

骨质疏松症和枸橼酸钙治疗

谢金生 吴日圣

骨质疏松症无论在国内、国外都是老年人的高发疾病,并且在女性中发病率较高,在绝经期的妇女中尤为突出。有关资料认为50岁以上人群中,骨质疏松症发病率为15%~50%,并至少有10%患者因骨质疏松而致椎骨、髌骨或长骨等骨折^[1]。由于骨质减少及骨质疏松是老年人的普遍生理现象,特别是绝经期妇女,绝经后卵巢及其生理功能减退,体内雌激素分泌减少,出现一系列绝经期症状,骨代谢失常,骨质丢失,使骨变脆而形成骨质疏松症,随着我国人口结构老龄化进程的加快,预计2000年以后,60岁以上老年人人口将占总人口10%以上,这种趋势表明骨质疏松症发生率将逐年上升,采取有效的预防和治疗措施,改善老年人的晚年生活质量,已成为当今医药卫生界所密切关注的热点。

有关资料认为钙营养与骨质疏松症发生关系密切,钙摄入量不足,致使骨峰值密度值较低,但缺钙可以通过改善膳食中钙营养,摄入钙制剂等方法促进钙吸收的平衡。我国营养学家建议:青春期的钙供给量为1000~1200mg/d,怀孕后期为1500mg/d,乳母为2000mg/d,成人600mg/d,3~10岁儿童为800~1000mg/d^[2]。目前我国市场上有各种钙制剂出售,如碳酸钙、葡萄糖酸钙、乳酸钙、磷酸氢钙等。近年来还有活性钙制剂(以氧化钙和氢氧化钙为主)出售,而枸橼酸钙在国外早已作为补钙剂应用于临床,我国对这类钙剂品种开发和应用待开展。

1 枸橼酸钙在生物利用度上有明显优点

Nicar等^[3]对碳酸钙和枸橼酸钙的钙生物利用度进行研究,14例正常人(22~37岁)经口服1000mg钙量的枸橼酸钙或碳酸钙,从尿钙

量升高来评价钙吸收量,分别收集上午6~8时,8~10时,10~12时各时间内尿样,进行尿量、尿钙,尿肌酸酐含量分析,并测定用药前后血钙情况,用四种方法比较枸橼酸钙和碳酸钙在胃肠道吸收情况(附表)。

附表 碳酸钙和枸橼酸钙在肠道的吸收

指标	碳酸钙	枸橼酸钙
尿钙(空腹)2h mg/dl GF	0.064±0.025	0.060±0.025
尿钙(给药)4h mg/dl Cr	0.122±0.067	0.147±0.088*
尿钙增量前2h mg/dl GF	0.013±0.036	0.025±0.037
尿钙增量后2h mg/dl GF	0.064±0.045	0.106±0.087*
尿钙增量给药4h mg/mg Cr	0.048±0.041	0.073±0.058*
血钙(空腹)mg/dl	9.5±0.4	9.5±0.5
服药	10.0±0.4	10.3±0.5

注:与两组钙剂数据比较差异有显著性($P<0.05$);Cr表示肌酸酐,GF表示肾小球滤过液

结果表明枸橼酸钙比碳酸钙在服用前后的总尿钙量上增加了20%,在服用后4小时尿钙增加量上增加了52%,在4小时的后半部分(后2小时)的尿钙增加量上增加了66%,无论是在尿的总尿钙量或是尿钙增加量上,枸橼酸钙组都明显高于碳酸钙组。

Harvey^[4]等用枸橼酸钙和碳酸钙在10例正常人中作钙吸收的比较研究。以服药后4小时的后2小时尿钙增加量作为比较量值,计算结果表明使用枸橼酸钙(0.5g钙量)者的尿钙增加量为0.104±0.096mg/dl,而服用碳酸钙(2.0g钙量)者的尿钙增加量为0.091±0.068mg/dl。该研究同样证实枸橼酸钙比碳酸钙在人体中生物利用度要高。

Schuette^[5]等采用示踪法测定枸橼酸钙和磷酸氢钙在胃肠道吸收,研究这二种钙剂的人体钙吸收生物利用度,同样表明枸橼酸钙在胃肠道吸收比磷酸氢钙至少高2倍。

2 绝经期妇女应用

Genant 等研究 5 例绝经期妇女使用枸橼酸钙和碳酸钙后对骨密度的影响,采用双重摄影吸收法测定腰椎 $L_1 \sim L_4$ 的骨密度,研究结果表明应用枸橼酸钙 12 个月后, (800mg Ca/d, qid) 骨密度没有明显改变,但显示密度平均上升 0.7%,而服用碳酸钙组治疗 12 个月后, (1000mg Ca/d) 腰椎骨密度下降了 6.5%,两者对骨密度影响差异有显著性。

美国专利^[6]指出经给予 4 例绝经期妇女以不同类型钙剂,测量经口服 (1g 钙量) 不同钙剂后的钙吸收值,其数值按大小依次为:枸橼酸钙 > 葡萄糖酸钙 > 乳酸钙 > 磷酸氢钙 > 碳酸钙。

3 增加胃酸缺乏症患者的钙吸收

Robert^[6]研究了钙吸收与胃酸缺乏症的关系,因胃酸缺乏症在老年人中普遍存在,而在骨质疏松症老年人群中,胃酸缺乏常会造成钙吸收不良,该研究认为服用碳酸钙的胃酸缺乏症者的钙吸收显著低于正常人组,也低于用枸橼酸钙的对照组,钙吸收量以使用枸橼酸钙组 (0.452 ± 0.125) 大于使用碳酸钙组 (0.012 ± 0.021),差异有显著性 ($P < 0.01$)。该结果表明在空腹条件下服用碳酸钙对胃酸缺乏症者的钙吸收会受影响,因而不是理想的钙补充剂,而枸橼酸钙则有较好的吸收和利用。

4 补钙同时抑制肾结石发生

对需要补钙的患者,在补充钙的同时又需要解决尿钙含量升高和防止草酸钙结晶形成,由于枸橼酸的特殊化学结构而对钙有较强络合作用。增加尿中的枸橼酸含量能降低尿中的钙离子活性浓度和其他钙盐(草酸钙等)的饱和度,抑制肾结石的产生。基于上述原理,Harvey^[4]等对在应用枸橼酸钙补钙的同时抑制肾结石发生进行研究,随机将 15 名健康人分 2 组,一组给予 800mg/d 钙量枸橼酸钙,给药 7 天试验,并与空白组对照,结果显示应用枸橼酸钙组服药后尿钙,尿 pH,枸橼酸钙盐明显升高,而尿酸和磷明显下降,其中枸橼酸盐从 611 ± 205 增加到 730 ± 225 ($P < 0.01$)。而当尿中枸橼酸浓度增加时,可以通过使结石中钙离子游离或置换

其他钙盐,(草酸钙、磷酸钙等)形成稳定而易溶于水的复合物,通过尿排出体外,从而降低了其他钙盐的饱和度,抑制草酸钙等由于超饱和状态析出结晶而形成结石的过程,故枸橼酸钙又起了抑制结石形成的作用。虽然没有枸橼酸钾治疗肾结石时那么明显,但在性质上相似^[5]。

在骨质疏松症的老年人群中,随着年龄增长,缺钙的倾向比较明显,这些与他们的生活习惯(嗜酒、吸烟、咖啡,摄入过量蛋白和磷,缺少运动)有关,而这些因素直接影响了钙的摄入量 and 吸收、利用、贮存功能,造成对钙的低摄入时适应性差,缺乏降低尿钙,减少排泄钙的能力,在降低钙摄入时仍有源自骨的钙排泄。因此,改善老年人骨质,预防和治疗骨质疏松症,完全可以从膳食和钙制剂方面加以补充钙,造成持续的钙平衡,以纠正各种类型骨质疏松症患者的骨质丧失,减少骨折发生率,而枸橼酸钙在预防和治疗老年骨质疏松症方面是理想的补钙制剂,美国药典 22 版将该药收载。并作补钙制剂应用临床。不久枸橼酸钙作为吸收良好的钙补充剂会越来越广泛应用于临床,满足骨质疏松症患者的需要。

参 考 文 献

- 1 王浩崇. 老年钙营养和骨质疏松症, 国外医学卫生学分册, 1987, 14(5): 251.
- 2 何志康. 本草药理学, 250~261.
- 3 Near MJ, Pak CYC. Calcium bioavailability from Calcium Carbonate and Calcium Citrate. *J Clin Endo Metab*, 1985, 61, 331.
- 4 Harvey JA, Zobitz MM, Pak YC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res*, 1988, 3(3): 253.
- 5 Schnette SA, Knowles JB. Intestinal absorption of $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ and Ca citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr*, 1988, 47: 884.
- 6 Patent U.S. Osteoporosis inhibition by dietary calcium supplementation. Patent Number, 1988, 4, 772, 467.
- 7 Recker R Robert. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med*, 1985, 313: 70.
- 8 Harvey JA, Zobitz MM, Pak YC Charles. Reduce propensity for the crystallization of calcium oxalate in urine resulting from induced hypercalcaemia of calcium supplementation. *J Clin Endo Metab*, 1985, 61, 1223.
- 9 杨延刚. 枸橼酸钾预防泌尿系结石. 国外医学泌尿系统分册, 1988, (8): 25.