

维生素 A 与骨质疏松症

窦清惠 综述 魏丽 审校

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)02-0134-04

摘要: 评价骨质疏松症与维生素 A 之间的关系。北欧居民骨质疏松性骨折发病率很高, 相关研究发现可能与当地地处高纬度, 日光照射时间短造成皮肤 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 合成不足有关; 另一项相关性研究发现北欧居民骨质疏松性骨折的发病与他们饮食摄入维生素 A 的量很高也有关。维生素 A 是普遍运用的维生素。研究显示维生素 A 过量 and 缺乏都会刺激和抑制骨的形成, 这种影响可能会导致骨量丢失和骨折。人的一生中骨骼不断生长, 在骨代谢的过程中有多种维生素参与, 其中包括维生素 A 的参与。为了探讨维生素 A 与骨质疏松的关系, 笔者通过检索相关文献并进行综述。大量研究显示: ①维生素 A 摄入量少于 $1500 \mu\text{gRE/d}$ 而大于 $500 \mu\text{gRE/d}$ 时, 对骨密度没有影响; ②饮食摄入 β -胡萝卜素与骨折风险没有关系; ③短期给予大量维生素 A 在男性不会对骨代谢产生影响; ④给予卵巢切除的大鼠大量维生素 A, 其骨质量明显减少。每天摄入 $500 \sim 1500 \mu\text{gRE}$ 维生素 A 时不会对骨密度及骨折风险产生影响, 但是否对骨代谢产生决定性的影响还需要更进一步的研究来评价。

关键词: 维生素 A; 骨质疏松症

Vitamin A and osteoporosis DOU Qinghui, WEI Li. *Osteoporosis, Rheumatism and Joint Disease Research Center of the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China*

Abstract: Evaluate the relationship between osteoporosis and vitamin A. A related study found that the Nordic residents have a higher incidence of osteoporotic fracture. Their dietary intake of vitamin A was unusually high. Vitamin A is a commonly used vitamin. Study shows excessive or insufficient intake of vitamin A stimulates bone resorption and inhibits bone formation, eventually leading to bone loss and fracture. In the course of bone metabolism, an increasing number of vitamins have participated, including of vitamin A. To investigate the relationship between vitamin A and osteoporosis, the review summarized the structures and function of vitamin A and their important function in osteoporosis. These studies have shown: 1. Excessive or insufficient intake of vitamin A is associated with lower bone mineral density and increased risk for osteoporosis fracture; 2. The high serum β -carotene is not associated with osteoporosis; 3. It is unlikely that short-term administration of a great quantity vitamin A would contribute to the development of osteoporosis; 4. Bone mass of ovariectomized rats that take in a great quantity of vitamin A will decrease. The analysis shows intake of doses from $500 \mu\text{gRE/d}$ to $1500 \mu\text{gRE/d}$ of vitamin A would not affect bone mineral density and bone fracture. However, whether or not it would affect bone metabolism needs further study.

Key words: Vitamin A; Osteoporosis

骨质疏松症是以骨量减少, 骨组织纤维结构退化(松质骨骨小梁变细断裂, 数量减少, 皮质骨变薄)为特征, 以致骨的脆性增高以及骨折的危险性增加的一种全身性骨病^[1]。对人的健康危害性很大, 目前全世界大约有 2 亿人患有骨质疏松症, 占总人口

的 6.96% ;刘忠厚等^[2]分析研究认为, 中国女性 60 岁以上, 男性 75 岁以上可以诊断为骨质疏松症, 再根据 2000 年我国第五次人口普查的结果计算我国患原发性骨质疏松症的人数总计为 8826 万人, 从这组数据不难看出骨质疏松症的发病率之高。

人的一生中骨骼不断生长, 在骨代谢的过程中有多种维生素参与, 如: 维生素 A、B、D、K 等。维生素 B 可减少人体血液中同型半胱氨酸的含量^[3], 血液中同型半胱氨酸值升高后, 其患骨质疏松症的几

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院骨质疏松风湿病研究中心

通讯作者: 窦清惠, Email: dqhui716@163.com

率也成倍增加。荷兰科研人员的研究结果证实,不管是男性还是女性受试者,血液中同型半胱氨酸值超过正常值 25% 以后,其发生骨折的几率也明显增加。维生素 D 是重要的骨代谢调节激素,主要作用是刺激胃肠道内钙的吸收,为正常骨组织的矿化提供必要的原料,维生素 D 对骨代谢具有双重作用, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可促进成骨细胞合成和分泌骨钙素,对骨形成有直接作用,刺激骨吸收,增加破骨细胞的数量^[4,5]。维生素 K 参与骨 γ -2 羧基谷氨酸蛋白或骨钙素、基质 γ -2 羧基谷氨酸蛋白转录后的修饰,对正常的骨代谢有着积极的作用,补充维生素 K 可促进骨形成,降低骨分解代谢,对骨质疏松有预防和治疗作用^[6-8]。近年来对维生素 A 与骨代谢的作用及其影响也做了大量的研究工作。以下我们就对维生素 A 参与骨代谢及对骨质疏松症和骨折风险的影响作一综述。

1 维生素 A 与骨的关系

维生素 A 是具有视黄醇生物活性的一类物质的总称,它包括来源于动物性食物的维生素 A_1 (视黄醇)和维生素 A_2 (3-脱氢视黄醇)及视黄醛、视黄酸及酯化物和多种异构体的一组物质。来源于植物性食物的 β -胡萝卜素及其他类胡萝卜素,被人体消化吸收后,也可转化为维生素 A 。维生素 A 最好的来源是动物的肝脏,鱼肝油。食物中维生素 A 进入人体后,在小肠中与胆盐和脂肪的消化物一起被乳化,由肠黏膜吸收,足量的脂肪促进维生素 A 吸收,而抗氧化剂也有利于维生素 A 的吸收。维生素 A 大多进入肝脏,以类脂质形式储存于实质细胞;另一部分储存在细胞的类脂滴和高尔基体中,当组织中需要时,可从肝脏通过维生素 A 黏合蛋白启动后,与血浆中特异运输蛋白-视黄醇结合蛋白结合在一起,通过血液运输到其他组织,通过黏合特殊的核受体而发挥作用^[9]。维生素 A 在体内具有多种生理功能,它是上皮组织生长和分化所必需,也为骨的生长、生殖和胚胎发育所需要,维生素 A 增强免疫功能,减少某些感染性疾病的不良后果以及保护机体对某些恶性疾病的发展。维生素 A 已被证明存在于破骨细胞和成骨细胞中,抑制成骨细胞活性而激活破骨细胞活性^[10],成骨细胞是骨形成、骨骼发育与生长的重要细胞,它能向其周围产生胶原纤维和基质,并且可促进基质钙化。多种药物和细胞因子通过促进破骨细胞的凋亡而抑制骨吸收。动物实验研究显示维生素 A 在骨代谢过程中的重要性,维生

素 A 缺乏时骨组织将会变性,导致成骨与破骨之间的不平衡,造成颅骨过度增厚,发生神经系统异常;维生素 A 缺乏还会致肾小管上皮损伤,细胞内钙结合蛋白的生物合成减少,抑制肾小管对钙的重吸收,骨钙含量减少,延缓骨生长,使骨造型不良,厚的海绵状骨代替薄而致密的骨。过量维生素 A 会导致骨再吸收,维生素 A 的毒性减低骨形成,这种骨形成和骨吸收之间的分离将会产生预期的骨量丢失。同时维生素 A 过多可加速骨代谢、骨破坏和自发性骨折^[11]。维生素 A 过多表现为皮肤干燥和瘙痒,皮肤脱屑和红斑样皮炎,干扰毛发生长,口唇裂口,骨痛,骨软化,骨肥厚,头痛,视神经乳头水肿,厌食,浮肿,倦怠,易激动和出血,颅内压升高。在婴儿早期可出现颅内压升高,囟门膨出和呕吐,肝脾肿大以及由此引起的门脉高压和腹水,血浆视黄醇浓度超过 $100 \mu\text{gRE/dl}$ (RE 为视黄醇当量,表示饮食或食物中全部具有视黄醇活性的物质,维生素 A $1\text{U} \approx 0.3 \mu\text{gRE}$)时可出现维生素 A 过多症^[12]。

2 人群研究

Hakan Melhus MD^[13]以瑞典和挪威为中心作了高饮食维生素 A 与骨密度和髌部骨折风险关系的研究,通过每周 4 次的饮食记录分析,调查人群每天维生素 A 的摄入量(饮食维生素 A 加 $1/6$ 的 β -胡萝卜素)(北欧居民饮食问卷回顾调查的维生素 A 摄入量是 $790 \mu\text{gRE/d}$,而饮食纪录的维生素摄入量是 $810 \mu\text{gRE/d}$)是世界农业、食品组织和世界健康组织推荐的维生素 A 剂量($500 \mu\text{gRE/d}$)的 3 倍,是南欧居民摄入量的 6 倍,先前在瑞典成年人口的调查维生素 A 的摄入量是 $1300 \sim 1600 \mu\text{gRE/d}$,且一半的维生素 A 是以药物形式摄入的;在挪威,那些髌部骨折高发生率的人群维生素 A 的摄入量是 $1500 \sim 2000 \mu\text{gRE/d}$ 。每天饮食摄入维生素 A $1500 \mu\text{gRE/d}$ 组与 $500 \mu\text{gRE/d}$ 组相比较,其骨折风险增加了一倍,紧接着 Hakan Melhus MD 又通过对维生素 A 的分析发现维生素 A 与骨密度有相关性:每天增加 $1000 \mu\text{gRE}$ 维生素 A,骨密度减少了 1SD,髌部骨折的风险增加 68%,此时,股骨颈骨密度减少 10%,腰椎骨密度减少 14%,而身体总计骨密度减少 6%。之后他进一步分析了分类维生素 A 与骨密度的相关性,主要涉及 β -胡萝卜素及其他类胡萝卜素,结果显示,饮食摄入 β -胡萝卜素影响血清 β -胡萝卜素的水平^[14],而高水平血清 β -胡萝卜素与骨折风险没有关系^[12]。从这项分析中我们可以发现维生素 A 摄入量在 500

$\mu\text{gRE/d} \sim 1500 \mu\text{gRE/d}$ 时,对骨密度并没有影响,当摄入量少于 $500 \mu\text{gRE/d}$ 或大于 $1500 \mu\text{gRE/d}$ 时,骨密度会出现一个有意义的减少。当维生素 A 摄入量少于 $500 \mu\text{gRE/d}$ 时,由于软骨内成骨形成及发育迟缓,骨母细胞的活性减弱,骨细胞的分化受阻,引起骨代谢障碍, Karl Michaëlsson, MD^[12] 在一项关于维生素 A 与骨折关系的研究中发现,瑞典男性髌部骨折的发病率与英国及荷兰的在居民相比,其骨折发生率增加了 2 倍,他的课题组分析认为,其原因用生活方式、遗传因素、气候及年龄因素均不能解释,其饮食问卷其可能的机制是当男性维生素 A 增加时,可影响到性激素的分泌。破骨细胞中存在雄激素受体,从而调节破骨细胞活性,雄激素直接与成骨细胞上的雄激素受体结合,刺激成骨细胞增生、分化,雄激素在 $5-\alpha$ 还原酶作用下变成双氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT) 后与雄激素受体结合,体外实验证明, DHT 是人类骨细胞中最强的雄激素受体结合配基;雄激素经芳香化转变为雌激素,然后与雌激素 α 受体结合。从而调节骨基质、骨结构和骨矿化。Mizuno 等^[15] 研究已证实了维生素 A 对男性骨密度的影响。当维生素 A 摄入量大于 $1500 \mu\text{gRE/d}$ 时,则会抑制成骨细胞活性,刺激破骨细胞活性,加速骨代谢,使得骨脆性及骨自发性骨折率增加。

Crandall C^[16] 在一项观察性的研究中发现饮食维生素 A 与服用维生素 A 制剂对骨密度的降低和髌部骨折的风险均有相关性,其主要原因是较高维生素 A 摄入,是目前推荐剂量的 2 倍。同样, Feskanich D^[17] 在一项涉及 72337 名绝经期妇女维生素 A 摄入量与髌部骨折的风险性的研究显示,妇女摄入维生素 A 超过 $3000 \mu\text{gRE/d}$ 将有增加髌部骨折的风险,那些摄入大剂量维生素 A 者 ($3000 \mu\text{gRE/d}$) 与维生素 A 摄入量低于 $1250 \mu\text{gRE/d}$ 的妇女比较,其髌部骨折的风险增加了 40%。他的研究也显示了女性长期摄入大量的维生素 A 可导致骨质疏松,严重的甚至可引起骨质疏松性骨折^[10]。

Kawahara TN^[18] 在一项关于维生素 A 摄入量对男性骨代谢的短期研究中,随机选择了 83 位 18~58 岁健康男性,每天晚餐时给予 $7576 \mu\text{gRE}$ 软脂酸盐维生素 A,在 2、4、6 w 时测定了其血清骨碱性磷酸酶、I 型胶原末端肽和骨钙蛋白,结果并没有差异。他的研究结论是短期给予大剂量维生素 A 在男性不会对骨代谢产生影响,但是长期提供维生素 A 对骨代谢是否会产生影响则需要做更进一步的研究来

再评价。

3 动物研究

动物研究显示:维生素 A 缺乏延缓了骨生长,但是维生素 A 过多亦会加速骨吸收、骨破坏和自发性骨折^[11],这些发现已经运用高纯度结晶形式的维生素 A 和它的微生物形式(维甲酸)在个别哺乳动物中被证实,更多的近期研究也显示了成骨细胞和破骨细胞在维生素 A 受体中的表达,维生素 A 抑制成骨细胞的活性,刺激破骨细胞形成,诱导骨吸收。

Pytlík M 等^[19] 在一项动物试验中,其中两组卵巢切除的大鼠分别给予 $210 \mu\text{gRE/kg}$ 和 $1050 \mu\text{gRE/kg}$ 维生素 A 口服,28 d 后,这两组小鼠胫骨、股骨、腰 4 椎体的骨质厚度、骨膜、骨内膜厚度明显增加,而骨密度降低,尤其是 $1050 \mu\text{gRE/kg}$ 组骨密度降低更明显。这一方面可能是卵巢切除大鼠雌激素缺乏而改变了骨骼系统,另一方面由于口服大量维生素 A 刺激骨吸收、抑制骨形成。此后 Frankel^[20]、Hough^[21] 通过动物试验发现维生素 A 对大鼠的骨形态学将产生有意义的影响。

从个别研究资料我们发现每天摄入 ($500 \sim 1500$) μgRE 维生素 A 时在人类不会对骨密度及骨折风险产生影响,但是否对骨代谢产生决定性的影响还需要更进一步的研究来评价。

4 维生素 A 的推荐量

我国营养学会 2000 年制定了《膳食营养素参考摄入量》,推荐对维生素 A 参考摄入量(具体见附表)的建议是:一般成年男性 $800 \mu\text{gRE/d}$,女性则需要 $700 \mu\text{gRE/d}$ ^[22],均低于美国国家食物和营养研究委员会的推荐量^[18];而营养学会早期推荐:我国对孕期妇女可以不增加,但对哺乳期,在前 6 个月应额外增加 $500 \mu\text{gRE/d}$,后 6 个月减为额外摄取 $400 \mu\text{gRE/d}$ ^[23]。而我国药典委员会推荐的剂量为:婴幼儿(从出生~3 岁) $600 \mu\text{gRE/d}$,4~6 岁每日 $750 \mu\text{gRE/d}$,7~10 岁 $1050 \mu\text{gRE/d}$,男性青年及成人每日 $1500 \mu\text{gRE/d}$,女性青年及成人 $1200 \mu\text{gRE/d}$,孕妇 $1200 \mu\text{gRE/d}$,哺乳期 $1800 \mu\text{gRE/d}$ ^[24]。

5 展望

近年来,关于维生素 A 的研究已做了大量工作,尤其是围绕维生素 A 对骨代谢的影响,从现象到机理,从动物实验到临床研究,取得了许多进展,但仍有不少问题存在争议。

表 1 《膳食营养素参考摄入量》(μg RE/d)

年龄(岁)	RNI 或 AI		ULs	EARs
0~				375
0.5~	400(AI)			400
1~	400(AI)			300
4~	500		2000	
7~	600		2000	700
11~	700		2000	700
14	男	女		
	800	700	2000	
18	800	700	3000	
50	800	700	3000	
孕妇	早期		800	2400
	中期		900	
	晚期		900	
乳母	1200			

注 :RNI 推荐摄入量 ;AI 适宜摄入量 ;UL :可耐受最高摄入量 ;EAR 平均需要量

另外中国一些地区在摄入维生素 D 时 ,往往选择维生素 AD 的复合制剂 ,如鱼肝油 ,在这些制剂中 ,维生素 A 的含量要比维生素 D 的含量高出许多^[25]。如长期使用该类制剂作为维生素 D 摄入方法 ,容易使维生素 A 在体内蓄积造成对骨代谢的影响^[26]。过量的维生素 A 将减低骨形成 ,这种骨形成和骨吸收之间的分离将会产生预期的骨丢失。鉴于上述的副作用 ,在补充维生素 D 时应该选用单纯的维生素 D 制剂更为合适。

【 参 考 文 献 】

[1] 刘忠厚 杨定焯 朱汉民 ,等 . 中国人骨质疏松症建议诊断标准 . 中国骨质疏松杂志 ,2000 1(1) :123 .

[2] 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) :17 .

[3] 杨光平 . 编译 . B 族维生素防骨质疏松症 . 大众健康报 ,2005-04-14(002) .

[4] Lorentzon M ,Lorentozin R ,Nordstron P . Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density ,circulating osteocalcin ,and parathyroid hormone in healthy adolescent girls . J Bone Miner Metab , 2001 ,19(5) 302-307 .

[5] Hanming Zhu . 1 ,25(OH)VD₃ and osteoporosis . Oversea Medecine Endocrine 2003 23(2) :119 .

[6] Luo LZ , Xu Lin . Vitamin K and osteoporosis . Chinese Academy of Medical Sciences Journal 2003 25(3) :346- 349(in Chinese) .

[7] Zhao XH , Zhao XH , Cui Wei ,et al . Effect of vitaminK and calcium on development of osteoporosis in ovariectomy of rat . Hygiene Research ,1999 ,28(6) 367-369(in Chinese) .

[8] Hara K , Kobayashi M , Akiyama Y . Vitamin K₂(menatetrenone) inhibits bone loss induced by prednisolone partly through enhancement of bone formation in rats . Bone 2002 31(5) 575-581 .

[9] Harada H , Miki R , Masushige S , et al . Gene expression of retinoic

acid receptors , retinoid-X receptors , and cellular retinol binding protein I in bone and its regulation by vitamin A . Endocrinol ,1995 , 136 5329-5335 .

[10] Kindmark A , Melhus H , Ljunghall S , et al . Inhibitory effects of 9- cis and all trans retinoic acid on 1 ,25(OH)₂ vitamin D₃ induced bone resorption . Calcif TissueInt ,1995 ,57 242-244 .

[11] Lips P . Hypervitaminosis A and Fractures . NEJM ,2003 ,348 : 347-349 .

[12] Michaelsson K ,Lithell H ,Vessby B ,et al . Serum retinol levels and the risk of fracture . N Engl J Med 2003 348(4) 287-294 .

[13] Hakan Melhus H ,Michaelsson K ,Kindmark A ,et al .Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture . Ann Intern Med ,1998 ,129(10) : 770-778 .

[14] Nierenberg DW , Dain BJ , Mott LA , et al . Effects of oral supplementation with beta-carotene on serum concentrations of retinol , tocopherol , and five carotenoids . Am J Clin Nutr ,1997 ,66 : 315-319 .

[15] Mizuno Y , Hosoi T , Inoue S , et al . Immunocyto chemical identification of and rogen receptor in mouse osteoclast-like multinucleated cells . Calcif Tissue Int ,1994 ,54 325-326 .

[16] Crandall C . Vitamin A intake and osteoporosis : a clinical review . J Womens Health (Larchmt) ,2004 ,13(8) 939-953 .

[17] Feskanich D , Singh V , Willett WC , et al . Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women . JAMA ,2002 ,287(1) :47-54 .

[18] Kawahara TN , Krueger DC , Engelke JA ,et al . Short-term vitamin A supplementation does not affect bone turnover in men . J Nutr ,2002 , 133(6) :1169-1172 .

[19] Pytlík M , Kaczmarczyk-Sedlak I , Sliwinski L , et al . Effect of concurrent administration of alendronate sodium and retinol on development of changes in histomorphometric parameters of bones induced by ovariectomy in rats . Pol J Pharmacol ,2004 ,56(5) :571-579 .

[20] Frankel T , SeshadriM , McDowallD , et al . Hypervitaminosis A and calcium regulating hormones in the rat . J Nutr ,1986 ,116 578-587 .

[21] Hough S , Avioli LV , MuirH ,et al . Effect of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism of the rat . Endocrinol ,1988 ,122 : 2933-2939 .

[22] 蔡东莲 . 实用营养学 . 第 1 版 ,北京 :人民卫生出版社 ,2005 . 84-89 .

[23] 肖素荣 ,南家莲 . 维生素 A 生理学效应研究 . 潍坊教育学院学报 2002 ,15(1) 45-47 .

[24] 国家药典委员会 . 中华人民共和国药典 . 北京 :人民卫生出版社 2002 . 556-569 .

[25] 赵毓梅 ,郑定仙 . 鲨鱼肝油胶丸毒理学安全性评价 . 中国公共卫生 2002 ,18(3) 298-300 .

[26] 侯大伟 . 大量服用鱼肝油可导致维生素 A 中毒 . 现代护理报 , 2005-06-07-006 .

(收稿日期 2007-07-28)