UpToDate 临床顾问
Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045

Wolters Kluwer

高钙血症的病因

Author: Elizabeth Shane, MD
Section Editor: Clifford J Rosen, MD
Deputy Editor: Jean E Mulder, MD

翻译: 沈捷, 主任医师，教授

我们的所有专题都会依据新发表的证据和同行评议过程而更新。

文献评审有效期至： 2021-12. | **专题最后更新日期：** 2021-05-20.

There is a newer version of this topic available in English. 该主题有一个新的英文版本。

引言

高钙血症是一种相对常见的临床问题。如果进入循环的钙超过排泄至尿液或沉积于骨骼的钙，则会发生高钙血症。这见于骨质吸收加速、胃肠道过度吸收钙或肾脏钙排泄减少时。然而，某些疾病中可能涉及多种机制。例如，维生素D过多症可增加肠道钙吸收和骨吸收，原发性甲状旁腺功能亢进症可增加骨吸收、肾小管钙重吸收和肾脏骨化三醇(1,25-二羟维生素D，是活性最强的维生素D代谢物)合成，以及肠道钙吸收。

原发性甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤是高钙血症最常见的病因，占所有病例的90%以上(表 1)。

本专题将总结高钙血症的病因，其临床表现、诊断方法和治疗详见其他专题。(参见 “高钙血症的临床表现”和 “高钙血症诊断方法”和 “高钙血症的治疗”)

骨质吸收

原发性甲状旁腺功能亢进 — 原发性甲状旁腺功能亢进症中的高钙血症是由于甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)介导的破骨细胞激活，导致骨质吸收增加。此外，肠道钙吸收增加。原发性甲状旁腺功能亢进最常见的原因为甲状旁腺腺瘤。患者的血清钙浓度通常有相对轻度升高(低于11mg/dL或2.75mmol/L)，一些患者的血钙主要为正常高值水平，伴间歇性高钙血症。不过，偶有患者出现更严重的高钙血症，浓度超过12mg/dL。当怀疑存在原发性甲状旁腺功能亢进(如钙质肾结石

患者)且血清钙水平处于正常高值时，可能需要连续测定血清钙，以检测高钙血症。(参见 “原发性甲状旁腺功能亢进症的诊断、鉴别诊断与评估”)

继发性和三发性甲状旁腺功能亢进 — 重度慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)伴继发性甲状旁腺功能亢进的患者，通常有甲状旁腺增生且血清钙浓度明显降低或处于正常低值。但随着病程延长，部分患者可能发生高钙血症。血浆钙浓度升高可能是由于合并动力缺失性骨病和骨转换显著降低，这可导致钙负荷后骨钙摄取显著减少；使用碳酸钙作为磷结合剂来治疗高磷血症时可能会出现这种情况[1]。(参见 “慢性肾脏病矿物质和骨异常概述”，关于‘骨转换、骨矿化、骨量、骨骼长度生长或骨强度的异常’一节)

在某些晚期和长期肾衰竭患者中，甲状旁腺增生可能逐渐进展为自主过度生成PTH，血清钙浓度升高也无法抑制。这类患者血清PTH浓度升高可导致高钙血症，这称为三发性甲状旁腺功能亢进症。

如果重度CKD患者进行肾移植，甲状旁腺增生通常会消退，但可能需数月至数年。部分患者可能在肾移植后出现暂时性高钙血症，因为纠正肾衰竭可使磷平衡恢复正常并使骨化三醇生成增加，从而升高血清钙浓度直到甲状旁腺增生消退。通常情况下，甲状旁腺增生可能不会完全消退，部分患者的PTH水平升高终身存在。(参见 “肾移植后持续性甲状旁腺功能亢进症”，关于‘高钙血症’一节)

恶性肿瘤 — 许多恶性肿瘤患者会发生高钙血症，包括实体瘤和白血病。一般而言，恶性肿瘤患者的血清钙水平高于原发性甲状旁腺功能亢进症患者，但也有例外。血钙水平超过13mg/dL(3.25mmol/L)较少见于原发性甲状旁腺功能亢进，在无其他明显原因时，更可能由恶性肿瘤引起。

恶性肿瘤增加骨质吸收的机制取决于癌症本身。骨转移患者中常见肿瘤细胞直接诱导局部骨质溶解。TNF及IL-1等细胞因子似乎通过刺激破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞，进而增加骨吸收来发挥重要作用。

多发性骨髓瘤患者的高钙血症同样是由于破骨细胞活化因子释放，例如淋巴毒素、IL-6、肝细胞生长因子以及核因子-κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)。(参见 “多发性骨髓瘤的临床特征、实验室表现及诊断”和 “正常骨骼发育及骨形成与骨吸收的调节”，关于‘破骨细胞’一节)

在非转移性实体瘤患者中，高钙血症最常见的原因是分泌PTH相关蛋白(PTH-related protein, PTHrP)。而淋巴瘤患者中，高钙血症是由于活化的单个核细胞(尤其是巨噬细胞)在肾外不依赖于PTH将骨化二醇转化为骨化三醇。虽然罕见，但有少数异位非甲状旁腺癌分泌PTH而非PTHrP的病例报道。

恶性肿瘤高钙血症详见其他专题。(参见 “恶性肿瘤高钙血症的机制”)

甲状腺毒症 — 高达15%-20%的甲状腺毒症患者会发生轻度高钙血症，因为甲状腺激素介导骨吸收增加[2,3]。纠正甲状腺功能亢进后通常会缓解[2,4]。如果甲状腺功能恢复正常后依然存在高钙血症，则应测定血清PTH浓度，以评估合并的甲状旁腺功能亢进。

其他 — 骨质吸收增加所致高钙血症的其他较少见原因包括：

- 制动[5-8]。
- Paget骨病，尤其当患者卧床休息时。(参见 “Paget骨病的临床表现与诊断”)
- 乳腺癌伴广泛骨转移的患者使用雌激素或抗雌激素药(如他莫昔芬)[9,10]。
- 维生素A过多症(长期摄入50,000IU/d以上)[11,12]或某些肿瘤患者使用顺式维A酸[13]或全反式维A酸[14,15]。维A酸会引起骨质吸收呈剂量依赖性增加，导致高钙血症的整体发病率大约为30%[13]。全反式维A酸能抑制细胞生长，部分原因是下调IL-6受体；随后IL-6血清浓度升高可能导致骨质吸收增加以及高钙血症[14]。(参见 “急性白血病治疗相关的分化综合征”)

钙吸收

小肠通过主动转运和被动转运吸收钙。主动转运的生理学意义更加重要，是由维生素D代谢物所刺激。另一方面，当钙摄入超过2g/d或更多时，机体会通过被动转运吸收大量钙。

钙摄入增加 — 单纯的钙摄入较高极少引起高钙血症，因为血清钙浓度的初始升高会抑制PTH释放，进而抑制骨化三醇合成。然而，在肾小球滤过减少导致尿钙排泄降低的患者中，钙摄入增加可引起高钙血症。同时发生钙摄入较高以及尿钙排泄较低的两种临床情况为CKD和乳碱综合征。

- **慢性肾脏病**–单纯的肾衰竭虽然会减少钙排泄，但不会引起高钙血症，因为合并的高磷血症以及骨化三醇合成减少可使钙浓度降低。然而，在接受碳酸钙或醋酸钙以结合膳食磷的患者中，高钙血症并不少见，尤其是如果这些患者存在动力缺失性骨病或也在使用骨化三醇(或其他形式的维生素D)来试图逆转低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进[1]。(参见 “慢性肾脏病成人的高磷血症治疗”，关于‘磷结合剂’一节)
- **乳碱综合征**–在无肾衰竭的情况下，高钙血症可由摄入大量牛奶或碳酸钙(更为常见)诱发，导致高钙血症、代谢性碱中毒以及肾功能不全(乳碱综合征)。乳碱综合征通常发生在过度补充碳酸钙治疗骨质疏松或消化不良的情况下。(参见 “乳碱综合征”)

  代谢性碱中毒会通过直接刺激远端小管钙重吸收、从而减少钙排泄而加重高钙血症。肾血管收缩以及慢性高钙血症时的结构损伤会造成钙诱导的肾功能降低，这也会促使无法排泄过量钙。停止摄入牛奶或碳酸钙后，肾功能通常可恢复基线水平，但长期存在高钙血症的患者可能发生不可逆性损伤。(参见 “乳碱综合征”)

维生素D过多症 — 25-羟维生素D[25(OH)D，骨化二醇]或1,25-二羟维生素D(骨化三醇)的血清浓度较高可通过增加钙吸收和骨质吸收而引起高钙血症。(参见 “维生素D概述”，关于‘代谢’一节)

肠道钙转运主要由1,25-二羟维生素D调节，其比25(OH)D更强效。然而，25(OH)D血清浓度显著升高的患者确实会发生高钙血症，例如摄入大量维生素D(在肝脏转化为骨化二醇)、直接摄入骨化二醇或局部用卡泊三醇(一种用于治疗某些皮肤疾病的维生素D类似物)的患者[16-18]。部分维生素D过多症患者并未意识到过度摄入，因为牛奶被无意的过度强化了维生素D[16]。部分患者维生素D过多可能是由于服用了含大量维生素D的“非处方”补充剂[19]。

1,25-二羟维生素D血清浓度较高通常是由于摄入骨化三醇治疗甲状旁腺功能减退，或者治疗肾衰竭患者中的低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进。骨化三醇诱导的高钙血症通常仅持续1-2日，因为骨化三醇的生物半衰期相对较短。因此，所需要的唯一治疗可能是停用骨化三醇、增加盐和水的摄入量或可能进行静脉生理盐水补液。

由于维生素D可能储存在脂肪中并逐渐释放，所以维生素D或骨化二醇所致的高钙血症持续时间更长。可能需要采用更为积极的治疗，如糖皮质激素和静脉给予双膦酸盐[20]。

内源性1,25-二羟维生素D生成增加也可引起高钙血症，可见于恶性淋巴瘤(参见 “恶性肿瘤高钙血症的机制”)、慢性肉芽肿性疾病(尤其是结节病)(参见 “肉芽肿病中的高钙血症”)，少数情况下还可见于其他以肉芽肿形成为特征的疾病(如Wegener肉芽肿)[21]。

最后，高钙血症的一个罕见原因是，在表面上不存在肉芽肿性疾病时自发性特发性生成过多骨化三醇。这些患者的血管紧张素转换酶和骨化三醇血清浓度较高，巨噬细胞产生的骨化三醇可能增加。泼尼松可有效治疗高钙血症，但需要持续治疗[22]。

其他原因

高钙血症的其他原因包括：

锂 — 长期接受锂治疗的患者往往会发生轻度高钙血症，最可能的原因是钙抑制PTH释放的调定点上调导致PTH分泌增加。停用锂后高钙血症通常(但并非总是)会好转。锂也可显露之前未被识别的轻度甲状旁腺功能亢进。相反，锂也可升高血清PTH浓度但不升高血清钙浓度。(参见 “原发性甲状旁腺功能亢进症的发病机制和病因”，关于‘锂治疗’一节)

噻嗪类利尿剂 — 噻嗪类利尿剂可降低尿钙排泄，这种作用对治疗高钙尿症以及复发性钙质肾结石患者有帮助(参见 “成人复发性钙结石的预防”和 “利尿剂与钙平衡”)。这种作用极少引起其他方面正常的人出现高钙血症，但可使甲状旁腺功能亢进患者发生高钙血症。(参见 “原发性甲状旁腺功能亢进症的发病机制和病因”，关于‘噻嗪类药物治疗’一节)

嗜铬细胞瘤 — 高血钙症为嗜铬细胞瘤的一种罕见并发症，可能由合并的甲状旁腺功能亢进[2型多发性内分泌腺肿瘤(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)]引起，或由嗜铬细胞瘤本身引起(参见 “2型多发性内分泌肿瘤的临床表现和诊断”)。后一类患者的高钙血症似乎是由于肿瘤生成PTHrP[23-25]。α受体阻滞剂可降低这些患者的血清PTHrP浓度，提示α受体兴奋的介导作用[26]。

肾上腺功能减退症 — 偶有艾迪生病危象患者发生高钙血症[27,28]。多种因素似乎促成了高钙血症，包括骨质吸收增加、容量收缩和近端小管钙重吸收增加、血液浓缩，以及可能包括钙与血清蛋白结合增加。给予氢化可的松能在数日内逆转高钙血症[27]。报道称，继发性肾上腺功能减退症患者也可见高钙血症[29-31]。尽管适当的抑制PTH和骨化三醇释放，骨钙释放仍然增加，并似乎至少在一定程度上是由甲状腺激素通过一个正常情况下由糖皮质激素抑制的过程所介导[29]。

横纹肌溶解和急性肾衰竭 — 报道称，急性肾衰竭的多尿期可发生高钙血症，最常见于存在横纹肌溶解的患者。在这种情况下，高钙血症的主要原因是沉积在损伤肌肉中的钙发生动员。纠正高磷血症

(肾小球滤过率增加所致)、肾衰竭诱导的轻度继发性甲状旁腺功能亢进以及原因不明的骨化三醇血清浓度升高，似乎都会促发高钙血症。(参见 “横纹肌溶解的临床表现与诊断”和 “血红素所致急性肾损伤的临床特征及诊断”，关于‘钙’一节)

持续性继发性甲状旁腺功能亢进以及磷酸钙动员机制(类似于纠正肾衰竭诱导的高磷血症)，可以解释肾移植成功后的暂时性高钙血症。(参见 “慢性肾脏病矿物质和骨异常概述”)

茶碱中毒 — 茶碱中毒可引起轻度高钙血症[21]。与甲状腺功能亢进一样，应用β受体拮抗剂通常能缓解高钙血症。(参见 “茶碱中毒”)

家族性低钙尿性高钙血症 — 家族性低钙尿性高钙血症是一种罕见的常染色体显性遗传疾病，其特征为轻度高钙血症、低钙尿症(提示肾小管钙重吸收增加的作用)、血清镁浓度正常或中度升高，以及PTH血清浓度正常或轻度升高。大多数此类患者几乎没有高钙血症的症状，不需要治疗；甲状旁腺次全切除术不能纠正高钙血症。

该病的主要缺陷是，甲状旁腺细胞和肾脏中的钙敏感受体发生功能丧失性突变，因此需要高于正常的血清钙浓度以抑制PTH释放。(参见 “钙敏感受体疾病：家族性低尿钙性高钙血症及常染色体显性低钙血症”)

文献报道了一种罕见的获得性低尿钙性高钙血症，是由抗钙敏感受体的自身抗体引起。(参见 “钙敏感受体疾病：家族性低尿钙性高钙血症及常染色体显性低钙血症”，关于‘CaSR的获得性疾病’一节)

干骺端软骨发育不全 — Jansen型干骺端软骨发育不全是一种罕见的侏儒症，可引起无症状但显著的高钙血症和低磷血症。甲状旁腺正常，PTH及PTHrP血清水平正常或偏低。这种疾病的主要缺陷为PTH-PTHrP受体基因突变，导致在PTH分泌水平正常或偏低时受体持续激活[32]。

先天性乳糖酶缺乏 — 研究者已在先天性乳糖酶缺乏婴儿中报道了高钙血症及髓质肾钙沉着症[33]。开始采用无乳糖饮食后，高钙血症迅速缓解，但肾钙沉着症可能持续存在。高钙血症可能是由于存在非水解乳糖时回肠中钙的吸收增加。

总结与推荐

- 高钙血症是一种相对常见的临床问题。在高钙血症的所有原因中，甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤最为常见。(参见上文‘原发性甲状旁腺功能亢进’和‘恶性肿瘤’)
- 高钙血症的很多其他原因相对少见，但在高钙血症不是由甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤引起时，这些都是重要的考虑因素(表 1)。
- 高钙血症的诊断方法详见其他专题。(参见 “高钙血症诊断方法”)

使用UpToDate临床顾问须遵循用户协议.

参考文献

1. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. Am J Kidney Dis 1990; 16:459.
2. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, Wartofsky L. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1976; 84:668.
3. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL, et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. Endocr Pract 2003; 9:517.
4. Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. South Med J 1996; 89:997.
5. Stewart AF, Adler M, Byers CM, et al. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. N Engl J Med 1982; 306:1136.
6. Alborzi F, Leibowitz AB. Immobilization hypercalcemia in critical illness following bariatric surgery. Obes Surg 2002; 12:871.
7. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80:998.
8. Cano-Torres EA, González-Cantú A, Hinojosa-Garza G, Castilleja-Leal F. Immobilization induced hypercalcemia. Clin Cases Miner Bone Metab 2016; 13:46.
9. Legha SS, Powell K, Buzdar AU, Blumenschein GR. Tamoxifen-induced hypercalcemia in breast cancer. Cancer 1981; 47:2803.
10. Valentin-Opran A, Eilon G, Saez S, Mundy GR. Estrogens and antiestrogens stimulate release of bone resorbing activity by cultured human breast cancer cells. J Clin Invest 1985; 75:726.
11. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. J Am Diet Assoc 2005; 105:119.
12. Hammoud D, El Haddad B, Abdallah J. Hypercalcaemia secondary to hypervitaminosis a in a patient with chronic renal failure. West Indian Med J 2014; 63:105.
13. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, Reynolds CP. Hypercalcemia: a dose-limiting toxicity associated with 13-cis-retinoic acid. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15:410.
14. Niesvizky R, Siegel DS, Busquets X, et al. Hypercalcaemia and increased serum interleukin-6 levels induced by all-trans retinoic acid in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 1995; 89:217.
15. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, et al. Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. Lancet 1992; 339:308.
16. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Engl J Med 1992; 326:1173.

17. Scanlon KS, Blank S, Sinks T, et al. Subclinical health effects in a population exposed to excess vitamin D in milk. Am J Public Health 1995; 85:1418.
18. Hoeck HC, Laurberg G, Laurberg P. Hypercalcaemic crisis after excessive topical use of a vitamin D derivative. J Intern Med 1994; 235:281.
19. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, et al. Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:291.
20. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43:531.
21. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6316.
22. Evron E, Goland S, von der Walde J, et al. Idiopathic calcitriol-induced hypercalcemia. A new disease entity? Arch Intern Med 1997; 157:2142.
23. Takeda K, Hara N, Kawaguchi M, et al. Parathyroid hormone-related peptide-producing non-familial pheochromocytoma in a child. Int J Urol 2010; 17:673.
24. Kimura S, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. A case of pheochromocytoma producing parathyroid hormone-related protein and presenting with hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:1559.
25. Bridgewater JA, Ratcliffe WA, Bundred NJ, Owens CW. Malignant phaeochromocytoma and hypercalcaemia. Postgrad Med J 1993; 69:77.
26. Mune T, Katakami H, Kato Y, et al. Production and secretion of parathyroid hormone-related protein in pheochromocytoma: participation of an alpha-adrenergic mechanism. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:757.
27. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. Calcif Tissue Int 1982; 34:523.
28. Montoli A, Colussi G, Minetti L. Hypercalcaemia in Addison's disease: calciotropic hormone profile and bone histology. J Intern Med 1992; 232:535.
29. Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ. Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41:261.
30. Fujikawa M, Kamihira K, Sato K, et al. Elevated bone resorption markers in a patient with hypercalcemia associated with post-partum thyrotoxicosis and hypoadrenocorticism due to pituitary failure. J Endocrinol Invest 2004; 27:782.
31. Ahn SW, Kim TY, Lee S, et al. Adrenal insufficiency presenting as hypercalcemia and acute kidney injury. Int Med Case Rep J 2016; 9:223.
32. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM, et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal

chondrodysplasia. N Engl J Med 1996; 335:708.

33. Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. J Pediatr 1995; 127:920.

专题 839 版本 17.0.zh-Hans.1.0

图表

Causes of hypercalcemia

Parathyroid mediated
Primary hyperparathyroidism (sporadic)
Inherited variants
Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes
Familial isolated hyperparathyroidism
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome
Familial hypocalciuric hypercalcemia
Tertiary hyperparathyroidism (renal failure)
Non-parathyroid mediated
Hypercalcemia of malignancy
PTHrP
Increased calcitriol (activation of extrarenal 1-alpha-hydroxylase)
Osteolytic bone metastases and local cytokines
Vitamin D intoxication
Chronic granulomatous disorders or other illnesses characterized by granuloma formation
Increased calcitriol (activation of extrarenal 1-alpha-hydroxylase)
Medications
Thiazide diuretics
Lithium
Teriparatide
Abaloparatide
Excessive vitamin A
Theophylline toxicity
Miscellaneous
Hyperthyroidism
Acromegaly
Pheochromocytoma
Adrenal insufficiency
Immobilization
Parenteral nutrition
Milk-alkali syndrome

PTHrP: PTH-related peptide.

Adapted from: Khairallah W, Fawaz A, Brown EM, et al. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3:397.

Graphic 66865 Version 12.0

Contributor Disclosures

Elizabeth Shane, MD Grant/Research/Clinical Trial Support: Amgen [Premenopausal osteoporosis]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **Clifford J Rosen, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Jean E Mulder, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。 所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

利益矛盾的解决方案

→