

# 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



## 高钙血症的治疗

**Authors:** Elizabeth Shane, MD, James R Berenson, MD

**Section Editor:** Clifford J Rosen, MD

**Deputy Editor:** Jean E Mulder, MD

翻译: 焦洋, 主治医师

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: 2020-08-06.

### 引言

高钙血症的治疗应以降低血清钙浓度并在可能的情况下治疗基础疾病为目标。有效的治疗通过抑制骨吸收、增加尿钙排泄或减少肠道钙吸收来降低血清钙浓度([表 1](#))。最佳治疗方案根据高钙血症的病因和严重程度而有所不同。

本文将总结高钙血症的治疗, 着重介绍对恶性疾病患者高钙血症的处理。下文介绍的治疗不同程度地适用于其他病因导致高钙血症的患者。高钙血症的临床表现、病因以及诊断方法详见其他专题。(参见[“高钙血症的临床表现”](#)和[“高钙血症的病因”](#)和[“高钙血症诊断方法”](#))

### 血清钙的解读

血清中的钙与蛋白相结合, 主要是与白蛋白结合。因此, 在血清白蛋白水平高或低的患者中, 总血清钙浓度可能不能准确反映有重要生理意义的离子(或游离)钙浓度。例如, 在低白蛋白血症患者中, 血清离子钙浓度增高时, 总血清钙浓度可能是正常的。

另一种情况是, 严重血容量不足导致高白蛋白血症的患者及存在钙结合副蛋白的少数多发性骨髓瘤患者中, 钙与蛋白的结合增加。这可导致总血清钙浓度升高, 而血清离子钙浓度没有升高。因为患者的血清离子钙浓度正常, 所以这一现象被称为“假性高钙血症”(或“伪高钙血症”)。

在低白蛋白血症或高白蛋白血症患者中, 测定的血清钙浓度应根据白蛋白的异常进行校正([计算器 1](#))或为了转化为标准单位而进行校正([计算器 2](#))。如果已知有实验室能可靠地检测离子钙浓度, 则在这种情况下一些专家倾向于测定血清离子钙浓度。(参见[“血清总钙浓度和血清离子钙浓度的关系”](#))

## 治疗指征

高钙血症可能引发一系列临床表现，从没有或仅有极少症状(轻度慢性高钙血症患者)到重度意识混沌和昏迷(参见“[高钙血症的临床表现](#)”)。高钙血症的程度以及血清钙浓度升高的速度通常决定了临床症状和治疗紧迫性。选择治疗方法时应该考虑到这些差异[1-3]。

无症状或症状轻微(如便秘)的高钙血症患者[血清钙<12mg/dL(3mmol/L)]不需要立即治疗(参见下文“[优选处理方法](#)”)同样，血清钙浓度为12-14mg/dL(3-3.5mmol/L)时患者可能长期耐受良好，因此可能不需要立即治疗。然而，血清钙如果是急剧升高到上述浓度则可能引起神志的显著变化，需要更积极的治疗措施。此外，对于血清钙浓度高于14mg/dL(3.5mmol/L)的患者，无论有无症状均需治疗。

## 优选处理方法

**轻度高钙血症** — 无症状或有轻微症状的高钙血症患者[根据总白蛋白浓度校正后的血清钙<12mg/dL(3mmol/L)]不需要立即治疗。但是，应建议这些患者避免可能加重高钙血症的因素，包括应用噻嗪类利尿剂和[碳酸锂](#)治疗、容量不足、长时间卧床休息或不活动以及高钙饮食(>1000mg/d)。推荐充分补液(每日至少6-8杯水)，以最大程度地降低肾结石风险。其他治疗主要取决于引起高钙血症的原因。(参见下文“[疾病特异性治疗](#)”)

**中度高钙血症** — 无症状或有轻微症状的慢性中度高钙血症[根据总白蛋白浓度校正后的血清钙水平为12-14mg/dL(3-3.5mmol/L)]患者可能不需要立即治疗。但是，患者应遵守与上述轻度高钙血症患者一样的注意事项。

需要重点注意的是，血钙急剧升高到上述浓度可能会引起神志明显变化，需要更积极的治疗。对于这些患者，我们通常给予生理盐水补液和双膦酸盐类药物，见下文重度高钙血症的治疗。(参见下文“[重度高钙血症](#)”)

**重度高钙血症** — 总白蛋白浓度校正后血清钙水平>14mg/dL(3.5mmol/L)的患者需要更积极的治疗。如上所述，对于血清钙水平迅速升高至中等水平且神志改变(如嗜睡、昏睡)的患者，也需要积极治疗。

**立即治疗** — 对这类患者的紧急治疗包括三方面[1,2,4]：

- 以200-300mL/h的初始速度静脉输注等张盐水以扩充血容量，然后调整输液速度，使尿量维持在100-150mL/h。(参见下文“[生理盐水补液](#)”)

如果患者不存在肾衰竭或心力衰竭，不推荐使用袢利尿剂直接增加钙排泄，因为该治疗可能引起并发症，并且有其他抑制骨吸收(骨吸收是高钙血症的主要原因)的药物可供选择。

- 给予[鲑降钙素](#)(4U/kg)，并在几小时后复测血清钙水平。如果观察到血钙降低，说明患者对降钙素敏感，可每6-12小时重复给予降钙素(4-8IU/kg)。患者可能在24-48小时后对降钙素发生快

速耐受，因此通常仅在该时间段内治疗，之后停药。(参见下文[‘降钙素’](#))

- 同时给予**唑来膦酸**(4mg，静脉输注15分钟)或帕米膦酸二钠(60-90mg，输注2小时)。我们倾向于使用唑来膦酸，因为其逆转恶性肿瘤相关高钙血症的作用优于帕米膦酸二钠。(参见下文[‘双膦酸盐类药物’](#)和[‘肾功能损害患者中的剂量’](#))
- 对于禁忌使用双膦酸盐类药物的高钙血症患者(如存在重度肾损伤)，可同时给予**地舒单抗**和降钙素。(参见下文[‘地舒单抗’](#))
- 避免摄入含钙食物、补充剂和维生素D。

降钙素联合生理盐水给药应该在12-48小时内明显降低血清钙浓度。双膦酸盐类药物会在用药第2-4日起效，因此可以维持对高钙血症的控制。

此外，少数非常严重的有症状高钙血症患者有必要进行更积极的治疗。对于血清钙浓度为18-20mg/dL(4.5-5mmol/L)且有神经系统症状但循环稳定的患者，或并发肾衰竭的重度高钙血症患者，除上述治疗外，还应考虑血液透析。(参见下文[‘透析’](#))

**预防复发** — 随访治疗的目标是预防高钙血症复发。在恶性肿瘤引起高钙血症的患者中，高钙血症的加重必然伴随肿瘤的进展，因此应尽可能治疗引起高钙血症的基础疾病。很多恶性肿瘤患者可能还存在骨转移瘤，会每3-4周接受1次**唑来膦酸**或帕米膦酸二钠静脉给药，以预防骨相关并发症。这会避免高钙血症的复发。

对于**唑来膦酸**治疗无效的恶性肿瘤致重度症状性高钙血症患者，可以选用**地舒单抗**(初始剂量60mg，皮下给药，并根据治疗反应重复给药)。(参见下文[‘地舒单抗’](#))

**疾病特异性治疗** — 上文介绍的治疗方案不同程度地适用于所有原因导致的高钙血症患者。高钙血症的一些其他病因的治疗将在其他专题中详细讨论。简单总结如下：

- 甲状旁腺功能亢进症是门诊患者中轻度高钙血症最常见的原因。治疗的目标通常是纠正甲状旁腺功能亢进或监测是否出现原发性甲状旁腺功能亢进的并发症。(参见[“原发性甲状旁腺功能亢进症的治疗”](#))
- 甲状旁腺癌极少数情况下会引起甲状旁腺功能亢进，患者通常会出现明显的高钙血症和甲状旁腺激素浓度极高或颈部肿块。甲状旁腺癌以手术治疗为主。若肿瘤不适合手术治疗，则应重点通过双膦酸盐类、拟钙剂或**地舒单抗**等药物治疗来控制高钙血症。(参见[“甲状旁腺癌”](#)，[关于‘治疗’一节](#))
- 对于淋巴瘤、结节病或其他肉芽肿性疾病引起的高钙血症患者，由于内源性骨化三醇生成过多，其肠道钙吸收增加。主要治疗方案包括低钙饮食、皮质类固醇和治疗基础疾病。(参见[“肉芽肿病中的高钙血症”](#))
- 为了治疗甲状旁腺功能减退症或治疗肾衰竭所致低钙血症和甲状旁腺功能亢进症而使用骨化三醇可能引起高钙血症，但通常仅持续1-2日，因为骨化三醇的生物半衰期相对较短。因此，这

些患者可能只需要停用骨化三醇、增加盐及液体的摄入，或者静脉输注生理盐水补液。

维生素D或**骨化二醇**引起的高钙血症持续时间较长，因此可能需要给予更积极的治疗，例如糖皮质激素以及**唑来膦酸**或帕米膦酸二钠[5]。

- 对于家族性低尿钙性高钙血症患者，通常不对高钙血症进行治疗，因为这些患者的血清钙通常仅轻度升高，且几乎不产生症状。(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”](#))

## 生理盐水补液

重度高钙血症的初始治疗包括同时应用生理盐水、降钙素和双膦酸盐(参见上文‘[重度高钙血症](#)’)。等张盐水可纠正可能存在的容量不足，容量不足可由高钙血症所致尿盐丢失引起，在一些患者中可由呕吐引起。血容量不足时肾脏钙清除率降低，从而加重高钙血症( [表 1](#))[6]。

生理盐水输注速度取决于几个因素，包括高钙血症的严重程度、患者的年龄、是否有共存疾病，特别是心脏或肾脏基础疾病。在没有水肿的情况下，合理的治疗方案是初始以200-300mL/h的速度输注等张盐水，然后调整输液速度，以维持尿量在100-150mL/h。

生理盐水治疗需要密切监测，因为它在因肾功能受损而不能排泄输入的盐的患者中可引起液体过剩；这些患者的肾功能受损可由高钙血症或心力衰竭引起。对于存在肾功能不全或心力衰竭的高钙血症患者，可能需要密切监测并谨慎使用袢利尿剂，以防止液体过剩。

生理盐水治疗很少能使轻度以上高钙血症患者的血清钙浓度恢复正常[6]。过去，一旦补足液体即常规开始使用袢利尿剂，以进一步增加尿钙排泄。但是，这一措施是基于包含积极补液(一日10L)和**呋塞米**强化给药(每1-2小时80-100mg)的方法[7]。

除了恢复血容量必须进行生理盐水治疗外，生理盐水治疗在其他情况下不再受青睐，有以下两个原因[8,9]：

- 可应用双膦酸盐类和降钙素等药物抑制骨吸收，骨吸收是高钙血症的主要原因。
- 由于大量输注生理盐水和使用**呋塞米**所致多尿可能引起液体和电解质失衡相关并发症，如低钾血症、低镁血症以及未补充利尿剂带来的液体丢失所造成的容量不足，需要对患者进行密切监测。

治疗中度至重度高钙血症通常需同时给予双膦酸盐类药物加或不加降钙素。(参见上文‘[优选处理方法](#)’)

## 降钙素

药理剂量的降钙素可通过增加肾脏钙排泄、更重要的是通过干扰破骨细胞的功能而减少骨吸收，来降低血清钙浓度[10,11]。**鲑降钙素**(4U/kg)通常每12小时肌内注射或皮下注射给药1次；剂量可增至

最多每6小时6-8U/kg。降钙素的鼻喷剂对于高钙血症疗效不佳[12]。

降钙素安全且相对无毒(除了轻度恶心和少见的超敏反应)。尽管降钙素疗效相对较弱,但它起效快,用药后4-6小时内开始起效,最多可使血清钙浓度降低1-2mg/dL(0.3-0.5mmol/L)(表1)[1,4,13,14]。因此,降钙素与补液联合作为重度高钙血症的初始治疗方法是有用的。

即使重复给药,降钙素也仅在最初48小时内有效,这提示产生了快速耐受,原因可能是受体下调[1,11,15,16]。降钙素的疗效持续时间有限,因此对于血清钙>14mg/L(3.5mmol/L)的有症状患者,降钙素与补液和双膦酸盐类药物联合时效果最好(对于不耐受双膦酸盐的患者,可联合地舒单抗)。降钙素和补液治疗可以快速降低血清钙浓度,而双膦酸盐类药物疗效更持久。

## 双膦酸盐类药物

双膦酸盐类药物是无机焦磷酸盐的非水解类似物,可吸附于骨羟磷灰石表面,通过干扰破骨细胞介导的骨吸收抑制钙释放[17]。该类药物治疗任何原因的过度骨吸收造成的高钙血症(表1)。(参见“[双膦酸盐类药物的药理学](#)”)

所有双膦酸盐类药物都是相对无毒的化合物,对于中度或重度高钙血症患者,其比降钙素和生理盐水更强效[18-24]。因此,对于各种原因的过度骨吸收导致的高钙血症,包括恶性肿瘤相关的高钙血症,双膦酸盐类已成为治疗的优选药物[24-26]。双膦酸盐类药物在用药2-4日达到最大疗效,因此通常与生理盐水和/或降钙素联合给药,生理盐水和降钙素可更快地降低血清钙浓度。(参见上文“[优选处理方法](#)”)

虽然双膦酸盐类药物最常用于治疗确诊的高钙血症,但它们也用于预防高钙血症和骨相关不良事件,特别是在有骨转移癌的患者中。双膦酸盐类药物用于改善癌症患者结局的内容详见其他专题。(参见“[破骨细胞抑制剂治疗乳腺、前列腺及其他部位实体瘤的骨转移](#)”)

**药物的选择** — 目前用于治疗恶性肿瘤相关高钙血症的药物包括帕米膦酸二钠、[唑来膦酸](#)、[伊班膦酸](#)、[氯膦酸二钠](#)和[依替膦酸盐](#),我们建议使用静脉用唑来膦酸。唑来膦酸在很多国家都可用来治疗恶性肿瘤引起的高钙血症,剂量为4mg,静脉给予,至少持续15分钟。在唑来膦酸不可用时,可选用帕米膦酸二钠。唑来膦酸比帕米膦酸二钠更强效[23],且输注时间更短(唑来膦酸15分钟,帕米膦酸二钠2小时),因此优选唑来膦酸。在应用唑来膦酸治疗恶性肿瘤所致高钙血症的临床试验中,血肌酐浓度小于等于4.5mg/dL(400μmol/L)的患者符合参加试验的条件[23]。肾功能损伤患者的用法用量见下文。(参见下文“[肾功能损害患者中的剂量](#)”)

在多发性骨髓瘤或骨转移瘤患者中,反复静脉使用双膦酸盐类药物与发生下颌骨质坏死的风险有关。一些研究数据提示,反复应用[唑来膦酸](#)或[地舒单抗](#)后下颌骨质坏死的风险增加。然而,长期、大剂量静脉使用双膦酸盐类药物才会引起下颌骨质坏死这种并发症,无论使用这三种药物中的哪种。因此,治疗急性高钙血症时不需要太担心下颌骨质坏死的风险,因为此时可能不会定期重复使用这些药物。(参见下文“[副作用和注意事项](#)”)

阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠是强效的第三代双膦酸盐类药物，可口服给药。然而，这两种药物都不用于重度或急性高钙血症的治疗。

- **唑来膦酸**—一项汇总分析纳入了两项III期试验共275例肿瘤相关高钙血症患者，发现在接受单剂唑来膦酸(4mg或8mg)的患者中，有87%-88%校正血清钙浓度恢复正常，而接受帕米膦酸二钠(90mg)的患者中该比例为70%[\[23\]](#)。此外，接受唑来膦酸治疗的患者血清钙得到控制的中位时间更长(32-43日 vs 18日)。

评估长期应用这些药物治疗骨转移瘤患者的试验报道称，应用**唑来膦酸**发生的肾脏不良事件多于帕米膦酸二钠，但这两种药物引起3级或4级肾毒性的发生率没有差异。4mg和8mg剂量的唑来膦酸疗效相似，但推荐剂量为4mg，因为8mg剂量的肾毒性(5.2% vs 2.3%)和全因死亡率(33% vs 19%)均高于4mg剂量[\[27\]](#)。(参见下文‘[肾功能损害患者中的剂量](#)’)

- **帕米膦酸二钠**—多项观察性研究和一些随机试验证实，静脉用帕米膦酸二钠可有效治疗多种原因所致过度骨吸收引起的高钙血症，这些原因包括恶性肿瘤、急性原发性甲状旁腺功能亢进症、制动、维生素D过多症和结节病[\[1,5,20,28-36\]](#)。

早期试验显示，帕米膦酸二钠(60mg，输注24小时)在缓解恶性肿瘤所致高钙血症方面比静脉用**依替膦酸盐**(70% vs 41%)[\[20\]](#)或**氯膦酸二钠**[\[33\]](#)更有效。后来的试验表明更短的输注时间(2-4小时)是安全有效的，可使血钙水平维持正常2周或更长时间[\[21,34\]](#)。

静脉输注90mg可达到最佳降钙疗效[\[35\]](#)。然而，很多临床医生会根据高钙血症的程度来调整帕米膦酸二钠通常的初始剂量：如果血清钙浓度不超过13.5mg/dL(3-3.4mmol/L)则给予60mg，超过则给予90mg。血清钙浓度在1-2日内开始下降。重复用药时间间隔不应少于7日。

静脉用帕米膦酸二钠的耐受性较好，主要副作用为发热，但其发病率低。恶性肿瘤引起的体液性高钙血症是一种通常由肿瘤自主分泌甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)引起的副肿瘤综合征，对于这种高钙血症，帕米膦酸二钠的疗效可能欠佳[\[37-39\]](#)，而**唑来膦酸**的疗效可能更好。

- **伊班膦酸**—伊班膦酸可有效治疗恶性肿瘤引起的高钙血症。综合总共纳入超过320例患者的试验来看，2mg伊班膦酸静脉给药2小时使高达67%患者的血钙水平恢复正常，而剂量高达6mg仍是安全的且耐受良好[\[40,41\]](#)。4mg或6mg剂量的有效率显著高于2mg剂量(76%-77% vs 50%)，但疗效持续时间无剂量依赖性[\[41\]](#)。

**伊班膦酸**与帕米膦酸二钠疗效似乎相当。在一项纳入72例恶性肿瘤引起的高钙血症患者的随机试验中，研究者对伊班膦酸(2mg或4mg静脉给药)与帕米膦酸二钠(15-90mg静脉给药)进行了直接比较[\[42\]](#)。结果发现，对这两种药物有反应的患者人数相近(伊班膦酸组和帕米膦酸二钠组分别为77%和76%)，但伊班膦酸组血清钙浓度开始出现再次升高的中位时间显著更长(14日 vs 4日)。但是，疗效仅持续4日对于帕米膦酸二钠而言是过于短暂的，可能与用药剂量不足或临床试验规模小有关。

- **其他双膦酸盐类药物**—氯膦酸二钠和[依替膦酸盐](#)是20多年前问世的第一代双膦酸盐类药物。与较新的药物相比，其抑制骨吸收的能力相对较弱。由于长期静脉治疗不方便且相对弱效，依替膦酸盐的使用已有所减少，除非没有其他双膦酸盐类药物可用，否则通常不推荐使用该药[\[25\]](#)。

氯膦酸二钠目前仍广泛应用于美国之外的地区。在针对多发性骨髓瘤或转移性乳腺癌患者的随机试验中，氯膦酸二钠口服给药以降低骨相关并发症与严重高钙血症较少发作相关。但是，口服氯膦酸二钠生物利用度低、药片太大以及需空腹服用并且服药后1小时需禁食水，这些因素均增加了服药依从性差的风险[\[24\]](#)。因此，通常在治疗之初优选静脉给予氯膦酸二钠[\[43\]](#)，而口服氯膦酸二钠则用于维持治疗。(参见“[破骨细胞抑制剂在早期乳腺癌中的应用](#)”)

**副作用和注意事项** — 虽然静脉用双膦酸盐类药物的耐受性通常良好，但仍可能出现副作用，包括流感样症状(发热、关节痛、肌痛、乏力、骨痛)、眼部炎症(葡萄膜炎)、低钙血症、低磷血症、肾功能受损、肾病综合征、下颌骨质坏死以及非典型股骨骨折(需长期治疗的患者)[\[44-46\]](#)。这些副作用详见其他专题，其发生率在一定程度上因用药指征而不同，原因之一是癌症患者的用药剂量高于骨质疏松患者。(参见“[抗骨吸收药物在晚期恶性肿瘤患者中的治疗风险](#)”)

**肾功能损害患者中的剂量** — 如前面章节所述，双膦酸盐类药物有潜在肾毒性。但在使用[唑来膦酸](#)治疗恶性肿瘤所致高钙血症的临床试验中，血肌酐浓度 $\leq 4.5\text{mg/dL}$ ( $400\mu\text{mol/L}$ )的患者符合参加试验的条件[\[23\]](#)。此外，有病例报告称应用[伊班膦酸](#)和帕米膦酸二钠成功治疗了以下患者的高钙血症：发生肾衰竭的多发性骨髓瘤患者[\[47\]](#)、肾功能不全[血肌酐 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ ( $133\mu\text{mol/L}$ )]患者[\[48\]](#)，以及合并重度高钙血症的血液透析患者[\[49,50\]](#)。对于肾功能受损的患者(肌酐 $>4.5\text{mg/dL}$ )，我们建议谨慎使用静脉用双膦酸盐类药物治疗高钙血症。使用生理盐水充分补液以及减少治疗剂量和/或减慢输注速度(唑来膦酸：4mg，静脉输注30-60分钟；帕米膦酸二钠：30-45mg，静脉输注4小时；伊班膦酸：2mg，静脉输注1小时)可能可将风险降至最低。

## 糖皮质激素

对于过量给予或服用维生素D或者内源性骨化三醇(1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>，是维生素D最具活性的代谢产物)生成过多相关的高钙血症，主要(非全部)的原因是膳食钙的吸收增加。骨化三醇生成增加可见于慢性肉芽肿性疾病(如结节病)患者，偶尔也可见于淋巴瘤患者。对于这类患者，糖皮质激素(如，[泼尼松](#)20-40mg/d)通常可减少肺和淋巴结内活化单个核细胞的骨化三醇生成，从而在2-5日内降低血清钙浓度。(参见“[肉芽肿病中的高钙血症](#)”)

## 其他治疗

**地舒单抗** — 对于[唑来膦酸](#)治疗无效的高钙血症患者或因重度肾损害而禁用双膦酸盐类药物的患者，可选择[地舒单抗](#)。

关于[地舒单抗](#)治疗恶性肿瘤所致高钙血症的病例报告和病例系列研究越来越多，尤其是对于经双膦酸盐类药物治疗后高钙血症仍持续存在的患者[\[51-53\]](#)。其中一项病例系列研究纳入了33例存在恶性

肿瘤所致高钙血症且在接受双膦酸盐类药物治疗后血清钙水平仍持续升高[根据白蛋白水平校正后血清钙浓度 > 12.5mg/dL(3.1mmol/L)]的患者，对这些患者给予了地舒单抗治疗：120mg，皮下给药，一周1次，持续4周，此后一月1次。在10日内，21例患者(64%)的血清钙降至 <11.5mg/dL(2.9mmol/L)[54]。目前还需要进行临床试验，在这一背景下比较**唑来膦酸**与地舒单抗。

与双膦酸盐类药物不同，**地舒单抗**并不通过肾脏清除，因此用于慢性肾脏病患者不受限制，而此类患者需慎用或禁用双膦酸盐类药物(参见上文“[肾功能损害患者中的剂量](#)”)。关于多发性骨髓瘤合并高钙血症和重度肾损伤(血清肌酐为2.5-5.7mg/dL)患者的病例报告显示，地舒单抗在2-4日内改善了血清钙，并且使1例患者的肾功能改善[55,56]。因此，在治疗并发显著肾功能损害或肾衰竭的高钙血症时，地舒单抗可能具有一定作用。

然而，尚未确定用于肾功能损害患者时**地舒单抗**的最佳剂量。此外，肾衰竭可能由急性高钙血症引起，因此可能无需避免静脉用双膦酸盐类药物，尤其是因为地舒单抗引起低钙血症的风险比双膦酸盐类药物高。具体而言，在使用地舒单抗治疗骨质疏松的试验中，慢性肾病患者应用地舒单抗后发生低钙血症的风险比肾功能正常患者高(参见“[地舒单抗治疗骨质疏松](#)”)。

同样，在一项使用**地舒单抗**治疗多发性骨髓瘤合并肾损伤患者高钙血症的病例系列研究中，1例患者在接受单剂地舒单抗(60mg)后出现较长时间的低钙血症，需要静脉给予钙补充剂[55]。因此，谨慎的做法为初始给予较低剂量(0.3mg/kg)，大约1周内没有达到目标钙浓度时再给予1剂[55]。测量血清25-羟维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平也是明智的做法，因为维生素D缺乏患者在应用地舒单抗后更可能出现低钙血症。在等待血清25(OH)D水平测定结果的同时，可考虑补充1日或2日的维生素D(50,000U/d)。如果患者缺乏维生素D，这样做可能有助于预防低钙血症，如果患者维生素D充足，则可停止补充。

据报道，使用**地舒单抗**治疗骨质疏松的患者会发生下颌骨质坏死和非典型骨折。(参见“[地舒单抗治疗骨质疏松](#)”，关于“[安全性信息](#)”一节)

**拟钙剂** — 对于甲状旁腺癌引起重度高钙血症的患者，以及钙磷乘积增高和继发性甲状旁腺功能亢进的血液透析患者，拟钙剂(目前只有**西那卡塞**可用)可降低血清钙浓度。现已在原发性甲状旁腺功能亢进患者中对拟钙剂进行了评估，但不是作为标准治疗。(参见“[甲状旁腺癌](#)”，关于“[治疗](#)”一节和“[原发性甲状旁腺功能亢进症的治疗](#)”，关于“[拟钙剂](#)”一节和“[成人透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗](#)”，关于“[拟钙剂](#)”一节)

**透析** — 腹膜透析(虽然速度较慢)以及应用无钙或几乎不含钙的透析液进行血液透析都是高钙血症的有效治疗方法，被视为治疗高钙血症的最后手段。透析可能适用于存在恶性肿瘤相关重度高钙血症且有肾功能不全或心力衰竭的患者，这些患者不能安全地进行补液治疗[57]。

应用血液透析治疗无肾衰竭的高钙血症患者时可能需要更改常规透析液的成分，以避免加重或引发其他代谢异常，特别是低磷血症。例如，一例患者应用富含磷的透析液(最终磷浓度4mg/dL)进行血液透析后，一切异常都得到了迅速纠正；在此之前，药物治疗未能逆转其原发性甲状旁腺功能亢进症引起的药物治疗无法纠正的，包括高钙血症、精神状态改变和低磷血症[58]。

## 总结与推荐

- 无症状或症状轻微的高钙血症[血清钙 $<12\text{mg/dL}$ ( $3\text{mmol/L}$ )]患者不需要立即治疗。但应建议患者避免可加重高钙血症的因素，这些因素包括应用噻嗪类利尿剂和[碳酸锂](#)、容量不足、长时间卧床休息或不活动、补充维生素D以及高钙饮食( $>1000\text{mg/d}$ )。(参见上文[‘优选处理方法’](#))
- 无症状或症状轻微的慢性中度高钙血症[血清钙 $12\text{-}14\text{mg/dL}$ ( $3\text{-}3.5\text{mmol/L}$ )]患者可能不需要立即治疗。然而，如果血清钙急剧升高到这一水平，则可能导致胃肠道症状及神志改变，需要按重度高钙血症的治疗方法予以处理。(参见上文[‘中度高钙血症’](#))
- 更严重的[血清钙 $>14\text{mg/dL}$ ( $3.5\text{mmol/L}$ )]或有症状的高钙血症患者通常有脱水情况，需要将生理盐水补液作为初始治疗。合理的方案是，以 $200\text{-}300\text{mL/h}$ 的初始速度静脉输注等张盐水，然后调整输液速度，以维持尿量在 $100\text{-}150\text{mL/h}$ 。(参见上文[‘重度高钙血症’](#)和[‘生理盐水补液’](#))
- 对于接受生理盐水补液的高钙血症患者，我们建议不常规使用袢利尿剂(**Grade 2C**)。然而，在有肾功能不全或心力衰竭的高钙血症患者中，可能需要密切监测并谨慎使用袢利尿剂，以防止出现液体过剩。(参见上文[‘生理盐水补液’](#))
- 对有症状(如嗜睡、昏睡)的高钙血症患者进行即刻短期治疗时，我们建议使用降钙素(联合生理盐水补液)，尤其是血清钙 $>14\text{mg/dL}$ 或迅速升高至中等水平(如 $12\text{-}14\text{mg/dL}$ )时(**Grade 2C**)。(参见上文[‘重度高钙血症’](#)和[‘降钙素’](#))
- 对于过度骨吸收所致较严重(血清钙 $>14\text{mg/dL}$ )或有症状的高钙血症患者，为了长期控制高钙血症，我们建议加用静脉用双膦酸盐类药物而非[地舒单抗](#)(**Grade 2B**)。(参见上文[‘重度高钙血症’](#)和[‘双膦酸盐类药物’](#))

对于[唑来膦酸](#)无效或因重度肾损伤禁用双膦酸盐类药物的高钙血症患者，可使用[地舒单抗](#)。但需要仔细监测这些患者的血清钙水平，因为地舒单抗引起低钙血症的风险比双膦酸盐类药物高。此外，很多情况下静脉用双膦酸盐类药物可能逆转肾损伤，尤其是急性发作且伴有高钙血症时。(参见上文[‘地舒单抗’](#))

- 在静脉用双膦酸盐类药物中，我们建议使用[唑来膦酸](#)(**Grade 2B**)。在唑来膦酸不可用时，可选用帕米膦酸二钠。(参见上文[‘药物的选择’](#))
- 糖皮质激素可有效治疗由一些淋巴瘤、结节病或其他肉芽肿性疾病引起的高钙血症。(参见上文[‘糖皮质激素’](#))
- 透析通常仅用于重度高钙血症患者。(参见上文[‘重度高钙血症’](#))

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

## 参考文献

1. [Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1445.](#)
2. [Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med 1992; 326:1196.](#)
3. [Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. J Intensive Care Med 2015; 30:235.](#)
4. [Fatemi S, Singer FR, Rude RK. Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. Calcif Tissue Int 1992; 50:107.](#)
5. [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.](#)
6. [Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. Q J Med 1981; 50:473.](#)
7. [Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. N Engl J Med 1970; 283:836.](#)
8. [Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol 2004; 24:48.](#)
9. [LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. Ann Intern Med 2008; 149:259.](#)
10. [Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. N Engl J Med 1981; 304:269.](#)
11. [Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. Ann Intern Med 1981; 95:192.](#)
12. [Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1992; 51:18.](#)
13. [Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1990; 46 Suppl:S26.](#)
14. [Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. Cancer 1974; 34:1268.](#)
15. [Ljunghall S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcemia due to malignancy. Recent Results Cancer Res 1989; 116:40.](#)
16. [Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP, et al. \[Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial\]. Presse Med 1988; 17:2375.](#)
17. [Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. J Clin Invest 1990; 85:456.](#)
18. [Ryzen E, Martodam RR, Troxell M, et al. Intravenous etidronate in the management of malignant hypercalcemia. Arch Intern Med 1985; 145:449.](#)

19. [Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group. Arch Intern Med 1991; 151:471.](#)
20. [Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol 1992; 10:134.](#)
21. [Gucalp R, Theriault R, Gill I, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. Arch Intern Med 1994; 154:1935.](#)
22. [Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N, et al. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3545.](#)
23. [Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001; 19:558.](#)
24. [Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. Semin Oncol 2002; 29:12.](#)
25. [Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16:3890.](#)
26. [Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352:373.](#)
27. [Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission--FDA drug information that never reaches clinicians. N Engl J Med 2009; 361:1717.](#)
28. [Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80:998.](#)
29. [Jansson S, Tisell LE, Lindstedt G, Lundberg PA. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 1991; 110:480.](#)
30. [Mark S. Hypercalcaemia in an immobilised patient with pneumonia. Br J Clin Pract 1995; 49:327.](#)
31. [McIntyre HD, Cameron DP, Urquhart SM, Davies WE. Immobilization hypercalcaemia responding to intravenous pamidronate sodium therapy. Postgrad Med J 1989; 65:244.](#)
32. [Gibbs CJ, Peacock M. Hypercalcaemia due to sarcoidosis corrects with bisphosphonate treatment. Postgrad Med J 1986; 62:937.](#)
33. [Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. Lancet 1989; 2:1180.](#)

34. [Sawyer N, Newstead C, Drummond A, Cunningham J. Fast \(4-h\) or slow \(24-h\) infusions of pamidronate disodium \(aminohydroxypropylidene diphosphonate \(APD\)\) as single shot treatment of hypercalcaemia. Bone Miner 1990; 9:121.](#)
35. [Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. Am J Med 1993; 95:297.](#)
36. [Wimalawansa SJ. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcaemia of malignancy. Clin Endocrinol \(Oxf\) 1994; 41:591.](#)
37. [Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. Lancet 1993; 341:1611.](#)
38. [Walls J, Ratcliffe WA, Howell A, Bundred NJ. Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcaemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. Br J Cancer 1994; 70:169.](#)
39. [Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. Cancer 1994; 73:2223.](#)
40. [Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. Br J Cancer 1997; 75:295.](#)
41. [Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, et al. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Oncol 1996; 14:268.](#)
42. [Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. Support Care Cancer 2003; 11:539.](#)
43. [O'Rourke NP, McCloskey EV, Vasikaran S, et al. Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate. Br J Cancer 1993; 67:560.](#)
44. [Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol 2006; 17:897.](#)
45. [Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. Drug Saf 1999; 21:389.](#)
46. [Edwards BJ, Sun M, West DP, et al. Incidence of Atypical Femur Fractures in Cancer Patients: The MD Anderson Cancer Center Experience. J Bone Miner Res 2016; 31:1569.](#)
47. [Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. Acta Haematol 2006; 116:165.](#)
48. [Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. Clin Nephrol 1996; 45:175.](#)

49. [Trimarchi H, Lombi F, Forrester M, et al. Disodium pamidronate for treating severe hypercalcemia in a hemodialysis patient. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2:459.](#)
50. [Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Treatment of hypercalcaemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. Scand J Urol Nephrol 1993; 27:447.](#)
51. [Dietzek A, Connelly K, Cotugno M, et al. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. J Oncol Pharm Pract 2015; 21:143.](#)
52. [Karuppiah D, Thanabalasingham G, Shine B, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. Eur J Endocrinol 2014; 171:K1.](#)
53. [Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy. BMJ Case Rep 2014; 2014.](#)
54. [Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3144.](#)
55. [Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14:e207.](#)
56. [Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. Ann Intern Med 2012; 156:906.](#)
57. [Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron 1996; 72:424.](#)
58. [Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. Am J Kidney Dis 1997; 29:288.](#)

专题 850 版本 19.0.zh-Hans.1.0

## 图表

## Treatment of hypercalcemia

Intervention	Mode of action	Onset of action	Duration of action
Isotonic saline hydration	Restoration of intravascular volume Increases urinary calcium excretion	Hours	During infusion
Calcitonin	Inhibits bone resorption via interference with osteoclast function Promotes urinary calcium excretion	4 to 6 hours	48 hours
Bisphosphonates	Inhibit bone resorption via interference with osteoclast recruitment and function	24 to 72 hours	2 to 4 weeks
Loop diuretics*	Increase urinary calcium excretion via inhibition of calcium reabsorption in the loop of Henle	Hours	During therapy
Glucocorticoids	Decrease intestinal calcium absorption Decrease 1,25-dihydroxyvitamin D production by activated mononuclear cells in patients with granulomatous diseases or lymphoma	2 to 5 days	Days to weeks
Denosumab	Inhibits bone resorption via inhibition of RANKL	4 to 10 days	4 to 15 weeks
Calcimimetics	Calcium-sensing receptor agonist, reduces PTH (parathyroid carcinoma, secondary hyperparathyroidism in CKD)	2 to 3 days	During therapy
Dialysis	Low or no calcium dialysate	Hours	During treatment

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; PTH: parathyroid hormone; CKD: chronic kidney disease.

\* Loop diuretics should not be used routinely. However, in patients with renal insufficiency or heart failure, judicious use of loop diuretics may be required to prevent fluid overload during saline hydration.

Data from: Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Sixth Edition). American Society of Bone and Mineral Research 2006; 179.

Graphic 73030 Version 7.0

## Contributor Disclosures

**Elizabeth Shane, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Amgen [Premenopausal osteoporosis]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **James R Berenson, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Janssen [Myeloma]; Takeda [Myeloma]; BMS [Myeloma]; Celgene [Myeloma]; Amgen [Myeloma]. Speaker's Bureau: Janssen [Myeloma]; Takeda [Myeloma]; BMS [Myeloma]; Celgene [Myeloma]; Amgen [Myeloma]. 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

→