



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.024

· 继续教育园地 ·

恶性肿瘤相关性高钙血症药物治疗的研究进展

董文静 颜世举 胡佳 赵健 谷伟军

【摘要】 恶性肿瘤相关性高钙血症(MAH)是晚期恶性肿瘤中常见的一种代谢性并发症,严重时可导致昏迷、危及生命,因此早期识别、诊治 MAH 尤为重要。本文旨在介绍当前 MAH 药物治疗的研究进展,加强临床医生对该病的认识,提高早期诊断及治疗率,以改善晚期恶性肿瘤患者的生活质量。

【关键词】 高钙血症; 恶性肿瘤相关性高钙血症; 甲状旁腺激素相关蛋白; 地诺单抗

【中图分类号】 R589.5 **【文献标识码】** A

恶性肿瘤相关性高钙血症(MAH)是晚期恶性肿瘤患者中常见的并发症,也是副肿瘤综合征的一种表现形式,平均每年每 10 万人中就有 15 例发病,约有 20% ~ 30% 恶性肿瘤患者发展为 MAH,且一旦出现,约 50% 患者平均在 30 天内死亡,高达 75% 患者在 3 个月内死亡^[1]。也有研究表明,血钙水平恢复正常并接受化疗的肿瘤患者其生存期会更长^[2]。因此,随着近年来恶性肿瘤患者的数量不断增加,早期识别 MAH,并尽早采取降钙措施,对改善患者生命质量、争取生存机会起着重要作用。本文通过介绍当前 MAH 药物治疗的研究进展,以加强临床医生对该病的认识,为临床治疗带来一定指导意义。

一、MAH 致病机制

人体钙磷代谢平衡主要是由甲状旁腺激素、降钙素和 1,25-(OH)₂D₃ 这三种激素作用于靶器官进行调节,但在恶性肿瘤患者中,这种调节的平衡被破坏。目前普遍认为 MAH 有 4 个广泛机制分类:(1)过量甲状旁腺素相关蛋白(PTHrP)产生;(2)继发于转移性恶性肿瘤或多发性骨髓瘤的局部骨溶解;(3)过量 1,25-(OH)₂D₃ 产生;(4)异位甲状旁腺激素产生。大多数患者为体液性病因,与 PTHrP 有关,约 20% 的患者由直接骨转移导致,而肾外分泌的 1,25-(OH)₂D₃ 和异位甲状旁腺激素的产生可能占患者总数的不到 1%^[7]。

二、MAH 临床表现

患者除有原发肿瘤相关的症状、体征外,其他临床表现取决于原发肿瘤的类型、分期、高钙血症水平以及钙水平上升速度等^[3]。轻度高钙血症(血清钙 10.5 ~ 11.9 mg/dl)可出现焦虑、抑郁、恶心、厌食、便秘、多尿及 QT 间期缩短等症状,中度高钙血症(血清钙 12.0 ~ 13.9 mg/dl)则可出现认知功能障碍、恶

心、厌食、便秘、脱水及 QT 间期缩短等症状,而重度高钙血症(血清钙 > 14.0 mg/dl)可出现烦躁、嗜睡、急性胰腺炎、肾功能不全、心律失常等症状,严重者可出现昏迷、意识丧失甚至心跳骤停等情况。

三、MAH 诊断及治疗

血钙通常是指人体中血清所含的总钙量,即游离钙、蛋白结合钙及可扩散结合钙。值得注意的是,由于总钙测定简单、方便,在临床中得到广泛应用,但在晚期肿瘤患者中因其营养状况极差、恶病质状态、低蛋白血症,高钙血症病情常被掩盖。有研究显示,在血清钙 < 2.75 mmol/L 的 570 例肿瘤患者中,有 9 例患者经校正公式计算得出血清游离钙水平后被确诊为高钙血症^[4]。因此,对于所有肿瘤患者建议使用校正后的血钙水平来评估病情,以达到早期诊断的目的。

1. 病因治疗:病因治疗是最关键、最根本的治疗,通过外科手术或化疗手段起到减缓疾病进展,降低高钙血症的作用。

2. 补液利尿:多尿是高钙血症最常见的肾脏表现,患者通常有严重的循环血容量不足,因此初始治疗应从容量扩张开始。首先给予 1 ~ 2 L 的 0.9% 生理盐水,然后以初始速率为 200 ~ 250 ml/h 生理盐水滴定产生 100 ~ 150 ml/h 的尿量^[5],当然也要根据患者失液程度和心功能决定输液种类、用量及速度。扩容的同时还要配合袢利尿剂,更好地增加尿钙排泄^[6],并密切监测患者血钾、血钠等电解质变化情况。静脉注射双膦酸盐治疗高钙血症的给药指南见表 1。

3. 降钙药物:药物治疗的使用取决于血清钙水平和临床表现,虽然缺乏循证指南,但对于只有轻度症状患者(通常血清钙 < 3.0 mmol/L),除支持措施外可推迟立即治疗直至确诊;对于症状明显患者(通常血清钙 > 3.5 mmol/L),应立即开始进行治疗;而血清钙介于 3.0 ~ 3.5 mmol/L 的患者,治疗应基于症状和医生临床判断^[7]。

(1) 双膦酸盐:作为骨吸收抑制剂,是治疗 MAH 的一线方案,在积极的水化治疗后应立即开始使用。目前高效静脉注射双膦酸盐包括帕米膦酸盐、唑来膦酸盐和伊班膦酸盐。有研究发现,较高 PTHrP 水平和呼吸道肿瘤可能预示着对双膦酸盐高

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

作者单位:100039 北京,解放军医学院(董文静、胡佳、赵健);解放军总医院第一医学中心内分泌科(董文静、胡佳、赵健、谷伟军);解放军总医院海南医院骨科(颜世举)

通讯作者:谷伟军, E-mail: guweijun301@163.com

表 1 静脉注射双膦酸盐治疗高钙血症的给药指南^[6]

内生肌酐清除率 (ml/min)	双膦酸盐使用 剂量和速率	给药间隔	缓解率 (%)	作用时间
>60				
帕米膦酸	90 mg 2~3 h 内滴完	每 3~4 周	63.6	18 天
唑来膦酸	40 mg 15 min 内滴完	每 3~4 周	82.6	32 天
伊班膦酸	FDA 暂未批准	—	77.0	—
30~60				
帕米膦酸	60~90 mg 2~3 h 内滴完	每 3~4 周	—	—
唑来膦酸				
50~60	3.5 mg	每 3~4 周	—	—
40~49	3.3 mg	—	—	—
30~39	3 mg	—	—	—
伊班膦酸	FDA 暂未批准	—	—	—
<30				
帕米膦酸	60~90 mg 4~6 h 内滴完	每 3~4 周	—	—
唑来膦酸	不建议	—	—	—
伊班膦酸	FDA 暂未批准	—	—	—

耐药性和高复发率^[8]。值得注意的是,双膦酸盐会加重肾功能不全,其危险因素包括晚期恶性肿瘤、既往使用双膦酸盐和非甾体类抗炎药物治疗,且大多数患者没有完全恢复到基线肾功能,37.5% 患者需要进行透析治疗^[6]。因此应将双膦酸盐的治疗保留给获益大于风险的患者,并通过减少双膦酸盐剂量和水化作用来保护肾功能^[9];伊班膦酸钠虽未获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 MAH 治疗,但被认为对肾功能损伤患者更安全,同时需要更多的研究用以支持这一观点^[10]。双膦酸盐一个罕见不良反应是诱导发生低钙血症,轻度低钙血症和低磷血症的报道较常见,但症状性低钙血症的报道却很少。在一项临床试验中,39% 乳腺癌和 2% 前列腺癌患者可观察到使用唑来膦酸治疗 MAH 后会出现低钙血症,而在乳腺癌安慰剂组中仅有 7%^[11]。既往研究结果显示,维生素 D 缺乏、低血镁、甲状旁腺功能减退和肾功能不全等因素与症状性低钙血症发生有关^[12]。因此,建议在开始使用双膦酸盐治疗前,评估血镁、维生素 D 和甲状旁腺激素水平并给予适量补充。近期有文献报道,巴氯芬能有效改善低钙血症的神经肌肉症状,并在给药 1 小时内表现出良好反应^[13]。

(2)降钙素:一种由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌的多肽类激素,通过抑制破骨细胞、增加尿钙排泄起到降低血钙作用。最常使用的是鲑鱼降钙素,通常每 6~12 h 皮下注射 4~8 IU/kg,起效迅速,在给药 2~6 h 后,平均可将血清钙水平降低约 2 mg/dl,持续时间可达 48~72 h,与双膦酸盐联合使用时,可比单用任何一种药物均能更快地降低血钙水平^[7,9];但这种降钙作用是适度、短暂的,且反复使用会导致破骨细胞中降钙素受体下调,总体而言疗效较差,仅作为双膦酸盐开始前的一种临时措施和治疗严重、有症状的高钙血症^[6]。近年来,FDA 对 21 项随机对照试验进行了系统回顾和 Meta 分析,得出如下结论,即与安慰剂相比,降钙素发生恶性肿瘤(尤其前列腺癌)风险增加,因此目前降钙素适应证仅包括治疗 Paget's 骨病、绝经后骨质疏松症和 MAH,这也大大限制了其在临床上的使用^[14]。

(3)糖皮质激素:是治疗产生过量骨化三醇的 MAH 有效药物,这是由于它抑制了 1 α -羟化酶转化为骨化三醇从而达到降

钙作用,并可发挥直接的肿瘤溶解作用,通常这些患者有潜在的霍奇金或非霍奇金淋巴瘤。然而糖皮质激素的疗效是基于病例报告,给药指南尚不确定,合理的建议方案是静脉注射氢化可的松 200~300 mg/d,治疗 3~5 d,再予强的松 10~20 mg/d,治疗 7 d。如强的松在应用 10 天后无效,应停用^[6]。

(4)地诺单抗(Denosumab)是一种人源性 IgG2 单克隆抗体,是 30 年来第一个针对抑制骨吸收的新型药物,并于 2014 年底被 FDA 批准用于治疗双膦酸盐难治性 MAH^[5]。Denosumab 通过激活破骨细胞,结合并抑制核因子 kappa-B 配体的受体激活物(RANKL),抑制破骨细胞形成、分化和激活。给药剂量建议 120 mg 皮下注射 1 次或基于体重剂量计算(0.3 mg/kg),在第 1 天、第 1、2 和 4 周分别皮下注射 120 mg,然后每 4 周注射一次。肾功能不全或维生素 D 缺乏可能会有低钙血症发生的风险^[8],低钙血症的发生率接近 10%,几乎是接受双膦酸盐治疗的 2 倍,因此治疗肾功能受损患者的最佳给药方案仍有待确定。Denosumab 不被肾脏清除也没有肾毒性,因此为不能服用双膦酸盐的肾功能受损患者带来了福音,同时在晚期恶性肿瘤患者中,其已被证明可以预防骨骼相关事件:高钙血症、病理性骨折、脊髓压迫和骨转移^[8]。Hu 等^[10]在 2014 年发现在双膦酸盐治疗无效后接受 Denosumab 患者中,给药后 10 天的有效率为 64%,中位反应持续时间为 104 天,这明显高于双膦酸盐治疗的报告。在一项涉及多发性骨髓瘤骨转移患者的 2 个Ⅲ期临床试验合并数据分析中发现,与唑来膦酸钠相比,Denosumab 显著延迟了肿瘤患者首次高钙血症事件的时间,并降低了复发性高钙血症的风险^[8]。随着越来越多的研究支持其安全性和有效性,Denosumab 正逐渐成为难治性和肾功能不全 MAH 患者最佳替代治疗方案。

(5)西那卡塞:是作用于钙敏感受体(CaSR)的一种拟钙剂,与甲状旁腺和肾脏上 CaSR 结合以减少甲状旁腺激素的分泌,并阻断肾小管的钙重吸收。于 2004 年批准使用,是迄今为止唯一的口服治疗药物,适用于透析中继发性甲状旁腺功能亢进、有严重高钙血症的甲状旁腺癌、无法接受甲状旁腺切除术的原发性甲状旁腺功能亢进症患者。近年来欧美等国陆续有病例报道,在非小细胞肺癌、肾癌、乳腺癌以及神经内分泌癌的难治性、PTHrP 介导的高钙血症患者中,使用常规降钙药物无效而使用西那卡塞可显著、持续降低血钙水平长达 18 个月,但也有病例报道,复发性甲状旁腺癌伴高钙危象患者使用西那卡塞效果欠佳^[15]。西那卡塞能否长期有效、安全地作为 MAH 辅助治疗^[1],有待继续探索。

(6)仍在研究中的新药:①抗 PTHrP 抗体,使用嵌合抗甲状旁腺激素抗体、小鼠高钙血症模型发现,注射抗 PTHrP 抗体既可纠正高钙血症,也可抑制恶性肿瘤相关细胞因子释放^[7]。目前正在动物模型中进行测试,为难治性 MAH 患者提供了希望^[10]。②JMT103,一种新型完整人 IgG4 单克隆抗体,通过阻断破骨细胞表面 RANKL 受体,从而抑制破骨细胞分化、激活和成熟,目前处于 I/Ⅱ期临床试验阶段,主要研究其在难治性 MAH 患者中的疗效及安全性^[14]。③KRNI493,用于甲状旁腺癌或原发性甲状旁腺功能亢进症患者高钙血症的治疗,Ⅲ期临床试验已完成^[14]。④目前尚不清楚直接抑制 PTHrP 或其他对骨髓和肾脏产生影响的细胞因子是否会有效治疗 MAH,尚需进一步探



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.025

· 继续教育园地 ·

乌司奴单抗治疗克罗恩病和银屑病之外的临床应用

王芳 李小飞 李瑞霞 梁洁

【摘要】 乌司奴单抗(UST)是一种新型生物制剂,在我国主要用于治疗克罗恩病和斑块状银屑病,其疗效已被广泛认可。近年来,UST 在治疗其他自身免疫性疾病方面也发挥着重要作用,本文主要对 UST 治疗克罗恩病(CD)和银屑病以外的其他疾病应用进展进行综述。

【关键词】 乌司奴单抗; 自身免疫性疾病; 临床应用

【中图分类号】 R597 **【文献标识码】** A

乌司奴单抗(UST)是一种抗 IL-12 和 IL-23 的全人源的 IgG1 单克隆抗体,结合 IL-12 和 IL-23 的共同亚基 p40,可以阻断下游的 Th1 和 Th17 等效应通路,特异性抑制肠道黏膜固有淋巴细胞的分化,恢复固有免疫细胞的平衡,调节急性炎症期的巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞,参与肠道固有免疫,缓解炎症^[1]。研究表明,UST 治疗克罗恩病(CD)和银屑病安全有效^[2-4]。2018 年我国批准 UST 用于治疗成人斑块状银屑病和中重度 CD^[5]。UST 在治疗我国已批准适应症之外的多种自身免疫性疾病中也展现出潜在的应用价值。本文将对 UST 在治

疗自身免疫性疾病中的临床应用研究进展进行综述,以期在传统治疗效果欠佳的自身免疫性疾病患者提供新的治疗选择。

一、消化系统疾病

1. 溃疡性结肠炎(UC):UC 是一种慢性复发性肠道非特异性炎症,主要表现为腹泻、黏液脓血便和其他全身症状。目前 UC 的治疗药物包括 5-氨基水杨酸(5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂。肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂在治疗中重度 UC 方面取得很好的疗效,但仍有部分未能从中获益。UST 治疗中重度活动性成人 UC 的 UNIFI 长期扩展研究最终数据显示^[6],诱导期达临床改善的患者,维持治疗 44 周 64.9% 症状缓解,200 周 55.2% 症状缓解且 96.4% 达到无激素缓解;对既往未使用生物制剂治疗的 UC,维持治疗 44 周 71.8% 症状缓解,200 周 67.2% 症状缓解。一项真实世界研究共纳入 95 例

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划集成项目(92259302)

作者单位:710032 西安,第四军医大学 西京消化病医院 国家消化系统疾病临床医学研究中心和消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室

通讯作者:梁洁, E-mail:liangjie@fmmu.edu.cn

索^[8]。⑤血液透析:对于高钙血症和肾功能不全的患者,生理盐水诱导的利尿可能无效,在这种情况下,使用极低钙或无钙透析液进行血液透析是一种不错的选择。

四、总结

MAH 是恶性肿瘤患者常见的、具有潜在危及生命的代谢相关性并发症,有效的降钙治疗可明显改善患者长期生存率。在临床工作中,要提高对 MAH 的认识、减少漏诊及误诊率,并结合患者疾病特点、病情严重程度等及时、有效地采取降钙措施;主要药物治疗包括补液利尿、静脉使用双膦酸盐、降钙素、糖皮质激素以及地诺单抗、西那卡塞等,最新治疗药物如抗 PTHrP 抗体、JMT103 等尚仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] O'Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift [J]. Endocr Connect, 2021, 10(1): R13-R24.
- [2] Ramos R, Perez MM, Alves M, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes [J]. J Glob Oncol, 2017, 3(6): 728-733.
- [3] Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of Malignancy [J]. J Adv Pract Oncol, 2015, 6(6): 586-592.
- [4] 詹继东,付强,程黎明,等. 恶性肿瘤相关高钙血症临床特征及预后分析 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(1): 38-40.

- [5] Dellay B, Groth M. Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia [J]. Adv Emerg Nurs J, 2016, 38(1): 15-25, E1.
- [6] Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1722-1729.
- [7] Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options [J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1779-1788.
- [8] Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia [J]. N Engl J Med, 2022, 386(15): 1443-1451.
- [9] Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia [J]. J Oncol Pract, 2016, 12(5): 426-432.
- [10] Hu MI, Glezerman IG, Lebouilleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): 3144-3152.
- [11] Sozel H, Yilmaz F. Symptomatic hypocalcemia following a single dose of zoledronic acid in a patient with bone metastases secondary to breast cancer [J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(2): 494-497.
- [12] Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia-report of six cases and review of the literature [J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: w13979.
- [13] Bounds L, McGrath F, Taubert M. Hypercalcaemia to hypocalcaemia: tetany as a side effect of intravenous bisphosphonate treatment [J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(4): e249141.
- [14] Chakhtoura M, El-Hajj FG. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(4): 781-792.
- [15] 陶瑞娜,钟雪玉,钟晶敏,等. 复发性甲状腺癌并转移一例 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 491-492.

(收稿日期:2022-10-24)

(本文编辑:李丹青)