

· 病案分析 ·

小细胞肺癌背景下的高钙血症鉴别诊断 1 例

张宇珂 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

通信作者: 罗亚平, Email: luoyaping@live.com

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项项目 (2025-PUMCH-D-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250820-00291

Hypercalcemia with small cell lung cancer: diagnostic challenges and differentiations

Zhang Yuke, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College,

Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-PUMCH-D-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250820-00291

患者男, 69 岁, 2023 年 1 月诊断右肺小细胞肺癌, ^{18}F -FDG PET/CT 显像 (图 1) 见右肺门代谢增高占位, SUV_{max} 11.0, 右侧肺门及纵隔、右侧锁骨下区多发淋巴结转移, 临床分期为 cT4N3M0, III C 期。行多程放疗至 2024 年 12 月, 肿瘤控制稳定, 2024 年 8 月治疗期间复查 ^{18}F -FDG PET/CT 提示原病灶大部分好转 (图 1D)。

患者在病初即发现血钙升高, 多次查血清钙波动于 2.68~2.89 (正常参考值 2.13~2.70) mmol/L, 校正钙波动于 2.50~2.81 mmol/L, 血磷正常。血清钙升高等于高钙血症吗? 实验室检查测量的血清钙一般用分光光度法, 其利用碱性溶液将样本中与蛋白质结合的钙和复合钙释放出钙离子后, 与染色剂结合, 测量的是血清总钙浓度, 包含 3 个部分: 约 15% 的血清钙与多种有机或者无机阴离子结合, 如硫酸盐、磷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐等; 40%~45% 的血清钙与蛋白结合 (主要是白蛋白); 剩余 40%~45% 为有生理活性的离子钙 (游离钙), 血清游离钙浓度受甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 和维生素 D 调节^[1]。只有当血清游离钙浓度异常时, 才是真正的高钙血症或低钙血症, 若血清总钙浓度高但游离钙浓度正常, 则为假性高钙血症。当出现低白蛋白血症或高白蛋白血症时, 会影响血清钙的蛋白结合, 所以临床上会用公式进行血清钙的校正, 其校正的是异常血清白蛋白浓度的影响, 代表的还是血清总钙浓度, 参考值范围和血清钙相同。而血清游离钙的测定一般采用离子选择电极法测定离子钙的电极电位, 由于 pH 值对结果有影响, 因此一般会同时测量血清 pH 值, 计算出 pH=7.4 时的游离钙浓度。本例患者测量的游离钙为 1.35 (正常参考值 1.08~1.28) mmol/L, 明确为高钙血症。

患者高钙血症的原因是什么呢? 是肿瘤相关还是合并甲状旁腺疾病? 高钙血症的发生机制主要涉及骨质吸收加速、肠道钙吸收增加或肾脏钙排泄减少三大途径, 临床上根据发病机制是否依赖 PTH 将高钙血症分为 2 大类: (1) PTH 依赖型, 包括原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, PHPT)、罕见的分泌 PTH 的肿瘤、家族性低尿钙高钙血症等; (2) 非 PTH 依赖型, 包括恶性肿瘤相关的高钙

血症 (malignancy-associated hypercalcemia, MAH)、维生素 D 中毒、肉芽肿性疾病、维生素 A 中毒、甲状腺毒症、乳碱综合征等^[2]。这其中最常见的原因是 PHPT 或 MAH, 占比约为 90%, 二者的发病机制存在显著差异。

PHPT 导致高钙血症的机制主要与 PTH 的异常分泌相关。甲状旁腺细胞中的钙感受受体对钙浓度变化敏感, 正常情况下, 血钙升高时, 钙感受受体被激活, 抑制 PTH 分泌; 而在甲状旁腺功能亢进时, 甲状旁腺细胞的钙感受受体功能异常或对细胞外钙的敏感性改变, 使得 PTH 不受正常血钙水平调控而持续分泌^[3], 进而激活破骨细胞, 促进骨钙释放。同时, PTH 还增加肾小管对钙的重吸收, 并刺激 1,25-二羟基维生素 D₃ 的合成, 从而增强肠道钙吸收。这些因素共同造成高钙血症。

MAH 主要发生在肺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤等肿瘤患者中, MAH 与肿瘤的进程并不完全平行, 二者的关系比较复杂。与 PHPT 相比, MAH 的机制更为复杂, 主要包括肿瘤分泌 PTH 相关蛋白 (PTH related protein, PTHrP)、局部溶骨作用 (多见于多发性骨髓瘤、乳腺癌骨转移)、肿瘤产生 1,25-二羟基维生素 D₃ (多见于霍奇金淋巴瘤及部分非霍奇金淋巴瘤) 以及异位分泌 PTH (罕见, 文献曾报道子宫内膜癌^[4]及胰腺神经内分泌肿瘤^[5]) 等。肿瘤分泌 PTHrP 是最常见的机制, PTHrP 与 PTH 具有相似的 N 端氨基酸序列, 可与 PTH1 型受体 (在骨、肾中大量表达) 结合发挥类似 PTH 的生物学作用, 导致骨吸收增加和远端肾小管对钙的重吸收增加^[6]。与肿瘤相似, 部分肉芽肿性疾病, 如结节病中, 其肺和淋巴结中活化的单核巨噬细胞可将骨化二醇转化为骨化三醇, 引起肠道钙吸收增加, 此外结节病肉芽肿也可能产生 PTHrP, 从而导致高钙血症。

本例患者有小细胞肺癌的基础病, 病初即发现高钙血症, 在肿瘤治疗过程中血钙水平稳定, 需鉴别 MAH 与 PHPT。实验室检查在鉴别中有关键作用, 虽然两者都会出现血钙升高, 但 PHPT 通常表现为 PTH 显著升高 (常超过正常上限 2 倍); 而 MAH 患者血清全段 PTH 通常因高钙血症而被抑制, 同时 PTHrP 水平升高。本例患者进一步查血清 PTH 为 145 (正常

参考值 15~65) ng/L, 支持为 PHPT 而非 MAH。

既然 PTHrP 与 PTH 有相似的一段氨基酸序列和受体激活功能, 那么实验室检查测定的 PTH 会受到 PTHrP 水平影响吗? 目前临床检测 PTH 的主流方法是免疫测定法, 包括检测全段 PTH(1~84) 和检测生物活性 PTH(1~84) 2 种方法。全段 PTH(1~84) 是含有 84 个氨基酸的单链多肽, 为具有生物活性的完整分子, 半衰期仅 2~4 min, 随后就断裂为各种片段[主要为 PTH(7~84), 无生物活性], 并快速从血液循环中清除。检测全段 PTH(1~84), 同时检测具有生物活性的 PTH(1~84) 和无生物活性的 PTH(7~84) 片段, 可能会高估患者的病情严重程度; 而检测生物活性 PTH(1~84) 可特异性识别 1~84 片段, 提高诊断准确性。放射免疫法曾经也用于检测 PTH 水平, 是 PTH 检测的第一代技术, 但放射免疫法主要检测不具备生物活性的 PTH 片段, 并且因使用的抗体与激素片段存在交叉反应而灵敏度不足, 现已被淘汰^[7-8]。PTHrP 的 N 端(1~13 氨基酸) 虽然与 PTH 具有 70% 同源性, 但检测全段 PTH 和生物活性 PTH 的方法并不覆盖 PTHrP, PTHrP 需采用特异性免疫分析法单独测定, 目前其检测方法因技术灵敏度不足、样本稳定性差及疾病谱变化等原因临床应用有局限性^[9]。

本例患者血清 PTH 明显升高, 临床考虑 PHPT, 超声提示甲状腺右叶下方深部低回声, 大小 0.9 cm×0.7 cm×0.7 cm, 怀疑甲状腺来源; 甲状腺左叶增大, 中下部背侧低回声结节, 大小 1.2 cm×0.9 cm×1.5 cm, 左叶内 3.9 cm×3.1 cm×2.2 cm 大小结节, 怀疑甲状腺来源。为进一步明确 PHPT 定位行⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI) 双时相法甲状腺显像(图 2)。甲状腺平面显像可见甲状腺左叶下极水平浓聚灶, 早期显像与晚期显像未见变化; SPECT/CT 见甲状腺左叶中下部背侧稍高密度肿物, 摄取明显增高, 大小 4.1 cm×2.3 cm, 考虑甲状腺腺瘤可能性大; 甲状腺右叶下极见可疑小淋巴结, 大小 0.6 cm×0.6 cm。患者后行超声引导下穿刺活组织检查, 穿刺甲状腺左叶中部后方结节及右叶下极深方结节, 细胞学检查未见肿瘤, 穿刺液 PTH 明显升高,

分别为 379.0 ng/L 和 >5 000.0 ng/L, 支持双侧结节均为甲状腺腺瘤或增生。

⁹⁹Tc^m-MIBI 甲状腺显像的判读需要密切结合临床情况, 因为⁹⁹Tc^m-MIBI 并非一种甲状腺特异性的显像剂, 颈部的⁹⁹Tc^m-MIBI 浓聚灶不等于甲状腺腺瘤或增生。假阳性常见于甲状腺结节(如腺瘤或甲状腺癌)、颈部淋巴结肿大(因炎症反应或肿瘤转移)的⁹⁹Tc^m-MIBI 摄取^[10], 此时鉴别要首先判定 PHPT 的诊断是否确切, 再结合其他形态学的影像判断。本例患者的超声检查提示甲状腺左叶较大的结节是甲状腺来源, 加之有甲状腺癌病史, 左颈部的⁹⁹Tc^m-MIBI 浓聚灶需鉴别甲状腺结节和颈部淋巴结转移。回顾患者历次 CT 检查, 病初时的增强 CT 即可见此结节, 其大小、形态、密度一直未见变化, 可除外淋巴结转移的可能; 此外增强 CT(图 2C) 可见该结节与正常的甲状腺左叶间有脂肪间隙, 提示其并非甲状腺的结节。⁹⁹Tc^m-MIBI 甲状腺显像假阴性则主要与甲状腺腺瘤体积小(最大径小于 1 cm) 或位置异常(如位于纵隔或甲状腺内)^[11-12]、伴随甲状腺疾病(如甲状腺功能亢进或甲状腺炎)改变显像剂分布从而影响甲状腺的显影、某些药物(如非甾体抗炎药)影响显像剂在甲状腺的摄取有关^[13]。

除⁹⁹Tc^m-MIBI 外, 胆碱 PET/CT 也可用于甲状腺显像, 其灵敏度显著优于⁹⁹Tc^m-MIBI 显像, 对⁹⁹Tc^m-MIBI 阴性病例尤其有价值^[14-15]。此外, 超声造影可以显示甲状腺腺瘤特征性“快进慢出”的血流模式, 可以提高诊断准确性, 尤其适用于常规超声难以确诊的病例^[16]; 四维 CT 可以通过动态增强扫描鉴别甲状腺病变与淋巴结, 空间分辨率优于甲状腺显像^[17]。

医学诊断的本质是透过表象探寻疾病真相的侦探过程。影像学如同散落的拼图碎片, 而临床思维则是将其组合成完整图景的关键。面对相似的高钙血症, 唯有将实验室检查、影像特征与患者整体情况相互印证, 才能拨开迷雾, 抵达正确的诊断终点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

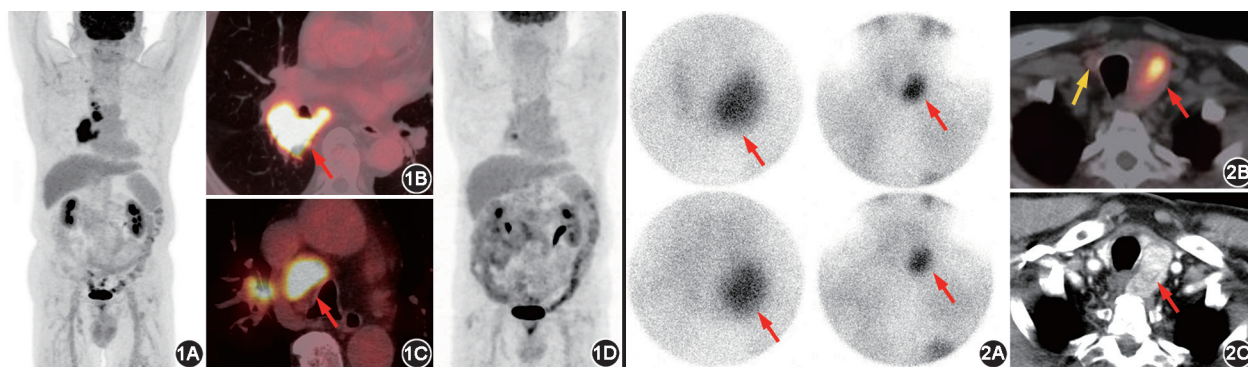


图 1 小细胞肺癌伴高钙血症患者(男, 69 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。1A~1C. 治疗前(2023 年 1 月)PET/CT 最大密度投影(MIP)图(1A)示右侧肺门、纵隔、右侧锁骨下区多发¹⁸F-FDG 摄取增高灶, PET/CT 融合图可见右肺门代谢异常增高肿物(1B; 箭头示), 大小 4.6 cm×3.5 cm×5.5 cm, SUV_{max} 11.0, 右肺门、纵隔(4R 区)多发代谢增高淋巴结(1C; 箭头示), SUV_{max} 9.6; 1D. 多程化疗后(2024 年 8 月)PET/CT MIP 图提示肿瘤明显好转 **图 2** 同一患者⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(MIBI)双时相法甲状腺显像图。2A. ⁹⁹Tc^m-MIBI 甲状腺平面显像, 早期显像(20 min, 上排)和晚期显像(2 h, 下排)均见甲状腺左叶下极水平浓聚灶(箭头示); 2B. SPECT/CT 横断面图示甲状腺左叶中下部背侧显像剂摄取增高肿物(红箭头示), 甲状腺右叶下极另见一低密度小结节, 摄取未见明显增高(黄箭头示); 2C. 增强 CT 动脉期示甲状腺左叶后方结节(箭头示), 该结节与正常甲状腺左叶间存在低密度脂肪间隙

作者贡献声明 张宇珂:研究实施、数据采集、论文撰写;罗亚平:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Yu ASL, Stubbs JR. Relation between total and ionized serum calcium concentrations[DB/OL]. Amsterdam; Wolters Kluwer, 2025 (2025-08-01) [2025-08-20]. <https://www.uptodate.com/contents/relation-between-total-and-ionized-serum-calcium-concentrations>.
- [2] Minisola S, Pepe J, Piemonte S, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia[J]. BMJ, 2015, 350: h2723. DOI: 10.1136/bmj.h2723.
- [3] Endo I. Bone and Nutrition. A prospect of calcium sensing receptor[J]. Clin Calcium, 2015, 25(7): 1029-1036.
- [4] Liu H, Gao D, Huang Y, et al. Case report: life-threatening hypercalcemia associated with MMR-deficient endometrial carcinoma secreting parathyroid hormone[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1125822. DOI:10.3389/fendo.2023.1125822.
- [5] Valdes-Socin H, Almanza MR, Fernández-Ladreda MT, et al. Use of cinacalcet and sunitinib to treat hypercalcaemia due to a pancreatic neuroendocrine tumor[J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(5): 506-509. DOI:10.1590/2359-3997000000291.
- [6] Horwitz MJ. Hypercalcemia of malignancy: mechanisms[DB/OL]. Amsterdam; Wolters Kluwer, 2024 (2024-05-02) [2025-08-20]. <https://www.uptodate.com/contents/hypercalcemia-of-malignancy-mechanisms>.
- [7] Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing[J]. Clin Chim Acta, 2006, 366(1-2): 81-89. DOI:10.1016/j.cca.2005.10.010.
- [8] Fuleihan GE-H, Jüppner H. Parathyroid hormone assays and their clinical use[DB/OL]. Amsterdam; Wolters Kluwer, 2024 (2024-05-22) [2025-08-20]. <https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-assays-and-their-clinical-use>.
- [9] Dhanapala L, Joseph S, Jones AL, et al. Immunoarray measurements of parathyroid hormone-related peptides combined with other biomarkers to diagnose aggressive prostate cancer[J]. Anal Chem, 2022, 94(37): 12788-12797. DOI: 10.1021/acs.analchem.2c02648.
- [10] 张莹莹, 韩娜, 武凤玉, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT/CT 显像在原发性甲状旁腺功能亢进术前诊断中的价值及影响因素[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(6): 345-349. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200408-00142.
- [11] Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2006, 30(1): 76-83. DOI:10.1007/s00268-005-7849-2.
- [12] Mahajan S, Schoder H. Ectopic undescended parathyroid adenoma-SPECT/CT avoids false-negative interpretation on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI dual-phase scintigraphy[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(3): 199-200. DOI:10.1097/RLU.0000000000001958.
- [13] Araz M, Çayır D, Erdoğan M, et al. Factors affecting the sensitivity of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile dual-phase parathyroid single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(2): 117-123. DOI:10.1097/MNM.0000000000000621.
- [14] Mathey C, Keyzer C, Blocket D, et al. ^{18}F -fluorocholine PET/CT is more sensitive than ^{11}C -methionine PET/CT for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism[J]. J Nucl Med, 2022, 63(5): 785-791. DOI:10.2967/jnumed.121.262395.
- [15] 李欢欢, 庞华, 敬兴果, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 双时相显像阴性 ^{18}F -FCH PET/CT 显像阳性的原发性甲状旁腺功能亢进症一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 618-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.010.
- [16] Li HH, Pang H, Jing XG, et al. Primary hyperparathyroidism with negative $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI dual-phase imaging and positive ^{18}F -FCH PET/CT imaging: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(10): 618-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.010.
- [17] Gulati S, Chumber S, Puri G, et al. Multi-modality parathyroid imaging: a shifting paradigm[J]. World J Radiol, 2023, 15(3): 69-82. DOI:10.4329/wjr.v15.i3.69.
- [18] Hamidi M, Sullivan M, Hunter G, et al. 4D-CT is superior to ultrasound and sestamibi for localizing recurrent parathyroid disease[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5): 1403-1409. DOI: 10.1245/s10434-018-6367-z.

(收稿日期:2025-08-20)