1. **案例使用说明（教师指导书）**

**（一）教学目的与用途**

适用课程：内分泌与代谢病学

适用专业：临床医学（内科学）

教学目标：

1. 掌握高钙血症的临床表现；
2. 掌握钙磷调节代谢；
3. 掌握高钙血症的病因及病因诊断流程；
4. 熟悉高钙血症的治疗；
5. 培养学生分析问题与解决问题的能力、团队协作能力、口头表达与交 流沟通能力。

**（二）涉及知识点**

1.高钙血症概述

高钙血症（Hypercalcemia）是指血清钙浓度超过正常范围的病理情况。全身2%的钙在血液中循环，其中约一半是离子钙，发挥生理效应。约45％的血钙与蛋白结合，与白蛋白结合者占80%，与球蛋白结合者占29%。因此，蛋白异常影响总钙值。血清游离钙测定结果对诊断高钙血症更为敏感，不受白蛋白水平的影响，但受PH值影响，故也有一定偏差。高钙血症是内分泌临床较常见的急症之一，轻者无症状，仅常规筛查中发现血钙水平升高，重者可危及生命。高钙血症分为轻、中和重度，轻度指血钙水平2.75-3.0mmol/L，中度为3.0－3.5mmol/L，重度为大于3.5mmol/L。血清钙高于3.5mmol/L伴一系列严重的临床征象，为高钙危象，临床少见，病死率较高。

病因及发病机制

人体内调节血钙水平的器官是肠、骨和肾。生理情况下，血钙受甲状旁腺激素、活性维生素Ｄ和降钙素的共同调节。甲状旁腺激素的作用机制：①破骨细胞数量和活性增加，促进骨吸收，使骨钙释放入血。②促使肾小管对钙重吸收增加。③刺激肾脏合成1,25-（OH)２Ｄ３，从而增加肠道对钙的重吸收。1,25（OH)２Ｄ３作用机制：①促进小肠粘膜对钙和磷的吸收，能够升高血钙，增加血磷。②刺激成骨细胞的活动，促进骨钙沉积和骨的形成，降低血钙；提高破骨细胞的活动，增强骨的溶解，使骨钙、骨磷释放入血，升高血钙和血磷，但总的效应是血钙浓度升高。③促进肾小管对钙、磷的重吸收，尿钙、磷排出量减少。降钙素作用机制：①抑制小肠对于钙离子的吸收。②抑制破骨细胞，减少骨骼中的钙离子流失到血液中。③抑制肾小管对磷酸根的重吸收作用。④抑制肾小管对钙离子的重吸收作用，增加钙离子自尿液流失。

高钙血症的原因可分为甲状旁腺素（PTH）介导与非PTH介导两种。临床上，高钙血症最常原因是原发性甲状旁腺功能亢进症和恶性肿瘤，占致病因素的80-90%，内分泌相关高钙血症的临床对策，各自有不同的发病机制。PTH介导：①原发性甲状旁腺功能亢进（Primary hyperfunction of parathyroid, PHPT）；②家族性低尿钙性高钙血症；③三发性甲状旁腺功能能亢进；④异位分泌PTH的肿瘤。非PTH介导：①肿瘤；②肉芽肿性疾病；③药物；⑤乳碱综合征是指因长期进食大量牛奶或钙剂，并服用大量可吸收的碱剂引起的高钙血症、碱中毒及不同程度的肾功能损害等一组临床症候群；⑥内分泌疾病；⑦制动；⑧急慢性肾功能不全、慢性肾功能衰竭；⑨继发性甲旁亢。

2.主要临床表现

高钙血症临床表现出现与否及轻重程度，与血钙升高的速度、程度及患者对血钙的耐受能力有关。最常见的症状有：

（1）消化系统：食欲不振,恶心、呕吐为最常见,伴有体重减轻,便秘、腹胀、腹痛。

（2）泌尿系统:多尿、烦渴、多饮。长期高钙血症可导致肾钙盐沉着而发生肾结石,肾钙化,钙化性肾功能不全,进而发展为肾功能不全,尿毒症。脱水常见,由于摄人不足、严重呕吐和多尿等因素所致。

（3）神经系统:情绪低沉,记忆力减退,注意力不能集中,失眠和表情淡漠等。重者有嗜睡、恍惚、幻觉、妄想、肌肉低张力、低反射、深键反射消失、僵呆,甚至昏迷。

（4）心血管系统:心动过速或心动过缓,心律紊乱,传导阻滞,心跳骤停,心电图示Q-T间期缩短,T波增宽,血压增高,易发生洋地黄中毒。

（5）钙沉着于组织器官:眼球结膜充血、角膜浑浊。钙也可沉着于肾、血管、肺、心肌、关节和皮肤软组织等。

当血钙高于或等于3.75mmol/L时,多数病人病情迅速恶化,十分凶险,如不及时抢救,常死于肾功能衰竭或循环衰竭。

因此，当患者出现上述临床表现时，尤其是当多个系统症状同时出现时，应该考虑该病并检测血钙。但高钙血症的严重程度与症状之间并无确定的关系。

3.诊断标准

首先确定高钙血症是否真正存在，多次重复测定血钙以除外实验室误差及止血带时间过长（使血PH值发生变化，影响离子钙浓度）等人为因素造成的高血钙，还应注意有无脱水及血浆蛋白浓度增高。

有典型高钙血症的症状和体征，血钙大于或等于2.75mmol/L，则可诊断。

进一步明确病因：首先明确高钙危象系甲状旁腺源性或非甲状旁腺源性，应该检测PTH。若甲状旁腺激素增高或正常，需检测24小时尿钙。如尿钙增高，一般见于PHPT，少数见于慢性肾功能不全导致的三发性甲旁亢，极少数见于分泌PTH的恶性肿瘤。如尿钙降低，则考虑家族性低尿钙性高血钙。若PTH降低，有条件可测量PTHrP，最多见于恶性肿瘤，如肺癌、乳腺癌和血液系统肿瘤；其次见于药物源性或内分泌疾病。当血钙异常增高而血PTH中度升高时，应考虑２种病因同时存在可能，如PHPT合并肉瘤及甲亢等。

4.高钙血症的治疗

治疗高钙血症最根本有效的办法是查明病因和去除病因，甲旁亢需手术治疗，甲旁亢并高钙危象时,一方面进行纠正脱水和降钙素的抢救，另一方面对病变甲状旁腺抓紧定性和定位检查,一旦诊断明确,即急诊手术,挽救生命。肿瘤者酌情施予手术、化疗和放疗,控制原发病、立即停止使用导致高钙血症的药物,制动患者可能增加负重锻炼等。对高钙血症的治疗取决于血钙水平和临床症状。通常对轻度高血钙,无临床症状的患者应及时查明原因,一般不积极采取控制血钙的措施;对有症状、体征的中度高血钙患者,需立即进行治疗,然而对于无症状的中度高血钙,需根据病因决定是否治疗和采取何种治疗,如果是可治愈的甲旁亢,则控制高血钙应比对预后很差的恶性肿瘤更为积极。在钙>3.5mmol/L时,无论临床症状轻与重,均需立即采取有效措施纠正高钙血症。

具体方案：

（1）　补液　胃肠道和静脉补液同时进行。静脉输注生理盐水或5%葡萄糖生理盐水。日入量4-6升。老年患者及心肾功能不全的患者使用时要特别慎重。单纯使用盐水不能使钙降至正常水平。

（2）　利尿　利尿剂的使用应该在充分补充血容量的情况下。以袢利尿剂为主，阻断袢升支粗段对钙和钠的重吸收，促进尿钙排泄。速尿20-40毫克，静推，最大可用到500mg每天。噻嗪类利尿药应避免使用，因有增加尿钙重吸收的作用。

（3）　监测血清电解质、心电图，以防止电解质紊乱，防止体液平衡紊乱，最好能监测中心静脉压。

（4）　抑制骨质吸收　①降钙素：常于几小时或几天内出现脱逸现象而失效。经降钙素治疗，约80%血钙可降低，但难以恢复正常水平。常用的有鲑鱼降钙素和鳗鱼降钙素。②破骨细胞骨吸收导致的严重高钙血症首选二膦酸盐类药物，可抑制肿瘤在骨组织中的浸润。

（5）　糖皮质激素　主要用于淋巴增殖性肿瘤，特别是多发性骨髓瘤患者。紧急情况下可用氢化可的松或地塞米松静推或静滴。可抑制肠道钙吸收、增加尿钙排泄，能使产生1,25-（ＯＨ）２Ｄ３肉芽肿病患者血肿的1,25-（ＯＨ）２Ｄ３水平降至正常。也可用于治疗维生素Ｄ和维生素Ａ中毒或肉芽肿病导致的血钙升高。

（6）　腹膜或血液透析方法，宜采用低钙透析液。

（7）　卧床的患者应尽早适当活动，避免和缓解长期卧床造成的高钙血症。恶性高钙危象得到控制以后，应及时对因治疗，手术时机掌握在血钙下降到相对安全的水平时。

（8） 对抗PTH分泌甲氰米胍、拟钙剂－NPSR－467和NPSR－568。

（9）　手术治疗　对于高钙危象得以控制的患者，如有手术治疗适应症而无禁忌症，应尽快手术治疗，祛除病因。

**（三）配套教材**

1.葛均波，徐永健，王辰.内科学.第9版.北京：人民卫生出版社，2018.

2.L.Kasper, Anthony S.Fauci, Stephen L.Hauser , et al. Harrison’s Principles of Internal Medicine [M]. 19th Edition. Beijing: Peking University medical press, 2015.

1. **课件**

1.高钙血症诊疗教学案例P1-24

2.高钙血症诊疗PPTP1-33

1. **启发思考题**

1.目前该患者是否诊断为高钙血症？

2.了解高钙血症病因及发病机制进展，从而为治疗高钙血症提供新的治疗靶点。

**（六）分析思路**

1.高钙血症诊断

首先确定高钙血症是否真正存在，多次重复测定血钙以除外实验室误差及止血带时间过长（使血PH值发生变化，影响离子钙浓度）等人为因素造成的高血钙，还应注意有无脱水及血浆蛋白浓度增高。

有典型高钙血症的症状和体征，血钙大于或等于2.75mmol/L，则可诊断。

1. 辅助检查

（1）实验室检查，血钙，血PTH，电解质、肾功、碱性磷酸酶、尿钙（大于62.4mmol／24h）、血清白蛋白、球蛋白、血浆1,25-（ＯＨ）２Ｄ３等。

（2）颈部超声、核素扫描成像、核磁共振，有助于PHPT定位诊断。99mTcMIBI扫描灵敏度达90%。90%甲状旁腺位于颈部正常位置，但也有异位于咽后、食管后、食管旁、气管－食管沟、甲状腺内、颈动脉鞘、胸腺、心包内。

（3）头、胸、脊柱、骨盆和长骨的Ｘ线检查，除外PHPT引起的溶骨性损害、转移灶、骨髓瘤或肺癌；Ｘ线、CT及MR片上见骨膜下皮质吸收、脱钙、软骨钙化、钙化性关节炎、多发性或反复发作的尿路结石。

（4）腹部超声检查，除外肝胰肾及妇科肿瘤，若有肾脏结石、肾钙质沉着则提示PHPT。

3.治疗方案：

（1）指导患者饮食与运动；

（2）静脉输注生理盐水或5%葡萄糖生理盐水，4-6升/天；

（3）静推速尿20-40毫克，最大可用到500mg每天；

（4）皮下或肌肉注射鲑鱼降钙素（5-10IU/kg/d），静滴帕米膦酸钠30-60mg/d;

（5）静滴氢化可的松200-300mg/d，3-5天；

（6）腹膜透析或血液透析

（7）手术、放疗、化疗

**（七）理论依据与分析**

1.诊断依据：首先确定高钙血症是否真正存在，多次重复测定血钙以除外实验室误差及止血带时间过长（使血PH值发生变化，影响离子钙浓度）等人为因素造成的高血钙，还应注意有无脱水及血浆蛋白浓度增高。有典型高钙血症的症状和体征，血钙大于或等于2.75mmol/L，则可诊断。

2.器官损害诊断依据

（1）肾结石、肾功能不全：腹部超声提示肾结石，血生化提示肾功能异常。

（2）骨骼系统：Ｘ线、CT及MR片上见骨膜下皮质吸收、脱钙、软骨钙化、钙化性关节炎。

（3）心血管系统:心电图提示心动过速或心动过缓,心律紊乱,传导阻滞,心跳骤停,Q一T间期缩短,T波增宽等。

**（八）背景信息**

1. 高钙血症是内分泌临床较常见的急症之一，轻者无症状，仅常规筛查中发现血钙水平升高，重者可危及生命。故本案例选择2例典型的高钙血症患者，从内容上制定了三个需要掌握教学目标：掌握高钙血症的临床表现及诊断标准；掌握钙磷调节代谢；掌握高钙血症的病因及病因诊断流程。在教学模式上，主要采用单一型PBL教学，旨在提高南昌大学专业学位研究生信息管理能力、分析问题与解决问题的能力、团队协作能力、口头表达与交流沟通能力。

**（九）关键要点**

1.案例分析关键点：

①根据病史摘要做出诊断，寻找病因；

②高钙血症的治疗方案。

2.案例教学关键点：

①高钙血症的病因；

②高钙血症的治疗；

③因高钙血症临床表现多样，对团队合作能力、查阅文献能力要求高。

**（十）建议课堂计划**

1.案例讨论：2课时；

2.基于问题的学习与分析：2课时。