

联合补充钙、镁、铜、锌和维生素 D 对中老年妇女骨质疏松防治效果的研究

马蓓蕾 蔡美琴 高培君 毛绚霞 杨科峰 张岚

摘要：目的 观察联合补充钙、镁、锌、铜及维生素 D 对中老年妇女骨密度和骨钙素的影响，以及改善骨症状的效果。方法 依据入选和排除标准，在上海地区筛选出中老年妇女 154 人，随机分成干预组和对照组。A 为未绝经，B 为绝经。细分成：干预组 A：未绝经 38 名，对照组 A：未绝经 40 名；干预组 B：已绝经 39 名，对照组 B：已绝经 37 名。干预组每日服用 2 片钙尔奇牌添佳片（每片含钙 273.5 mg、VitD 1.62 μ g、镁 99.7 mg、锌 3.08 mg、铜 0.51 mg），连续服用 1 年。所有参加者研究前后均检测腰椎骨密度（BMD）及血清骨钙素（BGP），并进行 24 h 膳食回顾调查和记录骨症状改善情况。结果 ①研究 6 个月后，干预组骨密度值较前无显著差异。研究 1 年后，未绝经干预组骨密度有显著增加（+1.18%），未绝经对照组腰椎骨密度则有显著性下降（-3.74%）。已绝经干预组和对照组的骨密度研究前后没有显著变化。②研究 6 个月、一年后各组的骨钙素水平均有明显降低（ $P < 0.05$ ），但干预组 A 和 B 的血清骨钙素水平均明显高于对照组 A 和 B，差异有显著性（ $P < 0.05$ ）。③干预后能明显改善局部关节痛、腰背痛等骨症状。结论 联合补充钙、镁、锌、铜及维生素 D 可明显增加未绝经妇女的骨密度，有效改善骨症状，可明显改善已绝经妇女骨钙素及骨症状，但其骨密度的改善不明显。建议中老年妇女应尽早补充与骨营养有关的营养素来防治骨质丢失。

关键词：骨密度；骨钙素；钙；镁；锌；铜；维生素 D

Effect of calcium , magnesium , zinc , copper and vitamin D supplementation on prevention and treatment of osteoporosis in women over 40 years old MA Beilei , CAI Meiqin , GAO Peijun , et al. Department of Nutrition , Medical College , Shanghai Jiaotong University , Shanghai 200025 , China

Abstract : Objective To observe the effect of Calcium , magnesium , zinc , copper and vitamin D supplementation on bone density , osteocalcin and bone symptoms in women over 40 years old. **Methods** 154 women were selected in Shanghai , which were divided into intervention group and control group randomly. Premenopausal women were defined as A , postmenopausal women were defined as B. Intervention group A : 38 premenopausal women. Control group A : 40 premenopausal women. Intervention group B : 39 postmenopausal women. Control group B : 37 postmenopausal women. All intervention groups were treated with two Caltrate tablets (each tablet contains calcium 273.5 mg , vitamin D 1.62 μ g , magnesium 99.7mg , zinc 3.08 mg , copper 0.51 mg) daily for a period of one year. The BMD of lumbar vertebrae and serum osteocalcin were measured before and after the study , a 24-hour dietary recall was applied to them and the change of bone symptoms were wrote down. **Results** (1) There is no significant difference in lumbar BMD before and after 6 months' intervention among intervention group. After 1 year's intervention , the lumbar BMD significantly increased (+ 1.18%) in premenopausal intervention group and significantly decreased (- 3.74%) in premenopausal control group. But the lumbar BMD does not have significant difference in postmenopausal intervention and control group before and after intervention. (2) After 6 months and 1 year's intervention , serum BGP decreased significantly in all of the four groups ($P < 0.05$). However , the level of serum BGP in both A and B of intervention group is noticeably higher than the control ($P < 0.05$). (3) The supplementations significantly relieved local joint pain and the low back pain of the intervention group.

Conclusions Calcium , Magnesium , Zinc , Copper and vitamin D Supplementation ameliorates the bone symptoms in women , increases the BMD of premenopausal women and the serum BGP of postmenopausal women whose BMD

didn't change significantly. It is suggested that women over 40 years old should be supplemented with nutrients which can benefit bone health in early lifetime to prevent the loss of bone.

Key words: Bone mineral density; osteocalcin; Calcium; Magnesium; Zinc; Copper; vitamin D

原发性骨质疏松症是一个全球性的公共健康问题,世界性的人口老龄化意味着骨质疏松及其相关骨折的发生率将会大幅度增长。在我国 60 岁以上的老年人中,女性骨质疏松症的患病率高达 40% ~ 50%,男性为 20%。多项流行病学研究资料显示,我国大部分居民钙摄入不足,膳食中的钙并不能完全满足机体需要,补充适量的钙对预防骨质疏松症有着积极的作用。同时,随着研究的深入,发现除钙、维生素 D 之外,镁、锌、铜等微量元素也参与骨代谢,对预防骨质疏松症也有一定的作用。但有关这方面的研究报道十分有限。为了观察在补充钙、维生素 D 的同时补充镁、锌、铜对中老年妇女骨质疏松的预防和改善情况,在前期动物试验的基础上^[1],我们选择了 40 岁以上未绝经中年妇女和绝经 5 年以上且 70 岁以下的老年妇女进行钙尔奇牌添佳片的随机、空白对照干预研究,以便了解防治中老年妇女骨质疏松效果,更好地指导其实际应用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

随机抽取上海市两个社区作为研究社区,入选标准为 40 岁以上妇女,未绝经或已绝经 5 年以上且 70 岁以下,无糖尿病、肝病、肾病、胃十二指肠溃疡、甲状旁腺功能亢进、骨软化症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤等可能与继发性骨质疏松相关的疾病史,无服用皮质醇激素、性激素、双磷酸盐、活性维生素 D₃、降钙素、甲状旁腺激素等影响骨代谢的药物史,近一年内无骨折史;无卵巢或子宫切除术史;排除标准:畸形、残废、丧失劳动力者或严重神经官能症等不能判断疗效、不能准确提供病情或不能配合观察者。

符合研究条件者自愿报名,并签署知情同意书,该方案经伦理委员会批准,受试期间所有研究对象均不另外服用含钙、镁、锌、铜、维生素 D 等的营养素补充剂。

1.2 分组

入选对象共 154 名妇女,按未绝经人群 A 和已绝经人群 B 随机分成干预组和空白对照组。干预组 A:未绝经 38 名,对照组 A:未绝经 40 名;干预组 B:已绝经 39 名,对照组 B:已绝经 37 名。

研究期限 1 年。受试物为钙尔奇牌添佳片,由惠氏制药有限公司生产,主要成分如下:每片含钙 273.5 mg、VitD 1.62 μ g、镁 99.7 mg、锌 3.08 mg、铜 0.51 mg。用量为干预组每人每天 2 片,早晚各一片。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 血清骨钙素(BGP)测定:采用中国人民解放军总医院放射免疫研究所的 RIA 试剂盒,取受试者静脉血约 3 ml,EDTA 抗凝,以 3000 r/min 离心 10 min,分离出血清,保存于 -20℃ 冰箱内。骨钙素的测定,操作严格按说明书进行,使用上海日环仪器厂 FMJ-182 放射免疫 γ 计数仪测定。

1.3.2 骨密度(BMD)测定:采用美国 GE Lunar 公司生产的 DPX-L 型双能 X 线骨密度仪测量第 1 ~ 4 腰椎骨密度。每天测量前用体模进行校准。全部测量均由同一台骨密度仪、同一名操作人员进行。

1.3.3 膳食营养素摄入量测定:采用询问法,对受试者进行面对面的 24 h 膳食回顾调查,连续三天,询问调查对象前一天 24 h 内所摄入的所有食物的名称和数量(包括水果、饮料和零食),配合使用实物和器具的图片以帮助调查对象正确回忆摄入食物的确切数量,以求反映平时的膳食实际情况。

1.4 安全性指标

1.4.1 一般情况:检查每位受试者的心率、血压等生命体征,并观察研究期间有无骨折情况的发生。

1.4.2 不良反应:观察受试者服用期间有无胃胀、恶心、呕吐、便秘等胃肠道情况发生。

1.4.3 骨症状改善效果评分标准:

显效为评分下降 1 分以上,有效为评分下降 0 ~ 1 分,无效为评分下降 0 分。

1.5 统计学处理

膳食调查结果采用中国疾病预防控制中心营养与食品安全所编制的营养计算器 V 1.6 软件进行计算,得出各研究对象营养素的具体摄入量值。所有的数据处理均采用 SPSS 11.5 统计软件,两组资料间比较采用 *t* 检验和卡方检验,多组资料间比较采用方差分析和非参数统计,每组对象研究前、六个月及一年的差数比较采用配伍设计的方差分析。

2 结果

2.1 各组人群基线一般情况比较

研究共进行一年 ,共有 154 名参加者 ,每月随
访 ,按月领取受试物 ,并回收服用日记及未服完的受
试物。127 名受试者进入数据统计 ,每位受试者的
服用依从性大于 92%。27 名不能进入统计 ,其原因
是未能按规定服用(依从性 < 92%)或疾病、搬家、工
作繁忙等原因失访 ,其中 ,未绝经妇女干预组 8 人 ,
对照组 10 人 ,两组失访率分别为 21.1% 和 25% ,无

明显差异。已绝经妇女干预组 2 人 ,对照组 7 人 ,两
组失访率分别为 5.1% 和 18.9% ,无明显差异。
表 1 是研究前各组人群一般情况比较 ,研究前
未绝经人群和已绝经人群中 ,各干预组和对对照组的
年龄、绝经年数、身高、体重、体质指数(BMI)均无显
著差异。

表 1 研究前各组人群一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	年龄(岁)	绝经年数(年)	身高(m)	体重(kg)	BMI
未绝经干预组	30	46.6 ± 3.47	—	1.60 ± 0.05	61.47 ± 9.49	24.05 ± 3.34
未绝经对照组	30	46.30 ± 3.16	—	1.61 ± 0.05	61.37 ± 9.22	24.02 ± 3.79
已绝经干预组	37	59.54 ± 4.89	10.41 ± 4.10	1.58 ± 0.05	60.97 ± 8.73	26.55 ± 8.68
已绝经对照组	30	59.27 ± 5.74	10.93 ± 4.92	1.57 ± 0.05	61.37 ± 9.19	25.58 ± 3.90

2.2 各组人群矿物质摄入的变化情况

在研究前、研究 6 个月和研究 1 年 ,均对受试者
进行了 24 h 的膳食调查 ,连续三天。结果发现 :各
干预组和对对照组的蛋白质、脂肪、碳水化合物、钙、
磷、镁、锌、铜等主要营养素的平均摄入量均无显著
性差异 ,反映各组试验者的膳食在研究前后一年内
没有显著性变化。

如果将干预组的膳食摄入量加上每天补充的
钙、镁、锌、铜的量 ,再与对照组相比 ,可以发现钙、
镁、锌、铜的总摄入量均有显著性的增加 ,且与自身
干预前相比也有显著提高 ,而且 ,平均每天总摄入量
均达到中国营养学会制定的膳食参考摄入量标准
(AI/RNI)。

表 2 研究前后各组人群矿物质摄入情况的比较($\bar{x} \pm s$)

	Ca(mg)			Mg(mg)		
	研究前	研究 6 个月	研究一年	研究前	研究 6 个月	研究一年
未绝经干预组	514 ± 296	1087 ± 284 ^{ab}	1071 ± 278 ^{ab}	279 ± 131	470 ± 101 ^{ab}	450 ± 105 ^{ab}
未绝经对照组	482 ± 349	450 ± 239	611 ± 316	253 ± 83	268 ± 111	287 ± 126
已绝经干预组	554 ± 287	1065 ± 257 ^{ab}	1184 ± 318 ^{ab}	320 ± 124	445 ± 89 ^{ab}	496 ± 106 ^{ab}
已绝经对照组	526 ± 254	650 ± 351	523 ± 197	332 ± 214	271 ± 83	247 ± 67.7
	Zn(mg)			Cu(mg)		
	研究前	研究 6 个月	研究一年	研究前	研究 6 个月	研究一年
未绝经干预组	9.80 ± 4.21	17.28 ± 5.12 ^{ab}	16.29 ± 3.83 ^{ab}	1.73 ± 1.01	3.08 ± 1.34 ^{ab}	2.97 ± 1.01 ^{ab}
未绝经对照组	9.87 ± 3.54	10.96 ± 5.62	10.38 ± 4.13	1.76 ± 1.61	1.96 ± 0.84	1.97 ± 1.15
已绝经干预组	11.68 ± 4.26	16.19 ± 3.09 ^{ab}	17.09 ± 2.58 ^{ab}	2.33 ± 1.19	3.08 ± 1.51 ^{ab}	2.88 ± 0.56 ^{ab}
已绝经对照组	11.32 ± 7.97	12.10 ± 7.12	9.45 ± 2.47	1.85 ± 0.77	2.09 ± 1.07	1.68 ± 0.80

注 :^a 表示与对照组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05) ,^b 表示各组研究 6 个月、一年后与研究前比较 ,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 各组人群腰椎骨密度的变化情况

表 3 研究前后各组人群第 1 ~ 4 腰椎平均
骨密度(BMD)情况的比较($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	研究前 BMD(g/cm ²)	研究 6 个月 BMD(g/cm ²)	研究一年 BMD(g/cm ²)	BMD 增加率 (%)
未绝经干预组	30	0.9731 ± 0.1275	0.9720 ± 0.1352	0.9844 ± 0.1314 ^{bc}	1.18 ^a
未绝经对照组	30	1.0108 ± 0.1061	0.9934 ± 0.1292	0.9735 ± 0.1305 ^b	- 3.74
已绝经干预组	37	0.8200 ± 0.1260	0.8147 ± 0.1313	0.8198 ± 0.1364	- 0.18
已绝经对照组	30	0.8448 ± 0.1763	0.8391 ± 0.1643	0.8368 ± 0.1723	- 0.76

注 :^a 表示干预组与对照组比较 ,差异有统计学意义(*P* < 0.05) ;
^b 表示各组研究 6 个月、一年后与研究前比较 ,差异有统计学意义(*P* < 0.05) ;
^c 表示各组研究一年与研究 6 个月比较 ,差异有统计学意义
(*P* < 0.05)。

研究前 ,各干预组与对照组比较 ,腰椎骨密度值
均无显著性差异。

研究 6 个月后 ,各干预组与对照组比较 ,腰椎骨
密度值仍无显著性差异。但与研究前比较 ,两组的
骨密度值均有降低趋势 ,但这种变化趋势尚无统计
学意义。

研究一年后 ,各干预组和对照组比较 ,腰椎骨密
度仍无显著差异 ,但未绝经干预组骨密度增加率明
显高于对照组(*P* < 0.05) ,且与研究前及 6 个月相
比 ,腰椎骨密度均有显著增加(*P* < 0.05)。未绝经
对照组与研究前相比 ,腰椎骨密度则有显著性下降

($P < 0.05$)。已绝经干预组和对照组的骨密度研究前后没有显著变化。

2.4 各组人群血清骨钙素的变化情况

表 4 研究前后各组人群骨钙素(BGP)情况的比较($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	研究前 BGP($\mu\text{g/L}$)	研究 6 个月 BGP($\mu\text{g/L}$)	研究一年 BGP($\mu\text{g/L}$)
未绝经干预组	30	7.622 $\pm$ 1.751	5.718 $\pm$ 1.777 ^{ab}	6.060 $\pm$ 1.827 ^{ab}
未绝经对照组	30	7.555 $\pm$ 2.182	4.580 $\pm$ 1.429 ^b	5.005 $\pm$ 2.198 ^b
已绝经干预组	37	5.300 $\pm$ 0.876	4.429 $\pm$ 0.709 ^{ab}	4.904 $\pm$ 2.150 ^a
已绝经对照组	30	5.399 $\pm$ 1.048	3.902 $\pm$ 0.619 ^b	3.791 $\pm$ 1.126 ^b

注:^a表示干预组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);
^b表示研究 6 个月、一年后与研究前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

研究前,各干预组和对照组的血清骨钙素水平无显著性差异。

研究 6 个月、一年后的测试结果发现,各组的骨钙素水平均有明显降低,与研究前比较,下降均有显著性($P < 0.05$),除了已绝经干预组。说明随着年龄的增加血清骨钙素水平是普遍下降的。结果发现,已绝经干预组干预前后比较骨钙素水平没有明显下降,说明对于已绝经的妇女,干预后可以明显延缓血清骨钙素水平的下降。

各干预组与对照组比较,干预组的血清骨钙素水平均明显高于对照组,差异也有统计学意义($P < 0.05$),说明干预后,在同样年龄状况下,可以显著延缓血清骨钙素水平的下降。

2.5 研究前后各组人群骨质疏松临床症状的变化情况

研究前,各干预组和对照组的骨质疏松症状严重程度、发作频率两组间均无显著性差异,但干预后干预组有明显改善。整个研究期间各组均未见骨折发生。

局部关节痛症状的严重程度:未绝经干预组,研究 6 个月、一年后症状与研究前比较均有明显改善($P < 0.05$);对照组无明显改善。已绝经干预组,研究 6 个月、一年后症状与研究前比较也有明显改善($P < 0.05$),且研究一年与 6 个月比较,改善也有显著性($P < 0.05$);对照组无明显改善。

局部关节痛发作频率:未绝经干预组,研究 6 个月、一年后与研究前比较,发作频率有明显下降($P < 0.05$);对照组无明显改善。已绝经干预组,研究 6 个月、一年后与研究前比较,发作频率没有明显下降,对照组无明显改善,见表 5-1。

腰背痛症状的严重程度:未绝经干预组,研究前后症状无明显改善;对照组无明显改善。已绝经干预组,研究前后比较,腰背痛程度减轻,与研究前

比较有明显改善($P < 0.05$),且研究一年与 6 个月比较,改善也有显著性($P < 0.05$);对照组无明显改善。

腰背痛的发作频率:未绝经干预组,研究 6 个月、一年后与研究前比较,发作频率无明显改变,但研究一年后与对照组比较,发作频率有显著性降低($P < 0.05$);对照组无明显改善。已绝经干预组,研究 6 个月、一年后与研究前比较,发作频率有明显下降($P < 0.05$),且研究一年与 6 个月比较,改善也有显著性($P < 0.05$);对照组无明显变化,见表 5-2。

手足抽搐的严重程度及发作频率:未绝经干预组,研究 6 个月、一年后症状与研究前比较均有明显改善($P < 0.05$);对照组无明显改善。已绝经干预组,研究 6 个月、一年后症状与研究前比较也有明显改善($P < 0.05$),且研究 6 个月、一年与对照组比较,改善也有显著性($P < 0.05$);对照组无明显改善,见表 5-3。

行走无力的严重程度:未绝经干预组,研究前后均无此症状;对照组研究前后均无此症状。已绝经干预组,研究 6 个月、一年后症状与研究前比较有明显改善($P < 0.05$)。对照组无明显改善,见表 5-4。

3 讨论

以往很多的研究均表明,补钙和维生素 D 可以预防和延缓骨质的丢失,尤其是可以提高峰值骨量^[2]。近年来的不少研究认为,骨骼的正常代谢涉及到多种常量或微量元素,它们或是骨骼生长发育所必需,或是与骨营养素相互作用。如:镁与钙、磷等形成骨矿物质,是促进骨生长、维护骨细胞结构与功能的重要元素。血镁高低可直接或间接影响钙平衡与骨代谢^[2]。锌在骨生成和骨代谢中起着重要的作用。锌具有稳定肥大细胞和抑制内源性肝素释放的作用,而内源性肝素与骨质疏松病理过程有关。锌还可以协同细胞因子、雌激素等调节骨细胞的代谢^[3]。铜缺乏,会影响骨胶原的合成与稳定性,使其强度减弱,骨骼的矿化作用不良,成骨细胞活动减少停滞^[4]。因此,在补充钙和维生素 D 的同时,补充适量的镁、锌、铜等其他元素可能会对预防骨质疏松产生积极的作用。基于这样的理论基础,研制出了钙尔奇添佳片,并用其进行了动物的钙、镁、锌、铜和维生素 D 的干预试验,结果显示^[1],补充钙、维生素 D 及镁、锌、铜可明显增强大鼠股骨的骨密度、骨强度,提示对延缓骨骼的老化有一定的作用。所以,在前期动物试验的基础上,我们精心设计并进行了

表 5-1 研究前后各组人群局部关节痛严重程度及发作频率的比较

局部关节痛严重程度											
研究前				研究 6 个月				研究一年			
人(%)				人(%)				人(%)			
无	注意力 集中时有	注意力 分散时有	影响日 常生活	无	注意力 集中时有	注意力 分散时有	影响日 常生活	无	注意力 集中时有	注意力 分散时有	影响日 常生活
	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周
	1~2 次	3~5 次	>5 次	无/<1 次	1~2 次	3~5 次	>5 次	无/<1 次	1~2 次	3~5 次	>5 次
	无/<1 次	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周	每周
	21(70.0%)	3(10.0%)	3(10.0%)	26(86.7%) ^b	4(13.3%)	0(0)	0(0)	25(83.3%) ^b	2(6.6%)	3(10%)	0(0)
未绝经干预组	21(70.0%)	3(10.0%)	3(10.0%)	26(86.7%) ^b	4(13.3%)	0(0)	0(0)	25(83.3%) ^b	2(6.6%)	3(10%)	0(0)
未绝经对照组	25(83.3%)	4(13.4%)	1(3.3%)	21(70.0%)	5(16.7%)	4(13.3%)	0(0)	23(76.7%)	2(6.6%)	5(16.6%)	0(0)
已绝经干预组	24(64.9%)	7(18.9%)	5(13.5%)	25(67.6%)	7(18.9%)	5(13.5%)	0(0)	24(64.9%)	7(18.9%)	6(16.2%)	0(0)
已绝经对照组	20(66.7%)	4(13.4%)	4(13.4%)	17(56.7%)	4(13.4%)	9(30.0%)	0(0)	20(66.7%)	3(10%)	7(23.4%)	0(0)

注：^b表示各组研究半年、一年后与研究前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)；^c表示各组研究一年与研究 6 个月比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

局部关节痛发作频率

表 5-2 研究前后各组人群腰背痛严重程度及发作频率的比较

腰背痛严重程度											
研究前 人(%)				研究 6 个月 人(%)				研究一年 人(%)			
无				无				无			
每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	注意力集中时有	影响日常生活	无	每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	注意力集中时有	影响日常生活	无
无	每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	注意力集中时有	影响日常生活	无	每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	注意力集中时有	影响日常生活
未绝经干预组	20(66.7%)	7(23.3%)	3(10.0%)	0(0)	0(0)	25(83.3%)	4(13.3%)	1(3.3%)	0(0)	0(0)	0(0)
未绝经对照组	21(70.0%)	5(16.7%)	4(13.3%)	0(0)	0(0)	22(73.3%)	5(16.7%)	3(10.0%)	0(0)	0(0)	0(0)
已绝经干预组	15(40.5%)	8(21.6%)	13(35.1%)	1(2.7%)	20(54.1%) ^b	9(24.3%)	8(21.6%)	0(0)	25(67.6%) ^{bc}	11(29.7%)	1(2.7%)
已绝经对照组	19(63.3%)	1(3.3%)	7(23.3%)	3(10%)	21(70.0%)	3(10.0%)	3(10.0%)	3(10.0%)	23(76.7%)	3(10%)	4(13.3%)

腰背痛发作频率											
研究前 人(%)				研究 6 个月 人(%)				研究一年 人(%)			
每周				每周				每周			
每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次
无/ < 1 次	每周	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次	每周 3~5 次
未绝经干预组	26(86.7%)	1(3.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)	28(93.3%)	2(6.6%)	0(0)	0(0)	27(90%) ^a	2(6.6%)	1(3.3%)
未绝经对照组	23(76.7%)	6(20%)	0(0)	1(3.3%)	23(76.7%)	4(13.3%)	3(10.0%)	0(0)	20(66.7%)	5(16.7%)	5(16.7%)
已绝经干预组	20(54.1%)	15(40.5%)	1(2.7%)	1(2.7%)	26(70.3%) ^b	10(27.0%)	1(2.7%)	0(0)	29(78.4%) ^{bc}	5(13.5%)	2(5.4%)
已绝经对照组	20(66.7%)	7(23.4%)	3(10%)	0(0)	21(70.0%)	4(13.4%)	5(16.6%)	0(0)	23(76.7%)	4(13.3%)	3(10%)

注: ^a 表示与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ^b 表示各组研究 6 个月、一年后与研究前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ^c 表示各组研究一年与研究 6 个月比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5-3 研究前后各组人群手足抽搐发作频率的比较

手足抽搐发作频率												
研究前 人(%)				研究 6 个月 人(%)				研究一年 人(%)				
每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 >5 次	每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 >5 次	每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 >5 次
未绝经干预组	26(86.7%)	4(13.3%)	0(0)	30(100%) ^b	0(0)	0(0)	0(0)	28(93.3%) ^b	2(6.6%)	0(0)	0(0)	0(0)
未绝经对照组	28(93.3%)	1(3.3%)	0(0)	27(90.0%)	3(10.0%)	0(0)	0(0)	28(93.3%)	1(3.3%)	1(3.3%)	0(0)	0(0)
已绝经干预组	24(64.9%)	8(21.6%)	2(5.4%)	37(100%) ^{ab}	0(0)	0(0)	0(0)	37(100%) ^{ab}	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
已绝经对照组	18(60.0%)	8(26.7%)	3(10.0%)	19(63.3%)	8(26.6%)	3(10.0%)	0(0)	24(80%)	3(10%)	3(10%)	0(0)	0(0)

注：^a表示与对照组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；^b表示各组研究 6 个月、一年后与研究前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5-4 研究前后各组人群行走无力发作情况的比较

行走无力发作频率												
研究前 人(%)				研究 6 个月 人(%)				研究一年 人(%)				
每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 >5 次	每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 >5 次	每周 无/<1 次	每周 1~2 次	每周 3~5 次	每周 1~2 次	每周 >5 次
未绝经干预组	30(100%)	0(0)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
未绝经对照组	30(100%)	0(0)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
已绝经干预组	34(91.9%)	2(5.4%)	1(2.7%)	37(100%) ^b	0(0)	0(0)	0(0)	37(100%) ^b	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
已绝经对照组	29(96.7%)	1(3.3%)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	30(100%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注：^b表示各组研究 6 个月、一年后与研究前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

为期一年的随机、空白对照的人群干预研究。

各组人群研究前的基线水平相同,具有可比性。研究前、研究 6 个月及一年结束时均进行了膳食调查,发现各组参加人群的膳食主要营养素摄入量与研究前比,均未发生显著改变,避免了饮食中蛋白质、钙等营养素对本次干预研究产生的干扰。受试者服用依从性良好,均达到 92% 以上,极少数人有漏服现象,也未出现同时服用其他复合维生素矿物质补充剂等干扰干预研究结果药物的情况。本次研究中受试者的膳食钙摄入量与 2002 年我国居民营养状况调查数据显示的大城市人群的钙摄入量(510.5 mg/d)接近,都仅达到钙适宜摄入量(AI)1000 mg/d 的一半左右,远不能满足机体钙代谢的需要。除钙以外,一些微量元素如锌的摄入量也存在不同程度的缺乏。通过本次干预,干预对象补充了 547 mg 钙,199.4 mg 镁、6.16 mg 锌、1.02 mg 铜,使干预人群的上述营养素摄入水平均达到了我国中老年人矿物质膳食参考摄入量标准,改善了该人群营养状况。

骨强度大部分取决于骨密度(BMD),低骨密度与骨质疏松及其相关骨折的高发病率有密切关系,骨密度是人群研究的一种有效的诊断骨质疏松症和预测骨折危险的指标。双能 X 线骨密度测定法是目前国际学术界公认的检查方法,其测定值作为诊断骨质疏松症的金标准。但骨量丢失或增加达到一定程度才会引起骨密度的变化。

在本次干预研究中,钙尔奇添佳片干预半年,干预组的腰椎骨密度水平与对照组相比无显著差异;与干预前相比,也未发生显著变化,这可能与干预时间较短,腰椎骨量没有显著改变有关。干预一年后发现,未绝经组骨密度有显著增加,而对照组则有显著下降($P < 0.05$),这与某些报道结论相一致^[5]。但是,已绝经组干预前后骨密度没有明显变化,这可能由于绝经后卵巢功能衰退,血中雌二醇下降,使骨吸收增加、远曲肾小管对钙的重吸收功能下降以及肠道钙吸收障碍等,导致净骨量减少、骨强度降低、骨脆性增加,而本研究中未联合补充雌激素,所以单纯补充钙和维生素 D 的骨密度增加效果没有联合补充雌激素的效果明显^[6];我们推测随着干预时间的延长,增加骨密度的作用可能会逐渐显现,所以,建议如果能够再延续进行 1~2 年,研究效果和价值会更明显。

骨代谢生化指标可以敏感地反映短期内的骨代谢情况,因此,骨代谢生化指标的改变可以先于骨密

度的变化^[7]。骨钙素(BGP)又称 γ -羧基谷氨酸蛋白,是一种含维生素 K 依赖的氨基酸 Cla 的非胶原蛋白,主要由成骨细胞产生和分泌,主要生理功能是维持骨的正常矿化速度、抑制异常的羟磷灰石结晶。循环血液中骨钙素的浓度与成骨细胞的活性一致,因而也与骨形成一致,可作为骨形成的良好标志物^[8-10]。检测血中骨钙素的浓度,不仅可以直接反应成骨细胞活性和骨形成情况,而且对观察药物治疗前后的动态变化有一定的参考价值。

研究前,各干预组和对照组的血清骨钙素水平无显著性差异。研究 6 个月、一年后的测试结果发现,各组的骨钙素水平均有明显降低,与研究前比较,下降均有显著性($P < 0.05$),除了已绝经干预组。说明随着年龄的增加血清骨钙素水平是普遍下降的。这可能与成骨细胞活性随年龄增长而降低有关^[11]。BGP 在 40 岁以前达高峰,40~70 岁之间处于缓慢的下降状态,70 岁以后 BGP 下降明显加快^[12],说明 40 岁后人们的骨形成已开始下降,成骨细胞功能衰退,合成的 BGP 的量减少,长期的骨吸收也导致骨矿中的 BGP 减少,进入到血清中的 BGP 量减少,血清 BGP 含量下降^[7]。本次干预研究结果还发现,已绝经干预组干预前后比较骨钙素水平没有明显下降,说明对于已绝经的妇女,干预后可以明显延缓血清骨钙素水平的下降。各干预组与对照组比较,干预组的血清骨钙素水平均明显高于对照组,差异也有统计学意义($P < 0.05$),说明干预后,在同样年龄状况下,可以显著延缓血清骨钙素水平的下降。

在骨质疏松临床体征方面,绝经后骨质疏松症早期可以没有明显的临床症状和体征,中期以后会出现骨关节疼痛、身高变矮、驼背、骨折等症状。疼痛是绝经后骨质疏松症最常见的症状,以腰背痛最为多见。这是由于绝经后骨质疏松症的骨量丢失主要发生在松质骨,而椎体骨组织富含松质骨,所以,发生绝经后骨质疏松症时最先累及椎骨部位。起初多由安静状态转为开始活动时出现腰背痛,并以早晨起床时最明显,以后腰背痛可转为持续疼痛。本次干预研究发现,干预前各组的骨质疏松症状的严重程度、发作频率无显著差别。干预 6 个月及一年后,各种症状有不同程度的改善,如:局部关节痛程度及发作频率、腰背痛程度及发作频率、手足抽搐的发作频率等,干预组与对照组比较,均有明显改善,说明补充钙、镁、锌、铜及维生素 D 对于改善人群骨质疏松症状确实有改善作用,而且,随着干预时间的

延长,症状改善的效果日趋明显。这在 Steidl^[13]和郭春英^[14]等研究中有我们同样的发现。

在钙尔奇添佳片干预一年的过程中,干预组人群曾有 3 人在服用期间出现胃胀现象,在建议其咀嚼后吞服或随餐服用后不适症状消失。补钙较常见的副作用是便秘,但在本次研究中,未见该现象发生,推测可能是因为钙尔奇牌添佳片中添加了镁元素的原因,建议做进一步研究。干预过程中也未见其他不良反应。

本次随机空白对照的干预研究取得了初步阶段性的发现,得出结论是:1)联合补充钙、镁、锌、铜和维生素 D 能明显改善未绝经妇女的骨密度,但对绝经后妇女的骨密度仅有延缓丢失的趋势,可能延长干预时间后会出现明显改善效果。2)联合补充钙、镁、锌、铜和维生素 D 可以显著延缓绝经与未绝经妇女的血清骨钙素水平的下降,增加成骨细胞的活力。3)联合补充钙、镁、锌、铜和维生素 D 可以有不同程度的改善局部关节痛、腰背痛、手足抽搐等症状的作用。

考虑到骨密度的改变是一较长时期的效应,故建议 1)补充钙等骨营养素应尽早,如 40 岁左右就应开始补充,而且,营养素的补充是一长期的过程,不能等发生了骨质疏松后再考虑补充。2)干预仅进行了一年,希望能继续观察 1~2 年,主要是跟踪已绝经妇女组,因为一年得出的结论是她们的骨密度没有明显改善,仅有改善趋势,延长干预时间后可能会出现有统计学意义的改善。望能做进一步的研究去证实。

【参 考 文 献】

[1] 何丽,张坚,付萍. 补充钙、维生素 D 及镁、锌、铜对大鼠骨密

度和骨强度的影响. 中国临床营养杂志 2005 ,13(3):186-189.

- [2] 孟迅吾. 营养与原发性骨质疏松症. 见:顾景范主编. 现代临床营养学. 北京:科学出版社,2003:600-601.
- [3] 马蓓蕾,蔡美琴. 微量元素与骨质疏松防治的研究进展. 中国临床营养杂志 2005 ,13(5):319-325.
- [4] 周琦. 补充铜、镁、锰和锌防治骨质疏松的研究进展. 中国临床营养杂志 2003 ,11(4):212-214.
- [5] 田玉慧,史明珠,李万里,等. 膳食矿物质与骨密度关系调查. 中国公共卫生 2002 ,18(7):836-837.
- [6] 王子莲,冯丽萍,庄广伦,等. 利维爱 and 钙尔奇 D 对绝经后妇女骨密度的影响. 中山医科大学学报 1998 ,19(1):70-72.
- [7] 张瑾,邓敬兰,欧阳巧洪,等. 原发性骨质疏松症患者骨密度和骨代谢指标的对比研究. 中国骨质疏松杂志 2005 ,11(3):319-320.
- [8] 杨梅芳. 骨钙素 RIA 试剂盒研制及其临床应用. 中华核医学杂志 1994 ,13(3):167.
- [9] Hosoda K, Eguchi H, Nakamoto T, et al. Immunoradiometric assay for intact human osteocalcin. Clin Chem 1992 ,38(11):2233.
- [10] Kao PC, Riggs BL, Schryver PG. Development and evaluation of an osteocalcin immunoradiometric assay. Clin Chem 1993 ,39(7):1369.
- [11] Garro P. Measurement of serum osteocalcin with a human-specific two-site immunoradiometric assay. J Bone Min Res 1992 ,7:1389.
- [12] 邓宏明,李世生. 年龄、性别及某些内分泌疾病对血清骨钙素水平的影响. 广西医学 2001 ,23(6):1341-1342.
- [13] Steidl L, Dittmar R. Osteoporosis treated with magnesium lactate. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1991 ,129:99-106.
- [14] 郭春英,黄妙清,薛延,等. 老年骨质疏松患者服用钙加维生素 D 后骨密度及生化指标的改变. 中国临床营养杂志 2000 ,8(3):205-207.

(收稿日期:2006-12-10)