

·综述·

钙与骨质疏松症

朱汉民

一、钙在骨质疏松症防治中的地位

钙对骨组织的健康重要性认识较早,在骨质疏松中的地位则奠定于60年代的工作^[1-5]。

骨质疏松早在数千年前的希波克拉底(Hippocrates)时代就认识到老年人骨骼变薄并易于骨折的现象。近50年来才开始对本病的本质有了科学的研究,随着人口老龄化,骨质疏松症已成为人类最常见疾病。

1948年Albright提出了绝经后骨质疏松(PMOP)的雌激素缺乏理论,并将此病与骨软化和其他代谢性骨病相区别,开拓了研究骨质疏松的先河。雌激素替代治疗(HRT)首先有效地、可靠地应用于绝经后骨质疏松^[3,4],即使在男性也被解释为继发于雄激素或芳香化酶缺乏所致的雌激素缺乏。80年代中期雌激素在细胞水平的作用机制被阐明,证实成骨细胞上有雌激素受体及缺乏雌激素所导致的促进骨吸收的细胞因子释放并促进破骨细胞凋亡。随后多种类型的雌激素,包括人工合成和天然的(非人类的结合雌激素和人雌激素)和多种剂型的雌激素成功地应用于临床。HRT必须连续用药10年才能有效地降低绝经后10~30年间的骨折发生率,服药的长期性加之出现的副作用和阴道出血、乳房变硬和肿胀及乳腺癌的发生率增加等因素导致长期用药顺从性差,坚持3年用药的顺从性仅15%。适当地与孕激素联合应用虽可减少这类副作用,但HRT仍然受到挑战。70年代发现的植物类雌激素和80年代中期合成的雌激素受体拮抗剂近几年有了很大发展,这类具有雌激素对骨、心血管、脂蛋白的有益作用而对抗其对乳房、子宫内膜致癌作用的新型制剂被称为雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMS),以新的面貌进入防治骨质疏松的行列^[7-8]。

雌激素不能解释糖皮质激素、少动和营养不良所致的骨质疏松,虽然绝经过程在人类都类似,但世界各地和各种族之间骨质疏松的发生率不相同,而且并非全部绝经后妇女对HRT有效^[3-4],以及HRT对骨量的改善主要在椎体,因此60年代后,其他治疗也同时快速发展。

被誉为骨质疏松治疗的钙理论时代始于60年代Nordin的工作^[1],Matkovic更从流行病的研究支持了缺钙可导致骨质疏松^[2]。但钙缺乏在人骨质疏松症发病机理中的作用自1885年Pommer首次把骨质疏松与骨软化相区别以来一直存在争论,在本世纪30~40年代,Albright的雌激素缺乏理论统治着骨质疏松领域,只承认钙缺乏能导致骨软化,直至目前

即使是绝经后骨质疏松症其病因也认为雌激素缺乏直接导致骨吸收增加和肠钙吸收下降是继发于雌激素缺乏而引起负钙平衡所致。钙缺乏是骨质疏松的原因和其中一个原因的观点仍然各执其词,尽管每次学术会议都强调适当摄钙在骨质疏松防治中的重要性,但没有一次会议明确地表示钙缺乏是骨质疏松的原因或详细说明不适当的钙摄入的明显后果,为此有的学者提出疑问:是否因为钙太廉价以致不受尊重^[11]?

目前的共识是钙是骨骼中的一种主要矿物质成分,是骨正常成长的先决条件,在青春可促使骨量的发育(骨峰值),对老年人可延缓绝经后的骨质丢失,因此老年人平时应从饮食中摄入足够量的钙。但是,高钙摄入不能替代因雌激素不足而进行的雌激素补充治疗,并且对骨质疏松较严重的病人不能单独用补钙治疗^[7]。

70年代后许多新型的制剂相继问世并不同程度地应用于防治骨质疏松症,如降钙素(1970)、活性维生素D(1977)、双膦酸盐(1971)、氟制剂(1961)、同化类固醇(1988)、伊普黄酮(1980~1985)、目前正在进行临床前试验的还有甲状旁腺激素(PTH)和锶盐等。这些药物的作用分别涉及到骨的吸收与形成,或涉及到恢复骨对钙的贮存功能、细胞的钙代谢以及钙在体内的重新分布等。同时,有些学者把一些疾病如高血压病、胰岛素抵抗和肥胖、糖尿病、高脂血症、肾结石、结肠癌、骨关节炎也归因于钙缺乏的行列中^[11]。

钙是骨质疏松患者重要的营养素。钙是整个生命期骨重建过程中骨质形成期所必需的元素。钙也是人体矿物质中含量最多的宏量元素,体内钙总量的99%贮存于骨骼内,出生时骨骼含元素钙(成分钙)约25g,发育成熟骨内钙量可增加30~40倍,在老年人,骨钙出现丢失,尤其在绝经后的妇女,髌部骨折的妇女总体钙丢失可达50%。在生命的全过程中,钙会大量丢失,因此普遍的共识钙是维护骨骼健康的重要营养素,尤其对骨质疏松患者。许多学者认为,在青年期钙对骨峰的形成和骨骼的维护至关重要,亦有持反对意见者,而对老年人,尤其是骨质疏松患者,钙的有益作用则是共识^[9,10]。

二、骨骼对钙的需求取决于骨基质合成的速率

骨新陈代谢非常活跃,在成年人,骨纵向生长停止,骨的重建(remodeling)持续进行,旧骨不断吸收,随后新骨形成并矿化,这种骨转换对骨组织的自身修复极为重要,如果骨重建全部停止,骨组织就不能修复疲劳损伤导致自发性骨折。尽管皮质骨占总骨量的80%,松质骨占20%,但骨表面积与

骨容量比或骨矿物含量比,松质骨($900\text{ cm}^2/\text{g}$)远高于皮质骨($87.5\text{ cm}^2/\text{g}$),而骨的重建在骨表面进行(皮质骨可利用代谢面 3.5 m^2 ,松质骨为 9 m^2),因此松质骨的代谢活性高于皮质骨10倍。全身骨面约10%~15%进行着骨重建,其余骨面处于相对静止状态^[11]。

在健康成人骨吸收的量与新的骨基质和矿化的骨量相等,每日约有5 mmol的钙被吸收,有等量的钙沉积于新形成的骨基质进行矿化。骨的矿化发生在基质产生之后,而不是其前,因此,骨骼对钙的需求取决于骨基质合成的速率,而不是其他,从这一角度来认识钙营养素非常重要,临床观察表明严重缺钙伴有骨软化的患者新骨形成并不减少^[12],虽在动物实验如成长期鼠低钙饲料降低了骨的形成^[28],但在成年人多数的证据是钙缺乏时骨形成增加^[13],表明在正常情况下,骨骼对钙的需求取决于基质合成的速率,而并不是钙的利用度。

三、骨重建影响骨钙平衡和含量^[11-14]

占骨总重量70%的骨无机物质主要是钙和磷或碳相结合结晶盐类(10:6:1),即成人总钙量的99%以羟磷灰石和磷酸盐灰石的形式 $3[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3](\text{OH})_2$ 贮存于骨。这种以钙离子为中心的磷灰石复合盐其所结合的三个 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3$ 分子的阳离子各有2个配位部位,藉此与阴离子如 OH^- (羟基)、 CO_3^{2-} (碳酸根)、 HPO_4^{2-} 磷酸根或其他有机酸根相结合成复合盐类。

骨重建过程中,骨形成和由于骨吸收所致的骨丢失转换过程之间存在着密切的定量关系,在绝经期妇女由于破骨细胞性骨吸收激活率增加,骨重建活性增高,结果在骨面上遍布处于骨重建各阶段的骨重建单位,骨容量将按骨重建功能单位数成比例地减少,因为每一功能骨重建单位(BRUS)在骨转换时不能完全充填的骨吸收的腔隙,类骨质占骨容量的3.5%,骨吸收腔隙年丢失相当于7.6 g即总体钙的0.76%,如果骨转换增加5倍,即骨年丢失率可达近4%^[1]。正常情况下,骨吸收每天从25 000 mmol(1 000 g)的总体钙中吸收6.25 mmol(250 mg),全身骨骼平均转换时间为11年,或每年为9%。若骨转换加速,骨容量则含有数量很大的新形成的骨组织即类骨质(osteoid),原有的老骨组织缩小,骨转换完成静止后,骨矿化需延续数月,因此骨转换增加时,不成熟的和矿化不完全的骨组织比例增加,结果导致骨矿含量下降。如髌骨的松质骨,骨转换增加2倍,最终实际骨容量丢失8%,骨矿含量丢失15%;皮质骨的骨转换作用较少,但仍有意义,如果骨转换增加2倍,在随后的2~3年间骨矿含量也会减少1.5%(15 g)。从理论上讲仅因高转换所致的骨丢失,只要转换率下降,就可恢复。快速骨转换本身就可损伤松质骨的完整性。

四、钙对骨转换细胞的调节^[15-18]

1. 破骨细胞(OC):细胞外钙离子浓度增高能抑制其功能和加快凋亡速度。当胞外钙离子浓度增高时,破骨细胞收缩,肌动蛋白重排,细胞质分散,加速凋亡速度。体外实验显示,破骨细胞在高钙离子环境中($5\sim 10\text{ mmol/L}$),细胞形态发

生上述改变,在1 h后,抗酒石酸酸性磷酸酶,分泌能力快速下降,6 h后骨吸收能力明显抑制。在体内破骨细胞骨吸收陷窝处,钙离子浓度会高达 $4\sim 10\text{ mmol/L}$ 亦发生类似形态和功能改变,收缩后的细胞仍能移动和可逆变化,这种变化部分归属于自身反馈机制。应用 CaCl_2 溶液,培养液钙离子浓度达 1.8 mmol/L 时,细胞生存时间减少25%, $>10\text{ mmol/L}$ 直接使OC凋亡^[31]。在人体血清钙升至生理浓度上限或略高值时($\text{pH}7.4$),局部钙浓度可达 26 mmol/L ($\text{pH}6.0$),破骨能力下降。

细胞外钙离子通过OC膜上的钙感受器(calcium sensor)或钙受体(Ca^{2+} -sensing receptor, CaR)发挥作用。破骨细胞浆膜上的ryanodin受体(RyR)具有钙感受功能,像微粒体膜上的肌醇三磷酸受体(IP_3R),激活后促进胞内钙释放钙离子,从而抑制OC的骨吸收功能^[17]。

2. 成骨细胞(OB):人或鼠的OB细胞膜上已证实有钙感受器或钙受体,细胞液中钙离子浓度可促进OB分化,正常人成骨细胞和MC-63人OB株当细胞外液中钙离子浓度 5 mmol/L 时,其增殖能力为 1 mmol/L 时的2~3倍,而且对其他能促进OB增殖的物质如钆(gadolinium)、新霉素有协同作用^[18-19]。矿化结节的形式与细胞液钙离子浓度有关,在经地塞米松处理过的OB, $1.4\sim 2.0\text{ mmol/L}$ 时出现矿化结节, 0.5 mmol/L 时则不出现^[14]。

3. 钙与甲状旁腺:甲状旁腺激素(PTH)是维持具有生理功能血清离子钙浓度的主要调节因素。甲状旁腺主细胞含有钙感受器,血离子钙浓度只要下降 0.4 mmol/L (1.6 mg/dl)就会迅速改变PTH分泌的水平,当下降至 1 mmol/L (2.4 mg/dl),PTH分泌就显著增加;若血钙再进一步下降,则PTH分泌不再进一步增高。反之,血离子钙水平上升,PTH分泌下降,当然即使血离子钙水平剧烈上升也不会完全抑制PTH的分泌。在正常情况下,PTH分泌略高于最大抑制水平。近年还发现血清离子钙是通过PTH基因表达来进行调节。老年人常伴有甲状旁腺主细胞增生,PTH分泌偏高,导致骨转换加速。进入老年期,由于摄入量的减少包括长期摄钙的减少都可成为甲状旁腺主细胞增殖肥大的原因,只有摄钙充分或补钙才可矫正。

五、骨质疏松应用钙的基本原理

钙对骨质疏松的防治作用经历过争论而达到共识^[1],是骨质疏松的一个基础治疗。其主要机理可降低骨转换,即使在绝经后骨质疏松或绝经后状态,雌激素缺乏是骨快速丢失的主要原因,但缺钙会加重骨的丢失,而补钙则减缓作用。临床上也已观察到短期补钙可矫正骨的高转换状态,骨转换吸收和成骨的生化标志物可下降10%~30%,若皮质骨年丢失率为2%,骨转换降低15%~20%,骨年丢失率可减少至0.3%~0.4%。

补充钙元素的效果评估应谨慎,钙可降低骨转换,但不能阻止每一个骨重建单位中成骨和破骨的不平衡状态。骨密度对钙的反应是非线性的。治疗早期骨量有一短暂增加,此与降低新的骨重建部位激活有关,而原有的重建单位,骨

形成仍然继续,充填吸收腔隙。由于骨转换是一个缓慢过程,尤其是完成最后的矿化阶段需要数年^[14]。

在健康成人,低钙膳食时,新的骨重建单位激活频率增加,骨转换增加;高钙时,骨转换下降,其机制主要与钙调节激素变化有关。低钙摄入、血清钙下降趋向,刺激PTH分泌,加速骨转换,高钙摄入时则相反。因此补钙能矫正缺钙引起的继发性甲旁亢^[14]。

1. 骨矿密度^[20,21]

钙对骨矿物质的影响是通过随机、对照、钙干预研究以期测定骨矿量或密度的变化数值。

在此类研究报道中,常在补充钙的同时补充维生素D,有的骨密度的变化在安慰剂组及补充治疗组类似。有的钙补充治疗组能够降低多个测定骨骼位置的骨丢失率,增加钙摄入量至1 200 mg/d可显著降低骨丢失,而在此基础上进一步增加钙摄入量(从1 160 mg/d~2 160 mg/d)则并不能进一步降低骨丢失,其与Spencer等所报道的平台期1 200 mg/d的钙摄入量结果完全一致。但这种补充治疗研究中钙和维生素D对骨密度的分别影响作用则无法区别。

绝经时由于雌激素骤减从而使骨丢失戏剧性加速,老年的绝经前期妇女及绝经早期妇女每天1 000 mg及2 000 mg钙补充治疗能够显著降低老年的绝经前妇女脊柱骨丢失,而无法降低那些绝经早期妇女的骨丢失。有的研究发现那些平时钙摄入量低的妇女,即使足够剂量钙补充亦能在绝经后晚期妇女(绝经6年以上)中产生更大效果(与绝经5年之内的妇女比较)。那些“新近”雌激素缺乏的妇女一般对钙补充反应不佳。亦有报告通过增加钙摄入量骨矿密度较单纯进行激素替代治疗的绝经后妇女更为明显,认为雌激素既不能降低机体钙的需要量亦不能否认机体钙需要量的重要性。

2. 骨折发病率^[22-25]

在5项已有骨折资料的研究报告中显示,补充治疗可降低骨折发病率从25%至70%,在这项研究中其基础钙摄入量介于433~734 mg/d,这些钙摄入量均低于平台期1 200 mg/d的量,而对于那些基础钙摄入量已达1 200 mg/d或以上者补钙治疗能否降低骨折发病率则尚需进一步研究。

六、钙的需要量^[25]

1. 钙需要量的测算方法问题:目前尚无用于直接测定钙摄入量的合适方法,因此钙摄入的需要量是推测的。钙需要量的定义最为恰当的莫过于能够使骨折发病率降至最低时的钙摄入量。由于以骨折为终点的干预研究常需要较多人群作为研究对象,而且也只能评估1个或2个钙的剂量,这样的研究尚不能涵盖钙摄入量的上下限范围^[26]。

由于众多的研究已明确骨质丢失与骨折危险性的连锁关系,因此应用骨密度改变的纵向研究来估计钙需要量是一种十分有用的方法;其次钙平衡的研究也能为钙需要量提供主要依据。

2. 最大钙存量:美国食品和营养委员会根据人体钙平衡试验中“最大钙存留”(maximal calcium retention)提出钙的适宜摄入量(RI)。认为适宜摄入量即为保持最大钙存留的摄入

量。钙摄入越高,在体内钙存留也越多,当到达某一摄入水平时,即使再增加钙摄入量,也不能明显增加钙在体内的残留,即达到最大钙存留。为了使骨骼具有最大强度,保持钙在体内最大存量就很重要,因为99%的钙存在骨组织中,增加钙存留就可提高骨密度^[25]。

3. 膳食参考摄入量(estimated average requirement, EAR):是指满足某一人群中50%个体每日营养素需要的平均量。

4. 推荐膳食供给量(recommended daily allowance, RDA):是指能满足某一人群中97%~98%个体每日需要的平均摄入量。RDA为EAR加两个标准差。

自37年前世界粮农组织(FAO)和卫生组织(WHO)提出钙RDA为500 mg后^[27],西方国家不断提高至800~1 000 mg,随后有所降低,近年又有增加,如澳大利亚为800 mg,英国为700 mg,而美国为1 000 mg(1989年第10版)。由于99%的钙存在于骨骼,因此钙的需求很大程度取决于骨骼需求,最合适的摄钙量应与个体的消耗水平相当,以使成人获得最高的骨峰值、维持成人骨量和在老年期最大限度减少骨丢失量所需的钙摄入量。1994年美国国家卫生研究院公布的关于成年男性和雌激素充足的年龄小于65岁的妇女RDA为1 000 mg(25 mmol),65岁以上为1 500 mg^[1,28]。

必需指出,上述RDA量仅应用于西方国家,西方饮食蛋白质、盐量多,对钙需求有增高趋势,40 g动物蛋白可增40 mg尿钙的排泄,2.3 g钠盐亦有同样排钙作用,如果一个地区或国家,摄入动物蛋白少于20 g/d或钠1.15 g(50 mmol),那么平均钙的需要量480 mg则可^[1,29,30]。

4. 适宜摄入量(adequate intake, AI):是指在观察或实验中所得出、能满足某一特定人群或某一组人群维持一定营养状态(如生长、保持血液营养素正常水平或其他功能性指标正常水平)时所需要的每日平均摄入量。当设定EAR的依据不足时,AI可用来制定人群营养素摄入量的暂定目标。钙的参考摄入量实际上大多以AI来表示^[25]。

5. 可耐受的最高摄入量(tolerable upper intake level, UL):是指不会对某一人群中97%~98%的个体造成健康危害的每日营养摄入量上限(这一指标以避免摄入过量的营养素)。如NIH规定摄钙2 000 mg/d属安全范围^[28],我国营养学会也规定不超过此限度。

七、钙吸收率方面^[26]

人体对各种钙源肠钙吸收率的评估仍然是需要应用经典的平衡试验。但测定方法复杂,我国开展不多,以往钙平衡研究致力于确定“0”平衡点,即钙摄入量既不丢失也不增加,或特异地指骨骼的平衡,因机体99%的钙存在于骨骼中,以往许多报告在平衡研究中,由于忽略汗液中丢失易造成任何摄入量的均能保持正常平衡。因为在通常饮食情况下,不论钙摄入多寡丢失不低于150 mg/d,尿钙决不低于100 mg/d,皮肤丢失40 mg/d。“0”点平衡研究老年人时尚有缺陷,因为有年龄相关的骨矿物丢失,仅仅通过一定量的饮食钙摄入保持成人稳定的骨量可能性极小。从防治的角度论,钙的最佳摄入量并不是“0”点平衡摄入量,而是应确保最大钙滞留于

骨骼时的摄入量。

动物钙的吸收率数值不等于人体钙的吸收率。我国营养学家赵照和教授以大鼠为实验动物对多种补钙品进行了表观吸收率比较,实验表明吸收率受钙摄入量的影响很大,当每克饲料含钙5 mg时,吸收率在50%左右,每克饲料含钙量到1~2 mg时,吸收率可达90%或更高,尽管动物人体对不同来源钙的吸收有相似规律,但吸收率的数值并不相同,碳酸钙为例,人体吸收率在30%左右,而大鼠的吸收率随摄入量不同可从30%到90%以上。因此不能将动物吸收率数值来表示人体的吸收率数值。目前常被用于研究人体钙吸收率的方法有5种^[3]：

(1)代谢平衡试验:受试者接受恒定饮食和复制食品,适应7~10 d,由于排便间隔的不规则,因此在试验饮食中应混入一些非吸收性的标志物以便确定是否到达稳状态。常用的标志物有聚乙二醇(polyethyleneglycol, PEG),三氧化二铬(chromium sesquioxide),不透射线的小型管状物等。适应期后,再至少收集6 d大便,测钙(或其他矿物质如Mg、P),按摄入量减去大便排出量则为肠净吸收量。

(2)洗肠后的单次膳食中钙的吸收量:受试者全夜空腹后,应用不引起肠道水和电解质吸收或分泌的溶液进行洗肠,4 h后摄取一份有明确钙含量并带有PEG不吸收标志物的试验饮食,餐后12 h起每3 h洗肠1次,共2次收集所有的直肠流出液连同排出的一大便,测定钙(或其他矿物质)和PEG量。摄入的钙量减去排的钙量,再以PEG来矫正则是肠净钙吸收量。

(3)同位素标记钙吸收率测定法:口服一定量⁴⁵Ca,吸收的钙量可通过在口服后通过固定时间测定臀部放射线量,或连续抽取血标本测定同位素放射线强度,吸收率以同位素放射线强度达峰值时每升剂量的百分比,也可通过收集口服后4~6 d的大便,并测定其放射线量,摄入的量减去排出的量则为吸收量。

⁴⁵Ca/⁴⁷Ca比例测定法:静脉注射⁴⁵Ca并同时口服⁴⁷Ca,在口服后的4~6 d内,多次抽血或收集尿液,测定同位素放射线量的比率,以估计钙吸收率,此法较精确。

(4)节段肠道吸收测定法:受试者空腹过夜,插入三腔管至十二指肠、空肠或结肠,从近端管腔内灌注含有Ca(或Mg、PO₄)和非吸收标志物的溶液,然后从中间管腔,远端管腔吸取肠液,中间管腔和远端管腔相隔30 cm, Ca(或Mg、PO₄)吸收量可通过测定远端吸收的肠液这些元素量及非吸收标志物量而得出其吸收量。

(5)锶盐吸收率测定法:锶元素(strontium)在周期表上与钙均为同族(IIA),钙的吸收加或减少必伴锶的吸收增加和减少,虽然肾与骨对这两个元素处理上可能不同,但肠道肠的吸收可反映钙的吸收。该法为2.5 mmol的氯化锶溶于200 mL水中口服,4 h后采血,应用原子吸收光谱仪测血锶浓度,与同位素钙吸收试验比较,相关系数0.86^[32-33]。

钙剂在营养上属阈值物质^[34]。在一定范围内,钙摄入量低时吸收率高,钙摄入量高时吸收率低,钙负荷低于5 mmol

(200 mg/d)时,主要是主动吸收,但超过5 mmol(>200 mg/d)时,主动的输送载体已饱和,肠道内较高的钙浓度的吸收则依靠被动吸收机制,即按浓度梯度的弥散机制,如摄入量4 mmol/d(160 mg/d)时,肠净钙吸收量为3 mmol(120 mg/d),吸收率达75%,当20 mmol/d(800 mg/d)时,肠净钙吸收量为10 mmol/d(400 mg/d),吸收率为50%。摄入过高时大量排出体外,摄入量达一定水平,钙吸收量不再增加,称之为吸收率的平台期。多项研究结果显示,钙平台期介于800~1200 mg之间(个体差异)。骨中钙量随摄入量增加而增加,至一定水平时,增加钙摄入量,骨量也不再增加,出现平台期。因此平时只有低至中度钙摄入的妇女可从补钙中收益。至于原已每天钙摄入已达1200 mg时再增加钙摄入对骨质疏松的防治作用尚需进一步研究。

人体对低钙摄入有适应性,当钙摄入低于100 mg/d时,PTH分泌呈中度升高,导致增加远曲管对钙的回吸收,24 h内尿钙排量减少;促进1,25羟化D₃合成增加,使肠钙吸收增加,排泄减少,故数天后可显示粪类钙排泄减少;引起骨组织钙释放入血液,但48 h后则建立了新的平衡,在减少尿钙丢失的同时,以增加肠钙吸收替代了骨组织钙的释放,如果这种适应机制破坏,必伴有骨的丢失,在老年人对低钙负荷的适应机制差,易致骨的丢失。钙源与钙吸收率:人体代谢平衡结果显示,各种钙源的钙吸收率大致相差不大,在30%左右^[34]。乳制品钙与非乳制品钙比较,以添加柠檬酸钙的奶粉吸收最好^[34],在比较普遍使用的柠檬酸和碳酸钙时,不同剂量补给时柠檬酸钙都优越地碳酸钙^[35];在摄钙后尿中柠檬酸排量时,前者为后者高36.6%(1 g Ca)、12.2%(2 g Ca);在观察补钙后尿钙排量增加,在服柠檬酸钙后,尿pH,枸橼酸增高,尿氮下降,有助防止补钙时结石的形成^[36];在胃酸缺乏或空腹时,柠檬酸钙吸收优于碳酸钙,但与食物同时进餐则相差不大^[37]。

九、钙剂使用的安全性:按FDA观点,钙属膳食补充,不属于药品管理范围,但推荐与防治骨质疏松药物同时应用,NIH报告补钙1500 mg/d连续4年,结石发生率低于摄钙不足人群^[28],对9万多名护士随访12年的健康数据表明,饮食摄入高钙症状性结石病发生较低。对男性的研究也肯定饮食中高钙摄入的益处,假设这种有益作用部分原理是钙与肠道中草酸结合增加,导致草酸吸收和排泄减少,尿中草酸的减少抵消高尿钙对形成草酸钙结石的作用。应用Tiselius指标可评估草酸钙结石形成危险性:AP(CaOx) = A × Ca 0.84 × 0.1 × Mg - 0.12 × Cit - 0.22 × V,此处A为因子,Ca、Ox、Mg、Cit单位mmol/L,V尿量(L),超过2.0时预期尿结晶作用开始。尿钙>250~300 mg/24h为高尿钙,也可用胃肠道吸收净碱值估计:(尿钠+钾+钙+镁)-(尿氮+1.8磷),单位除磷为mmol/L外均为mEq/L。过高摄入钙还可致异位钙化、肾损伤,反跳胃酸分泌等,按NIH观点,每日摄钙4000 mg范围之内机体尚可适应调节,<2000 mg/d属安全范围,但临床实践仍宜注意结石病的危险性^[38]。

十、钙在防治骨质疏松中有待继续研究的领域^[21]

钙剂的补给已日益被认识和广泛应用,下列诸多问题,仍是需临床实践中加以研究和探索,如钙的每日适宜需求量及其辅助因子,增加钙摄入的可能危险性、适宜需求量钙补给的最佳途径、群防群治中钙摄入的健康策略等。

有关钙摄入未来研究的策略方面如长期纵向研究摄入对不同部位骨骼的影响、前瞻性研究不同摄钙量对骨峰值的影响、绝经前10年钙摄入的适宜以及对雌激素衰落的影响、钙摄入对骨转换的长期效应、钙与其他营养素的相互关系、钙摄入与HRT的剂量反应关系、不同种族的钙需求、长期补钙对肾结石的防治效果问题和摄钙与骨量、骨折率的关系等都是被推荐研究的领域。

参 考 文 献

- Nordin BEC. The calcium controversy. *Osteoporos Int*, 1997, 7(Suppl 3):S17-23.
- Matkovic V. Bone status and fracture rate in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr*, 1979, S2:540-549.
- Lindsay R, Cosman F. Skeletal effects of estrogen analogs. *Osteoporos Int*, 1997, (Suppl 1):S40-42.
- Delmas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1997, (Suppl 1):S3-7.
- Jordan VC. Tamoxifen: from breast cancer therapy to the design of a postmenopausal prevention maintenance therapy. *Osteoporos Int*, 1997, (Suppl 1):S52-57.
- Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. *Osteoporos Int*, 1997, 7(Suppl 1):S6-9.
- Dambacher, Schacht(朱汉民译). 骨质疏松和活性维生素D进展. Basle, Switzerland: EULAR Publisher, 1996.
- Fujita T. Aging and calcium. *Miner Electroly Metab*, 1986, 12:149-156.
- Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med*, 1993, 328:503-505.
- Kanis JA. Requirements of calcium for optimal skeletal health. *Calcif Tissue Int*, 1991, 49(Suppl):S33-S41.
- Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communication Ltd, 1997, 42.
- Pettifor JM, Martz PJ, Sly MR, et al. The effect of differing dietary calcium and phosphorus contents on mineral metabolism and bone histomorphometry in young vitamin D replete baboons. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36:668-676.
- Parfitt AM. Morphological basis of bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Miner Electroly Metab*, 1980, 4:273-287.
- Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone*, 1990, 24(4):279-290.
- Lorget E. High extracellular calcium concentrations trigger osteoclast apoptosis. *JBMR*, 1999, 14(Suppl F):172.
- Huang Z. Selective activation of MAP kinases(p44/p42) and stimulation of cell proliferation osteoblast cell culture by extracellular calcium. *JBMR*, 1999, 14(Suppl):S182.
- Zaidi W. Emerging insights into the role of calcium ions in osteoblast regulation. *JBMR*, 1999, 14(5):669-674.
- Ganer PS. Sensing of extracellular cations in osteoblasts derived from CasR Knockout mice: evidence for a novel cation sensing mechanism. *JBMR*, 1999, 14(5):F631.
- Rao LG. Intermittent exposure to estrogen stimulates mineralized bone nodule formation and alkaline phosphatase activity in a calcium dependent manner in long term cultures of SaOs-2 cells. *JBMR*, 1999, 14(5):FO64.
- Dawson HB, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337:670-676.
- Prince RL, Devine A, Dick IM, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:1068-1075.
- Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, et al. Long term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1994, 9:963-970.
- Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1996, 11:1961-1966.
- Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot ME, et al. Vitamin D and calcium: their roles in pathophysiology and prevention of hip fractures. In: Rosenberg IH, editor. Nutritional assessment of elderly populations. Bristol Myers Squibb/Mead Johnson nutrition symposia, vol. 13. New York: Raven Press, 1995. 265-276.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine. Dietary reference intakes calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- Dawson HB. Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health. *Osteoporos Int*, 1998, 8(Suppl):S30-34.
- FAO/WHO Expert Group. Calcium requirements. Rome:FAO, 1962.
- HIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994, 272(24):1942-1948.
- Nordin BEC, Need AG, Morris HA, et al. The nature and significance of the relation between urine sodium and urine calcium in women. *J Nutr*, 1993, 123:1615-1622.
- Food and Agriculture Organization. Production 1990 yearbook. Rome: WHO, 1991. 44.
- Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Raven Press, Fourth edition.
- Milsom S, Ibbertson K, Hannan S, et al. Simple test of intestinal calcium absorption measured by stable strontium. *Br J Med*, 1987, 295:231-234.
- Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1, 25-dihydroxyvitamin D(Calcitriol) for four years. *Calcif Tissue Int*, 2000, 67:122-124.
- Sheikh MS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Eng J M*, 1987, 317:532-534.
- Talbot JR. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and non-dairy products in health volunteers. *Osteoporos Int*, 1999, 10:137-142.
- Nicar MJ, Pak CYC. Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endo Metab*, 1985, 61:391-393.
- Heaney RP. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observation on method. *Osteoporos Int*, 1999, 9:19-23.
- Domrongkitchaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Sitchantrakul W, et al. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium. *Osteoporos Int*, 2000, 11:486-492.