

·骨形成疗法·

氟化物的药代动力学及其生物利用度

Ivo Setnikar Johann D Ringe

氟化物对骨组织具有刺激生长及维持的作用,并被用来预防龋齿和治疗骨质疏松。氟化物的活性成分是氟离子,它主要有两个作用机制:一是它取代羟磷灰石中的羟离子,增加其晶体性以抵抗破骨细胞的作用;二是它可直接刺激成骨细胞形成新骨。口服氟化物后,大约5至10分钟在血液中出现氟,在30至60分钟后达到高峰。大约40%的氟经肾脏排泄,其余的氟由骨池获取并以氟磷灰石的形式长期蓄积在那里。其他途径(粪便、唾液、汗)排除的氟几乎可以忽略不计。

氟化物疗法因一氟磷酸钠(MFP)的提出而得到改善,MFP只有在被胃肠道吸收后,经过水解酶的作用才释放出氟离子。因此它的胃肠耐受性很好,并可以与钙剂同时服用。这使得将一氟磷酸钠和钙盐制成复方制剂成为可能,从而提供合理的氟化物疗法。因为它保证了在服用氟化物的同时补充适当比例的钙剂。一氟磷酸谷酰氨具有同样的优点,同时做为一种有机氟化物,它还为合成骨组织的有机大分子提供物质。

氟是存在于人体组织中的微量元素,是维持骨和牙齿生长的必需物质,因此氟化物被用来预防龋齿和治疗骨质疏松。氟化物的生物及药理作用主要由氟离子引起。氟离子可以刺激成骨细胞生成骨组织,机理在于它抑制成骨细胞内的特异的磷酸酪氨酸蛋白酶,导致相应的磷酸酪氨酸蛋白水平增加,从而促进成骨细胞的有丝分裂活动。

氟离子还可影响骨矿成分的组成及其晶体性,因为它能作用于骨矿的主要成分羟磷灰石。羟磷灰石是三磷酸钙 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 。氟离子能取代其中的羟离子形成氟磷灰石: $[\text{Ca}_{10}$

$(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$ 氟磷灰石晶体比羟磷灰石晶体更厚更不易于溶解,因此更能抵抗骨重塑中的破骨过程。此外,氟磷灰石能产生更强大的压电流,从而刺激成骨细胞沿应力作用线方向形成新骨。

氟离子取代羟磷灰石中的羟离子主要发生在结晶核和生长相。在成熟骨中,这种代换很少。因此氟离子在骨中的代换与骨重塑过程是密切相关的。理论上,如果骨矿全部为氟磷灰石取代,那么氟在骨中的最大浓度可达3.77%。然而实践中却从未观察到过该浓度。在氟中毒患者中观察到的最高浓度为0.3%~0.5%。氟中毒可看作一种职业病,如铝制品业的工人每天摄入20~80毫克的氟长达10到20年后易患此病。另外,饮用水中含氟量高达8 mg/L的地区的人群也容易发病。

正常每日氟摄入量为0.2~0.5 mg。正常骨中氟含量为0.01%~0.03%,并随着年龄的增加,到老年可达0.05%~0.1%。氟化了的饮水可每天增加1 mg的氟摄入量。每日1至2 mg的总氟摄入量可降低儿童龋齿发生率但对骨结构没有影响。每日2至4 mg的氟摄入量可使儿童的牙釉质产生斑影但对骨组织仍无任何作用。只有每日摄入8 mg以上的氟时,才会有影像学上的骨密度增加的改变。

作为骨质疏松的氟化物疗法所推荐的氟剂量为每日10~25 mg。这一剂量至少要维持一年,才可使骨矿密度提高2%~5%,并提高预防骨折的能力。

一、氟化物的药代动力学

1. 氟离子的吸收

如服用的氟化物是水溶性的,则氟离子可

在胃肠道迅速被吸收。例如,Ekstrand 等发现口服氟化钠后,其生物利用度可达100%。

氟离子在胃中就可以有部分吸收,但其主要吸收部位在小肠上段(十二指肠和空肠)。吸收的机制是被动扩散,其穿过肠壁的速率直接与肠表面相关。

与氟离子的吸收及其局部耐受性相关的是胃肠道不同部位的 pH 值。氟离子在平衡状态时与氢离子结合形成氢氟酸。氢氟酸的 pK_a 值是3.4。在胃的酸性环境中(pH 值为1.0~3.0),大部分氟离子以氢氟酸这种非解离形式存在。氢氟酸是嗜脂性物质,很容易穿过胃粘膜的细胞膜。形成的细胞内的氟离子的浓度将严重地损伤胃粘膜细胞,从而解释了为什么氟化钠的胃耐受性很差。而在十二指肠和空肠,pH 值为5.5~6.5,此时氟离子被解离出来,不能穿过细胞膜,因此耐受性较好。

在被吸收之前,氟离子可能与肠道内的其他物质相互作用,例如与饮食中所含有的或专门补充的钙离子结合。生成的氟化钙不溶于水,从而大大降低了氟离子的生物利用度。还有其他的离子会影响氟离子的生物利用度,如镁离子、铜离子、铁离子及作为抗酸剂的铝盐等。食物、胆碱拮抗剂和 H₂受体阻滞剂由于影响胃排空从而也会对氟离子的吸收造成影响。

2. 氟离子的分布

氟离子不与血浆蛋白或其他大分子物质结合,因此可以从血管自由地扩散到细胞外液。氟离子在唾液中的浓度大约是其血浆浓度的60%,它还可扩散至脑脊髓液,其浓度是血浆浓度的30%左右。氟离子不会穿过血乳屏障。

氟离子集中在骨组织,形成氟磷灰石。当氟在骨组织中固定下来后,就不再与细胞外液进行交换。

3. 氟离子的代谢

氟离子除了在骨中以氟磷酸灰石的形式储存外,没有其他代谢途径。事实上,Guy 从血浆中分离出的有机氟化物可能是外源性的而不是氟离子的代谢物。

4. 氟离子的排泄和清除

在服用24小时后,大约有40%被吸收的氟经尿液排出。氟离子经肾小球滤过后在远端肾小管和集合管中以氢氟酸的形式被重新吸收。这一过程与 pH 值相关,因此尿液酸化时,氟的肾清除率减少。

肾功能不足会严重减少氟的清除。因此血肌酐大于2.0 mg/dl 的患者应减少氟的剂量。氟还可通过唾液和汗液(可忽略不计)或粪便(0%~5%)排出。

清除氟离子主要在骨池。静脉给药后,骨池清除率增加到110 ml/min,高于肾清除率的66 ml/min。用药后大约有50%的氟离子储存在骨池中,在这里通过骨重塑过程以很慢的速度清除,正如用¹⁸F 进行的研究中所观察的一样。最近,由于应用 Na¹⁸F 进行正电子发射断层摄影,从而允许了对骨骼的不同部位的定量成像,因此骨的氟动力学得到更详细的研究和阐述。静脉给药后,¹⁸F 扩散到血管周围液并在此被骨吸收,起初骨对¹⁸F 的吸收与处骨的血流量成正比,并且在成骨活跃的区域吸收更多。估计皮质骨吸收率大约为每毫升0.05 ml/min,而松质骨则会高达每毫升0.16 ml/min。

通过一系列的相关部位的成像,可以估算出正常及病理状态下,每毫升骨组织对¹⁸F 的吸收率(以 ml/min 表示)。表1列出了对椎体骨的测量结果。患骨质疏松时,椎体骨对¹⁸F 的吸收有下降的趋势;Paget 病患者由于骨重塑过程增强而表现出对¹⁸F 的吸收的显著升高。在骨质疏松患者的椎体骨折部位,发现氟吸收增加,这可能与骨瘤形成有关。

表1 患者胸椎骨对¹⁸F 的吸收率(ml/min/ml)

	性别	患者例数	吸收率
正常	男	11	0.03~0.05
骨质疏松	女	4	0.015~0.035
Paget 病	女	2	0.11~0.18
甲旁亢	女	1	0.07~0.08

(待续)