



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.020

· 继续教育园地 ·

钙化防御的研究进展

高幼垣 傅强 周泽华 周波 传丰宁

[关键词] 钙化防御; 发病机制; 诊断; 治疗

钙化防御是一种罕见且严重的全身血管性疾病,以全身小动脉中膜钙化及组织缺血坏死为主要表现。钙化防御最初是由 Selye 等^[1]在 1961 年的动物实验中提出,Coats 等在 1998 年发现该病的发生发展与血管壁的钙沉积有关,且常见于尿毒症患者,故称之为钙性尿毒症性小动脉病(CUA)^[2]。钙化防御最常见于行血液透析或近期接受肾脏移植的终末期肾脏病(ESRD)患者^[3],也可发生于非 ESRD 患者,如原发性甲状旁腺功能亢进(28%)、恶性肿瘤(22%)、酒精性肝病(17%)和结缔组织病(4%)等^[4]。CUA 在 ESRD 患者中的发病率为 1%~4%,其主要死亡原因是缺血伤口继发感染导致败血症,死亡率高达 60%~80%。该病好发于女性,男女比为 1:3,可见于 6~83 岁的各年龄段人群^[5]。本文就钙化防御的发病机制、临床表现、诊断、治疗及预后等方面的内容作一综述。

一、发病机制

目前,钙化防御的发病机制尚不明确,可能与以下因素有关:(1)钙磷代谢紊乱:血清钙磷水平及钙磷乘积升高,可导致一系列生物学效应,如成骨基因过度表达、平滑肌特异基因表达减少、矿化成核分子异常分泌,最终参与钙化防御,但目前另有研究表明钙化防御也可见于血清钙磷水平正常的 ESRD 患者^[6]。(2)继发性血清甲状旁腺激素(PTH)水平升高:PTH 升高可刺激内膜逐渐增生,严重者可致血管闭塞。(3)蛋白 C 和蛋白 S 缺乏:蛋白 C 和蛋白 S 是维生素 K(VitK)依赖性血栓抑制因子,其功能降低及缺乏可导致小动脉内血栓形成。(4)血管钙化的抑制因子缺乏,如基质 Gla 蛋白(MGP)、骨桥蛋白(OPN)、骨保护素(OPG)、骨形成蛋白-4(BMP-4)等^[7]。(5)过度使用维生素 D 类似物可能会通过增加血清磷酸盐而间接导致 CUA,或是通过对脉管系统的作用直接导致 CUA。(6)慢性炎症状态:自身免疫性疾病可能是 CUA 的一个促发因素。(7)高危因素^[8]:如白种人、女性、肥胖、糖尿病、营养不良、VitK 缺乏及华法林、糖皮质激素、免疫抑制剂、含钙的磷酸盐结合剂的使用、长期透析、皮下注射胰岛素及肝素等。CUA 是一种复杂的人体病变,由多种易感因素和(或)敏化事件及与血管钙化相关的致病因素共同所致,还需对骨骼矿化和骨外矿化的调节分子及抑

制分子进行研究,以进一步加强对 CUA 发病机制的探索。

二、临床表现

钙化防御的主要临床表现是皮肤缺血性坏死,该病导致的皮肤、皮下组织损害最明显。患者最初出现皮肤疼痛,颜色呈红色或青紫色,酷似网状青斑或紫斑,也可呈痛性结节。随着病情进展,皮肤可出现黑色硬结,甚至坏疽,手指或足趾坏死,严重者可致肢体自截。如有皮损,常合并感染,溃疡表面有脓性分泌物,甚至发展为败血症。钙化防御分为近端型和远端型,发生在脂肪最丰富的区域称为近端型,包括腹部、臀部、大腿,偶可见于乳房。指(趾)缺血性损伤称为远端型,特征性病变为紫罗兰色的疼痛性斑块样皮下结节,并可进展为缺血性或坏死性溃疡,常伴有继发感染的焦痂,远端血管搏动仍可触及。少数患者可累及骨骼肌,表现为缺血性肌病,主要为疼痛性近端肌肉无力,可不伴皮肤坏死,另也可累及心肌、关节、阴茎甚至内脏器官,可导致消化道大出血、心肌梗死等,危及生命^[9]。

三、诊断

钙化防御的诊断标准分为临床标准及病理学标准。临床标准:(1)ESRD 需血液透析或估算的肾小球滤过率(eGFR) < 15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;(2)两个以上痛性溃疡伴紫癜,且对治疗无效;(3)对治疗无效的痛性溃疡,溃疡位于躯干、肢体或阴茎,并伴紫癜。病理学标准:皮肤或皮下组织内的小动脉中膜钙化,内膜纤维增殖,小动脉腔内血栓形成,同时存在受累皮肤的坏死与溃疡。当符合 3 个临床诊断标准或 2 个临床标准+病理学标准时可诊断为钙化防御。如果不符合上述 3 个临床标准,则推荐进行皮肤活检^[10]。非侵入性检查也可辅助诊断,如 X 线平片检查,由于大量的钙盐沿血管壁沉积,X 线检查可见皮损附近动脉呈“烟斗柄状”钙化;骨扫描检查能发现软组织的微小钙化,其敏感性可达 97%;经皮氧饱和度测定对诊断也有一定帮助。由于皮肤活检为侵入性手段,而非侵入性检查缺乏特异性和敏感性,最新研究结果表明可利用拉曼光谱无创获取溃疡中钙化的化学成分信息以帮助诊断。诊断 CUA 需排除动脉粥样硬化周围血管病变、结缔组织病、坏死性筋膜炎、脉管炎综合征、肾源性纤维化(NFD)、I 型原发性草酸尿等^[11]。

四、治疗

钙化防御一旦发生,往往预后不良,5 年生存率 < 50%。因此,早期诊断和治疗十分重要。目前尚无特效治疗方法,多重

作者单位:408000 重庆,重庆市涪陵中心医院肾内科(高幼垣),内分泌科(周泽华、传丰宁);重庆市涪陵人民医院内分泌科(傅强);重庆医科大学附属第一医院内分泌科(周波)

通讯作者:传丰宁, E-mail:chuanfengning@126.com

干预治疗方案可能比任何单一疗法更有效。值得一提的是,尽管肾移植术后患者可能发生钙化防御,但也有文献报道,发生钙化防御的患者在肾移植后其钙化防御可治愈^[3]。

1. 透析患者:对已确诊 ESRD 伴钙化防御患者建议如下:

(1) 创面局部处理与充分止痛:局部如有脓性分泌物可根据分泌物病原学检查及药敏试验结果选择使用抗生素,并对坏死组织局部清创。止痛药物推荐使用阿片类药物,避免使用吗啡、可待因、氢可酮;(2) 尽量避免局部组织损伤,如皮下注射等;(3) 氧疗:供氧治疗可加快伤口愈合,通过面罩给氧或在条件允许时行高压氧治疗^[12];(4) 硫代硫酸钠:可增加钙的溶解度,并与钙结合形成可透析盐,具有血管舒张和抗氧化特性。建议硫代硫酸钠静脉使用剂量为 25 g,每周 3 次,如体重 < 60 kg,则减量至 12.5 g,每日 3 次,在血液透析最后 30 ~ 60 min 给药,这一治疗方案应持续进行,直至病变完全消退。CUA 消退后可采取口服硫代硫酸钠作为 CUA 二级预防,建议硫代硫酸钠口服剂量为 2.6 g,每周 3 次,每次透析后用药;(5) 纠正血浆钙、磷异常,使钙磷乘积降低至 < 55 mg²/dl²。推荐使用非含钙的磷酸盐结合剂治疗 CUA 患者高磷血症,如碳酸司维拉姆或碳酸镧,因含钙的磷酸盐结合剂可能会加快血管钙化速度。血磷水平维持在 3.0 ~ 5.0 mg/dl,血钙水平控制在 8.5 ~ 10.2 mg/dl^[13];(6) 口服西那卡塞 30 ~ 60 mg/d,以治疗血清 PTH 水平升高,使其维持在 150 ~ 300 pg/ml。西那卡塞能通过其生化作用抑制继发性甲状旁腺功能亢进,且其在抑制 PTH 的同时也可降低钙磷乘积,因此可作为甲状旁腺切除术的一种替代治疗方法。使用西那卡塞后 PTH 仍 > 300 pg/ml 患者建议行甲状旁腺切除术^[14];(7) 双膦酸盐制剂:有研究结果显示,静脉或口服使用双膦酸盐治疗能使 CUA 病变消退^[15];(8) 加强血液透析,建议使用低钙透析液(4 ~ 6 mg/dl)或无钙透析液,可降低血清钙磷水平,同时有利于钙化组织中的钙移出,甚至对充分透析患者也有益处;(9) 直接抗凝剂的使用:需抗凝的钙化防御患者应用直接抗凝剂(阿哌沙班)替代华法林^[16];(10) 维生素 K 及 SNP472:有利于预防或抑制钙化,当维生素 K 缺乏时可防止 MGP 活动,促进血管钙化,SNP472 可与钙化部位的羟基磷灰石晶体结合,抑制其继续增长,防止血管阻塞^[17];(11) 对腹膜透析患者,一旦诊断 CUA,建议用碳酸氢盐缓冲液替换乳酸缓冲液,因为乳酸缓冲液可促进血管钙化;(12) 尽可能停用所有可能促进 CUA 药物,包括维生素 D、钙补充剂、华法林和铁剂等;(13) 采用输血方式将 Hb 水平维持在 9.5 ~ 10.5 g/dl,而非使用红细胞生成刺激剂。

2. 非透析患者:已发现有慢性肾脏病(CKD)但无需透析的患者及 eGFR 正常患者中出现 CUA 的情况,目前尚不明确这类患者的最佳治疗方法,建议采用除与透析相关的治疗(如延长透析时间和使用低钙透析液)外,对非透析的 CUA 患者采用与透析患者相同的方式进行治疗,eGFR 未降低的患者很少会出现持续性高磷血症,因此一般不需要使用磷酸盐结合剂^[18]。需要注意的是,非透析患者中硫代硫酸钠还未广泛研究使用,建议进行剂量调整,但其最佳剂量仍不明确,需根据患者的 GFR 和不良反应等情况进行调整^[19]。eGFR > 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者推荐可采用硫代硫酸钠 25 g,每周 3 次的方案,eGFR <

60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者,建议用药剂量不超过 25 g,每周 3 次。在使用硫代硫酸钠期间,建议至少每周检测 1 次血清碳酸氢盐水平。对于明确因甲状旁腺肿瘤所致原发性甲状旁腺功能亢进的患者,建议行甲状旁腺切除术。

五、并发症与预后

钙化防御的并发症涉及中度活动受限至死亡,其皮损常导致不能愈合的溃疡和皮肤坏疽,严重时常需截肢,若创面有皮损,易导致败血症的发生,内脏器官受累时可致消化道出血、重要脏器梗塞,甚至出现多器官衰竭。本病预后极差,死亡率高,达 60% ~ 80%,目前还没有关于 CUA 确切结局的前瞻性研究。而且,针对任何 CUA 治疗方案的效果似乎都不太理想,仍需更多前瞻性的研究来证明各种干预措施的疗效及安全性。

参考文献

- [1] Selye H, Gentile G, Pioreschi P. Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat [J]. Science, 1961, 134 (3493): 1876-1877.
- [2] Rees JK, Coles GA. Calciphylaxis in man [J]. Br Med J, 1969, 2 (5658): 670-672.
- [3] González-Cantero Á, Moreno-Torres B, Gargallo-Quintero AB. Calciphylaxis in a kidney transplant patient [J]. Rev Clin Esp, 2019, 219 (8): 458-459.
- [4] Kusari A, Cotter D, Hinds B, et al. Non-uremic calciphylaxis in a patient with multiplex rheumatologic diseases [J]. Dermatol Online J, 2019, 25 (2): 5-12.
- [5] Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriolopathy: pathophysiology, reactive oxygen species, and therapeutic approaches [J]. Oxid Med Cell Longev, 2010, 3 (2): 109-121.
- [6] 曹新丽, 甘华. 不同血液净化方式对尿毒症患者动脉钙化的影响 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32 (1): 45-47.
- [7] Chang JJ. Calciphylaxis: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment [J]. Adv Skin Wound Care, 2019, 32 (5): 205-215.
- [8] McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis [J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91 (10): 1384-1394.
- [9] Kang SJW, Madhan K. Gastrointestinal Manifestations in a Patient with Calciphylaxis: A Case Report [J]. Case Rep Nephrol Dial, 2019, 9 (2): 119-125.
- [10] Mask-Bull L, Lee MP, Wang A. Image-Guided Core-Needle Biopsy for the Diagnosis of Cutaneous Calciphylaxis [J]. JAMA Dermatol, 2019, 155 (7): 856-857.
- [11] Baby D, Upadhyay M, Joseph MD, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: A review [J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8 (9): 2763-2767.
- [12] 陈宝元, 何权瀛. 我国临床氧疗规范化亟待推进 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36 (1): 5-6.
- [13] 杨毕童, 宗武, 卢永新. 碳酸镧对慢性肾脏病患者各系统影响的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (10): 719-720.
- [14] Chettati M, Adnoui A, Fadili W, et al. Calcific uremic arteriolopathy in hemodialysis patient, review of literature through five cases reports [J]. Nephrol Ther, 2018, 14 (6): 439-445.
- [15] Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, et al. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Kidney Int Rep, 2018, 4 (2): 231-244.
- [16] Seethapathy H, Nigwekar SU. Revisiting therapeutic options for calciphylaxis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019, 28 (5): 448-454.
- [17] Brandenburg VM, Sinha S, Torregrosa JV, et al. Improvement in wound healing, pain, and quality of life after 12 weeks of SNP472 treatment: a phase 2 open-label study of patients with calciphylaxis [J]. J Nephrol, 2019, 32 (5): 811-821.
- [18] Tamayo-Isla RA, Cuba de la Cruz M. Calciphylaxis in end-stage renal disease prior to dialytic treatment: a case report and literature review [J]. Int J of Nephrol Renovasc Dis, 2015, 13 (8): 13-18.
- [19] Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, et al. Intraleisional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis [J]. JAMA Dermatol, 2013, 149 (8): 946-949.

(收稿日期: 2019-07-03)

(本文编辑: 余晓曼)