

临床用钙剂及主要原料成分分析和评价

赵霖 鲍善芬 李珍 丛涛 韩文丽

钙营养状况调查显示,我国属于低钙摄入国家^[1,2]。建国以来4次大规模膳食调查结果一致表明,我国居民每天钙平均摄入量不足500mg,不少省份低于400mg,此值不足营养学会1988年制定的有关营养素膳食推荐量标准(RDA值中规定成人每日800mg)的50%^[3]。有关资料显示,各国都根据正常人的营养需求制定有每日钙的推荐摄入量标准:美国生长期少年儿童为1500mg/日,成人为800mg/日;日本钙推荐摄入量为成年人600mg/日,世界卫生组织推荐绝经后妇女钙的摄入量为1500mg/日。钙摄入不足,会影响生长发育并可致多种疾病,最普遍发生的则是骨质疏松症。钙营养不良不仅是儿童,也已成为老年群体的重要营养问题。为对国民补钙提供可靠的参考,我们对收集到的临床用钙剂及原料成分进行了测定。

1 材料和方法

1.1 材料:扇贝壳粉、牡蛎壳粉、活性钙粉(山东省蓬莱市蓬莱海洋生物化工有限公司)、醋酸

钙(烟台中策制药有限公司)、碳酸钙(山东省济南市齐鲁药厂)、钙健(中国人民解放军总医院微量元素室)、石决明(解放军总医院中药房)、钙尔奇-D(中美合资苏州立达制药有限公司)、益钙灵(保定益钙灵药厂)、珍珠粉(张家港市珍珠实验综合厂)、真珠钙(中外合资中山京祥营养补品有限公司)、活性钙片(广州光华制药厂)、凯思立(挪威奈科明制药有限公司 Nycomed Pharma AS, Aslo, Norway)、Aktive Kalk(德国,由热带植物提取)、Viva Kalk(德国 Viva 公司, 50677科隆)。

1.2 主要仪器:GGX-II型火焰原子吸收分光光度计。钙、锌、铜、铁、锰的空心阴极灯。Philip公司 PW-1700型 X射线衍射分析仪。Orion Research Model 901型酸度计。

2 结果

2.1 几种钙剂及主要原料成分中钙和微量元素分析结果参见表1。

表1 钙剂及主要原料成分钙与微量元素含量

钙剂	Ca (mg/g)	Zn (μg/g)	Cu (μg/g)	Fe (μg/g)	Mn (μg/g)
扇贝壳粉	354	13.21	11.28	97.5	15.21
牡蛎壳粉	346	6.85	9.40	40.8	12.15
碳酸钙	351	11.05	10.93	439.5	23.96
鲍鱼壳粉 (石决明)	348	14.72	9.44	259.1	10.02
钙健	338	25.30	9.10	69.7	6.74
钙尔奇-D	300	73.12	8.26	21.8	8.26
益钙灵	450	9.80	14.06	49.0	14.92
珍珠粉	327	10.98	10.18	120.7	78.74
真珠钙	328	10.47	10.47	66.1	83.25
活性钙片	210	17.15	3.58	119.5	19.78
凯思立	249	11.35	2.78	62.1	4.15
Aktive Kalk (植物性来源)	16	115.10	31.88	181.2	55.41
Viva Kalk (口服泡腾片)	95	9.24	2.31	58.4	5.31

注:Viva Kalk(德口服泡腾片) 4.25g/片

2.2 钙剂及主要原料成分水溶液 pH 值测定结果见表2。

2.3 钙制剂钙溶出度测定结果见表3。

表2 钙剂及主要原料成分水溶液 pH 值测定结果

钙剂名称	重量(g)	pH 值
扇贝壳	0.5040	8.58
牡蛎壳	0.4587	7.94
碳酸钙	0.5028	7.46
钙 健	0.5167	7.66
钙尔奇-D	0.5028	8.15
石决明	0.5242	7.63
益钙灵	0.5552	12.37
珍珠粉	0.5118	8.49
真珠钙	0.5078	8.08
活性钙片	0.5040	12.40
醋酸钙	0.5034	7.53

注:所称重量样品置于40ml 纯水中,过夜后过滤,再作 pH 值测定

溶出度测定:取各种钙制剂样品6片,人工胃液900ml, $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 100转/分, 45分钟(药典95版二部,附录 XC 第一法)取溶液过滤后稀释为 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 液原子吸收分光光度计测定。

2.4 X 射线衍射分析结果

X 射线衍射分析表明,扇贝壳中矿物成分95%以上为三方晶系的方解石,斜方晶系的文石仅含1%左右;牡蛎壳中几乎是纯净的方解石晶体,含量在99%以上;石决明(鲍鱼壳)中方解

石与文石比例约2:1;矿物来源的沉淀碳酸钙中方解石与文石的比例约为1:1;钙健几乎100%是纯净的方解石晶体;钙尔奇-D 经测定也是纯方解石晶体,含量在99%以上。而珍珠粉与真珠钙中则主要是文石成分。文石与方解石在矿物学结晶上是同质异象结构。

X 衍射分析表明益钙灵中80%为六角晶系的化合物(羟基钙),15%为三方晶系的碳酸钙。益钙灵是较典型的活性钙产品,因活性钙系使用牡蛎壳粉经高温锻烧而得,所以相当部分碳酸钙分解为氧化钙,其水解后成为氢氧化钙(羟基钙)。因此 X 射线衍射分析结果与其他上述钙剂呈现明显的差异。前文中提到活性钙片与活性钙粉的 X 射线衍射分析结果与益钙灵类似。

3 讨论

3.1 合理补钙是应用钙剂的前提条件

1981年中国营养学会通过了“正常人每日膳食中营养素推荐供给量”,在此标准中,孕妇妊娠4~6个月时每日摄钙量应为1000mg,7~9个月应达到1500mg/日,哺乳期母体每日摄钙不应低于2000mg,以预防孕妇骨质疏松和胎儿先天性缺钙。近年世界卫生组织(WHO)一再提高公民钙摄入量标准,成人日摄入量已达1200mg,妇女、乳母、绝经后妇女则为1500mg。

表3 几种钙制剂钙溶出度一览表

钙剂名称	标示钙含量	实测钙含量	实际溶出量	溶出度(%)
葡萄糖酸钙片	44.6	44.9	33.5	75.1
盖天力片	25.0	25.5	20.3	81.2
活性钙片	25.0	25.4	19.8	79.2
真珠钙胶囊	120.0	114.6	49.1	40.9
钙尔奇-D(美)	600.0	600.5	595.8	99.3
钙健	160.0	160.0	159.0	99.4

注:表中溶出量为每单位(片、粒、包)制剂钙含量;人工胃液 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 45分钟后过滤作溶出度测定

北京市防疫站1989年调查数据表明,北京

市居民平均钙摄入量仅为 RDA 值的31%~

69%；晚期孕妇平均钙摄入量仅为推荐供给量的44%，几乎100%缺钙；而学龄前儿童缺钙比例更高。这是由于传统膳食结构以植物性食物为主，乳制品摄入量较少的缘故。

长期缺钙会造成钙代谢紊乱，造成体内“钙迁徙”(Calcium shift)，低血钙刺激甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)分泌，而甲状旁腺激素可使破骨细胞功能活动加强，吸收骨质；并释放钙、磷入血，引起脱钙，造成肾性骨营养不良。因此需要合理补钙。我室刚刚完成的动物实验表明了Ca/P比的重要性。用人工半合成饲料喂养的不同组大鼠中(钙含量0.05%~0.5%)，发现0.4%组大鼠生长最好。其原因在于其饲料钙磷比例适当。可见，盲目补钙是不可取的，特别是处于高速生长期的儿童。

3.2 国内临床钙剂使用现状

市场上名目繁多的钙剂主要分为无机钙类、有机钙类及某些中药制剂等：①无机钙：主要有氯化钙、碳酸钙类(取自天然碳酸钙矿物)，活性钙(其主要成分为氧化钙和氢氧化钙，大多用牡蛎壳、扇贝壳经过高温煅烧和水解而得)，磷酸氢钙等；②天然生物来源的钙：如牡蛎壳、扇贝壳、骨泥、珍珠等；③有机钙：如乳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙(柠檬酸钙)、苹果酸钙、醋酸钙、甘油磷酸钙、葡萄糖醛酸内酯钙、门冬氨酸钙和L-苏糖酸钙等。

如何评价钙剂的效果，目前尚无统一的标准。当然首先含钙量要高，有些钙制剂每片含钙仅25~50mg，若每天欲补充800~1000mg钙，则需服用大量钙剂。如每日补1000mg钙需服葡萄糖酸钙23片、盖天力40片。凡钙剂来源为碳酸钙(包括生物碳酸钙)者，因碳酸钙中钙理论含量为40%，即每克钙剂含400mg钙；虽在制剂过程中由于赋型剂的使用含钙量略有下降，但基本在每克350mg以上。活性钙制剂因主要成分为氢氧化钙，还含一些氧化钙，故有些厂家生产的活性钙制剂含钙量可达60%左右。有机钙化合物因分子中有与钙结合的相当大分子量的有机基团存在，故通常含钙量较低。如葡萄糖

酸钙仅含钙9%，而乳酸钙含钙量才13%。

3.3 碳酸钙片剂曾作为抗酸剂列入国家基本药物。最新研究表明，凡钙剂来源为碳酸钙(包括生物碳酸钙)者，因钙的理论含量为40%，即每克碳酸钙含400mg钙，且水溶性很小的碳酸钙在经胃酸作用后形成钙离子被人体吸收。具有钙含量高、副作用小、价廉且吸收与牛奶及其他乳制品相当的优点。美国也早已允许将含碳酸钙的抗酸剂作为补钙药用于临床。近年来，美国药典药物情报(USPID)中介绍的常用16种口服钙剂中就有10种为碳酸钙片；美国临床医生案头手册(PDR)1993年版中推荐的口服钙剂主要就是碳酸钙，因而作为补钙剂广泛用于欧美各国。在美国市场上作为非处方药物应用的钙尔奇-D其主要成分为碳酸钙，据我们用X射线-衍射分析证明其为方解石结晶。测定表明，国外目前进入我国市场的钙剂主要以碳酸钙形式为主。我国学者对碳酸钙早有研究^[6]，现碳酸钙已收入《中国药典》1995年版用作补钙剂^[7]。

3.4 关于钙剂的吸收利用

迄今为止，人们对不同钙剂的吸收利用做过不少研究。由于钙在体内的吸收主要受两大因素的影响：一是机体的内环境稳定调节机制，二是营养因素，包括钙剂本身的生物利用度以及食物中影响钙吸收的因素，即可促进钙吸收的因素如苹果酸、抗坏血酸及抑制钙吸收的因素如植酸、鞣酸等。只有在控制了机体的内环境稳定调节机制，同时又排除了食物中影响钙吸收的其他因素影响的前提下，钙的生物利用度才能真正测出。此时测得的生物利用度才能反映钙剂本身的营养价值。目前世界上唯一能进行这种测定并定量给出钙剂生物利用度的方法为同位素稀释法(isotope dilution technique)^[8]。其他绝大多数方法测定的钙剂的吸收度均为相对测量，表达为肠吸收率(intestinal absorption)、片段吸收率(fractional absorption)等，对这些结果的解释只限于特定的实验条件下，因而结果之间没有可比性，对结果的解释也比较混乱。根据我们用同位素稀释

法的研究结果看^[9],有机类钙剂的生物利用度比无机类钙剂的生物利用度稍高一点(如柠檬酸钙为96.8%,牡蛎壳为95.3%)。但从实用的观点看,二者均有较高的生物利用度。因而可以认为,在选择钙剂时,钙剂本身的化学形式并不十分重要。在考虑钙吸收时,更重要的是钙的摄入量以及食物中其他影响钙吸收成分的存在与否。

3.5 活性钙制剂因是所用碳酸钙原料经过煅烧和水解而得,碳酸钙经高温煅烧后分解为氧化钙和二氧化碳;而氧化钙因吸湿而水解生成氢氧化钙,故活性钙制剂是以氢氧化钙为主的氢氧化钙与碳酸钙、氧化钙的混合物。所以,存在的问题是:活性钙制剂的水溶液呈强碱性(pH值=13左右),因此如空腹时服用,会对胃肠道粘膜造成强烈的刺激和损伤。这也是为什么一些儿童因补钙不是选择在就餐时进行,而造成胃肠功能紊乱、食欲下降的原因之一。目前国内有关制药厂将活性钙与柠檬酸复合以克服呈强碱性等问题。

3.6 有机钙制剂中葡萄糖酸钙和乳酸钙这两种钙制剂均收载于《中国药典》中,临床上用于治疗各种缺钙病症。乳酸钙钙含量为13%;葡萄糖酸钙钙含量为9%。由于有效钙含量低,一般用量较大,如乳酸钙7.7g相当于1g钙。

醋酸钙是一种新型高效离子型钙剂。它是将贝壳等所含水溶性极低的钙盐用醋酸处理制得,已有多项制备技术在中国专利公报中出现。本品易溶于水,离解成人体易吸收的钙离子和醋酸根,后者参与人体三羧酸循环并被利用。本品水溶液呈中性,不影响其他营养物质的消化吸收。目前市场上的醋酸钙为食用级,粉剂(商

品名:钙宝),目前暂无药品上市。

枸橼酸钙作为有机钙制剂亦有使用,国内有些药厂将枸橼酸钙与活性钙制剂按一定比例混合应用,以降低活性钙制剂碱性过高的弊病。

3.7 现行中国药典上补钙药都是以化合物命名,如葡萄糖酸钙、乳酸钙、氯化钙、磷酸氢钙等。由于药物标识量均以该化合物的分子量为基础进行计算,不能反映药物中钙的实际含量。因此临床应用时用药依据不准确,如果不注意这个问题,往往会误认为缺钙用补钙药就可以,很难再作进一步的计算和思考。因此,我们建议凡钙制剂均应标明该制剂中钙元素的真实含量。

参 考 文 献

- 1 范海华. 学龄前儿童膳食营养状况调查. 广州医药, 1996, 27(1):40-42.
- 2 汪玲, 武桂英, 史慧静, 等. 营养不良中学生的膳食调查及其生长发育评价. 中国公共卫生学报, 1994, 13(1):30-32.
- 3 中国营养学会. 推荐每日膳食中营养素供给量的说明. 营养学报, 1990, 12(1):1-9.
- 4 王光荣. 老年人钙营养与骨质疏松症. 国外医学卫生学分册, 1987, (5):264-267.
- 5 敖艳. 骨质疏松症的营养疗法. 国外医学医学地理分册, 1991, (1):34-35.
- 6 周医源. 代乳品的研究: II 代乳糕5410的制备和营养成分. 营养学报, 1956, 1(4):291-294.
- 7 中华人民共和国药典. 1995年版二部:1049-1050.
- 8 鲍善芬, Windisch W, Kirchgessner M. 同位素稀释技术测定⁴⁵Ca标记大鼠钙的生物利用度. 营养学报, 1998, 20(4):460-465.
- 9 Bao SF, Windisch W, Kirchgessner M. Calcium bioavailability of different organic and inorganic dietary Ca sources. J Anim Physiol Anima Nutr, 1997, 78:154-160.