 mmol/L、钠: 147 mmol/L、氯: 103 mmol/L、钙: 3.63 mmol/L、磷: 1.28 mmol/L。并且, 患者出现表情淡漠、阵发意识模糊, 定向、定人能力下降, 夜间吵闹等精神症状及胃纳差、腹胀、便秘等胃肠道症状, 诊断“高钙危象”, 予以停用阿法迪三, 每日静脉滴

注生理盐水 500~700 ml 及鼻饲盐水 1 500 ml 水化, 氯化钾针补充血钾, 速尿 20 mg 利尿, 口服依替膦酸二钠 0.1 bid, 继续鲑鱼降钙素针 100 IU 肌注降血钙治疗。鼓励患者活动四肢, 增加肢体锻炼。同时, 予以查甲状旁腺激素(PTH): 12.64 mmol/L, 排除了原发性甲状旁腺功能亢进症。查心电图正常, Q-T 间期 0.32 s。血肿瘤标志物: 甲胎蛋白: 2.38 μg/L、癌胚抗原: 1.30 μg/L、糖类抗原 199: 5.87 IU/ml、非小细胞肺癌抗原 211: 2.44 μg/L、糖类抗原 724: 2.30 IU/ml、鳞状细胞相关抗原: 0.33 μg/L、糖类抗原 125: 12.51 IU/ml、糖类抗原 153: 6.04 IU/ml、神经元特异性烯醇化酶: 8.41 μg/L。查肺部 CT、腹部 CT 等排除恶性肿瘤。降钙素: 4.2 ng/L。25(OH) 维生素 D₃: 5.37 mg/L。12 月 18 日复查血电解质提示: 钾: 3.34 mmol/L、钙: 3.25 mmol/L、磷: 1.09 mmol/L。继续上述治疗方案, 动态监测血电解质(表 1)。

治疗中肝、肾功能检查均正常。随着患者血钙水平的逐渐下降, 精神症状改善, 定人、定向准确, 胃纳增, 夜眠正常。

2 讨论

高钙血症是内分泌临床较常见的电解质代谢紊乱之一。正常成人血清总钙参考范围为 2.25~2.75 mmol/L, 血钙大于 2.75 mmol/L 称为高钙血症^[1]。按照血钙的水平分为轻度高钙血症(2.75~3.0 mmol/L)、中度高钙血症(3.0~3.75 mmol/L)及重度高钙血症(>3.75 mmol/L)。血钙明显升高, 且出现一系列严重的临床征象时, 称为高钙危象。

表 1 患者血电解质动态变化结果

| 日期 (年-月-日) | 血钾 (mmol/L) | 血钙 (mmol/L) | 血磷 (mmol/L) |
|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 2014-12-19 | 3.06 | 3.25 | 1.10 |
| 2014-12-20 | 3.42 | 3.07 | 0.90 |
| 2014-12-21 | 3.94 | 3.16 | 1.03 |
| 2014-12-22 | 3.64 | 2.75 | 1.19 |
| 2014-12-23 | 3.54 | 2.74 | 1.05 |
| 2014-12-24 | 3.52 | 2.37 | 0.70 |
| 2014-12-26 | 3.34 | 2.64 | 1.02 |
| 2014-12-29 | 4.41 | 2.46 | 1.14 |

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.01.017

作者单位: 201600 上海交通大学附属第一人民医院松江分院干内科

通信作者: 于芳苹, Email: xc7910@sina.com

生理情况下,体内钙以血清游离钙及钙结合蛋白两种形式存在,约有 45% 的血钙与蛋白结合,其中白蛋白结合占 80%,球蛋白结合占 20%。体内钙稳态主要由 PTH、降钙素、1,25 二羟维生素 D₃ 3 种激素共同调节,参与调节的器官包括骨骼、肠道和肾脏,其间任何一个环节发生异常均可导致高钙血症。高钙血症的原因可分为 PTH 介导与非 PTH 介导两种:(1) PTH 介导:原发性甲状旁腺功能亢进症、家族性低尿钙性高钙血症、散发性甲状旁腺功能亢进症、异位分泌 PTH 的肿瘤。(2)非 PTH 介导:肿瘤(局部溶骨性高钙血症、恶性肿瘤体液性高钙血症)、肉芽肿性疾病、维生素 D 中毒、药物(噻嗪类、维生素 A 等)、乳碱综合征、内分泌疾病(如肾上腺皮质功能不全、甲状腺功能亢进症、嗜铬细胞瘤、血管活性肠肽瘤、肢端肥大症)、制动、慢性肾功能衰竭^[2]。在诸多病因中,最常见的是原发性甲状旁腺功能亢进症和恶性肿瘤,占总致病因素的 90% 以上^[3]。

临床上,轻度高钙血症患者可无症状。中、重度高钙血症患者几乎都会出现临床症状。最常见的是中枢神经系统、胃肠道、心血管及泌尿系统症状。表现为乏力、倦怠、淡漠、腱反射减,定向力障;高血压和心律失常;食欲减退、恶心、腹痛、便秘;多尿、烦渴、多饮;严重者可致血栓形成,心跳骤停、急性胰腺炎及急性肾衰竭^[4]。结合此例患者,本次因第 10 胸椎骨折入院,予以制动,服用阿法迪三治疗 2 周后出现血钙水平升高,排除老年人恶性肿瘤、原发性甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、噻嗪类利尿剂使用、肢端肥大症、肾功能衰竭,考虑与患者服用阿法迪三及长期卧床相关。患者又因出现表情淡漠、阵发意识模糊,定向、定人能力下降,夜间吵闹等精神症状及胃纳差、腹胀、便秘等胃肠道症状,故诊断为高钙危象,临床处理不及时有可能危及生命。

临床治疗骨质疏松症的活性维生素 D 主要有骨化三醇(罗钙全)和阿法骨化醇(阿法迪三)两种。骨化三醇是维生素 D₃ 的最重要活性代谢产物之一,通过促进肠道对钙的吸收并调节骨的矿化。阿法骨化醇是 1 α ,25-二羟基维生素 D₃,进入体内后在肝脏被迅速转化成 1 α ,25-二羟基维生素 D₃,其主要作用是通过提高体内血循环中 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平,从而增加钙、磷酸盐的肠道吸收,促进骨矿化。但是,两者的不良反应均会引起高钙血症。故而,在临床应用活性维生素 D 治疗老年骨质疏松症时,应根据患者体重及体内维生素 D 的浓度给予适当的治疗剂量,并密切监测血钙浓度。

高钙血症治疗的核心是降血钙,临床措施有:(1)扩容、促尿钙排泄:①生理盐水,每日静脉及口服需给予 3 000~6 000 ml。但此患者因体重较轻,年龄

较大,每日共给予 2 000~3 000 ml。予以留置鼻饲管增加胃肠道生理盐水摄入量,以防止急性心功能不全的发生。②速尿。(2)应用抑制骨吸收药物:①双膦酸盐:具有与钙离子及骨骼的亲合力^[5]。目前双膦酸盐是已知或怀疑主要由破骨细胞骨吸收导致严重高钙血症治疗的首选药物^[6]。双膦酸盐起效需 2~4 d,达到最大效果需 4~7 d,约 60%~70% 的患者血钙能降至正常水平,效果可持续 1~3 周。此患者共服用依替膦酸二钠片 0.2 bid 一周,患者血钙下降后停用。有报道称长期使用可引起下颌骨坏死^[7-8]。②降钙素:起效快,但效果不如双膦酸盐显著。常用剂量为:鲑鱼降钙素 2~8 U/kg,重复注射同一剂量的降钙素药效逐渐下降,即逸脱效益,不适于长期用药。(3)其他:卧床的患者应尽早活动,以避免和缓解长期卧床造成的高钙血症。

此例患者在治疗骨质疏松时给予了常规剂量的阿法迪三,但因患者体型瘦小,卧床制动,导致高钙危象的发生。但在骨质疏松的治疗中密切监测该患者的血钙,并及时发现血钙的升高,给予了积极有效的治疗,避免了死亡。高钙血症病因较为复杂,临床表现差异较大。临床上仔细鉴别诊断明确病因是治疗的关键。由于高钙血症造成的各系统功能紊乱会影响临床诊治,严重时高钙危象可危及生命,因此在高钙血症急性期,应注意尽快积极处理,否则可能会危及生命。

参 考 文 献

- [1] 周薪, 府伟灵. 骨代谢异常的生物化学诊断//郑铁生, 主编. 临床生物化学与检验[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社. 2008:296.
- [2] Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism[J]. BMJ, 2012, 344: e1013. DOI: 10.1136/bmj.e1013.
- [3] 金洋, 王颖, 金翠萍, 等. 老年高钙危象猝死 1 例报告[J]. 吉林医学, 2014, 35(1): 223-224. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2014.01.135.
- [4] 邢小平, 孔晶, 王鸥. 高钙危象的诊治[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(9): 590-592. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2012.09.004.
- [5] 谷伟军. 内分泌相关高钙血症的临床对策[J]. 药品评价, 2014, 11(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2014.01.006.
- [6] Ming SH, Sun TY. Clinical analysis of bisphosphonates treatment on bone metastases and hypercalcemia of malignancy in advanced solid tumor[J]. Chin J Cancer Res, 2007, 19(4): 291-294. DOI: 10.1007/S11670-007-0291-2.
- [7] Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates[J]. Ann Oncol, 2006, 17(6): 897-907. DOI: 10.1093/annonc/mdj105.
- [8] Papapetrou PD. Bisphosphonate associated adverse events[J]. Hormones (Athens), 2009, 8(2): 96-110. DOI: 10.14310/horm.2002.1226.

(收稿日期: 2015-07-23)