

危重患者低钙血症的现状分析

梁水清¹, 侯明²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月6日

摘要

低钙血症在危重患者中非常常见,但是由于危重患者疾病及药物使用以及其他原因,低钙血症症状隐匿,常常会被忽视,然而已有研究证明低钙会导致危重患者的死亡风险增加,是危重患者预后不良的危险因素之一,且对于危重患者低钙血症是否治疗一直存在争议。本文对危重患者低钙血症的流行病学、发病机制以及治疗等进行概述。

关键词

危重患者, 低钙血症

Analysis of the Current Situation of Hypocalcemia in Critically Ill Patients

Shuiqing Liang¹, Ming Hou²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²ICU, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 5th, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 6th, 2023

Abstract

Hypocalcemia is very common in critically ill patients, but due to illness, drug use and other reasons, the symptoms of hypocalcemia are hidden and often ignored. However, studies have proved that hypocalcemia will increase the risk of death in critically ill patients and is one of the risk factors for poor prognosis in critically ill patients, and there has been controversy over whether to treat hypocalcemia in critically ill patients. This article reviews the epidemiology, pathogenesis and treatment of hypocalcemia in critically ill patients.

Keywords

Critically Ill Patient, Hypocalcemia

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着我国人口老龄化问题逐渐突出,各种急危重症的发病率也逐年上升。在ICU中,配备了先进的技术,如呼吸机和训练有素的人员,为急危重症患者提供强化、先进的生命支持及护理[1]。但是由于入住ICU的患者病情严重且复杂,其死亡率居高不下。因此评估患者疾病严重程度和预后、识别死亡风险危险因素具有很大价值。ICU患者多处于不同程度的应激状态,应激状态下可导致体内电解质紊乱,如:Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺等,其中Na⁺、K⁺电解质紊乱由于其短期内可导致严重后果而引起临床的高度重视。而大量的研究表明,在ICU患者中,低钙血症十分常见,但由于低钙血症的临床表现隐匿,在ICU患者中常常被忽视,其已被证明与危重患者严重程度相关,本综述讨论了危重患者低钙血症钙测量的选择、临床表现、病理机制以及处理。

2. 钙稳态

钙是人体内含量丰富的矿物质之一,成人体内大约含有1千克的钙,99%存在与骨骼和牙齿当中,1%分布在细胞外液、血液和软组织当中[2]。体内可溶性钙主要存在于细胞外液中,在血清和间质液中的浓度大致相等。血钙指的是血清中所含的总钙量,分为扩散性游离钙和非扩散性游离钙,扩散性游离钙主要为游离钙及少量与柠檬酸、重碳酸根等形成的扩散性结合钙[3],其中发挥生理活性的钙为游离钙,大约占血清总钙的50%,而后者占约10%,非扩散性钙是指与血浆蛋白结合的钙,约占总钙的40% [4]。

钙的主要生理功能为:①参与构成骨骼和牙齿;②作为细胞内信号物质和第二信使参与神经递质的释放、神经冲动的传递以及维持神经与骨骼肌活动;③参与心肌跨膜电位的形成,从而影响心肌自律性、兴奋性和传导性;④参与凝血过程、激素分泌、维持体液酸碱平衡等。

血离子钙浓度主要由甲状旁腺激素、降钙素以及1,25-(OH)₂D₃所调节,甲状旁腺细胞表面的钙敏感受体(CaSR) [5]不断感知细胞外离子钙浓度,当浓度下降时通过靶器官发挥作用,其中促进骨骼对钙吸收增加,肾脏对钙吸收增加,同时增加磷酸盐排泄,1,25-(OH)₂D₃指导钙转运蛋白的表达,从而增加肠对钙的吸收摄取。

3. 钙测量

最早进行钙测量用于不同钙浓度对离体青蛙心脏收缩性的影响[6],目前钙测量方法主要有三种,即总钙、离子钙及白蛋白校正钙。现有的研究报道了在住院患者[7]、心血管疾病[8]、老年[9]、COVID-19 [10]、慢性肾病[11]、危重疾病[12]中,总钙、离子钙和白蛋白校正钙测量对低钙血症诊断的比较,这些研究几乎得出了一致的结论,当离子钙作为金标准时,总钙或白蛋白校正钙往往会对相当一部分低钙血症的患者错误的进行分类。其中一项研究表明,在缺乏测量离子钙仪器的地区,优化白蛋白校正公式可以大大提高白蛋白校正钙的临床性能。Schini和同事[13]认为,血清离子钙测量要求过高,不宜广泛采用。在

Ernie [10]研究中证实, 在 COVID-19 合并肾衰竭患者当中, 由于钙与阴离子和白蛋白结合, 而血离子钙与阴离子间隙呈负相关, 会出现血离子钙异常而血总钙正常现象。但是在慢性肾病指南中目前还是推荐总钙测量而不是离子钙。但是在 Steele 等人[14]研究中提出, 在 ICU 中, 校正钙不能很好地替代血离子钙。Gregory [15]提出, 相比于血清总钙、白蛋白校正钙, 血离子钙测量作为钙测量的指标是最可靠的。在 Hu 等人[16]研究中也显示, 对于疑似极低钙的危重患者, 使用总钙测量相比血离子钙测量大约一半的患者会被遗漏, 因此推荐使用血离子钙水平作为检测指标。还有几项研究当中也出现了类似的结果。

4. 危重患者低钙血症流行病学及表现

低钙血症最典型症状为神经肌肉症状, 表现为手足抽搐、肢体麻木、远端肢体感觉障碍, 以及出现 QT 和 ST 间期延长和心功能障碍等症状, 慢性或轻度低钙血症患者可以表现为无症状, 当低钙严重时可能会出现支气管痉挛或类似哮喘的喉痉挛以及局部或全身癫痫发作, 也可表现为疲劳、易怒、焦虑和抑郁等[17]。低钙血症在危重患者中非常常见, 其发生率为 15%~88% [18], 这可能与不同的纳入标准以及不同的测量方法及标准相关。虽然低钙血症在危重患者中非常常见, 但与典型低钙血症的症状相比, 大多是无症状、轻微或者可能被疾病和药物以及其他原因所掩盖。

5. 危重患者低钙血症发病机制

根据以往的研究表明, 危重患者低钙血症的原因尚不明确, 多种机制可能导致了钙代谢紊乱。在前文已经提出, 血离子钙浓度主要由 PTH、降钙素以及 $1,25-(OH)_2D_3$ 所调节, 任何可以影响这三种激素水平均可导致 Ca^{2+} 变化。

在健康人群中, 甲状旁腺激素分泌的增加伴随着血 Ca^{2+} 水平的下降, 主要通过肾脏的作用迅速恢复 Ca^{2+} 水平, 而骨转换的增加和骨化三醇生成的升高则形成较慢的抵消作用。在脓毒症患者中, 表现出甲状旁腺细胞对 Ca^{2+} 的浓度感知障碍, PTH 正常有效的钙化作用受损或不足, PTH 浓度升高通常无法恢复正常 Ca^{2+} 水平。再者, 在危重患者中, 甲状旁腺激素的抵抗会导致骨吸收减弱和尿钙漏出[19]。在 Lars 团队研究中指出, 炎症反应可能是导致低钙血症原因之一, CaSR 受体是炎症过程的重要介质, 促炎细胞因子诱导 CaSR 表达, 很可能是位于 CaSR 位点的特定转录调控元件被促炎刺激所激活, CaSR 可介导多种组织和免疫细胞的炎症, 介导其活化和趋化作用, 低钙血症的程度与炎症反应的标志物密切相关[20]。细胞内 Ca^{2+} 已被证明与内毒素等其他因素一起刺激细胞因子的产生。TNF- α 、IL-1 和 IL-6 可能通过下调成骨细胞的 PTH 受体而降低对 PTH 的反应性。其次, 危重病人在应激等状态下导致儿茶酚胺水平升高, 由于甲状旁腺细胞表面有 β -肾上腺能受体, 儿茶酚胺可以直接作用于甲状旁腺细胞的分泌, 从而导致 Ca^{2+} 降低。医源性原因包括利尿剂、儿茶酚胺、米霉素、降钙素、化疗药物等药物使用, 以及在持续肾脏替代治疗期间输注磷酸盐和柠檬酸盐(如含柠檬酸盐的血液制品)或抗凝剂[21]。

危重患者肾功能损伤可能导致肾小管钙重吸收减少, $1,25-(OH)_2D_3$ 活化减少, 磷酸盐清除受损, 从而直接或间接降低细胞外钙水平[17]。危重患者经常出现胃肠功能障碍, 这可能会导致钙和 25-羟基维生素 D 吸收障碍。此外, 钙在细胞外或细胞内的积聚, 可能还有降钙素水平的升高, 可能导致低钙血症。其他可能重要的因素包括高磷血症、维生素 D_3 缺乏和高或低镁血症[22]。

白蛋白, 作为钙缓冲剂, 体内通过白蛋白-钙缓冲液来维持 Ca^{2+} 浓度稳定, 但是白蛋白-钙缓冲液对 pH 值高度敏感。pH 值的变化可改变白蛋白上带电的酸性氨基酸残基的比例, 从而改变了结合的 Ca^{2+} 的数量, 导致 Ca^{2+} 的总比例的变化。单一的 pH 值升高, 如过度换气引起的呼吸性碱中毒, 会导致 Ca^{2+} 下降, 而 pH 值的降低反过来又会导致 Ca^{2+} 上升。所有这些机制均可导致危重患者低钙血症的发生。

6. 危重患者低钙血症处理

既往研究认为, 低钙血症是危重患者预后不良的危险因素之一, 但是对于低钙血症是否需得到正确的处理尚存在争议, 目前, 没有指南建议在 ICU 患者无症状和轻度时补充重症引起的低钙血症。据研究报道, 在大多数 ICU 患者急性疾病恢复期, 低钙血症是短暂的, 可以自行恢复正常, 而在非幸存者中, 低离子钙水平更常见[23] [24], 其次在一项大型的研究中指出, ICU 住院患者轻度高钙血症可降低死亡率[25]。对于院外心脏骤停患者, 在一项成人的随机对照试验结果中, 补充钙对院外心脏骤停患者的循环恢复及生存没有益处以及 90 天内出现更差的神经系统预后, 补充钙对心脏骤停的患者 30 天生存率获益为 6%, 对于神经系统 30 天预后的获益仅为 4%, 其他研究也不支持在心脏骤停期间给予钙治疗[26] [27]。几项观察性研究报告了钙给药治疗低钙血症及其对钙水平影响[14] [28], 研究发现, 低钙血症似乎大多难以治疗。在考虑初始钙水平的线性回归模型中, 给予静脉补钙后钙值的上升非常显著, 但斜率非常浅, 表明静脉补钙对钙水平的影响非常小。在 Steele 等人的研究中, 补充钙并不能快速的恢复血钙水平及改善预后。因此, 还需要更多的研究来进行评估补充钙是否可以对危重患者有益, 以及补钙具体的方法及方式。

7. 小结

在危重患者中, 低钙血症的患者十分常见, 但是由于疾病及药物使用等原因, 其症状隐匿, 对于钙测量方法, 推荐使用血离子钙水平作为检测指标, 对于危重患者是否需补充治疗目前尚存在争议, 还需要多中心、多样本研究来评估是否有益。

参考文献

- [1] Nates, J.L., Nunnally, M., Kleinpell, R., *et al.* (2016) ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Critical Care Medicine*, **44**, 1553-1602. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001856>
- [2] Baird, G.S. (2011) Ionized Calcium. *Clinica Chimica Acta*, **412**, 696-701. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.01.004>
- [3] Minisola, S., Pepe, J. and Cipriani, C. (2020) Measuring Serum Calcium: Total, Albumin-Adjusted or Ionized? *Clinical Endocrinology*, **95**, 267-268. <https://doi.org/10.1111/cen.14362>
- [4] 仇威富, 王金树. 危重症患者低钙血症发生率与危险因素分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(1): 37-39.
- [5] Iamartino, L. and Brandi, M.L. (2022) The Calcium-Sensing Receptor in Inflammation: Recent Updates. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 1059369. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1059369>
- [6] Mclean, F.C. and Hastings, A.B. (1934) A Biological Method for the Estimation of Calcium Ion Concentration. *Journal of Biological Chemistry*, **107**, 337-350. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)75414-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)75414-8)
- [7] Payne, R.B. (2019) Albumin-Adjusted Calcium and Ionized Calcium. *Clinical Chemistry*, **65**, 705-706. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.300905>
- [8] Kobylecki, C.J., Nordestgaard, B.G. and Afzal, S. (2021) Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry*, **67**, 265-275. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245>
- [9] Sorva, A., Elfving, S., Pohja, P. and Tilvis, R.S. (2009) Assessment of Calcaemic Status in Geriatric Hospital Patients: Serum Ionized Calcium versus Albumin-Adjusted Total Calcium. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **48**, 489-494. <https://doi.org/10.3109/0036518809085762>
- [10] Yap, E., Melaku, Y., Puri, I., *et al.* (2021) Predicting Ionized Hypocalcemia: External Validation of an Ionized Calcium Prediction Model in Patients with COVID-19 and Renal Failure. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, **59**, 110-115. <https://doi.org/10.1177/00045632211049983>
- [11] Pekar, J.D., Grzych, G., Durand, G., *et al.* (2020) Calcium State Estimation by Total Calcium: The Evidence to End the Never-Ending Story. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **58**, 222-231. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0568>
- [12] Byrnes, M.C., Huynh, K., Helmer, S.D., *et al.* (2005) A Comparison of Corrected Serum Calcium Levels to Ionized

- Calcium Levels among Critically Ill Surgical Patients. *The American Journal of Surgery*, **189**, 310-314. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>
- [13] Schini, M., Hannan, F.M., Walsh, J.S. and Eastell, R. (2021) Reference Interval for Albumin-Adjusted Calcium Based on a Large UK Population. *Clinical Endocrinology*, **94**, 34-39. <https://doi.org/10.1111/cen.14326>
- [14] Steele, T., Kolamunnage-Dona, R., Downey, C., Toh, C.H. and Welters, I. (2013) Assessment and Clinical Course of Hypocalcemia in Critical Illness. *Critical Care*, **17**, Article No. R106. <https://doi.org/10.1186/cc12756>
- [15] Ong, G.S.Y., Walsh, J.P., Stuckey, B.G.A., *et al.* (2012) The Importance of Measuring Ionized Calcium in Characterizing Calcium Status and Diagnosing Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3138-3145. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1429>
- [16] Hu, Z.D., Huang, Y.L., Wang, M.Y., Hu, G.J.L. and Han, Y.Q. (2018) Predictive Accuracy of Serum Total Calcium for Both Critically High and Critically Low Ionized Calcium in Critical Illness. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22589. <https://doi.org/10.1002/jcla.22589>
- [17] Kelly, A. and Levine, M.A. (2013) Hypocalcemia in the Critically Ill Patient. *Journal of Intensive Care Medicine*, **28**, 166-177. <https://doi.org/10.1177/0885066611411543>
- [18] 徐巧莲, 万献尧. ICU 患者低钙血症发生率调查与危险因素分析[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2012, 33(6): 30-32.
- [19] Carlstedt, L., Rastad, S. and Wide, L. (1998) Parathyroid Hormone and Ionized Calcium Levels Are Related to the Severity of Illness and Survival in Critically Ill Patients. *European Journal of Clinical Investigation*, **28**, 898-903. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00391.x>
- [20] Lind, L., Carlstedt, F., Rastad, J., *et al.* (2000) Hypocalcemia and Parathyroid Hormone Secretion in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, **28**, 93-99. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00015>
- [21] Dias, C.R.B., Leite, H.P., Nogueir, P.C.K. and de Carvalho, W.B. (2013) Ionized Hypocalcemia Is an Early Event and Is Associated with Organ Dysfunction in Children Admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Critical Care*, **28**, 810-815. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.019>
- [22] Hotchkiss, R. and Karl, I. (1996) Calcium: A Regulator of the Inflammatory Response in Endotoxemia and Sepsis. *New Horizons*, **4**, 58-71.
- [23] Müller, B., Kränzlin, S., Huber, N., *et al.* (2000) Disordered Calcium Homeostasis of Sepsis: Association with Calcitonin Precursors. *European Journal of Clinical Investigation*, **30**, 823-831. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00714.x>
- [24] Ward, R.T., Colton, D.M., Meade, P.C., *et al.* (2004) Serum Levels of Calcium and Albumin in Survivors versus Non-survivors after Critical Injury. *Journal of Critical Care*, **19**, 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.02.011>
- [25] Salluh, J.I.F., Zhang, Z., Xu, X., *et al.* (2014) Predictive Value of Ionized Calcium in Critically Ill Patients: An Analysis of a Large Clinical Database MIMIC II. *PLOS ONE*, **9**, e95204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095204>
- [26] Vallentin, M.F., Granfeldt, A., Meilandt, C., *et al.* (2021) Effect of Intravenous or Intraosseous Calcium vs Saline on Return of Spontaneous Circulation in Adults with Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **326**, 2268-2276. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20929>
- [27] Padrao, E.M.H., Bustos, B., Mahesh, A., *et al.* (2022) Calcium Use during Cardiac Arrest: A Systematic Review. *Resuscitation Plus*, **12**, Article ID: 100315. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2022.100315>
- [28] Collage, R.D., Howell, G.M., Zhang, X., *et al.* (2013) Calcium Supplementation during Sepsis Exacerbates Organ Failure and Mortality via Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase (CaMKK) Signaling. *Critical Care Medicine*, **41**, e352-e360. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf436>