

补充钙质的骨骼效应和骨骼外效应

【作者】 于康*

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院临床营养科 (北京 100730)

【摘要】 本文综述了补充钙质的骨骼效应和骨骼外效应,包括防治骨质疏松症、调节血脂、降低高血压风险、降低肥胖风险、预防结直肠癌复发和减少肾结石发生风险等,并强调了合理补钙的重要性。

【关键词】 钙;骨骼效应;骨骼外效应;维生素 D

【中图分类号】 R591.1; R681; R591.44

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0013-04

1 补充钙质的骨骼效应

钙是人体内含量最丰富的矿物质,是组成骨骼的重要成分。钙的吸收和利用与维生素 D 密切相关,大量循证医学的证据表明,适量补充钙和维生素 D 是防治骨质疏松症的基础^[1]。钙和维生素 D 的联合补充主要通过改善骨密度来降低骨质疏松性骨折的风险。同时,联合补充还可增加肌肉力量,减少跌倒危险,从而减少骨折的发生风险。2007 年, Tang 等^[2]发表在 *Lancet* 上关于单独补钙或钙和维生素 D 同时补充以预防 >50 岁人群骨折和骨量丢失的 Meta 分析表明,补钙可使所有类型的骨折危险平均降低 12%,髌骨和椎体骨量丢失显著减轻。法国学者 Chapuy 等^[3]在 3 270 例老年女性中进行的为期 18 个月的研究显示,补钙和维生素 D 可提高骨密度,使髌骨骨折风险降低约 43%。大型临床研究显示^[4],钙和维生素 D 联合治疗可减少老年女性非椎体骨折的危险,可以使血清 25-羟维生素 D 的水平升高,并使原已升高的血清甲状旁腺素降至正常水平。

钙和维生素 D 与其他抗骨质疏松药物联合应用可提高疗效。Nieves 等^[5]对已发表的 31 项关于雌激素与钙剂联合治疗的临床研究进行 Meta 分析发现,钙剂联合雌激素治疗,可使雌激素增加骨量的作用得以增强。对 7 项关于降钙素与钙剂联合治疗的临床研究进行分析发现,钙剂联合降钙素则

有可能增强降钙素增加椎骨骨量的作用。在大量抗骨吸收药物降低骨折危险的临床试验中,患者均同时服用钙和维生素 D。而且证据还显示^[4],在钙和维生素 D 水平较低时,抗骨吸收药物的疗效较低。因此,为获得较好疗效,大多数骨质疏松症患者在接受抗骨吸收药物治疗的同时,须联合应用钙剂和维生素 D。

补钙也是防治骨质疏松症最经济的方法。Sahota 等^[6]对 290 237 例因骨质疏松性髌部骨折住院的 >50 岁的患者进行了药物经济学分析,测算结果显示,每日补钙 1 200mg,共持续 34 个月,预计可避免 134 764 例髌骨骨折发生和 26 亿美元的直接医疗费用的产生(尚未包括减少其他部位骨折而发生的医疗费用)。

基于上述多项大型临床研究结果,包括世界卫生组织(WHO)、美国国立卫生研究院(NIH)、美国食品药品监督管理局(FDA)、美国骨质疏松症基金会和中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会等机构均推荐,钙剂和维生素 D 是骨骼健康的基本补充剂^[7]。虽然钙与维生素 D 的联合应用并不一定与抗骨吸收药物同等有效,却是骨质疏松症治疗的必要组成部分。建议所有接受抗骨质疏松药物治疗的患者均应补充钙和维生素 D。

2005 年,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会在《钙剂在骨质疏松症防治中的合理应用(专

* 通信作者:(1969-),主任医师,教授。研究方向:营养风险筛查,各类疾病的营养支持和治疗

家共识)》中指出合理选择钙剂的“金标准”主要考虑以下几点^[8]:①元素钙含量高,目前研究发现碳酸钙的元素钙含量最高,达到 40%;②钙源安全性和可靠性高;③有充足的临床研究证据,目前各类钙剂中,碳酸钙是最早进行该领域研究的钙源,并且经广泛临床研究证实具有良好的疗效;④服用方便,钙剂含钙量越高,所需量就越少,服用就越方便;⑤性价比高,钙剂须要长期服用,性价比也是钙剂选择的重要因素。

2 补充钙剂的骨骼外效应

随着钙剂补充的日益广泛,其骨骼外效应逐渐被临床医生和研究人员所认识,对其作用机制的研究也日益深入。目前,已有大量研究表明,补钙的骨骼外效应主要包括:有益的血脂和血压调节、降低肥胖风险、抑制结直肠腺瘤复发和减少肾结石的发生风险等。

2.1 有益调节血脂

关于补钙调节血脂的研究由来已久,且结果一致证实补钙有益于血脂浓度的调节。Vaskonen 等^[9]给予肥胖大鼠低脂饮食,同时补充不同剂量的钙剂,结果发现,增加膳食中钙的含量可以降低血清总胆固醇、低密度蛋白(LDL)和甘油三酯含量,升高高密度蛋白(HDL)以及 HDL/LDL 比值,其作用呈剂量依赖性。同时,该项研究还发现,补充 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 可显著增强植物固醇的降脂作用。Reid 等^[10]在 2002 年发表的一项较大规模的随机、对照临床研究表明,对 223 例绝经后妇女补充钙剂 1 年后,相对安慰剂对照组,治疗组 HDL 显著升高 7%,HDL/LDL 比值也显著升高,同时发现心血管不良事件发生率下降 20%~30%。

补钙调节血脂的机制包括:钙剂在肠道中与脂肪酸及胆汁酸结合,减少脂肪吸收,增加脂肪分解;降低脂肪酸合成酶(FAS)活性,减少脂肪合成等。同时,补钙后还可通过抑制甲状旁腺素的分泌,使多余的钙进入骨骼,血液和血管等部位的钙减少,进而降低动脉壁的钙沉积,抑制动脉粥样硬化的发生与发展。

2.2 降低高血压风险

Hajjar 等^[11]根据美国第三次国家健康和营养调查研究(NHANES III)数据对 17 030 例 >20 岁的人群进行了分析。结果发现:钙摄入量与年龄相关性收缩期高血压呈负相关;较高钙摄入人群比低钙摄入人群发生年龄相关性单纯收缩期高血压的风险明显降低。Dwyer 等^[12]对 116 例非洲裔青少年(平均年龄 15.8 岁)的亚组分析也发现,补钙对不同基础钙摄入量的青少年血压有着不同的影响:原先钙摄入量最低者,其血压改善最为明显;中等基础钙摄入量者次之;而基础钙摄入量良好的青少年血压变化最小。2002 年,Cochrane 数据库进行的有关补钙预防妊娠高血压的 Meta 分析发现^[13],补钙可使孕妇妊娠高血压的危险度轻度下降,其中妊娠高血压综合征高危人群组和基础钙摄入量低的($<650\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)降低更为明显,相对危险度分别降至 0.47 和 0.38。

上述现象的原因,可能由于青少年迅速发育及孕妇激素水平改变引起机体相对缺钙,导致甲状旁腺素和肾素分泌增加,刺激血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流,使血管收缩、血压升高,补钙可有效抑制这一过程,从而实现血压的调节。目前倾向于这样一个观点,即在特定人群中补充钙剂可能有利于降低血压,这些人群包括:①低钙摄入人群;②生长发育期的青少年;③妊娠期的妇女;④其他一些特定遗传背景的人群(如黑人等)。

2.3 降低肥胖风险

Zemel 等^[14]根据 NHANES III 数据对美国成人膳食钙和人体脂肪量的关系进行分析,发现钙摄入量与肥胖风险呈负相关。另外,给予肥胖的非洲裔美国成年男性富含钙的奶制品饮食 12 个月后,发现肥胖者的体重平均下降 4.9kg。为探讨机制,Zemel 等将转基因小鼠(饮食相关性肥胖的动物模型)随机分成基础饮食组(钙含量为 0.4%)、高钙饮食组(基础饮食 + 碳酸钙或牛奶,钙含量为 1.2%)和高钙含量奶制品饮食组(钙含量达到 2.4%)。结果发现,与基础饮食组相比,高钙饮食

组(包括额外补充钙剂和牛奶的高钙饮食)小鼠体重明显降低,且 FAS 的活性显著下降,FAS 的 mRNA 含量也明显减少,脂解过程增强。

因此,目前认为补钙降低肥胖风险的可能机制是:钙摄入不足导致循环中 1,25-二羟维生素 D₃ 和(或)甲状旁腺素水平上升,刺激脂肪细胞 Ca²⁺ 内流。细胞内 Ca²⁺ 通过受体或电压调节 Ca²⁺ 通道激活脂肪合成的关键酶——FAS,使其表达增加、活性增强,从而促进脂肪合成,同时抑制脂解作用,最终导致体脂增加。通过补钙纠正这一过程,降低肥胖风险。

2.4 预防结直肠腺瘤复发

1999 年 Baron 等^[15]将 930 例近期有过结肠腺瘤病史的患者随机分为 2 组,每日服用元素钙 1 200mg 或安慰剂,分别在治疗 1 年和 4 年后进行结肠镜检查。结果发现:补钙组和对照组治疗 1 年时发现至少出现 1 例腺瘤患者的比例分别为 25% 和 33%;治疗 4 年时分别为 31% 和 38%。说明补钙可中等程度地降低结直肠腺瘤的复发风险。Bonithon-Kopp 等^[16]对具有结直肠腺瘤病史患者每日补充 2 000mg 元素钙,再次证实补充钙剂可有效预防结直肠瘤复发。

补钙可能通过以下一些环节发挥抑制大肠内新生物形成的作用:与胆酸在肠道内形成复合物使胆酸或粪便脂肪沉淀,抑制由胆酸引起的增生和致癌作用,抑制由胆酸和其他致癌物质引起的肠内黏膜损伤,促进小鼠远端结肠上皮细胞凋亡。

2.5 减少肾结石发生风险

1993 年《新英格兰医学杂志》发表的一项研究^[17],对 45 619 例 40 ~ 75 岁、无肾结石病史的正常男性随访 4 年,评估膳食摄入钙对肾结石形成的影响。结果表明,与钙摄入量 < 605mg · d⁻¹ 者相比,钙摄入量 > 1050mg · d⁻¹ 者肾结石相对危险显著降低了 34%。Liebman 等^[18]在 19 例健康受试者中发现,补钙能明显减少草酸盐的吸收和排泄。Borghi 等^[19]将 120 例既往有复发性草酸钙结石和高尿钙病史的男性患者随机分为 2 组,分别接受低

盐低动物蛋白 + 正常钙膳食或传统低钙膳食,共持续 5 年。结果发现,与低钙膳食者相比,低盐低蛋白 + 正常钙摄入组肾结石的复发风险显著降低,提示在特发性高尿钙合并肾草酸钙结石的患者中,正常的膳食钙摄入同时限制动物蛋白和盐的摄入,有比传统低钙膳食更好的预防肾结石复发作用。因此,目前较为一致的观点是钙在肠道中与草酸盐结合减少后者的吸收,从而降低尿中草酸盐的浓度,减少肾结石发生的风险。

3 钙剂的合理补充

钙的最好来源是奶制品,不足部分可补充合格钙剂^[1]。然而,自 1982 年以来的全国营养健康状况调查显示,我国城乡居民平均钙摄入量低于推荐量标准(表 1)^[20],甚至出现逐步下降的趋势(1982 年、1992 年和 2002 年的调查结果分别为 694mg · d⁻¹、405mg · d⁻¹ 和 390mg · d⁻¹)。其中,我国居民日均奶制品摄入过低(2002 年调查显示人均每日奶制品摄入量仅为 26.3g)是导致钙摄入量不足的主要原因^[21]。

表 1 中国膳食钙适宜摄入量(AI)及可耐受最高摄入量(UL)(mg · d⁻¹)

| 年龄 | 钙的适宜摄入量(AI) | 钙的可耐受最高摄入量(UL) |
|-----------|-------------|----------------|
| 0.5 岁 ~ | 400 | — |
| 1 岁 ~ | 600 | 2000 |
| 4 岁 ~ | 800 | 2000 |
| 7 岁 ~ | 800 | 2000 |
| 11 岁 ~ | 1000 | 2000 |
| 14 岁 ~ | 1200 | 2000 |
| 18 ~ 49 岁 | 800 | 2000 |
| ≥ 50 岁 | 1000 | 2000 |
| 孕中期 | 1000 | 2000 |
| 孕晚期 | 1200 | 2000 |
| 乳母 | 1200 | 2000 |

钙的膳食补充应注意钙的含量和钙的吸收率 2 个方面。奶制品含钙丰富且吸收率高,是膳食钙的最佳来源。每日饮用 500ml 奶制品即可满足成人钙需要量的 75%。同时,奶类中的乳糖和氨基酸等还有促进钙质吸收的作用。豆类制品也含有一定量的

钙,是奶制品的良好补充。水产品中虾皮、海带等虽也含较多钙质,但其吸收率远不及奶制品。

值得注意的是,提倡多饮用奶制品固然重要,但同时也要考虑亚洲人群(尤其国人)乳糖酶缺乏的情况。北京、苏州和广州报告的乳糖不耐受发生率分别达 56.2%、86.7% 和 95.5%,这直接影响国人从奶制品中有效补充钙盐。对于年龄 >40 岁的女性和年龄 >65 岁的男性,在膳食基础上适当补充钙剂不失为提高钙营养状态的一种有效途径。我国钙制剂中含钙量不等(碳酸钙、氯化钙、枸橼酸钙、乳酸钙和葡萄糖酸钙分别含元素钙 40%、27%、21%、13% 和 4%),且各种钙源补钙的有效性不仅取决于钙含量,也取决于服用后的生物利用度。不同钙源与体液、食物成分、药物间的相互作用,以及制剂工艺等都会影响其生物利用度和生物有效性。因此,在选用钙剂时,对其安全性、不良反应、效价等均应加以考虑。胃酸缺乏者不宜用碳酸钙。对老年人、有遗传性代谢缺陷或患心、肾疾病者,补钙品种及用量须慎重^[8]。

此外,植物成分中的植酸盐、膳食纤维、糖醛酸、藻酸钠和草酸等均可降低钙的吸收,果胶和维生素 C 的影响相对较小,故选择供给的食物时,不仅考虑钙含量,还应注意草酸等含量。

还应关注膳食中的钙磷比例。膳食中钙磷比例在儿童为 1:1,在成人 1:1 或 1:2 时,有利于钙的吸收。不合理的钙磷比例将引起骨盐丢失增加^[22]。应特别提出的是,磷广泛存在于动植物食品中,且吸收率相对较高,人类因膳食原因而引起磷缺乏极为罕见,相反,长期高磷饮食对人体的不利影响不容忽视。近期巴西骨质疏松研究(BRAZOS)提示,每增加 100mg 磷的摄入,骨折风险增加 9% ($OR\ 1.09$; 95% $CI\ 1.05 \sim 1.13$; $P < 0.001$)^[23]。

【参考文献】

- [1] Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition [J]. Curr Osteoporosis Rep, 2009, 7:111-117.
- [2] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis [J]. Lancet. 2007;370:657-666.
- [3] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women [J]. NEJM, 1992, 327:1637-1642.
- [4] Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report [J]. Osteoporosis Int, 2004, 15: 511-519.
- [5] Nieves JW, Komar L, Cosman F, et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 67:18-24.
- [6] Sahota O, Mundy MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis [J]. Bone, 2004, 35:312-319.
- [7] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy 2001 Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy [J]. JAMA, 2001, 285:785-795.
- [8] 孟迅吾. 钙和骨质疏松症[J]. 中华内科杂志, 2005, 44:235.
- [9] Vaskonen T, Mervaala E, Sumuuri V, et al. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low fat diet [J]. Br J Nutr, 2002, 87: 239-245.
- [10] Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: A randomized controlled trial [J]. Am J Med. 2002, 112: 343-347.
- [11] Hajjar IM, Grim CE, George V, et al. Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in the US population: analysis of NHANES III [J]. Arch Intern Med, 2001, 161:589-593.
- [12] Dwyer JH, Dwyer KM, Scribner RA, et al. Dietary calcium, calcium supplementation, and blood pressure in African American adolescents [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68: 648-655.
- [13] Silva CC, Saconato H, Atallah AN. Metoclopramide for migration of naso-enteral tube [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, (4):CD003353.
- [14] Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium [J]. FASEB J, 2000, 14:1132-1138.
- [15] Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group [J]. N Engl J Med, 1999, 340:101-107.

影响静脉注射用脂肪乳剂稳定性的因素

【作者】 杨梅 陈莲珍*

中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

【摘要】 为了更好地使用静脉注射用脂肪乳,本文从脂肪乳乳滴粒径要求的角度阐述影响脂肪乳稳定性的因素:包括配置过程、脂肪乳本身成分、包装材料、贮存条件,并且介绍静脉注射用脂肪乳新制剂的一些研究进展。

【关键词】 脂肪乳剂;肠外营养;乳滴微粒

【中图分类号】 R459.3; R943

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0017-04

肠外营养(PN)在临床上应用广泛,在改善患者生活质量,减少并发症和病死率方面发挥着重要作用,而静脉注射用脂肪乳剂(IVLEs)是PN提供必需脂肪酸和能量的主要成分。美国胃肠病学会的研究表明,使用含脂肪乳的PN,患者术后并发症的发生率显著降低,绝对风险差为-7%^[1]。但与普通溶液型注射剂不同,其为大豆油在乳化剂卵磷脂的作用下,均匀分散在水中形成的稳定乳化剂溶液,其稳定性受到诸多因素影响,使用不当会造成严重后果。因此,提高脂肪乳剂的稳定性,减少药源性疾病的发生,是保证其合理应用的重要方面。本文对脂肪乳剂稳定性的影响因素进行综述,为临床上更加合理使用本品提供依据。

1 脂肪乳乳滴粒径的要求

由于脂肪乳剂是以乳滴微粒形式存在,这种形式的任何变化对稳定性均产生重要影响,而粒径大小是保持其稳定的基础,因此各国药典对脂肪乳的粒径均有严格规定。2005年中国药典规定乳状液型注射液应稳定,不得有油水相分离现象,不得用于椎管注射。静脉用乳状液型注射液中乳滴的粒径90%应 $<1\mu\text{m}$,不得有 $>5\mu\text{m}$ 的乳滴。除另有规定外,静脉输液应尽可能与血液等渗,能耐热压灭菌,贮存期间稳定^[2]。美国药典规定乳滴粒径 $>5\mu\text{m}$ 的比例(PFAT₅)不得 $>0.05\%$ ^[3]。Driscoll等^[4]的研究表明当PFAT₅ $>0.4\%$ 时,可发生肉眼

* 通信作者:硕士,副主任药师。E-mail: yjkelz@163.com

- [16] Bonithon - Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group [J]. Lancet, 2000, 356:1300-1306.
- [17] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones [J]. N Engl J Med, 1993, 328:833-838.
- [18] Liebman M, Chai W. Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads [J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65: 1453-1459.
- [19] Borghi L, Schiavini T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia

[J]. N Engl J Med, 2002, 346:77-84.

- [20] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 79-303.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康现状[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2:919-920.
- [22] Kemi VE, Karkkainen MU, Rita HJ, et al. Low calcium:phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake [J]. Br J Nutr, 2010, 103:561-568.
- [23] Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women - the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) [J]. Nutr J, 2009, 8:6.