

# 维生素D与骨质疏松及其骨折的防治研究

孙建琴<sup>\*</sup>(综述) 詹国英 孙晓红(审校)

随着维生素D(简称VD)代谢测定方法的建立<sup>[1]</sup>,以及其作用机理在细胞和分子水平得以阐述和论证<sup>[2~4]</sup>,VD与骨质疏松的关系引起人们的关注。研究发现老年人中VD水平低下的状况比缺钙和软骨病更为普遍,VD缺乏与老年性骨质疏松及骨折的发生有关。补充VD可减少老年人及绝经后妇女的骨量丢失,降低骨折的发生率<sup>[5~8]</sup>。这些研究发现和结果促使一些国家的卫生部门推荐,受限于室内生活的老年人应当补充VD以预防骨质疏松性骨折<sup>[9]</sup>。本文将对VD的代谢、作用机理、VD缺乏的原因后果以及防治方面的研究进展作一简要综述。

## 1 体内VD的来源代谢及作用机理

40亿年前当海洋脊椎动物从含钙丰富的海洋环境迁移到钙贫瘠的陆地生活时,便开始建立一些调节机制,以有效地吸收利用有限的钙资源,VD在这种机制中起着关键作用<sup>[10]</sup>。VD的前体物分别以7-脱氢胆固醇(7-Dehydrocholesterol)和麦角固醇的形式,存在于所有陆地脊椎动物(包括人类)的皮肤和植物中,经日光中高能量的B型紫外光(波长290~315nm)照射激发后转化为VD<sub>3</sub>,进而在肝脏和肾脏VD羟化酶的催化下形成1,25二羟维生素D(1,25(OH)<sub>2</sub>D),这是VD在体内产生生物学作用的活性形式,因而又称之为活性VD。1,25二羟维生素D的合成受血清钙、磷浓度和甲状旁腺素(Parathyroid hormone-PTH)的调节,当血钙浓度降低时,刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺

素,同时增强肾脏1 $\alpha$ -25羟化酶的活性,使活性VD合成增加。后者又通过反馈调节机制抑制甲状旁腺素的分泌<sup>[10,11]</sup>形成VD和钙磷代谢的协调机制,见图1所示。

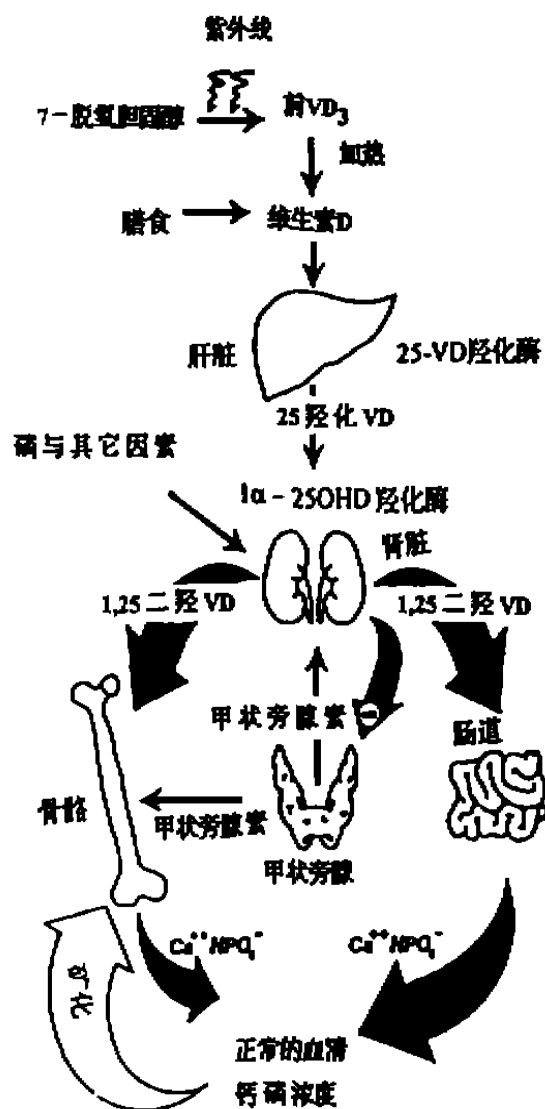


图1 VD的来源代谢和作用

资料来源: Michael F. Holick, Vitamin D and Bone Health, J. Nutr. 126: 1159S-1164S, 1996.

1,25二羟维生素D的作用已超出一般维生素的定义范围,实际上是一种甾醇类激素<sup>[1]</sup>。象其它同类激素一样,VD在血液中要与VD结合蛋白质(Vitamin D binding protein 简称DBP)形成复合物进行运输和代谢。VD与VD结合蛋白质之间的结合,具有高度亲和性及转换率(Turnover)。VD被VD结合蛋白运载到靶细胞时,释放出游离的激素-活性VD。经弥散作用透过细胞膜,与细胞核中的VD受体(VD receptors,简称VDR)结合成活性复合物,调节VD受体目标基因中mRNA的转录和表达,合成一些具有生物活性的蛋白质,影响细胞的功能<sup>[2-4]</sup>,见图2所示。

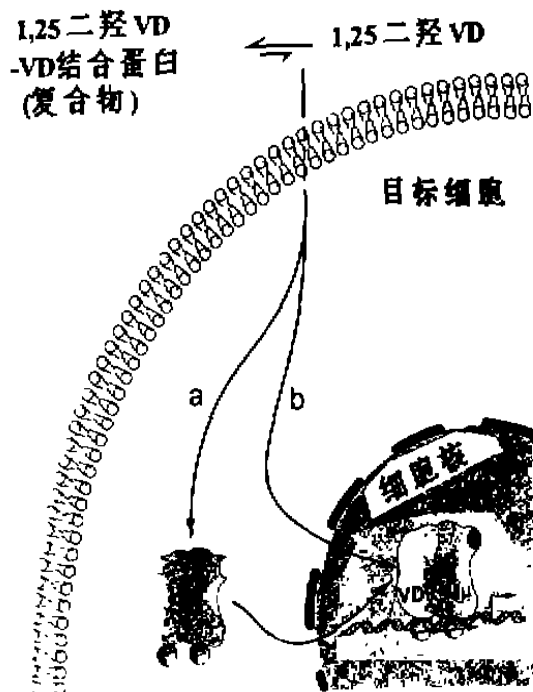


图2 VD作用的分子机理模型

注:图中VDR-Mu为VD受体调控单位,由一分子VD受体和一分子与其相关的被称为retinoid X受体的蛋白质组成。a. 早些的模型认为VD受体位于细胞质,在细胞质与细胞核之间进行配体活化、最终结合在被调控基因的VD反应片段上,调控目标基因的转录。b. 目前的观点认为,VD受体位于细胞核,紧接着进行配体活化,然后结合在被调控基因的VD反应片段上,调控目标基因中mRNA的转录。

资料来源:J. Wesley Pike, The vitamin D receptor and its gene, In: Vitamin D(David Feldman, F. H. Gloneux, J. W. Pike, eds)p106, 1997. Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto.

VD的主要作用是促进肠道钙磷吸收,维持正常的血清钙磷浓度,调节神经肌肉和细胞的功能,促进代谢。VD对骨骼的作用是复杂的,既可促进骨形成也可加速骨吸收<sup>[1,4]</sup>。VD对成骨细胞的作用主要是通过对该细胞中VD受体的基因调控实现的:促进非胶原蛋白的合成,提高碱性磷酸酶的活性,减少胶原合成,刺激生长因子和细胞激动素的合成,促进骨形成和矿化过程。目前普遍认为成熟的破骨细胞中不含VD受体,这意味VD不是通过刺激原有的破骨细胞的活性直接促进骨吸收,而是通过诱导不成熟的血细胞分化成单核细胞,然后再转化破骨细胞,使骨吸收增加<sup>[3,4]</sup>。然而由于VD既可独立地作用于肠道,使钙磷吸收增加,血钙浓度提高;又可独立地作用于甲状旁腺中VD受体,抑制甲状旁腺素基因的转录,使甲状旁腺素水平下降,降低骨吸收。因而1,25二羟VD的净效应是维持正常的血清钙磷浓度,促进骨形成和骨骼矿化过程<sup>[4]</sup>。

## 2 体内VD水平的评价指标

血清25羟化VD(25-OHD)是VD在血液循环中的主要代谢形式,被认为是评价体内VD状况的最简便直接的指标<sup>[9]</sup>。因其半衰期比1,25二羟VD长,可反映体内VD二方面的来源(皮肤和膳食),含量较恒定,受近期膳食及急性光照的影响较少。受纬度和膳食摄入水平的影响,健康成人血清25羟化VD参考值的范围差异较大。血清25羟化VD含量与纬度成反比,与膳食VD摄入量成正相关。Lips等报导<sup>[7,9]</sup>,人群中水平依次为成年人(平均含量50nmol/L)>健康独立生活的老年人(30nmol/L)>老年诊所和家庭卧床的老人(22nmol/L)>髌骨骨折病人(18nmol/L)。血清25-羟化VD<20nmol/L提示VD缺乏,20~30nmol/L处于临界状态(Borderline)。

## 3 老年人VD缺乏的原因及其与骨质疏松和骨折的关系

1)接触日光少,皮肤合成VD能力下降

机体 VD 的水平取决于接触日光和营养状况。老年人因体弱病伤等原因,户外活动和接触日光的频率和时间减少<sup>[13]</sup>。皮肤合成 VD 的能力随年龄增加而下降<sup>[14,15]</sup>,老年志愿者全身接受紫外线照射后皮肤合成 VD 的能力仅为年青志愿者的1/3。

#### 2) 膳食中摄入不足。

当内源性(皮肤)VD 来源缺乏/缺如时,膳食营养便成为 VD 的主要来源。然而除了鱼肝油和蛋类,天然食品中几乎都不含 VD<sup>[9,11]</sup>。据报导英国和其它欧洲国家膳食中 VD 平均摄入量一般不超过100国际单位/天,美国由于牛奶中强化 VD(400国际单位/夸特),摄入量可达200国际单位/天<sup>[15,19]</sup>。不接触日光的髋骨骨折病人膳食 VD 摄入量与血清25-羟化 VD 成正相关,基于这种关系,Lips 认为<sup>[7,11]</sup>长期缺乏日光照射的人,每日至少必须从膳食中摄取300国际单位 VD,血清25羟化 VD 才能达到可以接受的水平( $>30\text{nmol/L}$ )。

#### 3) VD 代谢活化能力减弱

1,25二羟 VD 的合成主要取决于二方面的因素:肾脏功能(合成 $1\alpha$ -25羟化酶的能力)和底物(25-羟化 VD)的水平<sup>[6]</sup>。随年龄增长,肾功能和肌酐廓清率下降, $1\alpha$ -25羟化酶的活性减弱<sup>[15]</sup>。血清甲状旁腺素是激活肾脏 $1\alpha$ -25羟化酶的最佳激素,老年人对甲状旁腺素的敏感性降低,也可使活性 VD 合成减少。健康成人血清1,25二羟 VD 水平与25羟化 VD 无相关性,不存在底物依赖关系(Non substrate dependent),因为肾脏可以通过 $1\alpha$ -25羟化酶的活性负反馈地调节 VD 水平<sup>[7,10]</sup>。然而,老年人尤其是髋骨骨折的病人,血清1,25二羟化 VD 水平与25羟化 VD 成正相关,存在底物依赖合成关系(Substrate-dependent synthesis)。血清25羟化 VD 水平接近 $30\text{nmol/L}$ ,可产生这种效应<sup>[7,6]</sup>。当底物水平低于阈值范围时,活性 VD 的合成减少。近期一些研究发现,健康老年人血清1,25二羟 VD 水平并不低,但住在老人诊所或髋骨骨折的病人水平明显降低<sup>[16]</sup>。因而认为活性 VD 水

平的下降是疾病所致,并非老化的结果。制动也可抑制1,25二羟 VD 的合成,使骨吸收增加<sup>[11]</sup>。综上所述,老年人 VD 缺乏的原因是多方面的,接触阳光少,膳食摄入不足,肾功能下降,慢性疾病,制动等都可造成 VD 缺乏。

#### 4) VD 缺乏与骨质疏松和骨折的关系

长期严重的 VD 缺乏可导致软骨病,表现为新形成的骨基质矿化过程受抑制,骨样组织堆积,骨缝增宽,骨痛,肌无力,骨折等临床表现<sup>[17]</sup>。软骨病相对较罕见,VD 缺乏更重要的公共卫生问题在于其与老年性骨质疏松和骨折的关系。VD 缺乏对骨质疏松和骨折的影响,主要与1,25二羟 VD 水平下降和继发性甲旁亢引起的一系列反应有关<sup>[3,18~20]</sup>。早期表现以甲旁亢为主。当体内 VD 处于亚适宜(Sub-optimal level)状态时,底物(25羟化 VD)浓度降低,使活性 VD 的合成受到一定限制,轻微的血清1,25二羟 VD 水平下降,即可明显降低肠道Ca的吸收,使血Ca浓度下降,继而刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺素,以促进肾脏合成活性 VD。经过这一系列的调整,基本上可维持正常的血清1,25二羟 VD 水平,但是其代价是继发性甲旁亢,结果是骨转化和骨吸收增加,骨量丢失。尤以皮质内内膜部位(Cortical-endosteal site)的骨量丢失最为明显,表现为骨皮质厚度下降,骨密度减低,使骨质疏松和骨折的危险性增加<sup>[19]</sup>。VD 缺乏对骨骼的后期影响是抑制骨矿化作用。成骨细胞合成骨基质(Bone matrix)后,第一次矿化作用发生在数天内,约占骨矿含量的50%。其余50%的矿物质在第二次矿化过程中沉着。VD 缺乏时,血Ca浓度降低,可使骨骼的第二次矿化过程延长至6个月以上,且矿化不全,骨矿含量减少<sup>[15,19]</sup>。

许多调查表明,VD 缺乏患者的骨矿含量降低;绝经后妇女椎骨骨密度,中年妇女腰椎和股骨上端的骨密度与血清25羟化 VD 成正相关,而与血清甲状旁腺素成负相关<sup>[18~21]</sup>,这种相关关系独立于其它可能存在的混杂因素。因而可以认为,VD 缺乏引起骨质疏松和骨折的

最主要病理变化基础是骨量丢失增加和骨矿化过程降低<sup>[15]</sup>。此外,VD 代谢与肌肉功能有关,VD 缺乏和软骨病患者易伴发肌病(Myopathy),使肌肉功能障碍,容易跌倒,也与骨折的发生有关<sup>[11,12]</sup>。但 Corless 等报导<sup>[23]</sup>,补充VD 前后,老年人肌肉强度的测定指标并无明显改变。

有些学者认为,虽然VD 水平低下是髌骨骨折的危险因素之一,但还不能断定是骨质疏松的结果。因为其它因素导致的肌肉力量减弱,跌倒等因素也与骨折有关,VD 缺乏与骨质疏松之间的关系还伴有活动减弱的混杂因素在内<sup>[24]</sup>。总而言之,骨质疏松和骨折的原因是多方面的,很难区分某单一因素的独立作用,VD 缺乏与骨质疏松及骨折之间的相互关系见图3所示。

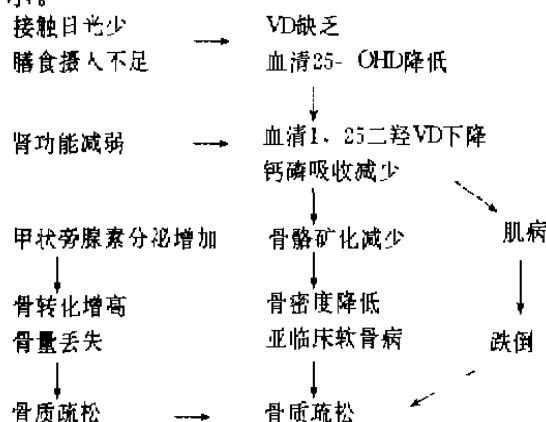


图3 VD 缺乏与骨质疏松及其骨折的关系

资料来源: P. Lips. Suboptimal Vitamin D status; a risk factor for osteoporosis? In: Advances in Nutritional Research, Edited by Harold H. PP 151 - 166. Draper Polonium Press, New York, 1994.

#### 4 VD 缺乏的防治

VD 缺乏可以通过多晒太阳(春夏季头部和手臂每天曝露日光15分钟),人工紫外线照射,改善膳食,以及补充VD 或服用多种维生素等途径加以防治。住院/卧床和骨折的病人最容易发生VD 缺乏,实际接受日光照射的机会少。患者家中或老年病房安置荧光灯管,接受人工紫外线照射,不乏为促进皮肤合成VD 的补偿途径。但需要较长时间暴露,而且对皮肤和眼睛

的损害还需要进一步的研究<sup>[25]</sup>。

接受日光少的老年人,每日应从膳食中摄取300~400国际单位VD<sup>[12]</sup>,以维持骨健康。通常的膳食难以提供这个数量。食品强化VD (VD fortification)是防治VD 缺乏较好的公共卫生措施<sup>[1,2]</sup>。荷兰、英国等在人造黄油中强化VD (3国际单位/克),可提供50~100国际单位VD/天<sup>[4]</sup>。美国牛奶中强化VD,很容易提供200国际单位VD/天<sup>[26]</sup>,这种方法经济有效,除了补充VD,还可增加钙磷以及蛋白质等营养素的摄入。

#### 5 VD 补充疗法在骨质疏松和骨折防治中的作用

补充VD (VD supplementation)是改善VD 状况最可靠的途径<sup>[9,10]</sup>,许多国家都有补充VD 与骨质疏松和骨折发生率关系的研究。Dawson-Hughes 等报导,每日补充400国际单位VD,可以使美国绝经后妇女冬季骨量丢失减少<sup>[6]</sup>。法国进行的多中心大样本、随机对照、双盲法试验表明,每日补充VD 800国际单位和1克钙,可使老年住院患者的髌骨和其它周围骨的骨折发生率以及髌骨骨量的丢失显著低于服用安慰剂的对照组<sup>[5]</sup>。补钙的效果与VD 的摄入量有关,由于该研究同时补充VD 和钙,很难说明是VD 的独立作用,多半是二者的共同效应。Heikinheimo 等<sup>[27]</sup>给独立生活或住养老院的芬兰老人每年肌肉内注射一次VD<sub>2</sub> (150000~300000国际单位),追踪调查发现,试验组的骨折率为16.4%,对照组为21.8%,二者有显著性差异( $P < 0.05$ )。大多数研究表明,低剂量的VD (400~800国际单位/天),一周内即可使血清1,25二羟VD 的含量轻微地但有显著意义地提高,同时使血清甲状旁腺素水平下降,降低骨转化和吸收,增加骨矿含量和骨密度,降低非创伤性骨折的发生率。长期使用低剂量的VD 对肾功能无不良影响,未发现高血钙症和高胆固醇血症等副作用。高剂量的VD 没有必要,且有增加副作用的危险<sup>[6~9]</sup>。

补充VD的效果与体内原有的VD状况(Preexisting VD status)有关。Himmelstein给基础血清25-OHD水平大于40nmol/L老年人服用400~800国际单位VD/天,既未观察到血清1,25二羟VD含量升高,也未发现血清甲状旁腺素的下降<sup>[25]</sup>。提示老年人体内1,25二羟VD的合成确实存在底物依赖关系,VD的治疗效果在危险人群中作用较明显<sup>[9]</sup>。

亚洲国家对VD在骨质疏松及其防治中的作用研究报导不太一致。东亚和南亚地区因常年有充足的日光照射,体内VD水平较高<sup>[24]</sup>。如香港60岁以上的健康老人血清25-羟化VD的含量高于欧洲和美国的报导结果。但VD水平低下的状况在慢性病患者和住养老院的老人中仍较普遍,且女性比男性严重<sup>[29]</sup>。在香港华人的病例-对照研究中,未发现VD和骨质疏松有直接关系,因为病例组与对照组的血清甲状旁腺素和1,25二羟VD的水平无差异<sup>[24]</sup>。VD补充疗法在骨质疏松防治中的作用还需作进一步的研究。日本用1 $\mu$ g的1- $\alpha$ -OHD/日,或0.5 $\mu$ g的1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/日(分次服用),可较好地维持老年人的脊柱骨矿密度,防止骨折<sup>[30]</sup>。然而,毋庸置疑,钙缺乏是亚洲国家骨质疏松的最主要的原因,因而增加膳食中钙的摄入量和补钙应被列为首要的防治措施,其次是补充VD<sup>[24]</sup>。

### 参 考 文 献

- Corelss D, Beetr M, Boudher B J. Vitamin D status in long-stay geriatric patients. *Lancet* 1; 140~44, 1975.
- Cook N E and Haddad J G. Vitamin D binding protein. In: *Vitamin D* (David Feldman, F H. Glorieux J W. Pike, eds) In: *Vitamin D 1997*. San Diego: Academic Press, 87~101.
- Haussler M R, Jnrutka P W, Hsieh J C, et al. Nuclear vitamin D receptor: structure-function, phosphorylation, and control of gene transcription. In: *Vitamin D* (David Feldman FH, Glorieux JW Pike, eds) San Diego: Academic press, 1997, 149~77.
- Jones G, Hogan DB, Yendt E, et al. Vitamin D metabolites and analogs in the treatment of osteoporosis. *Can Med Assoc J*, 1996, 155: 955~61.
- Parfitt AM, Gallagher J C, Heaney, R P, et al. Vitamin D

and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 1982, 36: 1014~31.

- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall E A, et al. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 505~12.
- Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 67: 644~50.
- Chapny M C, Arlot M E, Duboenf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 1992, 327(23): 1637~42.
- Lips P. Suboptimal vitamin D status: a risk factor for osteoporosis? In: *Advances in nutritional research* (edited by Harold H). New York: Draper Plenum Press, 1994, 151~66.
- Michael F. Holick. Vitamin D and bone health. *J Am Clin Nutr*, 1996, 126: 1159s~64s.
- L. Kathlee Mahan Sylvia Escott-Stump. *Kranse's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. 9<sup>th</sup> edition, Philadelphia W. B. Saunders Company, 1996, 83~8.
- Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D nutritional needs of elderly women. *J Nutr*, 1996, 126: 1165S~67s.
- Lips P, Van ginkel FC, Jongen M J M, et al. Determinants of vitamin status in patients with hip fracture and elderly control subjects. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46: 1005~10.
- MacLaghlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest*, 1985, 76: 1736~8.
- Tsai K S, Health H, Kumar R, et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: possible role in pathogenesis on senile osteoporosis. *J Clin Invest*, 1984, 73: 1668~72.
- Sherman SS, Hollis BW, Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: effects of age, sex and season. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1990, 71: 405~13.
- Frame B, Parfitt A M. Osteomalacia: current concepts. *Ann. Intern. Med*, 1978, 89: 966~82.
- Parfitt AM, Matthews C, Rao D, et al. Impaired osteoblast function in metabolic bone disease. In: *Osteoporosis, recent advances in pathogenesis and treatment* (H F Deluca, HM. Frost, WSS Jee, et al. eds.) Baltimore: University Park Press, 1981, 321~30.

- 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. Subclinical 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: 1234~4.
- 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)<sub>2</sub>D. *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82页)

- 4 Antoniazzi F, Radetti G, Zamboni G, et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitaminD<sub>3</sub> 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, Valontin OA, Chavassieux P, et al. IGF-I hormonal regulation by GH and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 B<sub>2</sub>-microglobulin in osteoporotic postmenopausal women. *J Rheumatol.* 1992, 19: 1753~1755.