

蛋白质摄取和骨质疏松

Jean-philippe Bonjour, M. D.; René Rizzoli, M. D.

1 蛋白质与钙磷代谢

虽然许多研究显示蛋白质摄入与钙磷或骨代谢有关^[1],然而,饮食蛋白质对骨代谢和骨质量的长期影响目前尚难确切评价,因为一些不同的研究显示蛋白质摄入不足或过量都可对钙平衡和骨组织钙含量起负性调节作用^[1~3]。这就意味着依据最初的生理或临床状况(如蛋白质摄入不足或过量)增加或减少蛋白质摄取都可纠正钙磷负平衡。

目前难以得出蛋白质与钙磷代谢关系的明确结论,原因可能与研究者所选用的人群标本、干涉(interventions)方式等因素有关。这些包括:

(1)选用的研究对象是营养正常还是营养不良者。

(2)补充蛋白质的方式和来源是自然产品还是提纯形式或是混合氨基酸。

(3)是动物源性(如酪蛋白)还是蔬菜来源(如豆类)。

(4)观察时间的长短。

(5)是否同时调整其它营养因素如钙和/或能量的摄入量。

虽然存在以上不同方面的因素(可能导致不同的结果),但有几个报告包括动物实验和临床研究的结果,都强烈揭示蛋白质摄入不足对骨质获得和骨完整性(integrity)的维持都非常不利。

2 蛋白质摄入和骨发育

营养不良包括蛋白质和能量摄入不足,对儿童和青春生长期的青少年骨骼发育的影响特别严重。动物实验证实单纯蛋白质摄入不足可导致骨量和骨强度减低,即出现骨质疏松,但组

织形态计量学和生物化学指标均无骨质软化的表现^[1]。因此,蛋白质不足是导致营养不良的儿童出现骨骼生长延迟和骨质减少的重要病理学因子。而对“营养充足”的儿童和青少年,问题似乎应是在所谓正常范围内蛋白质摄入量的变化是否会影响其骨骼生长,进而影响具有遗传属性的峰骨量(peak bone mass)的获得。我们近来对9~19岁的健康儿童和青少年腰椎和股骨量和蛋白质摄入的关系进行了研究^[4,5]。由于他们处在青春生长期,骨量和蛋白质摄入量均会自然增加,因此观察到这两个因素呈正相关是可预见的。然而有意义的是,当用年龄和青春阶段校正时,骨量和蛋白质摄入量仍呈显著意义的相关。这种相关性在两种性别,以及腰椎、股骨近端及股骨干均能观察到。在青春早期阶段这种相关性尤为显著。尽管如此,这个结果仍不理解蛋白质摄入量与骨量有因果关系。在我们的研究中蛋白质摄入量(与热卡摄入有关)可能在很大程度上是由儿童和青少年的生长需要决定的。因此,与研究其它营养因子(如钙)对骨骼的影响一样,仅仅前瞻性的干涉研究才可回答是否在公认正常范围内的蛋白质摄取量的变化,能影响“营养充足”儿童或青少年生长期骨质的积累。

3 老年人蛋白质摄入和骨质疏松

一些研究证明,在老年人的死亡原因中^[6,7]由于营养不足导致的低体重比由于过多食物摄取所致的超体重更为常见。鉴于随年龄增长,热卡摄入的减少,是由于随年龄进行性的能量需要减少的生理调节,与此平行的蛋白质摄入减少,就可能对骨完整性及其它主要器官功能的维持非常有害。因此,老年人骨骼完整性受损不仅仅是由于维生素D和骨矿元素的供给不足^[8~11],不适当的低蛋白饮食也是原因之一。

从最近报道的对老年住院患者的研究中发

现,低蛋白质饮食与股骨颈区的骨矿密度(BMD)及低体力活动有关^[12]。这些结果与其它一些研究所示的老年人营养不良或营养不足易出现髌骨骨折的结果相符^[14~21]。这些病人中,住院时自己选择的食物中蛋白质和热量不足者,其股骨颈的BMD往往很低^[21,22]。有趣的是,在发生髌骨骨折后,经过补充校正的蛋白质含量的饮食,这些病人的临床效果均得到显著改善,其主诉症状减少,住院时间缩短就是证明^[22]。进一步的研究证实,这种临床效果的改善是由于补充校正蛋白质的含量,而非由于能量摄入、钙及维生素D的补充。BMD测量提示,这种营养干涉可以防止骨质进一步丢失,至少在中段股骨干水平是如此^[23]。我们目前正在研究营养不足的老年人在增加蛋白质摄入到正常量后,能否进而影响骨的完整性。

4 蛋白质摄取和胰岛素样生长因子1(IGF-1)的关系

对成长期的青少年及老年人,低蛋白质饮食会通过减少IGF-1的产生而影响其骨骼的完整性。饮食蛋白质含量确实对肝脏IGF-1的产生及循环中的IGF-1浓度有影响^[24]。限制蛋白质摄入可通过在肝脏水平的抗生长激素(GH)作用而降低血中IGF-1水平^[25]。这种抗生长激素作用并不能单纯用肝脏的结合位点(受体)的减少来解释。受体后缺损亦可能是原因之一^[25]。肝脏IGF-1 mRNA水平亦因限制蛋白质摄入导致转录过程受损而减少^[26]。IGF-1的减少可能与必需氨基酸不足有关,当培养液中除去色氨酸或赖氨酸时,鼠肝细胞IGF-1的产生选择性地减少,而细胞的生存力未受影响。限制蛋白质摄入除了通过以上多步作用损伤IGF-1产生外,其它的一些研究也提示限制蛋白质摄入还能增加循环中IGF-1的廓清^[28,29]以及生活学活性的减少。但须指出的是,在低蛋白质摄入的大鼠通过给予一定剂量的IGF-1维持其循环中的水平,并不能恢复其骨骼长度的生长^[28]。

一些研究已证实进行性的年龄依赖的蛋白质摄入量和骨量的减少与循环中IGF-1水平

降低有关^[30,31]。但目前尚未见报道,是否经过给予连续和绝对量的蛋白质补充能减少以及防止骨质的进一步丢失。

5 IGF-1和钙磷代谢

IGF-1能影响骨和钙磷代谢。因此,因蛋白质摄入量的不同所致的钙磷代谢的变化,可由IGF-1水平的变化而得到解释。IGF-1水平与生物组织的生长密切相关。在人类IGF-1主要由肝脏产生,循环中IGF-1水平从1岁时进行性增加,至青春期达到高峰。IGF-1通过刺激肾脏无机磷转运和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的产生而在钙磷代谢中起关键性作用^[32~34]。IGF-1的这种作用能较好地解释为何血中磷和骨钙醇含量呈生长相关性增加^[35]。因此,IGF-1在生长期正常骨骼发育和骨钙比中起极为重要的作用。在青春期前,或者IGF-1产生不足或者存在抗IGF-1作用均可导致骨骼纵向生长受损。

我们曾观察到在青春成熟期,腰椎和股骨近端的骨质含量很大程度上不依赖身高的改变,但目前尚不清楚这种变化是否与血中IGF-1浓度的差别有关^[36]。另外,象这些骨骼部位的峰骨量一样^[37],近来一研究提示IGF-1水平是遗传决定的^[38]。因此,IGF-1在青春期具有遗传属性的骨量中的意义尚有待进一步研究证实。

6 IGF-1和骨形成

IGF-1能刺激骺板软骨细胞增生和分化,被认为是长骨生长的必需生长因子^[39~41]。

IGF-1对小梁骨和皮质骨形成亦有作用,它能刺激培养骨母细胞的生长和分化,刺激I型胶原合成、碱性磷酸酶活性以及骨钙素的产生^[41]。在一些骨母细胞系,IGF-1亦选择性刺激细胞膜的磷转运^[42]。由于磷是控制细胞生长的重要因子,IGF-1的这种刺激磷转运的作用对骨形成就非常重要。氟化物是目前临床应用治疗骨质疏松并能增加骨形成的唯一药物,氟的这种刺激作用有可能是通过与IGF-1和/或其它生子因子的交联(interacting)作用来实现的。此外,IGF-1亦能抑制胶原的降

解^[40,41]。

骨生成细胞不仅具有特异的 IGF-1 受体,其本身亦可产生 IGF-1。生长激素、雌二醇、PTH,1,25(OH)₂D₃、糖皮质激素以及甲状腺素(triiodothyronine)都能调节培养细胞 IGF-1mRNA 表达以及 IGF-1 的产生^[40,41]。IGF-1 对骨形成作用的生物学重要性可能亦与 IGF-1 结合蛋白的改变以及 IGF-1 受体的亲和力有关^[41,43]。另外,亦有报告提示局部注射生长激素能刺激骺板软骨产生 IGF-1^[44],这提示在骺板软骨中可能存在旁分泌或自分泌机制调节 IGF-1 的产生^[39]。

对成年动物授予 IGF-1 能正面影响骨量。我们近来研究了 IGF-1(通过植入动物体内的微泵释放)能剂量依赖性增加卵巢切除后大鼠腰椎、股骨近端和全部胫骨的 BMD 含量^[45]。在这个动物模型中,IGF-1 导致的 BMD 增加不仅单纯由于骨生长的增加,其抗机械力强度亦增加^[46]。另外,IGF-1 还能增加卵巢切除大鼠的骨小梁钙及羧脯氨酸的含量^[47]。

7 “蛋白质摄取→IGF→骨质含量”轴展望

IGF-1 不仅对生长期骨质有促进作用,对成年后骨亦有同样作用。进一步研究应该弄清“蛋白质摄入→IGF 系统→骨量”途径的病理、生理学意义和对骨质疏松症的预防作用。对老年人,不仅应研究补充蛋白质是否对骨密度有利作用,亦应观察肌肉量和强度的改变。因为除骨量外,肌肉及其强度也是影响骨质疏松骨折发生率及摔后结果的重要因素^[49,50]。

致谢:本课题由瑞士国家科学基金资助(No. 32-42315.91)。作者感谢镇学初医生为本文所作的中文翻译。

参 考 文 献

- Orwoll, E. S. The effects of dietary protein insufficiency and excess on skeletal health. *Bone*, (1992) 13; 343-350.
- Bonjour JP, Rapin CH, Shigematsu, T, et al. Protein intake and bone health. In: *Osteoporose: Pour une prevention nutritionnelle du risque?* Cerm, Paris, UNESCO, 1992 PP. 113-116.
- Bonjour JP, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Hip fracture, femoral bone density, and protein supply in elderly patients. In: *Nutrition of the elderly*, H. Munro and G. Schlierf (eds), Nestle Nutrition Workshop Series, Raven Press, 1992, 29; 177-185.
- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73; 555-562.
- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75; 1060-1065.
- Morley JE, and Miller DK. Malnutrition in the elderly. *Hospital Practice*, 1992, 27; 95-116.
- Munro H, and Schlierf G. *Nutrition of the elderly*. Nestle Nutrition Workshop Series Raven, Press, New York, 1992, 29.
- Dawson-Hughes, B. Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54; 274S-280S.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuff F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992, 327; 1637-1642.
- Parfitt A. M. Dietary risk factors for age-related bone loss and fractures. *Lancet*, 1993, ii; 1181-1184.
- Chevalley, T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin D-replete elderly patients. *Osteoporosis Int*, 1994, 245-252.
- Geinoz G, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporosis Int*, 1993, 3; 242-248.
- Young GA, Chem C, and Hill GL. Assessment of protein-caloric malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*, 1978, 31; 429-435.
- Wootton R, Brereton PJ, Clark MB, et al. Fractured neck of the femur in the elderly: an attempt to identify patients at risk. *Clin. Sci*, 1979, 57; 93-101.
- Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, et al. Nutrition in Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg*, 1982, 64; 1263-1272.

- 16 Bastow MD, Rawlings J, and Allison SP. Under-nutrition, hypothermia, and injury in elderly women with fractured femur: an injury response to altered metabolism? *Lancet*, 1983, i: 143-146.
- 17 Bastow MD, Rawlings J, and Allison SP. Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomized controlled trial. *Br Med J* 1983, 287: 1589-1592.
- 18 Bruyere A, Rapin CH, and Dirren H. Nutritional Blood Values in Patients with femoral neck fracture. A comparative study. In: *Nutrition, Immunity & Illness in the Elderly* (Chandra R. K. editor). Pergamon Press, London, 1984, 242-246.
- 19 Giaccaglia G, Madaù U, Antonelli M, et al. Il supporto nutrizionale negli interventi di fratture dell'anca nell'anziano. Esperienze e risultati. *Min Anest*, 1986, 32: 397-400.
- 20 Tinetti ME, Speechley M, and Ginter SF. Risks factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 1988, 319: 1701-1707.
- 21 Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int*, 1991, 1: 147-154.
- 22 Delmi M, Rapin CH, Bengo JM, et al. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* i, 1990, 1013-1016.
- 23 Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplement in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr*, 1992, 11: 519-525.
- 24 Isley WL, Underwood LE, and Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest*, 1983, 71: 175-182.
- 25 Thissen JP, Trüest S, Maes M. The decreased plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in protein restricted rats is not due to decreased number of growth hormone receptors on isolated hepatocytes. *J Endocrinol*, 1990, 124: 159-165.
- 26 Thissen JP, Trüest S, Moats-Statts BM. Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum IGF-I concentrations during dietary protein restriction. *Endocrinology*, 1991, 129: 429-445.
- 27 Harp JB, Goldstein S, and Phillips LS. Molecular regulation of IGF-I by amino acid availability in cultured hepatocytes. *Diabetes*, 1991, 40: 95-101.
- 28 Thissen JP, Underwood LE, Maiter D. Failure of IGF-I infusion to promote growth in protein-restricted rats despite normalization of serum IGF-I concentrations. *Endocrinology*, 1991, 128: 885-890.
- 29 Thissen JP, Davenport ML, Pucilowska J, et al. Increased serum clearance and degradation of (¹²⁵I)-labeled IGF-I in protein-restricted rats. *Am J Physiol*, 1992, 262: E406-E411.
- 30 Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 1987, 16: 995-1011.
- 31 Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75: 494-501.
- 32 Caverzasio J, Bonjour JP. Insulin-like growth factor I stimulates Na-dependent Pi transport in cultured kidney cells. *Am J Physiol*, 1989, 257: F712-F717.
- 33 Caverzasio J, Montessuit C, and Bonjour JP. Stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on renal Pi transport and plasma, 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*, 1990, 127: 453-459.
- 34 Bonjour JP, Caverzasio J. IGF-1, a key controlling element in phosphate homeostasis during growth. In: *Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors*, ed. EM. Spencer, Elsevier Science Publishing Co, Inc., New York, 1991, 193-198.
- 35 Bonjour JP, Theintz G, Law F, et al. Calcium-phosphate metabolism and bone mass accumulation during puberty. In: *Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference-27 March-2 April 1993-Hong Kong*, pp. 205-207.
- 36 Bonjour JP, Theintz G, Law F, et al. Peak bone mass. *Osteoporosis Int*, 1994, 4, Suppl. 1: 7-14.
- 37 Porock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults-a twin study. *J Clin Invest*, 1987, 80: 706-710.

- 38 Kao PC, Matheny AP, Jr and Land CA. Insulin-like growth factor-I comparisons in healthy twin children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 310-312.
- 39 Froesch ER, Schmid C, Schwander J. Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol.* 1985; 47: 443-467.
- 40 Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu. Rev. Med.* 1991; 42: 17-24.
- 41 Schmid C, and Ernst M. Insulin-like growth factors. In: *Cytokines and bone metabolism*. CRC Press, Edited by Maxine Gowen. 1992; 229-265.
- 42 Selz T, Caverzasio J, and Bonjour JP. Fluoride selectively stimulates Na-dependent phosphate transport in osteoblast-like cells. *Am J Physiol.* 1991; 260: E833-E836.
- 43 Cohick WS, and Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu. Rev. Physiol.* 1993; 55: 131-153.
- 44 Underwood LL, D'Ercole AJ, Clemmons DR, et al. Paracrine functions of somatomedins. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 15: 59-77.
- 45 Ammann P, Rizzoli R, Muller K, et al. IGF-1 and pamidronate increase bone mineral density in ovariectomized adult rats. *Am J Physiol.* 1993; 265: E770-E776.
- 46 Ammann P, Rizzoli R, Meyer JM, et al. Bone mechanical properties and mineral density in IGF-I and/or pamidronate-treated ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8: suppl. 1, abstr. 612, p. S269.
- 47 Mueller K, and Cortesi R. Insulin-like growth factor 1 increases trabecular bone mass in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res.* 1991; 6: (Suppl. 1), abstract 549, S221.
- 48 Aniansson A, Zetterberg C, Hedberg M, et al. Impaired muscle function with aging. *Clin Orthop.* 1984; 191: 193-201.
- 49 Nydegger V, Rizzoli R, Rapin CH, et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Geneva: Incidence, clinical and social aspects. *Osteoporosis Int.* 1991; 2: 42-47.
- 50 Cooper C and Melton III J. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992; 3: 224-229.

北京第二届国际骨质疏松研讨会

海内外华人骨质疏松研究信息交流联谊会

(1995年10月11日下午2:30~10:30)

主 办: ISO'95大会组委会, 中国老年学学会骨质疏松委员会, 中国骨质疏松杂志社

协 办: 北美华人骨钙化组织研究学会(NACHTS)

会议语言: 中文

时 间: 1995年10月11日下午2点30分开始至6点30分为学术交流时间, 晚7时~10时, 为联谊活动/晚宴。

目 的: 鉴于有很多在海外工作的华人科学家愿归国参加ISO'95会议, 希望将自己所学及骨质疏松领域最新研究进展与国内同行进行交流。经ISO'95组委会研究决定在1995年10月11日下午举办海内外华人骨质疏松研究信息交流联谊会。会议将加强在骨质疏松研究领域工作的海内外华人专家学者与企业家之间的联系, 为今后进一步人才培养、科技合作、信息交流、新药的开发和利用等方面提供机会。

学术交流内容: 介绍美国、欧洲、日本、中国及其他国家和地区骨质疏松研究的概况和未来方向及最新研究进展、重点讨论从基础理论到新药的开发过程; 从分子生物学研究到临床试验; 中药的应用。

注 册 费: 国内学者代表150元人民币; 海外华人学者50美元。

注册日期: 1995年9月1日, 最迟不超过9月15日(为了便于预定会场, 会议管理, 希望您尽早注册)。

联 系 人: 北美地区: 柯华珠 Hua Zhu Ke, M. D.

欧洲地区: 蒋业斌 Yebin Jiang

Dept. of Cardiovascular & Metabolic Diseases

Katholieke Universiteit leuven

Buxton Point Road

Brusselsestraat 165

Groton, CT 06340, USA

3000 leuven, Belgium

Fax: 203 441 6854 (203 441 4111)

Fax: (32)(16)345934

Tel: 203 441 4064

Tel: (32)(16)329855

中国及其他地区: 刘忠厚(Liu Zhonghou)/薛延(Xue Yan)

100029 中国北京朝阳区胜古北里1号, ISO'95办公室 Tel/Fax: 8610 4271059