

湖北科学技术出版社

于宗周

血液净化与矿物质代谢异常

XUEYE JINGHUA

血液净化与矿物质代谢异常

于 宗 周

湖北科学技术出版社

血液净化与矿物质代谢异常

于 宗 周

*

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

湖北省公安专科学校印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 4.375印张 86千字

1989年12月第1版 1989年12月第1次印刷

ISBN 7—5352—0524—0/R·89

印数：1—5 000

定价：1.70元

前 言

肾脏是控制体内矿物质代谢的重要器官，慢性肾功能衰竭，特别是维持性透析患者都有不同程度的钙、磷和维生素D代谢异常。这些改变在慢性肾衰（CRF）早期，尚未开始透析前就已经发生，并且进行性加重。上述代谢障碍是可以预防的，如果不采取适当的措施，必将发展到严重的继发性甲状旁腺机能亢进（2-HPT）和肾性骨营养不良（ROD），伴有骨痛、病理性骨折、骨变形、软组织和血管钙化、顽固性皮肤瘙痒等。

CRF的钙、磷和维生素D代谢异常可以单独存在，尚未合并明显的骨病；有些患者上述代谢障碍与骨病共存，因为这些改变都与肾脏的排泄和内分泌功能障碍有关。纠正钙、磷和维生素D代谢异常，可以预防骨病的发生；骨病的诊断和治疗，又需要监测血清钙、磷浓度。上述代谢异常和骨病的诊断、预防和处理，都需要对本病的病理生理学有深入的理解。

钙三醇是肾脏产生的调节钙代谢的激素，具有高度生物活性，药用钙三醇可以替代天然激素，是控制钙平衡、纠正低钙血症、防治2-HPT和ROD的一个新的突破。

机体为了钙、磷的自身稳定，有三种激素（甲状旁腺素、钙三醇和降钙素）参与，作用于各个靶器官，调节钙磷

在胃肠道吸收、从骨中动员和向骨内沉积，以及经肾脏排泄和重吸收。各种调节因素互相作用形成复杂的关系。有人把矿物质代谢譬喻为一场戏，有三个编导（三种激素）和三个舞台（骨、肠、肾三个靶器官），但只有两个演员（钙、磷）。本书从钙、磷代谢着手，进而讨论活性维生素D、2-HPT和ROD。每一章都与骨病的发病机理、诊断和治疗有关，既互相联系，又各有所侧重。系统的阐述，要求照顾到每个问题的完整性。

由于编者水平所限，书中谬误在所难免，敬祈同道多多赐教。

于宗周

于第一军医大学南方医院

1989年3月

本书常用缩写：

PTH：甲状旁腺激素

iPTH：血循环中免疫反应性（或完整的）甲状旁腺激素

2-HPT：继发性甲状旁腺机能亢进

PTX：甲状旁腺摘除术

ROD：肾性骨营养不良

AKP：碱性磷酸酶

DFO：去铁胺

GFR：肾小球滤过率

CRF：慢性肾功能衰竭

Vit.D：维生素D

目 录

第一章 钙代谢	(1)
一、正常的钙代谢.....	(1)
二、低钙血症.....	(5)
三、高钙血症.....	(9)
第二章 磷代谢	(13)
一、正常的磷代谢.....	(13)
二、高磷血症.....	(14)
三、低磷血症.....	(25)
第三章 维生素D 代谢	(27)
一、活性维生素D 的来源.....	(27)
二、钙三醇的作用.....	(28)
三、其他维生素D 代谢物.....	(32)
四、钙三醇的调节机制.....	(33)
第四章 活性型维生素D 的临床应用	(36)
一、钙三醇.....	(36)
二、 1α -羟维生素D ₃	(52)
三、其他维生素D 代谢物.....	(53)

第五章 继发性甲状旁腺机能亢进	(55)
一、病理生理	(55)
二、临床症状	(62)
三、诊断	(63)
四、治疗	(64)
第六章 转移性钙化	(66)
一、致病因素	(66)
二、成分	(66)
三、病理与临床表现	(67)
四、处理	(67)
第七章 肾性骨营养不良	(69)
一、发病机理	(69)
二、骨代谢	(71)
三、分型	(75)
四、临床症状	(77)
五、骨病的特殊检查	(78)
六、治疗	(83)
第八章 钙三醇治疗的临床和生化学监测	(93)
一、临床意义	(93)
二、检查内容和频度	(93)
三、检查计划	(100)
第九章 铝骨病	(101)

一、病因.....	(101)
二、发病机理.....	(102)
三、类型和发生率.....	(104)
四、铝骨病的特征.....	(104)
五、诊断.....	(105)
六、预防.....	(106)
七、治疗.....	(106)
第十章 镁代谢异常	(109)
一、低镁血症.....	(109)
二、高镁血症.....	(110)
参考文献	(113)

第一章 钙代谢

一、正常的钙代谢

正常血清钙浓度为 $9.5 \sim 10.5 \text{ mg/dl}$ (平均 5 mEq/L)，波动在一个比较狭窄的范围内。临床上通常测定的数值为血清总钙浓度，但具有生物活性的仅是它的离子化部分。血清中的钙由非弥散性和弥散性钙两部分组成。40%的钙与血浆蛋白结合（其中80%与白蛋白结合），不具有生理活性，不易通过毛细血管壁，也不能通过透析膜，称为非弥散性钙。血浆蛋白（特别是白蛋白）浓度升高时，这部分钙增多，血清

表 1

血清钙的构成

		{ 钙 离 子 (50%)	
{ 血清总钙	{ 弥散性钙 (60%)	{	
		{ 小分子结合钙 (10%)	
	{ 非弥散性钙 (40%)	{ 与白蛋白结合 (32%)	
		{ 与球蛋白结合 (8%)	

总钙量也升高；反之，血浆蛋白浓度降低时，血清总钙值下降，但不影响血清钙离子浓度，不引起低血钙症状。估计血浆蛋白每变化 1g/dl ，可使总钙值改变 0.8mg/dl 。60%的钙为弥散性钙，有透析性。其中50%为游离的钙离子，直接起生理作用；另外，10%与重碳酸、枸橼酸、磷酸等小分子阴离子结合，构成非游离钙，但有弥散性，可通过透析膜（表1）。游离钙与结合钙处于动态平衡之中，可以互相转变，受血浆pH的影响。

（一）钙的吸收

体内钙的来源有两个方面：小肠吸收的钙和骨细胞溶骨产生的钙。在正常饮食中每日含钙量为 $500\sim 1000\text{mg}$ ，肠道吸收为 $100\sim 400\text{mg}$ ，吸收率为 $25\sim 70\%$ 。钙的主动吸收主要在十二指肠和空肠。这种主动转运是通过小肠粘膜上皮细胞刷状缘微绒毛上的一种特殊的蛋白质，称为钙结合蛋白，后者与肠腔中的 Ca^{++} 有较强的亲和力。 Ca^{++} 进入细胞后，在线粒体内储存起来，并且通过钠-钙交换体系，从粘膜细胞的浆膜面将 Ca^{++} 运出至细胞外液，同时，伴有 Na^+ 进入细胞，再通过“钠泵”（ Na^+ ， K^+ -ATP酶的作用）主动将 Na^+ 泵出细胞外，这一过程需要消耗ATP。钙的被动吸收在全部回肠，这种被动性弥散，在慢性肾功能衰竭时似乎没有障碍。

（二）钙的排泄

1. 消化道：粪中排泄的钙包括食物中未被吸收的钙和胃肠道分泌的钙。腹泻时排出钙增加，肠道中的植酸盐、草酸盐和磷酸盐与钙结合，不能通过肠壁吸收，而被排出。

2. 肾脏：从肾小球滤过的钙（可达10克）约97%以上被重吸收，影响重吸收的因素有：PTH和活性维生素D的作用、血钙浓度、血浆pH值及血流动力学状态等。钙的重吸收和从尿中排泄常伴随钠，故临床上使用速尿、输注盐水促进排钠同时，尿钙排泄也增多，可以治疗高钙血症。但噻嗪类利尿剂抑制尿钙排泄，减少尿钙。

（三）血清钙的调节

血液和细胞间液中的钙离子水平取决于：①钙从胃肠道吸收；②钙向骨骼沉积和从骨中动员；③钙从肾脏排泄。调节血清钙浓度的机制如下：

1. 血清磷浓度：高磷血症使血清游离钙浓度降低，低磷血症使血清游离钙浓度升高。

2. PTH：血钙过低刺激甲状旁腺，促进PTH的合成和分泌，使骨质溶解加强，同时刺激远曲小管，增加钙的重吸收，引起血钙升高；血钙过高抑制PTH的合成和分泌，使钙向骨转移和肾小管重吸收钙减少，引起血钙降低。PTH对肾脏的作用还包括促进 $25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ （钙二醇）转变为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ （钙三醇），通过钙三醇的作用，进一步影响钙代谢，增加血钙。当血钙水平升高时，PTH的分泌减少，钙三醇的合成也随之减少。

3. 钙三醇：钙三醇在肾内合成，是作用最强的活性型维生素D，钙三醇是影响消化道钙吸收的主要因素，它能促进肠钙吸收和骨钙动员，并增加近曲小管对钙的重吸收，使血钙上升。因此，肾脏在调节血清游离钙浓度上起重要作用。

4. 降钙素 (CT)：CT具有降低血钙的作用，它能抑制骨吸收，减少骨钙动员，促进破骨细胞转变为成骨细胞，增加骨钙沉积；并抑制钙和磷在近曲小管的重吸收，增加肾脏排泄钙和磷。小剂量CT抑制肠钙吸收，药理剂量增加肠钙吸收，可能由于血钙降低继发钙吸收增加。血钙过高刺激CT的合成和分泌，使钙向骨转移和尿钙增加，引起血钙降低。反之，血钙过低，则抑制CT的合成和分泌，使血钙增高。CT通过降低血钙，可以刺激甲状腺旁腺。

5. 血浆pH：当pH降低或酸中毒时，促进与血浆蛋白或其他成分结合的钙游离，使血清钙离子浓度升高；反之，当pH升高或碱中毒时，促进钙离子与其他成分结合，即使血清总钙值不变，也能引起钙离子浓度降低，伴有低血钙症状（手足搐溺）。血浆钙离子浓度与pH、磷酸盐和重碳酸的关系可用以下公式表示：

$$\frac{[Ca^{++}] [HPO_4^{-}] [HCO_3^{-}]}{[H^+]} = \text{常数}$$

即 $[H^+]$ 降低、 $[HPO_4^{-}]$ 升高（高磷血症）或 $[HCO_3^{-}]$ 升高（代谢性碱中毒）时， $[Ca^{++}]$ 下降。

6. 血浆蛋白浓度：血清总钙值受白蛋白浓度影响，因为钙主要与白蛋白结合，所以白蛋白降低的患者（蛋白质营养不良、肾病综合征）需要修正钙值（Payne公式）。

$$(1) \text{ 修正钙值 (mg/dl)} = \text{实测钙值 (mg/dl)} - (0.689 \times GP) + 5.06 \text{ (g/dl)}$$

$$(2) \text{ 修正钙值 (mg/dl)} = \text{实测钙值 (mg/dl)} - Alb + 4.0 \text{ (g/dl)}$$

二、低钙血症

(一) 低钙血症的原因

低钙血症是慢性肾衰的常见特征之一。终末期肾衰患者1/2以上有低钙血症，产生低钙血症的原因是：

1. 高磷血症：血浆磷浓度升高，由于形成磷酸钙沉积于骨和软组织引起血浆游离钙浓度降低。尿毒症患者经常出现高磷血症，血浆总钙浓度可以正常，但离子化钙减少，刺激PTH分泌增加，使血浆磷降低。如果高磷血症得到纠正，则离子化钙水平升高，但总钙浓度不变，PTH的分泌也相应降低。高磷血症降低 $1-\alpha$ 羟化酶活性，使肾内 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 产生减少，加重低钙血症。

2. $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 产生障碍：随着肾实质的破坏和机能性肾单位的减少，在肾衰早期（ $\text{GFR} < 50 \sim 40 \text{ml/min}$ ）就已经出现肾脏的内分泌障碍，引起 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的产生减少（严重时几乎等于0），导致肠道的钙吸收障碍和骨细胞溶骨减少。结果造成血清游离钙浓度降低和继发性甲状旁腺机能亢进（2-HPT）。

3. 骨对PTH的反应性降低：肾衰时骨对PTH升高血钙的作用产生抵抗，使骨细胞溶骨减少。肠道的钙吸收在肾衰早期已经减少，加上这种骨钙动员的降低，促进低钙血症的发生，引起PTH持续升高和2-HPT。这一现象可以解释晚期肾衰患者尽管循环中PTH升高，仍有持续的低钙血症。骨对PTH的作用出现抵抗性的机制，认为与 $1,25-(\text{OH})_2$

D₃的产生不足有关。

4. 钙和维生素D摄入不足：长期食欲减退和限制蛋白饮食，使钙和维生素D摄入减少。

5. 影响小肠钙吸收减低的其他因素：

(1) 血浆降钙素水平升高。

(2) 肠腔内磷酸钙沉淀增多。

(3) 细胞外液容量扩张：液体平衡可能影响钙的平衡。有明显水潴留的患者一次血液滤过液体清除太多，可丢失大量的钙，若不增加置换液的钙浓度，就会导致钙的负平衡，并刺激甲状旁腺分泌PTH，间接地促进小肠吸收钙。反之，一次治疗脱水太少，则引起钙的正平衡，从而抑制甲状旁腺，并减少钙的吸收。

(4) 尿毒症毒素：抑制氧化磷酸化作用。

(二) 低钙血症的特点

正常情况下，血清钙的调节机制如上所述。肾衰早期，肾脏产生钙三醇就已经不充分，使小肠的钙吸收减少，引起血钙降低。正常肾脏当血钙降低时，刺激钙三醇的产生，慢性肾衰时缺乏这种反应。特别是终末期肾衰和规律性透析患者，尽管低钙血症刺激甲状旁腺分泌PTH增加，引起骨质过度吸收和纤维性骨炎，但患病的肾脏产生钙三醇不足，使肠钙吸收减少，同时，骨对PTH的钙动员作用出现抵抗（对PTH的溶骨作用不敏感），引起PTH持续升高，导致甲状旁腺增生肥大。机体为了维持血清钙浓度达到正常水平，不得不牺牲骨的完整性。此时，骨吸收比骨矿化进行的快。长期负钙平衡导致慢性低钙血症，2-HPT和肾性骨营养不良

(ROD)。这种情况下,药用钙三醇代替肾脏分泌该激素的不足,增加肠钙吸收和骨钙动员,提高血钙浓度和新骨矿化作用,可以防治2-HPT和ROD。仅仅在血钙浓度明显升高时PTH分泌才受到抑制。最后发展到严重的2-HPT,正常血钙不能控制PTH的分泌,所谓第三期或自主性HPT,引起高钙血症。

(三) 低钙血症的治疗

低血钙伴有正常血磷时,可通过以下方法提高血清钙浓度。

(1) 给予含钙药物:补钙的理由:①由于1,25-(OH)₂D₃缺乏,引起钙吸收减少,补钙至少可以部分地补偿。②补充饮食的不足,因为低磷饮食也常常是低钙饮食。

1) 钙剂:碳酸钙(含钙40%)最好,因为与其他常用的钙盐(乳酸钙含钙13%、葡萄糖酸钙含钙8%)比较含有更多的元素钙。而且大多数病人耐受良好。此外,碳酸钙还有结合磷和纠正酸中毒的作用。碳酸钙可以来自天然的有机钙,如螯贝。

2) 剂量:通常1.0~1.5g元素钙/日,个体化调节剂量。

3) 注意:大量补钙会引起高钙血症,血清Ca×P乘积增加,并促进转移性钙化,特别是血清磷在5.5mg/dl以上时,要特别注意,不要大量补钙,避免Ca×P乘积上升到70以上。

(2) 补充活性型Vit.D。

(3) 通过透析液补充钙:血清总钙浓度正常值约5mEq/L(10mg/dl),其中,弥散性(可透析性)钙为3mEq/L(5mEq/L×60%)。透析液中的钙都是钙离子,只能与弥散性钙进行交换,因此,必须根据这部分钙水平确定透析

液的钙浓度。如果透析液钙浓度与血清总钙浓度相同，必然导致高钙血症。为了维持钙平衡或补充钙，透析液的钙浓度通常等于或高于血清弥散性钙浓度，即 $\geq 3\text{mEq/L}$ 。使用高钙透析液时，由于浓度梯度，钙离子从透析液侧向血液侧转移。反之，如透析液钙浓度小于正常血清游离钙浓度。则钙从体内丢失，并加重2-HPT。透析液的钙离子浓度为 3.5mEq/L 时，一次血液透析治疗中可以进入体内 $400\sim 600\text{mg}$ 钙，使透析后血清钙值升高，可以部分地代偿胃肠道的钙吸收不足，并能抑制PTH分泌。透析液的钙大于 4mEq/L 时，透析后有高钙血症的危险，因此， $3.5\sim 4.0\text{mEq/L}$ 的钙浓度最适合补充钙。透析液的钙比血浆可透析性钙高 $1.2\sim 2.0\text{mg/dl}$ 时，4小时内钙向体内移行 $700\sim 1000\text{mg}$ 。如果透析前血清钙为 5mEq/L ，透析液的钙浓度为 3mEq/L 时，通过弥散向体内移行的钙等于0。同时，服用钙盐和活性型vit.D时，透析液的钙浓度 $3.0\sim 3.5\text{mEq/L}$ 比较合适。如透析液的钙浓度小于 3.0mEq/L ，引起透析中钙丢失，长期低钙血症，促使血清AKP和PTH持续增高，如大于 3.5mEq/L ，透析后可能发生高钙血症，并促进软组织钙化。因此，需要经常监测血清钙。如前所述，钙平衡受液体平衡的影响，如果血液滤过中液体清除太多，可能导致钙的负平衡，需提高置换液的钙浓度。

治疗目标：透析前血清钙浓度达到 $9.5\sim 10.0\text{mg/dl}$ ，($4.75\sim 5.0\text{mEq/L}$)。选择适当的钙浓度的透析液，避免透析后发生血钙过高。

有高磷血症时，不宜使用大量钙盐和活性型vit.D，因为迅速提高血钙浓度，使 $\text{Ca} \times \text{P}$ 乘积增加，有促进转移性钙

化的危险。这时应首先纠正高磷血症，在监测血清钙磷水平的条件下，逐渐地、慎重地补充钙盐和活性Vit.D。

三、高钙血症

(一) 高钙血症的原因

透析患者通常出现低钙血症，因此，需要补充钙盐、活性型Vit.D₃，并提高透析液的钙浓度。但下列情况可能产生高钙血症。

1. 继发性甲状旁腺机能亢进：没有使用钙盐和活性型Vit.D₃的情况下出现高钙血症，通常反应严重的2-HPT。这些病例可发现循环中有极高的PTH，其血清钙与PTH浓度存在正相关。升高的血清钙不能抑制甲状旁腺机能亢进（HPT），这种情况称为自主性HPT或第三期HPT。而多数无2-HPT的慢性肾衰患者血清钙浓度不超过11.5mg/dl。如果存在持续的高钙血症，治疗应考虑甲状旁腺摘除术（PTX）。反之，如果PTH不太高，应考虑合并高钙血症的其他疾病，不宜轻易决定PTX。

2. 血浆磷浓度迅速降低：由于使用磷结合剂，阻止了磷的吸收，引起高钙血症。

3. 大量补充钙盐和活性型Vit.D₃。

4. 急性高钙血症：由于使用未经处理的自来水，使透析液的钙浓度升高，引起“硬水综合征”，表现为剧烈头痛、恶心、呕吐和血压升高。

5. 使用钙离子交换树脂或噻嗪类药物：噻嗪类利尿药抑制尿钙排泄，可用来防止尿路结石，但促进血钙升高，高