

钙补充剂的给药剂量和时间对绝经早期妇女骨吸收的影响

Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, Wishart JM Morris HA Nordin BEC

译自 *Horm Metab Res*, 2002, 34:44-47.

【摘要】骨吸收遵循 24 小时昼夜节律,在夜间达到高峰,这反应出血中甲状旁腺激素的昼夜节律。以往对绝经早期妇女的研究证实,在夜间 9 点服用 1000 mg 钙剂能够整晚降低骨吸收指标,而对白天无影响。与之相比,1000 mg 钙剂分次服用(早 9 点和晚 9 点分别为 500 mg),能降低白天的骨吸收指标,而对夜间无影响。我们已评价出 1500 mg 钙剂分次服用(早 500 mg 和晚 1000 mg)对骨吸收的影响。并对 26 名绝经期小于 5 年的健康妇女(平均年龄 56 岁)进行了研究。2 天中,收集早 9 点至晚 9 点的尿(白天收集),晚 9 点至早 9 点的尿(夜间收集);并在夜尿收集末,于晨 9 点留取空腹尿样。第二天,早 9 点服用碳酸钙 500 mg(在收集开始时),晚 9 点服用 1000 mg(在第二个夜间收集开始时)。钙补充剂能降低白天和夜间尿脱氧吡啶啉的含量(DPyr/Cr),*P* 值分别为 $P = 0.08$ 和 $P < 0.05$, 同时也能降低白天和夜间尿吡啶啉的含量(Pyr/Cr),*P* 值分别为 $P < 0.05$ 和 $P < 0.001$ 。尿羟脯氨酸含量也有所下降。可以得出结论,对绝经早期妇女短期服用钙剂早 500 mg 晚 1000 mg 不论白天夜晚均能够抑制骨吸收。

【关键词】钙补充剂;骨吸收;绝经后

引言

绝经与肾小管“漏”^[2]造成的尿钙被动升高^[1]以及钙吸收减少^[3,4]有关。这两种情况均使钙需求量增加,并可能增加骨吸收。已知钙补充剂至少对于绝经晚期妇女能够抑制骨吸收的生化指标,延缓骨质丢失,这就为钙补充剂的应用提供了理论基础^[5]。妇女的绝经期越近,关于钙剂的有效性方面的讨论就越多^[6-10]。并且钙补充剂的最佳给药剂量和时间仍然很不明确^[8,11,12]。

对绝经早期妇女,我们已报道晚间服用 1000 mg 钙剂能够整晚降低骨吸收指标,而对白天无影响^[13]。与之相比,1000 mg 钙剂早晚各服 500 mg 能够抑制白天的骨吸收,而对夜间无影响^[14],表明这两种给药方案均不是最佳选择。由于骨吸收遵循 24 小时昼夜节律,在夜间达到高峰,下午降至低谷。因此增加夜间钙剂的量可能有效。因此在目前研究中,我们评价了 1500 mg 钙剂分次服用(早 500 mg 和晚 1000 mg)对骨吸收的影响。

材料和方法

实验对象由 26 名健康的绝经后妇女组成,平均年龄 56 岁(范围 52~60 岁),平均体重指数 24.6(范

围为 20~37),绝经期按末次月经推算最多为 5 年(平均 3.5 年,范围 1~5 年)。所有实验对象均没有服用影响骨代谢的药物。通过问卷调查评估饮食中钙的摄入^[15]。范围为每天 269~1112 mg。此次研究的实验报告由皇家 Adelaide 医院人类伦理委员会批准认可。

每个实验对象需要收集两个 24 小时的尿样,每 12 小时收集 1 次。第一天,收集早 9 点至晚 9 点的尿样(白天收集),晚 9 点至早 9 点的尿样(夜间收集)。在收集夜尿后的清晨,实验对象排尿后,在大约 8 点时饮用 250 ml 的蒸馏水,9 点取该空腹尿样,此尿样中 20 ml 用于化验分析,剩余尿加入 12 小时夜尿中。第二天,实验对象重复收集 12 小时尿样(包括空腹尿样)并且在早 9 点服用 500 mg、晚 9 点服用 1000 mg 钙剂(碳酸钙,Calcup 3 M 药品),这两个研究日的最大间隔是 6 天。在研究期间实验对象不需要限制饮食。

用标准法检测空腹尿钙(Ca)、磷(P)、钠(Na)、肌酐(Cr)和羟脯氨酸(OHPr)含量^[16]。除 OHPr/Cr 是以 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ 为单位外,其他均以摩尔浓度为单位与肌酐的比值来表示。尿吡啶交联蛋白、尿吡啶啉(Pyr)和尿脱氧吡啶啉(DPyr)^[17]用高效液相色谱法检测,与肌酐的比值以 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ 为单位表

示^[18]。

将此次研究结果与前两次研究结果进行对比,此次研究白天服用钙剂 500 mg,夜间 1 g;先前对两个不同组的绝经早期妇女的研究中一次是夜间服用钙剂 1 g^[13],另一次是白天和夜间分别给药 500 mg,结果也是以 24 小时排泄值来表示。

在个人计算机上进行学生配对实验进行 t 检验和线性回归统计学处理,应用单因素方差分析和 Tukey's post-hoc 检验将此次研究的结果与前两次研究结果进行对比^[13,14]。数据以平均值来表示(SD),P 值小于 0.05 为有统计学意义。

结 果

对照日和治疗日所测变量的平均值如表 1 所示。不论对照日还是治疗日,夜尿中的尿吡啶交联蛋白含量均高于白天(P < 0.001),空腹尿又高于夜尿(P < 0.001)(见图 1)。在服用钙剂后,与相应的对照期对比,白日尿、夜尿和空腹尿的 DPyr/Cr 比值均降低,P 值分别为 P = 0.08、P < 0.05 和 P < 0.005(见图 1)。白日尿、夜尿和空腹尿中 Pyr/Cr 的排泄也受到抑制,P 值分别为 P < 0.05、P < 0.005 和 P < 0.0001。服用钙剂后空腹尿中 OHPtr/Cr 的水平下降(P < 0.05)。

在服用钙补充剂后,白日尿、夜尿和空腹尿的尿钙含量明显增加,P 值分别为 P < 0.005、P < 0.0001 和 P < 0.0001。夜尿和空腹尿的尿钠排泄也有增加,P 值分别为 P < 0.05 和 P < 0.01,但白天尿钠的排泄没有变化。夜尿和空腹尿中磷酸盐的排泄减少,P 值分别为 P < 0.0001 和 P < 0.001,但白天尿中磷酸盐的排泄没有变化。钙补充剂的生化反应或是骨吸收指标的基础测定与饮食中钙的摄入没有显著性关系。

表1 1500 mg 钙剂分次服用(早 9 点 500 mg 和晚 9 点 1000 mg)对 26 名绝经早期妇女尿生化指标的影响。平均值(SD)

变量	服钙剂前	服钙剂后	P 值
12 小时白日尿(早 9 点至晚 9 点)			
Na/Cr	13.6(6.0)	14.2(7.2)	NS
P/Cr	2.56(1.07)	2.21(0.59)	NS
Ca/Cr	0.38(0.182)	0.50(0.235)	< 0.005
DPyr/Cr	18.4(5.4)	16.8(3.7)	0.08
Pyr/Cr	60(12.9)	56(10.6)	< 0.05
12 小时夜尿(晚 9 点至早 9 点)			
Na/Cr	13.0(5.1)	16.2(6.2)	< 0.0001
P/Cr	2.72(0.49)	1.99(0.54)	< 0.0001
Ca/Cr	0.36(0.193)	0.70(0.237)	< 0.0001

变量	服钙剂前	服钙剂后	P 值
DPyr/Cr	21.8(7.1)	18.9(6.0)	< 0.05
Pyr/Cr	71(16.9)	61(14.2)	< 0.005
空腹尿(早 9 点)			
Na/Cr	12.2(6.4)	15.4(7.5)	< 0.05
P/Cr	1.82(0.62)	1.43(0.67)	< 0.001
Ca/Cr	0.25(0.167)	0.53(0.306)	< 0.0001
DPyr/Cr	26.3(7.3)	22.8(7.2)	< 0.005
Pyr/Cr	84(16.9)	73(16.2)	< 0.0001
OHPtr/Cr	17.8(6.2)	16.3(5.3)	0.05

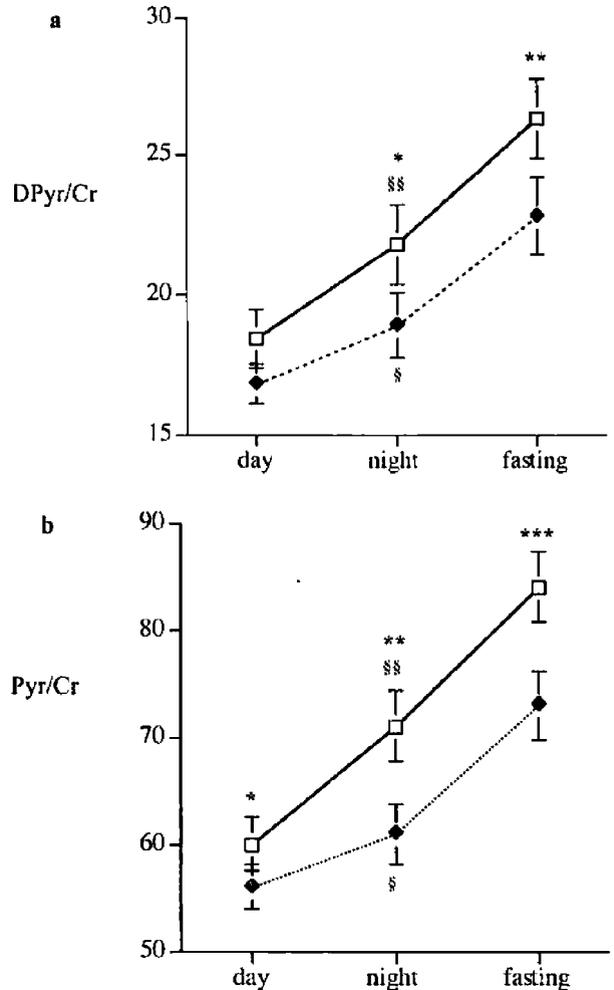


图 1 尿交联生化检测

在早 9 点和晚 9 点共服用钙剂 1500mg 前后检测 a)DPyr/Cr 和 b)Pyr/Cr,在早 9 点至晚 9 点收集的尿样为“白日尿”,晚 9 点至早 9 点收集的尿样为“夜尿”,早 9 点收集的尿样为“空腹尿”。服用钙剂前后对比:*指 P < 0.05,* *指 P < 0.005,* * *指 P < 0.0001,白天和夜间对比:§指 P < 0.05,§ §指 P < 0.005

表 2 对此次研究和前两次研究结果进行总结。第一次是晚间服用 1000mg 钙剂^[13],第二次是 1000 mg 钙剂早晚分次服用^[14]。晚间服用 1000 mg 钙剂的研究和目前 1000 mg 钙剂分次服用的研究进行对

比,用肌酐作对比,24 小时尿钙的排泄值较高(P 值均 < 0.05)。此次研究与前两次研究进行对比,尿磷酸盐的排泄量有下降趋势($P = 0.07$),但两组间尿

钠的排泄量没有变化。尽管目前研究与先前研究相比排泄量的下降趋势增加,这三种治疗方案中排泄量的变化仍没有显著性差别(见表 2)。

表 2 绝经早期妇女应用钙剂的三种不同给药方案对尿生化指标的影响。数值以基础变化的百分数来表示(SD)

项目	2 × 0.5gCa ^a (n = 19)	1gCa ^b (n = 22)	1.5gCa ^c (n = 26)	F (df = 2, 64)	P
%△24 小时尿 DPyr/Cr	-6.8(11.6)	-6.1(22.9)	-7.6(19.1)	0.04	NS
%△24 小时尿 Pyr/Cr	-3.6(13.8)	-4.3(18.9)	-9.0(14.9)	0.8	NS
%△24 小时尿 Ca/Cr	38(33.3)	83(69.8)*	75(43.1)*	4.3	0.02
%△24 小时尿 P/Cr	-4(29.1)	-13(21.8)	-19(15.5)	2.3	NS
%△24 小时尿 Na/Cr	23(38.2)	19(43.9)	23(46.5)	0.03	NS
%△空腹尿 DPyr/Cr	-9.1(12.0)	-12.8(19.1)	-11.8(21.3)	0.21	NS
%△空腹尿 Pyr/Cr	-7.9(10.3)	-6.0(13.4)	-12.9(12.1)	2.1	NS

注:三种治疗方案中 a 指早 9 点 500mg 和晚 9 点 500mg 钙剂(Scopacasa 等,1998);b 指晚 9 点 1000mg 钙剂(Scopacasa 等,2000);c 指早 9 点 500mg 和晚 9 点 1000mg 钙剂;* 指与 2 × 0.5gCa 的研究相比, $P < 0.05$

讨 论

该项研究表明,对绝经早期妇女服用 1500 mg 钙剂当分次服用早 500 mg 和晚 1000 mg 时,不论白天夜晚均能够抑制骨吸收。

既往的研究表明,当夜间服用碳酸钙 1 g 时能抑制夜间骨吸收,而对次日白天无影响^[13]。早晚分次服用相同剂量的钙剂能够抑制白天的骨吸收,而对夜间无影响^[14]。在目前的研究中,尽管白天尿脱氧吡啶啉/肌酐比值的下降并没有统计学意义,钙补充剂仍然能够 24 小时降低骨吸收指标。尽管我们的研究没有检测甲状旁腺激素,但由钙补充剂引起的骨吸收减少可能反应出甲状旁腺激素的分泌受到抑制^[19-22]。尿磷酸盐的下降可能反应出在胃肠道磷酸盐与钙结合,尿钠升高的趋势则归因于肾小管钙与钠的竞争性重吸收^[11]。尽管经钙剂治疗后骨吸收指标下降,并不能认为骨吸收的夜间峰值可以取消。这种昼夜节律的变化原因目前还不清楚,但似乎并不是由甲状旁腺激素、体位和皮质醇的变化引起的。

尽管目前的研究观察到 24 小时骨吸收有轻微的上升趋势,这三种治疗方案对 24 小时骨吸收的差别并没有统计学意义。

结果提示当钙剂剂量范围为 1000 mg ~ 1500 mg 时,其给药剂量和时间的变化对 24 小时骨吸收指标的排泄量没有实质性影响。但是,三个不同组共同对比时,对阴性的结果需要谨慎解释。

该研究论述了钙补充剂的短期影响,其结果并不能推断出对长期骨质丢失的影响。钙补充剂对骨吸收的影响实际上低于雌激素^[26]、孕激素^[27]、雷洛

昔芬^[28]或双磷酸盐^[30]的治疗效果。以下课题可能是研究者的兴趣所在:将最佳钙补充剂与激素替代治疗对骨吸收的强烈抑制作用进行正式的比较;以及研究钙补充剂对正在接受激素替代疗法的女性的作用。钙剂治疗的局限性之一是其部分吸收与负荷量负相关^[31]。当总钙摄入超过 800mg 时,增加的钙中仅有 5 ~ 10% 被吸收^[5]。因此,就可能需要缓释制剂来发挥更持久的效应。

参 考 文 献

- 1 Nordin BEC, Polley KJ. Metabolic consequences of the menopause. A cross-sectional, longitudinal, and intervention study on 557 normal postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: S1.
- 2 Nordin BE, Need AG, Morris HA, et al. Biochemical variables in pre- and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. *Osteoporos Int*, 1999, 9: 351-357.
- 3 Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, et al. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res*, 1989, 4: 469-475.
- 4 Wishart JM, Scopacasa F, Horowitz M, et al. Effect of perimenopause on calcium absorption: a longitudinal study. *Climacteric*, 2000, 3: 102-108.
- 5 Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition*, 1997, 13: 664-686.
- 6 Nilas L, Christiansen C, Rodbro P. Calcium supplementation and postmenopausal bone loss. *Br Med J*, 1984, 289: 1103-1106.
- 7 Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N Engl J Med*, 1987, 316: 173-177.
- 8 Dawson-Hughes MD, Dallal GE, Krall EA, et al. Controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1990, 323: 878-883.
- 9 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.
- 10 Prince R. The calcium controversy revisited: implications of new data. *Med J Aust*, 1993, 159: 404-407.

- 11 Reid IR ,Schooler BA ,Hannan SF ,et al. The acute biochemical effects of four proprietary calcium preparations. *Aust N Z J Med* ,1986 ,16 :193-197.
- 12 Heaney RP ,Dowell MS ,Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts ,with some observations on method. *Osteoporos Int* ,1999 ,9 :19-23.
- 13 Scopacasa F ,Horowitz M ,Wishart JM ,et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* ,1998 ,62 :8-12.
- 14 Scopacasa F ,Need AG ,Horowitz M ,et al. Inhibition of bone resorption by divided dose calcium supplementation in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* ,2000 ,67 :440-442.
- 15 Angus RM ,Eisman JA. Osteoporosis :The role of calcium intake and supplementation. *Med J Aust* ,1988 ,148 :630-633.
- 16 Morris HA ,Chatterton BE ,Ross PD ,et al. Diagnostic procedures. In : Nordin BEC ,Need AG ,Morris HA (eds). *Metabolic bone and stone disease*. Churchill Livingstone ,1993 ;3rd Edition 339-379.
- 17 Fiore CE ,Pennisi P ,Ciffo F , et al. Immobilization-dependent bone collagen breakdown appears to increase with time :evidence for a lack of a new bone equilibrium in response to reduced load during prolonged bed rest. *Horm Metab Res* ,1999 ,31 :31-36.
- 18 Kamel S ,Brazier M ,Desmet G ,Pet al. High performance liquid chromatography determination of 3-hydroxypyridinium derivatives as new markers of bone resorption. *J Chrom* ,1992 ,574 :255-260.
- 19 Riggs BL ,O 'Fallon WM ,Muhs J ,et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level ,bone turnover ,and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* ,1998 ,13 :168-174.
- 20 McKane WR ,Khosla S ,Egan KS ,et al. The role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* ,1996 ,81 :1699-1703.
- 21 Blumsohn A ,Herrington K ,Hannon RA ,et al. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Endocrinol Metab* ,1994 ,79 :730-735.
- 22 Horowitz M ,Morris HM ,Hartley TF ,et al. The effect of oral calcium load on plasma ionised calcium and parathyroid hormone concentrations in osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* ,1987 ,40 :133-136.
- 23 Ledger G ,Burritt M ,Kao P ,et al. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* ,1995 ,80 :3304-3310.
- 24 Schlemmer A ,Hassager C ,Pedersen BJ ,et al. Posture ,age ,menopause , and osteopenia do not influence the circadian variation in the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Bone Miner Res* ,1994 ,9 :1883-1888.
- 25 Heshmati HM ,Riggs BL ,Burritt MF ,et al. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* ,1998 ,83 :751-756.
- 26 Patel S ,Pazianas M ,Tobias J ,et al. Early effects of hormone replacement therapy on bone. *Bone* ,1999 ,24 :245-248.
- 27 Horowitz M ,Wishart JM ,Need AG ,et al. Effects of norethisterone on bone related biochemical variables and forearm bone mineral in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol Oxf* ,1993 ,39 :649-655.
- 28 Ettinger B ,Black DM ,Mitlak BH ,et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomised clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* ,1999 ,282 :637-645.
- 29 Prestwood KM ,Gunness M ,Muchmore DB ,et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* ,2000 ,85 :2197.
- 30 Bettica P ,Bevilaqua M ,Vago T ,et al. Short-term variations in bone remodelling biochemical markers :cyclical etidronate and alendronate effects compared. *J Clin Endocrinol Metab* ,1997 ,82 :3034-3039.
- 31 Heaney RP ,Weaver CM ,Fitzsimmons ML. Influence of calcium load on absorption fraction. *J Bone Miner Res* ,1990 ,5 :1135-1138.

(上接第 644 页)

- 度测定分析 ,中国骨质疏松杂志 ,2003 ,9(1) :71-74.
- 35 黄琪仁 ,周琦 ,陆敬辉 ,等 . 2111 例上海健康女性骨密度值测定与年龄相关骨丢失的研究 . 中国骨质疏松杂志 ,2002 ,8(3) :191-195.
- 36 廖二元 ,伍贤平 ,邓小戈 ,等 . 中国长沙地区女性多骨骼部位骨密度参考值横断面调查 . 中国骨质疏松杂志 ,2002 ,8(2) :97-103.
- 37 李晓娟 ,范宏斌 ,张晓峰 ,等 . 门诊下腰痛患者骨密度评价 . 第四军医大学学报 ,2001 ,22(11) :1048-1050.
- 38 廖二元 ,伍贤平 ,邓小戈 . 对中国长沙地区女性骨密度情况的调查 . 中华内分泌代谢杂志 ,2000 ,16(4) :203-208.
- 39 李金祥 ,马锦富 ,吴进 ,等 . 成都市 1920 例骨痛女性骨密度的研究 . 现代预防医学 ,2000 ,27(1) :83-85.
- 40 包丽华 ,郑茂锭 ,颜爱霞 . 绝经后妇女腰椎和髌部骨密度变化的临床研究及意义 . 实用老年医学 ,1997 ,11(5) :219-221.
- 41 秦林林 ,马海波 ,张卫 ,等 . 中国北方汉族健康人骨密度正常值 . 中国骨质疏松杂志 ,2002 ,8(2) :110-103.
- 42 邓小戈 ,廖二元 ,伍贤平 ,等 . 中国女性股骨颈和 WARD 区骨密度特点 . 湖南医科大学学报 ,2000 ,25(2) :95-98.
- 43 余卫 ,秦明伟 ,徐苓 ,等 . 正常人股骨近端骨密度变化 . 中国放射学杂志 ,1998 ,32(1) :23-26.
- 44 朱玲 ,尹大庆 ,李瑾 ,等 . 1166 例正常人髌部骨密度测量结果分析 . 中国骨质疏松杂志 ,2003 ,9(1) :69-71.
- 45 蒋磊 ,陈福康 ,黄吟华 . 前臂远端 1/3 和 1-10 部位骨密度测量及临床意义 . 现代康复 ,2001 ,5(12) :108-109.
- 46 中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第二稿) . 中国骨质疏松杂志 ,2000 ,8(1) :1-3.
- 47 朴俊红 ,庞莲萍 ,刘忠厚 ,等 . 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率 . 中国骨质疏松杂志 ,2002 ,8(1) :1-7.
- 48 李景学 ,蔡跃增 . 仍需完善的骨质疏松诊断标准 . 中国骨质疏松杂志 ,1997 ,3(3) :89-91.
- 49 杨定焯 ,程静 ,安珍 . 建立原发性骨质疏松症诊断标准的原则和方法 . 中国骨质疏松杂志 ,1999 ,5(2) :36-40.
- 50 福勇仁夫 . 骨质疏松诊断标准 . 中国骨质疏松杂志 ,1996 ,2(1) :1-6.