

· 临床病理讨论 ·

高龄老人急性肾损伤合并高钙危象1例

刘 洋, 敖强国, 程庆砾*, 刘 胜, 赵佳慧, 马 强

(解放军总医院南楼临床部肾脏病科, 北京 100853)

【摘要】我科成功诊治1例急性肾损伤(AKI)合并高钙危象的老年女性患者。患者既往有慢性肾脏病(CKD)病史,主要表现为乏力、纳差,下肢无力,血肌酐(Scr)、血钙水平明显升高。分析患者发生CKD合并AKI(A on C)和高钙血症的病因,以及两者的因果关系。进一步追问病史,并结合心电图表现,该患者被诊断为维生素D中毒。立即停用维生素D制剂及所有含钙制剂,并予以充分水化,酌情利尿以及肌肉注射鲑鱼降钙素治疗10d后,患者病情好转。本例诊治过程提示老年患者尤其是伴CKD的患者要重视对患者进行用药教育和个体化用药,并重视心电图等无创检查的临床意义以利于早期诊断。

【关键词】慢性肾脏病;急性肾损伤;高钙血症;维生素D中毒

【中图分类号】 R692; R459.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.162

Acute kidney injury associated with hypercalcemia crisis in a very old patient

LIU Yang, AO Qiang-Guo, CHENG Qing-Li*, LIU Sheng, ZHAO Jia-Hui, MA Qiang

(Department of Geriatric Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 We reported an 87-year-old female patient who suffered from acute kidney injury (AKI) associated with hypercalcemia crisis. The patient had a history of chronic kidney disease (CKD), with main manifestations of fatigue, anorexia, lower extremity weakness, and elevated serum creatinine (Scr) and serum calcium. We made differential diagnosis and dominant position between CKD on AKI (A on C) and hypercalcemia carefully. After further questioning the medical history combined with electrocardiographic findings, the diagnosis of vitamin D intoxication was established for the patient. All the symptoms of the patient were relieved after stopping all calcium and vitamin D preparations, being fully hydrated with appropriate diuretic, as well as salmon calcitonin intramuscularly therapy for 10d. It is suggested that attention be paid to medication education and personalized medical therapy for the elderly, especially those with CKD, and electrocardiography and other non-invasive examination are of clinical significances in early diagnosis.

【Key words】 chronic kidney disease; acute kidney injury; hypercalcemia; vitamin D intoxication

Corresponding author: CHENG Qing-Li, E-mail: qlcheng64@163.com

1 病例摘要

患者,女,87岁。因“乏力、纳差10d,左下肢无力19h,血肌酐(serum creatinine, Scr)明显升高1h”于2012年9月9日急诊入院。患者于10d前自觉乏力、恶心、食欲减退,但不伴有头痛、头晕、呕吐,腹痛和腹泻等。入院前一日下午无明显诱因出现左侧下肢无力,走路不稳的情况,但无头晕、头痛、黑朦,无饮水呛咳、吞咽困难,无感觉障碍、大小便失禁等。患者入院当日上午9:00来我院急诊,测血压152/88mmHg,行头颅CT检查未见明显的出血及新发梗死灶,肾功能检查示Scr 418 μ mol/L。遂以“急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),缺血性脑

血管病?”急诊收入肾脏病科。患者既往有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)病史10余年,Scr水平波动在110~199 μ mol/L之间,入院前2周曾在本院查体,Scr为125 μ mol/L;2011年查体发现骨质疏松,胸10椎体陈旧压缩性骨折;并有高血压、肾脏多发囊肿等病史多年。发病以来精神差,饮食、睡眠一般,尿量无改变,大便正常,体质量减轻2.0kg。

入院查体 体温36.2 $^{\circ}$ C,脉搏82次/min,呼吸18次/min,血压150/80mmHg,神清、精神差,全身浅表淋巴结未扪及肿大,眼球运动正常,无口眼歪斜。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心率72次/min,律齐,心尖部可闻及3/6级收缩期杂音。腹平软,全腹无压痛及反跳痛。双上

肢运动正常、肌力正常，左下肢肌力4级、腱反射减弱，右下肢肌力4~5级之间、腱反射减弱，双下肢无明显水肿。Babinski's征、Gordon征、Oppenheim征、Hoffmann征等病理反射均为阴性。

诊疗经过 入院诊断考虑“急性肾损伤，缺血性脑血管病？”。入院后各项检查结果：尿、便常规、凝血五项、血沉、血C-反应蛋白检查均无异常；血红蛋白101g/L；血液生化检查：肝酶正常，Scr409 μ mol/L，血尿素氮24.6mmol/L、血钾3.8mmol/L、血钠134mmol/L、血钙4.0mmol/L、血磷1.5mmol/L、血二氧化碳28mmol/L、血糖7.24mmol/L、血淀粉酶57U/L，脑利钠肽前体2639.5pg/ml；血全段甲状旁腺素（intact parathyroid hormone, iPTH）17.93pg/ml（正常值15.0~65.0pg/ml）；免疫抗体谱抗体检查均在正常范围内，血清肿瘤标志物全套检查未见异常；血清活性维生素D37.95ng/ml；尿肌酐1504 μ mol/L（患者24h尿量为3.45L），尿钙1.94mmol/L，尿磷2.67mmol/L；尿渗透压231mOsm/L；尿氨基葡萄糖苷酶（N-acetyl-D-glucosaminidase, NAG）164U/gCr（正常值0~21U/gCr）；尿 β_2 微球蛋白测定2.38mg/dl；泌尿系超声可见双肾增大，形态失常，肾内多发囊肿，双肾动脉超声未见异常；骨盆X线检查：骨盆退行性病变；颅脑MRA检查未见异常；肺CT未见明显异常；PET-CT检查未见异常摄取灶。进一步追问病史，患者一直接受门诊处方骨化三醇胶丸0.25 μ g，1次/d治疗，最近1个月自行将骨化三醇胶丸误服为0.25 μ g，3次/d。综合患者的临床表现及实验室检查，考虑患者为维生素D制剂过量导致的高钙危象、急性肾损伤。立即予以停用维生素D制剂及所有含钙制剂，并予以充分水化，酌情利尿，鲑鱼降钙素4~8u/kg肌肉注射（12h/次，6次后停用，血钙降低至2.37mmol/L）。治疗10d后，患者乏力、纳差情况明显改善，双下肢肌力5级，可正常行走。复查Scr231 μ mol/L，血尿素氮15.4mmol/L，血钙2.28mmol/L，于2012年9月20日出院。

临床诊断 CKD合并AKI（A on C）；高钙危象（维生素D中毒）。

随访情况 患者出院后于肾脏病科门诊规律随访，2013年2月5日复查心电图见ST段恢复（图1），复查Scr131 μ mol/L，血尿素氮6.7mmol/L，血钙2.28mmol/L（图2）。

2 临床病理讨论

马强主治医师 本患者为老年女性，以乏力、纳差、食欲不振、下肢无力为主要表现，实验室检查可见Scr较之前大幅升高，患者有CKD病史多年，此次入院Scr水平较发病前升高3倍以上，可诊断为“A on C”。AKI的常见病因主要分为肾前性、肾性和肾后性因素。查体及超声检查均未见患者有泌尿系梗阻情况，可排除肾后性因素；尿常规检查、免疫各项检查及双肾超声均未见明显异常，考虑肾脏本身病变引起AKI的可能性不大；患者近期无血液及体液丢失情况，入院血压152/88mmHg，脑利钠肽前体较之前稍升高，但血液生化检查显示血钙明显升高已达高钙危象状态。严重的高钙血症可通过收缩肾小动

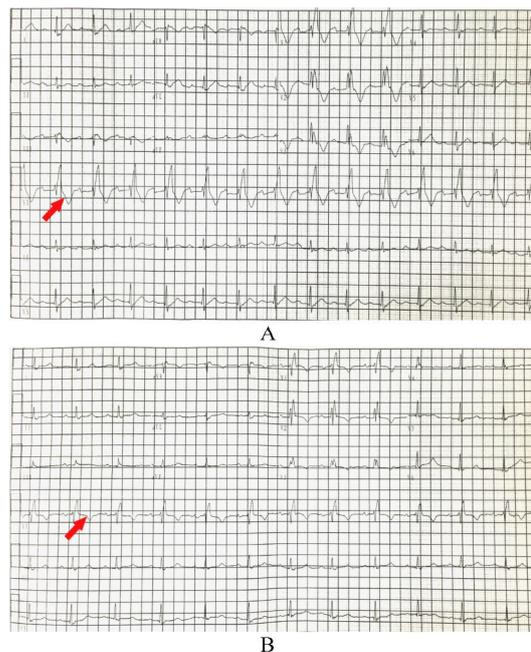


图1 患者诊治前后心电图的变化情况
Figure 1 The changes of ECG before and after treatment
A: ECG of the patient before admission (Arrow: ST segment disappears); B: ECG of the patient after treatment (Arrow: ST segment returns to normal)

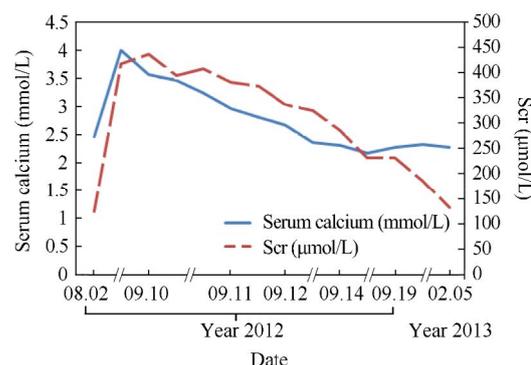


图2 患者血钙和Scr变化情况
Figure 2 The changes of serum calcium and Scr
Scr: serum creatinine

脉、在肾小管内形成结晶等多种机制导致AKI的发生。结合患者临床表现及其有大量骨化三醇误服史，考虑是由高钙血症诱发AKI。

赵佳慧主治医师 最近有研究发现，高钙血症可以导致AKI，严重者甚至可引起致死性肾功能衰竭。高钙血症是急诊患者死亡的独立危险因素^[1,2]，持续高钙血症在短期内即可引起肾组织学结构的改变，主要累及髓襻升支、远端肾小管和集合管，引起AKI。高钙血症早期可表现为低热、烦躁、厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘、下肢无力、腱反射消失，甚至行走困难等，晚期可出现高热、多尿、少尿、脱水、嗜睡、昏迷、抽搐等症状。该患者入院前10d即出现乏力、纳差等症状，考虑可能是由高钙血症导致胃肠道平滑肌蠕动减慢所引起的消化系统表现。之后出现下肢无力、走路不稳，提示高钙血症进一步累及神经、肌肉系统。如能早期重视这些非特异症状，及时予以相关检查和治疗，可能阻止患者发展至高钙危象。那么，是什么原因引起患者的血钙升高呢？文献报道>90%的高钙

血症是由甲状旁腺功能亢进或肿瘤引起^[3,4], 该患者有明确的CKD病史, 不能除外继发性甲状旁腺功能亢进症, 但检查发现患者血iPTH正常、尿钙、尿磷降低, 骨盆X线检查未见异常, 肿瘤标志物以及PET-CT检查等均未见异常。多发性骨髓瘤也是老年人高钙血症较为常见的病因, 但患者免疫球蛋白、轻链及免疫球蛋白固定电泳、骨盆X线等均未有异常的发现。另外, 患者存在CKD病史多年, 近期被诊断为骨质疏松, 服用较多的含钙制剂, 是否为药物蓄积引起高钙血症? 患者长期口服复方酮酸片, 12片/d, 钙尔奇D600mg (1次/d), 骨化三醇0.25 μ g (1次/d), 似乎均为常规剂量, 一般情况下不至于导致高钙危象的出现。进一步仔细询问病史, 发现患者近1个月误将骨化三醇按照0.25 μ g (3次/d) 剂量口服。于是进一步检查发现血清活性维生素D水平较前明显升高, 尿钙/尿肌酐 >1 。因此, 本例患者可以考虑为维生素D中毒引起高钙血症、高钙危象进而导致AKI的发生。

刘胜主诊医师 同意前面两位医师的分析。近期, 随着维生素D的广泛应用, 维生素D中毒的病例国内外文献时有报道, 但是87岁高龄患者发生此类情况的报道非常少见。本病例的成功诊治为高龄老人发生维生素D中毒引发的高钙血症、急性肾损伤提供了宝贵诊治经验。维生素D中毒的诊断目前还没有统一的标准, 胡燕琪等^[5]综述国内的文献报告后, 建议临床诊断维生素D中毒应具备以下条件: (1) 大剂量维生素D补充史; (2) 非特异临床症状: 厌食、恶心、呕吐、烦躁、尿频、烦渴、便秘、乏力等; (3) 必要的实验室检查: 血清25(OH)D >375 nmol/L; 血钙 >3.0 mmol/L (12mg/dl); (4) 其他辅助检查: 尿钙/尿肌酐比值 >1 、X线、B超等。其中, 既往补充过大剂量维生素D和血清25(OH)D及血钙检测是诊断维生素D中毒的关键。该患者为老年女性, 有慢性肾功能不全病史, 大剂量骨化三醇及钙剂补充史, 主要表现为乏力、纳差、下肢无力及血钙 >3.5 mmol/L, 尿钙/尿肌酐 >1 。患者虽未检测血清25(OH)D的水平, 但患者血清中1,25(OH)2D水平明显升高。文献报道^[6], 只有当血清中25(OH)D >600 nmol/L时, 才会使血清1,25(OH)2D的水平升高, 故该患者维生素D中毒诊断明确。当血钙水平 >3.5 mmol/L、同时出现一系列严重的临床征象时, 称为高钙危象。高钙危象可危及生命, 是内科急症之一, 需紧急处理^[7]。首先应严格限制钙剂的摄入, 停用一切可导致高钙血症的药物如钙剂、维生素D制剂及噻嗪类利尿剂; 其次应进行充分水化治疗, 治疗方法以每2~4h静脉滴注生理盐水1000ml, 每日总量维持在4~6L, 并应用袢利尿剂, 如呋塞米40~80mg静脉注射, 期间密切监测并及时纠正电解质紊乱, 如低血钾、低血镁等; 最后可应用鲑鱼降钙素4~8 μ g/kg肌肉注射, 每6~12h可重复1次, 如仍无效可试用糖皮质激素(如泼尼松50~100mg/d), 严重时可采用血液透析或腹膜透析来清除高血钙。另外, 有报告显示双磷酸盐制剂也可较好地降低血钙水平, 但该类药物有可能引起肾损伤, 因此对于高龄、有CKD病史的患者最好不要应用。本例患者高龄、体质量较小, 在水化

治疗时, 液体输注速度要适当减慢, 密切监测患者的心功能, 防止出现充血性心功能衰竭等并发症。

程庆砾主任医师 本患者因误服过量骨化三醇导致维生素D中毒, 从而引起高钙危象伴发AKI。由于发现及时, 治疗得当, 患者目前已转危为安, 从此例患者的发病和诊治过程中, 我们应注意总结临床经验和教训。

(1) 该患者有CKD病史多年, 此次是在CKD的基础上并发AKI, 同时出现高钙血症, 因此, 在临床上需要判断高钙血症是AKI的因还是果。我们知道, CKD患者晚期常出现甲状旁腺功能亢进症, 可以引起血钙升高、血磷降低, 最终引发肾性骨病, 但由此引起的严重高钙血症并不多见。近些年来, 因不当使用维生素D制剂所造成的高钙血症在国内外却时有报道^[8,9]。高钙血症导致肾损伤的特征为尿浓缩功能损害和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的下降, 肾损害因高钙血症的程度和病情发展快慢而异, 急剧发生的高钙血症以肾功能损害为主, 称为高钙血症肾病, 常表现为可逆的过程。急剧发生重症高钙血症可引发高钙血症性肾危象, 表现为以急性肾小管坏死为特征的急性肾衰竭。慢性高钙血症造成的肾损害则表现为伴有肾实质内钙沉积的肾小管功能损害, GFR进行性下降^[10]。该患者表现为高钙危象伴AKI, 经适当治疗后, 当血钙水平逐渐下降为正常时, Scr水平也逐渐下降, 符合高钙血症肾病的可逆性变化过程, 故本例的临床诊断正确。(2) 要重视临床病史的采集, 重视体格检查和常规的临床检验、检查。本例患者入院时主诉左下肢无力, 临床上对于老年患者通常会考虑缺血性脑病的可能, 但因为经治医师仔细查体时未发现相关病理征和定位体征, 随后详细的生化检查发现有高钙血症, 临床医师进一步认真地追问病史, 维生素D中毒导致的高钙血症才得以正确、及时地诊断。(3) 要重视高钙血症的心电图表现。在未进行血液检查或无条件进行血液检查时, 是否可以判断可疑为高钙血症呢? 本例患者在入院前已经有较明确的症状和体征, 但因未进行详细的血液检查, 故没有诊断为高钙血症。回顾性分析发现该患者在院外的心电图尽管没有出现心动过缓等高钙血症常见的心电图表现, 但存在有ST段缩短或消失、QT间期缩短的表现(图1), 符合高钙血症时常见的心电图表现^[11]。心电图是方便、快捷、无创的检查手段, 如能熟练掌握其在各种疾病中的特征性表现, 常能取得意想不到的快速诊断效果。(4) 要耐心、细致地对患者进行用药安全教育。目前我国老年人常独立生活, 但其记忆力、认知力和理解力逐渐下降, 临床医师在接诊老年患者时一定要耐心、细致地做好健康教育, 确保其准确掌握服药剂量与时间。尤其是老年CKD患者, 用药时还需要仔细评估患者身高、体质量和肾功能状况, 个体化用药, 防止药物过量或药物蓄积的发生。(5) 要重视A on C对患者预后的影响。CKD病程中反复发生AKI是CKD进展的重要因素, 预防A on C的发生对改善CKD的预后具有重要影响^[12]。该患者首次发生A on C, 经过有效治疗, Scr值基本恢复到发病

前水平, 预防患者再次发生A on C至关重要。维持体液容量及血流动力学稳定、慎重选择治疗药物及诊断性操作、减少接触肾毒性药物的机会、对患者进行持续有效的健康教育等措施均有助于改善患者的长期预后。CKD患者病程漫长, 长久与细致的管理是治疗取胜的关键。

【参考文献】

- [1] Sauter TC, Lindner G, Ahmad SS, *et al.* Calcium disorders in the emergency department: independent risk factors for mortality[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132788.
- [2] Hechanova LA, Sadjadi SA. Severe hypercalcemia complicating recovery of acute kidney injury due to rhabdomyolysis[J]. Am J Case Rep, 2014, 14(15): 393-396.
- [3] Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism[J]. BMJ, 2012, 344: e1013.
- [4] Rados DV, Furlanetto TW. An unexpected cause of severe and refractory PTH-independent hypercalcemia: case report and literature review[J]. Arch Endocrinol Metab, 2015, 59(3): 277-280.
- [5] Hu YQ, Sheng XY. Analysis of the diagnostic basis of vitamin D poisoning cases in China[J]. Chin J Child Health Care, 2011, 19(4): 373-376. [胡燕琪, 盛晓阳. 我国文献报道维生素D中毒病例诊断依据分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 373-376.]
- [6] Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(Suppl 2): 64-68.
- [7] Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review[J]. Am J Med, 2015, 128(3): 239-245.
- [8] Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, *et al.* Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(10): e52.
- [9] Ketha H, Wadams H, Lteif A, *et al.* Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant: a case report and review of literature[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 148: 14-18.
- [10] Taniguchi M. Kidney damage caused by vitamin D[J]. Prog Jpn Med, 2006, 27(8): 367-369. [谷口正智. 维生素D制剂引起的肾损害[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(8): 367-369.]
- [11] Gardner JD, Calkins JB Jr, Garrison GE. ECG diagnosis: the effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram[J]. Perm J, 2014, 18(1): e119-e120.
- [12] Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, *et al.* Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(12): 1914-1919.

(编辑: 刘子琪)