

· 药物研究 ·

钙剂,维生素 D 与骨质疏松症

方岩 范辉 王燕慧

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)08-0723-04

摘要: 充足的钙和维生素 D 摄入可以导致正钙平衡并且减少骨丢失的比率,联合服用钙剂和维生素 D 制剂可以减少骨折的风险,对于饮食摄入过低以及骨质疏松症的患者,推荐补充钙剂和维生素 D 是应该而且必须的。

关键词: 钙剂; 维生素 D; 骨质疏松症

Calcium, vitamin D, and osteoporosis FANG Yan, FAN Hui, WANG Yanhui. The Second People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: FANG Yan, Email: fangyan0126@126.com

Abstract: Sufficient calcium and vitamin D intake can result in positive calcium balance and a reduction in the rate of bone loss. Combined calcium and vitamin D supplementation reduces fracture risk. Calcium and vitamin D supplementation is necessary and obligatory to recommend in patients with low dietary intake or with osteoporosis.

Key words: Calcium; Vitamin D; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨矿物含量减少,骨骼微细结构破坏为主要表现,导致骨脆性增高,骨折危险性增大的全身代谢性骨病。对于绝经后和老年性骨质疏松症的治疗和预防,目前主张多措施并举,其中第一步就是要保证足够的营养,尤其是要保证充足的钙剂和维生素 D 的摄入。充足的钙剂和维生素 D 摄入对于各年龄段的人群都很重要,特别是儿童和老年人就更为重要^[1]。老年人服用钙剂和维生素 D 可以降低骨量丢失的比率,并且可以减少骨折发生的风险^[2]。本文旨在概括钙剂与维生素 D 在骨质疏松治疗中的作用。

1 钙剂和维生素 D 与骨骼健康

钙剂和维生素 D 对于正常骨骼内环境的稳定非常重要^[3]。维生素 D 增强肠道钙剂的吸收,维生素 D 浓度的降低可以直接关系到钙剂的吸收,负钙平衡以及代偿性甲状旁腺激素升高,所有这些最终都会导致骨的过度吸收。有关钙平衡的研究显示,钙平衡与钙的摄入直接相关,摄入钙越少,负钙平衡的机会就越大,而这些是可以通过增加钙摄入以及

维持足够的维生素 D 含量来逆转的,中国营养学会推荐绝经前女性日摄入钙 1000 mg,未曾接受雌激素治疗的绝经后女性,日摄入钙 1500 mg。

2 钙剂和维生素 D 与骨质疏松骨折

尽管许多因素可以导致骨质疏松症以及引起骨折,但钙和维生素 D 摄入不足确是其中最重要的原因。研究表明^[4],血清 25-羟维生素 D 代谢物含量降低的绝经后女性较含量正常或升高者,其骨密度明显降低,而且血清钙浓度也降低,PTH 浓度会升高。关于血清 25-羟维生素 D 水平与骨密度之间的关联性,在大样本的研究中也有报导;此外,一些研究还表明^[5],血清 25-羟维生素 D 含量降低与髌部骨折的高风险性直接相关。一项 400 例髌部骨折患者与对照组随访 7 年的观察显示^[8],血清平均 25-羟维生素 D 含量显著降低者(56 nmol/L ~ 60 nmol/L),后来都发生了髌部骨折。髌部骨折的风险在血清 25-羟维生素 D 含量低于 47.5 nmol/L 的女性中明显增高^[6]。除了髌部骨折外,血清 25-羟维生素 D 含量低于 30 nmol/L 者,其骨质疏松相关性的其他骨折,诸如椎体骨折,桡尺骨远端骨折的风险也会增加^[9]。虽然在保持骨骼健康中对于最适宜的血清 25-羟维生素 D 含量还没有一个明确的定义,但这些

作者单位: 730000 兰州,甘肃省第二人民医院 ICU
通讯作者: 方岩, Email: fangyan0126@126.com

研究都显示,补充钙剂和维生素 D 可以通过防止骨丢失和治疗骨软化来保护骨骼健康。目前较一致的观点是血清 25-羟维生素 D 的含量最好大于 $47.5 \sim 60 \text{ nmol/L}$ ^[7]。

3 钙剂和维生素 D 减少骨质疏松骨折发生的效果

大量来自于回顾性,随机性以及安慰剂对照的试验证据都显示了补充钙剂和维生素 D 有益于骨质疏松症的患者。一些研究虽然表明了钙剂或者钙剂联合维生素 D 有益于提高绝经后女性和老年人的骨密度,但是对于骨折发生的几率却变化不一^[11]。有些研究报导过其可以降低骨折发生的风险,但也有些报导显示其对于骨折发生的风险并无影响^[12]。来自美国俄克拉荷马州一项大样本的试验研究显示^[13],坚持服用钙剂和维生素 D 的人群,其骨折事件的发生明显减少。在这项研究中,将 36282 名年龄在 50~69 岁的绝经后女性(研究对象没有刻意挑选低骨密度或者骨质疏松症的患者),随机分为钙剂(1000 mg/日)联合维生素 D(400 IU/日)组和安慰剂对照组,七年随访后结果发现,髋部骨密度在钙剂-维生素 D 组中较安慰剂组增高了 1.06%;钙剂-维生素 D 组髋部骨折的发生风险较安慰剂组低;肾结石的发生风险在钙剂-维生素 D 组中略有升高。

4 钙与维生素 D 的协同作用

在众多的试验研究中,很难将钙和维生素 D 的作用单独区分开。单纯钙剂的随机试验和单纯维生素 D 的随机试验都显示出两者相混合的结果^[14],这可能是由于患者群体以及基础维生素 D 水平的不同所致。一项针对生活在社区以及老年公寓^[17],平均年龄 79 岁的 9820 名老年个体的随机试验报道了高剂量的维生素 D(700~800 IU/日)可以减少髋部以及非椎体骨折的相对风险,然而低剂量维生素 D(400 IU/日)的治疗却不能明显减少此类骨折的发生风险。其他一些对比钙剂与安慰剂,维生素 D 与安慰剂以及两者联合与安慰剂的试验分析报导了钙剂以及钙剂-维生素 D 联合有益于减少骨折的发生几率^[15]。钙剂联合维生素 D 对于骨折相对发生风险的减少范围在 0.81~0.87% 之间,但是单纯维生素 D 却少有这种效果,然而有一项单纯应用维生素 D(700~800 IU/日)的试验也曾经报道过可以轻微减少骨折发生的相对风险^[16],总之这些结论表明,

钙剂联合维生素 D 可以减少骨折发生的风险。

5 钙剂和维生素 D 的适宜摄入量

对于骨质疏松症的患者,尽管最佳的血清 25-羟维生素 D 浓度还不是很清楚,但是 800 IU/日维生素 D 的补充却可以使血清 25-羟维生素 D 浓度 $> 50 \text{ nmol/L}$ ^[18],而高浓度的血清 25-羟维生素 D 水平对于骨骼健康,尤其是对高风险的老年人是相当重要的。一项年龄在 50 岁以上成年人的调查研究显示^[20],高浓度的血清 25-羟维生素 D 水平(90~100 nmol/L)与高骨密度测量值密切相关。这样,为了保证血清 25-羟维生素 D 浓度 $> 75 \sim 100 \text{ nmol/L}$,患者每日需要的维生素 D 至少应该在 800 IU 以上。基于以上分析,对于骨质疏松症的患者,中国营养学会推荐摄入钙 1200~1500 mg/日,维生素 D 800 IU/日。这个摄入量可以通过饮食结合药物补充来实现。牛奶和上述试验中已经被证实有益于增加钙摄入的药物制剂中,其钙的吸收程度是相近的,因此,钙剂补充和乳制品中天然的钙,其作用是相似的。然而患者应当充分意识到,单纯补充钙剂或单纯补充维生素 D 都无益于防止骨丢失^[21]。

6 钙剂和维生素 D 的饮食来源

每 240 ml 牛奶或酸奶大约可提供 300 mg 钙^[25],加上其他均衡饮食(新鲜蔬菜、坚果、谷类、肉类、水果),这样,每天通过饮食来源可以平均提供约 1000 mg 钙。不同的食物所能提供的钙是不一样的,蔬菜和坚果中钙的含量就明显低于乳制品。因此,为了达到饮食所能提供的 1000 mg 钙摄入,就应当增加每日乳制品的需要量。我们推荐摄入钙是 1200~1500 mg/日,所以剩余的就需要服用钙剂来补充^[22]。此外,为了避免不良反应的出现,每日饮食和钙剂补充摄入的钙应该不超过 2000 mg;饮食中维生素 D 的主要来源是强化奶,每 240 ml 强化奶中大约含 100 IU 维生素 D^[26]。这样,每天一杯强化奶就至少可以保证 100 IU 维生素 D 的摄入。维生素 D 还存在于鱼肝油中^[23],但多数鱼油中维生素 A 的含量很高,因此鱼油并不是维生素 D 最好的来源。阳光照射也可以增加维生素 D 的浓度^[25],但太阳镜的使用却阻止了维生素 D 的合成。此外,70 岁以上的老年人,其皮肤转化维生素 D 的功能也较年轻人要弱的多^[24]。这样,维生素 D 的补充就变得很有必要,目前安全的维生素 D 上限值还不是很清楚,但应该不超过 2000 IU/日^[22]。

7 钙剂和维生素 D 的补充

对于需要补充钙剂和维生素 D 的患者来说,多种维生素制剂既经济又方便。然而大多数的多种维生素制剂只含有 400 IU 维生素 D。绝经后骨质疏松症的患者需要通过服用维生素 D 制剂(400 IU/片)和/或含有维生素 D 的钙剂(200 IU/500 ~ 600 mg 钙)来增加钙和维生素 D 的摄入。应用最广泛的钙制剂是碳酸钙和柠檬酸钙^[27]。碳酸钙因为价格低廉而成为首选,但在服用质子泵抑制剂或 H₂ 受体阻滞剂的患者中,碳酸钙的吸收却很差,所以对这部分患者,我们通常推荐柠檬酸钙最做为一线的钙制剂。以上我们推荐的钙摄入指的是元素钙的含量,例如,碳酸钙含有 40% 的元素钙,因此,1250 mg 碳酸钙含有 500 mg 元素钙,元素钙的含量在多数钙制剂的标签上都有体现。如果每天服用的钙剂超过 500 mg,应当把它们分隔开口服,单次剂量过高可能会影响钙的吸收。钙摄入过多通常会增加肾结石的风险,有研究也报道^[28],接受钙剂和维生素 D 补充的绝经后女性,其肾结石的发生风险较安慰剂对照组有所增加。此外,钙摄入过多还会导致消化不良和便秘,并且会影响铁剂和甲状腺素的吸收,因此钙剂应当和这些药物错时服用;维生素 D 通常比钙剂容易吸收,可以与餐同服,也可以单独服用。最常见的两种维生素 D 制剂是麦角骨化醇(维生素 D₂)和胆钙化醇(维生素 D₃)。研究表明^[19],胆钙化醇增加血清 25-羟 D 浓度的作用强于麦角骨化醇,因此,我们建议尽可能的补充胆钙化醇(维生素 D₃)。因为维生素 D 的吸收和代谢是易变的,而阳光照射也很难去量化,所以血清 25-羟 D 浓度就有助于评估骨质疏松个体维生素 D 的水平,并且可以用来监测个体对于维生素 D 补充的反应。虽然骨质疏松患者最适宜的血清 25-羟维生素 D 浓度还没有很明确,但大多数都认为 70 ~ 80 nmol/L 是最理想的^[29]。钙三醇是维生素 D 的活性代谢产物,它可以引起高血钙和/或高尿钙,服用时应监测血钙并且调整钙剂摄入量。根据 Trang 等关于钙三醇对血钙影响研究结果提出的建议,骨质疏松症的患者应尽可能将钙三醇不作为维生素 D 的补充剂^[30],而我们在临床实践中也不建议,但是对于慢性肾病引起的继发性甲状旁腺功能亢进,钙三醇和其他维生素 D 类似物却是重要的治疗成分。服用多少剂量维生素 D 可以引起毒性反应目前还不是很清楚,美国科学技术协会在 1997 年曾界定安全服用维生素 D 的上

限为 2000IU/日^[31],而最新的数据表明,10000IU/日的剂量连续 5 个月都不会引起毒性反应,过量的维生素 D,特别是同时联合钙剂补充可能会引起高血钙、高尿钙以及肾结石^[32]。

8 总结

充足的钙和维生素 D 摄入可以导致正钙平衡并且减少骨丢失的比率,联合服用钙剂和维生素 D 制剂可以减少骨折的风险,对于饮食摄入过低以及骨质疏松症的患者,推荐补充钙剂和维生素 D 是应该而且必须的。我们建议绝经后的女性饮食加上药物补充,每日元素钙应该达到 1200 ~ 1500 mg,维生素 D 应该达到 800 IU;对于绝经前的女性以及男性骨质疏松症患者,每日元素钙应该达到 1000 mg,维生素 D 应该达到 400 ~ 800 IU。

【参考文献】

- [1] Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med*, 1993 Feb 18;328(7):503-505.
- [2] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 1992;327(23):1637-1642.
- [3] Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991;72(3):628-634.
- [4] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*, 2004;116(9):634-639.
- [5] Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*, 2008;149(4):242-250.
- [6] LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*, 1999;281(16):1505-1511.
- [7] Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, et al. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int*, 2008;19(7):991-999.
- [8] Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U. S. white adults. *J Bone Miner Res*, 2008;23(1):143-150.
- [9] Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*, 2005;16(11):1425-1431.
- [10] Daly RM, Brown M, Bass S, et al. Calcium- and vitamin D₃-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner*

- Res, 2006, 21 (3) : 397-405.
- [11] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*, 2006, 16, 354 (7) : 669-683.
- [12] Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1990, 323 (13) : 878-883.
- [13] Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1993, 328 (7) : 460-464.
- [14] Dawson-Hughes B, 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 : 670-677.
- [15] Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (9) : 3011-3019.
- [16] Reid IR, Mason B, Home A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med*, 2006, 119 (9) : 777-785.
- [17] Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19 (3) : 370-378.
- [18] Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1997, 12 (9) : 1321-1329.
- [19] Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*, 2005, 330 (7498) : 1003.
- [20] Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*, 2006, 166 (8) : 869-875.
- [21] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT, et al. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 2003, 326 (7387) : 469.
- [22] Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, 124 (4) : 400-406.
- [23] Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2002, 17 (4) : 709-715.
- [24] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370 (9588) : 657-666.
- [25] Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med*, 1987, 317 (9) : 532-536.
- [26] Holick MF, Shao Q, Liu WW, et al. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med*, 1992, 326 (18) : 1178-1181.
- [27] Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY, et al. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res*, 1988, 3 (3) : 253-258.
- [28] Curhan CC, Willett WC, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*, 1997, 126 (7) : 497-504.
- [29] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (11) : 5387-5391.
- [30] Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68 (4) : 854-858.
- [31] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (3) : 677-681.
- [32] Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD, et al. Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (2) : 288-294.

(收稿日期: 2011-04-13)

钙剂, 维生素D与骨质疏松症

作者: [方岩](#), [范辉](#), [王燕慧](#), [FANG Yan](#), [FAN Hui](#), [WANG Yanhui](#)
作者单位: [甘肃省第二人民医院ICU, 兰州, 730000](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201108018.aspx