

正常成人一次性口服阿法骨化醇 (1α -(OH) D_3)对骨钙素(BGP)等生化 指标影响的动态观察

范志宏 刘怀成 邢小平 周学瀛

摘要 1α -(OH) D_3 在肝脏25-羟化酶的作用下迅速转化成 $1,25$ (OH) $_2D_3$,从而调节钙磷代谢。采用放射免疫分析方法(RIA)对8例正常成年男性一次性口服阿法骨化醇 $4\mu g$ 后,血清 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 、BGP、T、 β_2 -MG、IGF-I的浓度变化进行了动态观察。结果发现,随着循环中 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 水平增加,血中BGP、T、TGF-I的产生显示先降后升的趋势,而 β_2 -MG的产生则显示下降趋势。

关键词 阿法骨化醇 骨钙素 睾酮

维生素D的经典作用是促进肠钙吸收,动员骨钙和促进肾钙回吸收,与甲状旁腺激素(PTH)、降钙素共同维持血钙平衡。 1α -(OH) D_3 是活性维生素D $1,25$ (OH) $_2D_3$ 的中间物。现已将人工合成的 1α -(OH) D_3 成功地用于治疗骨质疏松及肾性骨营养不良等代谢性骨病。这是由于 1α -(OH) D_3 进入体内后能较快地在肝脏转变成 $1,25$ (OH) $_2D_3$,从而发挥对钙磷代谢的调节。近年来维生素D的一些非经典作用日益引起人们的极大兴趣。最近 Zofkova 报道:骨质疏松妇女予以 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 治疗14天可刺激血胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)产生,其升高程度与骨钙素(BGP)相平行^[1],口服 1α -(OH) D_3 能否显示出 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 的上述非经典作用尚未见报道。为此,我们给正常成年男性一次性口服 1α -(OH) D_3 ($4\mu g$),看其对BGP、T、IGF-I和 β_2 -MG血中浓度的影响,进行了初步的动态观察。

1 对象与方法

1.1 对象

8名成年男性,年龄23~32岁,平均 $26.1 \pm$

3.8岁,身高 171.1 ± 4.7 cm,体重 64.9 ± 6.0 kg,均为我院体检健康者。

1.2 标本采集

早晨8点抽取空腹静脉血4ml后,口服阿法骨化醇 $4\mu g$,分别采集服药后2、3、4、8、12、24、48、72小时静脉血,分离血清-20℃保存。

1.3 实验方法

采用放射免疫分析测定法(RIA)。IGF-I与 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 药盒购自美国 Incstar 公司,BGP、 β_2 -MG、T药盒购自北京北方生物技术研究。操作按说明书进行。 $1,25$ (OH) $_2D_3$ 、IGF-I、BGP、 β_2 -MG和T的批内和批间变异分别为:9.6%、12.3%;7.6%、9.8%;4.2%、7.6%;5.3%、6.9%和6.1%、7.2%。

1.4 统计方法

结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用配对计量资料比较的 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差别显著, $P < 0.01$ 表示差别非常显著。

2 结果

2.1 血清 $1,25$ (OH) $_2D_3$

正常成年男性一次口服阿法骨化醇(1α -

(OH) D_3 4 μ g 后,血清 1,25(OH) $_2D_3$ 浓度于2小时开始升高 ($P<0.05$) (与基础值比,下同)。8小时达最高峰 ($P<0.01$),12小时、24小时虽下降,但仍高于服药前水平 (分别为 $P<0.01$, $P<0.05$),72小时基本降至正常。

2.2 血清 BGP

血清 BGP 含量于服用阿法骨化醇后2小时开始下降 ($P<0.05$),4小时达最低值 ($P<0.01$),然后开始逐渐上升 (8小时及12小时 P 均 <0.05),24小时达最高值 ($P<0.01$),72小时接近正常。

2.3 血清 T

服用阿法骨化醇,血清 T 于2小时开始下降 ($P<0.05$),4小时降至低值 ($P<0.01$),之后开始逐渐上升,8小时有显著差异 ($P<0.05$),24小时达最高值,但统计学无显著差异,48小时仍高于正常,72小时恢复正常。

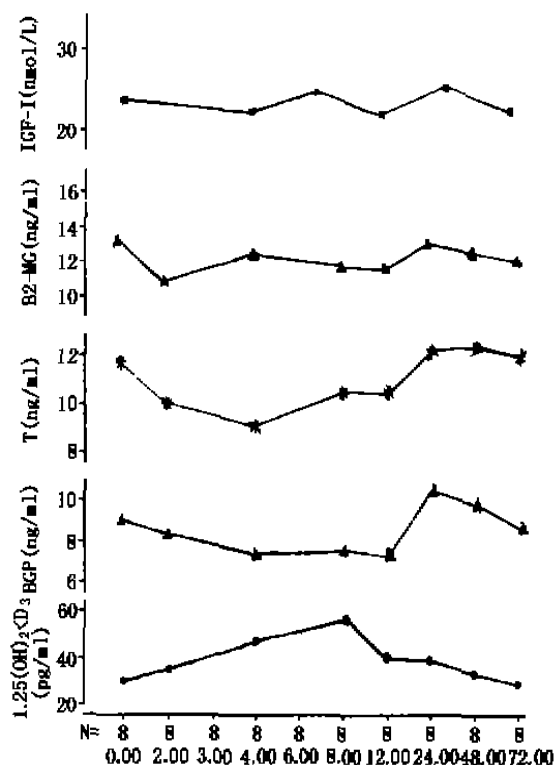
2.4 血清 (β_2 -MG)

服用阿法骨化醇,血 β_2 -MG 3小时降至低值 ($P<0.05$),24小时虽上升达高值 ($P<0.05$),但其仍低于基础水平。

2.5 血清 IGF-I

血清 IGF-I 在一次服用药后的变化趋势

为:4小时降至最低值 ($P<0.05$),24小时上升至高值并超过治疗前水平 ($P<0.05$),48小时降至正常。上述血清各项生化指标结果列于附表图、附表中。



附图 一次口服4 μ g 1 α -(OH) D_3 后在72小时内血中 IGF-I、 β_2 -MG、T、BGP 和 1,25(OH) $_2D_3$ 浓度的动态变化 各点代表8份样本的测定均值

附表 1 α -OHD $_3$ 给药前后各参数变化表($\bar{x}\pm s$)

	给药前	给药后						
		2小时	4小时	8小时	12小时	24小时	48小时	72小时
IGF-I (nmol/L)	23.49 $\pm$ 8.02		20.98 $\pm$ 5.50	22.06 $\pm$ 6.63	21.38 $\pm$ 6.93	24.76 $\pm$ 4.54	21.61 $\pm$ 3.98	
BGP (ng/ml)	9.03 $\pm$ 2.94	8.37 $\pm$ 2.96*	7.46 $\pm$ 2.32*	7.79 $\pm$ 1.82*	7.53 $\pm$ 2.75*	10.85 $\pm$ 3.45**	10.18 $\pm$ 3.68	8.99 $\pm$ 2.86
T (ng/ml)	11.77 $\pm$ 2.15	9.95 $\pm$ 2.98*	9.10 $\pm$ 1.24**	10.50 $\pm$ 1.07*	10.47 $\pm$ 1.08	12.21 $\pm$ 0.80	12.40 $\pm$ 1.03	12.05 $\pm$ 0.76
β_2 -MG (ng/ml)	1.33 $\pm$ 0.56	1.08 $\pm$ 0.25	1.23 $\pm$ 0.35	1.16 $\pm$ 0.35	1.14 $\pm$ 0.28	1.29 $\pm$ 0.64	1.10 $\pm$ 0.45	1.18 $\pm$ 0.36
1,25(OH) $_2D_3$ (pg/ml)	30.2 $\pm$ 7.7	35.7 $\pm$ 12.1*	47.8 $\pm$ 25.0*	59.1 $\pm$ 30.2**	42.8 $\pm$ 11.8**	42.1 $\pm$ 13.9*	36.40 $\pm$ 12.5	32.6 $\pm$ 6.2

注:各参数采用配对计量资料比较 T 检验 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 与给药前比)

3 讨论

1 α -(OH) D_3 进入人体内在肝脏25-羟化酶作用下迅速转化成1,25(OH) $_2D_3$,从而增加钙

和磷的肠道吸收,促进骨骼矿化作用,降低血浆中 PTH 水平,减少骨吸收。

BGP 为骨组织中一种非胶原蛋白,是成骨细胞产生的一类多肽物质,它由成骨细胞合

成并很快进入血中,是反映成骨细胞活性敏感而特异的指标。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是体内促进 BGP 产生的主要调控因子。

睾酮(T)是维持男性骨量与骨峰值的重要因素之一,在人的成骨细胞上有雄激素的受体,雄激素可直接刺激成骨细胞增生、分化^[2]。T 与肠钙转运也密切相关^[3]。

阿法骨化醇是否促进正常成年男性 BGP、T 产生呢?Antoniazzi 报道:生长激素缺乏的儿童予以 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($1.5\mu\text{g}/\text{日}$,连续4天)治疗,BGP 明显升高^[4]。Zofkova 首次报道骨质疏松妇女予以 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($2\mu\text{g}/\text{日}$,连续14天)治疗,BGP 升高^[5]。我们的动态观察发现服用阿法骨化醇4小时内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度呈缓慢升高($P<0.05$),但 BGP 和 T 却降至最低值,8小时, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度达峰值时($P<0.01$),BGP 和 T 逐渐上升,随着 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度的持续升高,BGP、T 浓度于口服 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 后24小时达最高值,说明一次口服 $4\mu\text{g}1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$,在整体水平可明显观察到其促进血清 BGP 和 T 的产生。而 BGP 和 T 的血浓度升高较晚,这与 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 在体内需首先转化成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,然后才能发挥生物效应有关。

IGF-I 是 GH 作用于肝或其它组织而合成产生,以肝产生为主,在血或组织中呈游离或结合状态。在成骨细胞中有 GH 及 IGF-I 受体,IGF-I 在骨的形成中起一定作用,它可使成骨细胞活性增加,促进 I 型胶原的形成^[6]。Chenu 报道:骨组织产生 IGF-I 受 GH 及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的调节^[6]。Finkelman 的动物实验显示:富含 Vit-D 或 Vit-D 缺乏的骨基质均不影响 IGF-I 的产生,Zofkova 发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可使骨质疏松妇女的 IGF-I 明显升高^[5]。我们的观察结果为正常成年男性血中 IGF-I 随着循环中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的增加产生一种先降后升趋势,虽然 IGF-I 的变化无统计学上的差异,但它至少可以提示阿法骨化醇在一定程度上对血 IGF-I 的产生起一定促进作用。一般认为 GH 及 IGF-I 水平与血中睾酮及雌激素呈正

相关^[7]。我们的结果与其相符。

血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)是反映肾小球滤过功能的较好指标。近年来动物实验表明骨组织与造血细胞产生的生长因子为 β_2 -MG, β_2 -MG 在骨合成代谢中的作用尚不明确。Cantatore 研究发现予以蛋白同化激素治疗后,血 β_2 -MG 明显升高,推测雄激素对骨转换的影响至少部分是通过血清维生素 D 代谢产物的刺激及随后单核细胞 β_2 -MG 产生的增加^[8]。另有学者报道:骨质疏松妇女予以 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 治疗, $1\mu\text{g}/\text{日}$,连续14天, β_2 -MG 无明显改变; $2\mu\text{g}/\text{日}$,连续14天, β_2 -MG 则明显升高。我们的研究发现正常成年男性服用 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 48小时内 β_2 -MG 先降后升,最高值低于基础值,虽无统计上的差异,但它提示阿法骨化醇对 β_2 -MG 的产生可能有轻微抑制作用。

总之,服用阿法骨化醇后,血 BGP、T、IGF-I 变化先呈下降趋势,3~4小时达最低值,然后逐渐上升,24小时达峰值。BGP、T、IGF-I 早期降低及 β_2 -MG 低于基础值的机制不清,尚待研究。

4 结论

正常成年男性一次口服阿法骨化醇48小时内,随着循环中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的增加,血中 BGP、T、IGF-I 的产生显示先降后升的趋势;而 β_2 -MG 的产生则为下降趋势。

参 考 文 献

- 1 Zofkova I, Kancheva RL, Bendlova B. Effect of $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 on circulating insulin-like growth factor-1 and B_2 -microglobulin in patients with osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1997; 60:236~239.
 - 2 Vanderschueren D, Herck EV, Coster RD et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59:179~183.
 - 3 Gennari C and Nuti. Bone loss in men. *Calcif Tissue Int*, 1996; 58:1~3.
- (下转第83页)

- 19 Fonseca V, Agnew J E, Nag D, et al. Bone density and cortical thickness in nutritional vitamin D deficiency; effect of secondary hyperparathyroidism. *Ann Clin Biochem*. 1988;25:71~4.
- 20 Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al. Subclmic vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*1991;72:628~34.
- 21 Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *Br Med J*.1992;305:1224~4.
- 22 Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrinol Rev*.1986;7(4):434~48.
- 23 Corless D, Dawson E, Fraser F, et al. Do vitamin D supplements improve the physical capabilities of elderly hospital patients? *Age Aging*.1985; 14:76~84.
- 24 EMC Lau and J Woo. Osteoporosis in Asia. In: *Advances in nutritional research* (edited by Harold H. Draper Plenum Press, New York, 1994, 101~15.
- 25 Corless D, Gupta S P, Switala S, et al. Response of plasma 25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. *Lancet*.1978;2:649~51.
- 26 Omdahl JL, Garry P J, Hunsaker LA, et al. Nutritional status in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr*1982;36:1225~33.
- 27 Heikinheimo R J, Inkovaara J A, Harju E J, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif. Tissue Int*.1992;51:105~10.
- 28 Himmelstein S, Clemens T L, Rubin A, et al. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25-OHD but not 1,25(OH)₂D. *Am J Clin Nutr*, 1990;52:701~6.
- 29 Woo J, Swaminathan R, Pang Cr, et al. Some biochemical indices of bone turnover in elderly Chinese. *J Med*.1989, 20(3-4):229~39.
- 30 Fujita T. Studies of osteoporosis in Japan. *Metabolism: Clinical & Experimental* ,1990;39:38~42.

(上接第62页)

- 4 Antoniazzi F, Radetti G, Zamboni G, et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitaminD₃ and growth hormone therapy on serum osteocalcin levels in children with growth hormone deficiency. *Bone Miner*, 1993, 21:151~156.
- 5 Johansson AG, Lindh E, Blun WF, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor -I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81:44~48.
- 6 Chenu C, Valentin OA, Chavassieux P, et al. IGF-I hormonal regulation by GH and 1,25(OH)₂D₃ and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone*, 1990,11:81.
- 7 Lianmanosh A and Veldhuis JD. Clinical pathophysiology of the GH axis in adults. *Endocr Metab Clin North Am*. 1992, 21:783.
- 8 Cantatore FP, Loperfido MC, Mancini L, et al. Effects of calcitonin or the anabolic steroid decadurabolin on serum B₂-microglobulin in osteoporotic postmenopausal women. *J Rheumatol*. 1992, 19:1753--1755.