

骨质疏松性骨折防治新概念:补充韧骨元素 镁、锌、铜、锰

周建烈 陈声

中图分类号: R153.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)12-1145-09

摘要: 常规补充钙和维生素 D 可防治骨质疏松,进一步减少骨质疏松性骨折发病率。骨强度由骨密度和骨质量决定,骨密度由高度矿化的无机盐(钙、磷、镁等)组成,骨质量主要由有机骨基质胶原纤维组成,而胶原蛋白合成必需有微量元素参加,特别是铜、锰和锌。本文主要介绍镁、锌、铜、锰对骨质疏松症和骨质疏松性骨折防治的作用和临床研究,提出骨质疏松性骨折防治的新概念:补充韧骨元素镁、锌、铜、锰。

关键词: 骨质疏松症;骨质疏松性骨折;镁;锌;铜;锰

Current concepts: supplementation of tough bone elements magnesium, zinc, copper, and manganese, for the prevention and treatment of osteoporotic fractures ZHOU Jianlie, CHEN Sheng.

www.vdtl.org, Shanghai 200234, China

Corresponding author: ZHOU Jianlie, Email: jlzhou201@hotmail.com

Abstract: Routine supplementation of calcium and vitamin D is effective for the prevention and treatment of osteoporosis, and it can reduce the rate of osteoporotic fractures further. Bone strength is determined by bone mineral density and bone quality. Bone mineral density depends on highly mineralized inorganic salts (calcium, phosphorus, magnesium, etc.). Bone quality is mainly composed of organic bone matrix collagen fibers. Trace elements, especially copper, manganese and zinc, are necessary for the synthesis of collagen. This paper mainly describes the role of magnesium, zinc, copper, and manganese in the prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures. A new concept of supplementation of tough bone elements such as magnesium, zinc, copper, and manganese for the prevention and treatment osteoporotic fracture is proposed.

Key words: Osteoporosis; Osteoporotic fractures; Magnesium; Zinc; Copper; Manganese

骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险增加为特征的骨骼系统疾病,其严重后果是骨质疏松性骨折,骨质疏松性骨折发病率高、治疗难度大、再次骨折机率和死亡率高,其发生与骨强度下降有关,骨强度由骨密度和骨质量决定^[1],骨密度由高度矿化的无机盐(钙、磷、镁等)组成,维生素 D 帮助钙吸收利用。骨质量主要由有机骨基质胶原纤维组成,胶原蛋白合成必需有微量元素参加,特别是铜、锰和锌^[2]。国内外学术机构的指南均已经肯定,每日充足的钙和维生素 D 摄入对骨骼健康是必需的,是一

种安全、价廉的有助于减少骨折风险的方法,绝大多数骨质疏松症治疗药物均有钙和维生素 D^[1,3]。研究表明^[4],对骨质疏松的防治,补钙和维生素 D 同时补充适量的锰、铜、锌和镁比单纯补钙效果好。本文主要介绍镁、锌、铜、锰对骨质疏松症和骨质疏松性骨折防治的作用。

1 镁

镁(Mg)是体内第四位含量丰富的阳离子,大约 25g,以辅酶形式参与体内几百个生物化学反应,其中一些直接影响骨骼健康。2000 年美国食品与营养委员会(FNB)^[5]指出,镁在羟基磷灰石晶体形成和增长过程中发挥作用,并影响细胞功能。2000 年 Ilich 等^[6]指出,骨骼中的镁元素与钙和磷不同,并

作者单位: 200234 上海,《今日维生素 D》网站(www.vdtl.org)(周建烈、陈声)

通讯作者: 周建烈, Email: jlzhou201@hotmail.com

不构成羟基磷灰石晶体结构,相反,它吸附在羟基磷灰石晶体表面。骨骼中只有一小部分镁可以与骨骼外镁自由交换。然而,这部分镁的自由交换在钙和骨骼代谢过程中起重要作用。镁缺乏可以影响钙代谢,导致低钙血症,并破坏维生素 D 代谢。镁缺乏导致低钙血症的常见的主要原因是甲状旁腺激素(PTH)的分泌受损。2003 年 Swaminathan 报道^[7]镁缺乏可引起各种症状,包括低钙血症、低钾血症、心脏和神经系统症状。长期镁不足可以致一些慢性疾病,包括糖尿病、高血压、冠心病和骨质疏松症。

1.1 动物试验

动物试验表明,镁缺乏导致骨强度和骨量降低、骨发育不良、骨形成和骨吸收不平衡。因此,认为镁缺乏可能是骨质疏松症的危险因素。

2006 年 Rude 等^[8]开展了一项适度减少大鼠饲料中镁(降低骨和矿物质代谢需求镁的量一半)的研究,结果:在实验第 6 个月时,低镁组大鼠血清 1,25(OH)₂D 的水平明显低于对照组;在实验第 3 个月和第 6 个月时,低镁组大鼠股骨远端松质骨骨矿含量低于对照组,组织形态学检测结果显示对照组大鼠的骨小梁量减少。由于镁摄入量不足,破骨细胞数量显著增加。大鼠只摄入镁需要量的 50%,就能引起骨矿含量减少且股骨远端的骨量减少。这些变化可能与 PTH 的变化和 1,25(OH)₂D 的形成有关。

2005 年 Rude 等^[9]发现,进一步降低饲料中镁含量(只给予镁需要量的 10%)就会发生骨质流失。Rude 评估了给予大鼠镁需要量的 25% 时对骨骼和骨矿物质代谢的影响。严重镁缺乏会导致明显的低镁血症和骨镁含量减少 27%。镁不足可导致血清 PTH 浓度显著降低,血清 1,25(OH)₂D 也显著降低,破骨细胞或成骨细胞的数量无显著差异。给予大鼠镁需要量的 25% 时会导致大鼠骨量降低,这可能与神经肽 P 物质(substance P)和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的释放增加有关。

2003 年 Rude 等^[10]研究低镁饲料对未成年和成年的 BALB/c 小鼠的骨和矿物质代谢的影响,并探讨“炎性细胞因子可能有助于镁缺乏诱发骨质疏松症”的假说。所有镁不足的小鼠均发生低镁血症和骨骼的镁含量显著下降。镁不足的未成年小鼠生长板(growth plate)宽度减少 33% 且软骨细胞柱(chondrocyte columns)的数量和长度均减少,这表明镁缺乏能减缓骨骼生长。这些小鼠胫骨干骺端骨小梁体积减少且破骨细胞数量增加 135%,成骨细胞

数量显著减少。镁不足 1 天后的免疫组织化学检查显示巨核细胞和淋巴细胞中的 P 物质分别增加 230% 和 200%,到镁不足 3 天破骨细胞中 IL-1 增加 140%,镁不足第 12 天破骨细胞和巨核细胞中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)分别增加 120% 和 500%。这项研究表明,镁不足通过损害未成年小鼠的骨骼生长、减少成骨细胞数量、增加破骨细胞数量而显著影响骨骼健康,同时也显示,通过刺激骨细胞因子活性引起骨小梁减少。

2004 年 Stendig-Lindberg 等^[11]比较用缺镁饲料(镁 200 ppm/d)和充足镁饲料(镁 2000 ppm/d)喂饲大鼠。结果:(1)充足镁组 L₃-L₅椎体平均骨密度(BMD)显著高于缺镁组;(2)充足镁组股骨骨密度显著高于缺镁组;(3)充足镁组股骨抗弯刚度稍高于缺镁组;(4)充足镁组造成骨折所需的力量显著高于缺镁组;(5)缺镁组显微镜下观察到干骺端骨质疏松质中出现局灶性骨质疏松。这项研究表明,用缺镁饲料持续喂饲大鼠 1 年将呈现骨质疏松症征象。

2006 年 Matsuzaki^[12]在去卵巢大鼠饲料中添加镁可改善骨形成、骨吸收和骨强度。

1.2 临床研究

与动物试验结果一致,大量人群研究表明镁摄入量与骨密度(BMD)之间呈正相关关系。

1994 年 Tranquilli 等^[13]定性和定量评估 194 例绝经后妇女饮食习惯的差异及其对骨骼健康和骨质疏松症的影响,骨质疏松症组 70 例,对照组 124 例,均检测前臂 DEXA 骨密度。结果:骨质疏松症组妇女的膳食钙、磷、镁的摄入量显著减少,并且与骨矿含量相关。结果提示,绝经后妇女的营养因素与骨骼健康有关,膳食补充剂可用于预防骨质疏松症。

2002 年李万里等^[14]对 177 名 60 岁以上妇女进行膳食调查和骨密度检查,结果:(1)骨密度正常 129 名,骨密度异常 48 例;(2)正常组摄入钙、镁、锌、磷、硒等矿物质均明显高于异常组;(3)骨密度与钙、镁、锌、磷、硒等有明显相关关系($P < 0.05$)。

2007 年 Mutlu 等^[15]对患有骨质疏松症组($N = 40$)、骨量减少组($N = 40$)和正常骨密度组的绝经后妇女分别检测血清镁、锌和铜水平,结果骨质疏松症组平均镁和锌水平均明显低于骨量减少组和正常骨密度组妇女。

1989 年 Reginster 等^[16]测定了 10 例患骨质疏松症的绝经后妇女血清、红细胞、尿及骨中镁水平。骨质疏松症诊断是通过临床骨折、组织学分析和双光子骨密度仪定量分析来确诊。结果:与年龄和性

别匹配的健康人群相比,患骨质疏松症的绝经后妇女血清镁水平显著低于正常绝经后妇女($P < 0.05$)。

2000 年 Brodowski 等^[17]评价绝经后骨质疏松症妇女的镁离子水平。与对照组和骨量减少组相比,骨质疏松症组和严重骨质疏松症组的镁离子水平明显降低。

1999 年 Boncimino 等^[18]研究 60 例(50 ± 11 岁)心脏移植患者镁缺乏情况,在心脏移植前和移植后 3 个月进行生化检测,采用双能 X 线骨密度仪检测骨密度。所有患者均服用强的松、环孢素 A、硫唑嘌呤、钙 1000 mg 和维生素 D400 IU。结果:(1)心脏移植后,血清镁下降(16 ± 15)%;(2)3 个月血清镁水平低下的 43 例患者腰椎和股骨颈的骨质持续丢失分别为 41% 和 58%;(3)心脏移植后,血清镁水平极显著下降,并伴有持续尿镁排出量增加;(4)血清镁水平低下的患者发生明显的骨质流失率增加、血清 PTH 浓度降低和骨转换率降低。

1991 年 Fatemi 等^[19]对 26 例正常受试者对低镁膳食($< 1 \mu\text{g}/\text{d}$)3 星期研究表明,轻微的镁缺乏能损害矿物质的平衡,是骨质疏松症的危险因素。镁缺乏和骨质疏松常同时出现。

1999 年 Tucker 等^[20]的 Framingham 心脏队列研究发现,男性和女性镁摄入量都与髌部 BMD 呈正相关关系。

2000 年 Ilich 等^[6]报道,绝经后骨质疏松症妇女补充镁一年,结果桡骨骨密度提高。随后女性补充镁两年骨密度并没有进一步增加。第二个临床干预研究表明,绝经后妇女补充镁 600 mg、钙 500 mg 和多种维生素矿物质补充剂不到一年,绝经后妇女的跟骨骨密度得到改善。由于受试者同时服用雌激素,因此很难判断出发挥潜在作用的是激素、钙、还是多种维生素矿物质补充剂。

2005 年 Ryder 等^[21]的健康、老龄化和身体成分项目对 2038 名 70 ~ 79 岁健康黑人和白人男女额外补充镁和膳食镁摄入是否与骨密度(BMD)相关进行研究。结果:(1)白人男女镁的摄入量与全身骨密度呈正相关关系;(2)镁摄入量最高组白人妇女骨密度比镁摄入量最低组高出 $0.04 \text{ g}/\text{cm}^2$,而白人男子骨密度仅高 $0.02 \text{ g}/\text{cm}^2$ 。

1996 年 Rude 等^[22]对 23 例活检证实的谷蛋白敏感性肠病(GSE)患者研究吸收不良综合征患者的骨质疏松症和镁缺乏情况。GSE 的患者膳食无谷蛋白,测定其血清镁、红细胞和淋巴细胞游离 Mg^{2+} 、

总淋巴细胞镁。结果:(1)8 例腰椎骨密度检测有 4 例诊断骨质疏松症,8 例股骨近端骨密度检测有 5 例诊断骨质疏松症;(2)补充镁治疗能使血清 PTH 平均浓度从 $44.6 \text{ pg}/\text{ml}$ 明显提高至 $55.9 \text{ pg}/\text{ml}$ ($P < 0.05$);(3)5 例补充镁 2 年的患者股骨颈和股骨近端骨密度显著增加。

2009 年 Avdin 等^[23]研究 20 例绝经后妇女每日口服镁补充剂对骨转换的生化标志物的影响。其中 10 例患者口服柠檬酸镁($1830 \text{ mg}/\text{d}$),共 30 天。结果:补镁组血清 iPTH 显著降低($P < 0.05$)、血清骨钙素水平显著升高($P < 0.001$)、尿脱氧吡啶水平显著下降($P < 0.001$)。这项研究表明,绝经后骨质疏松妇女口服镁补充剂可以抑制骨转换。

1999 年 Tucker 等^[20]的 Framingham 心脏项目研究老年人有助于碱性环境的膳食成分(饮食中的钾、镁以及水果蔬菜)与骨密度(BMD)之间的关系。结果:镁摄入量高的老年男女髌部骨密度高,老年男性前臂骨密度也高。

2 锌

人体含锌(Zn)1 ~ 2g,骨组织占有体内约 30% 的锌,是体内锌的主要存储仓库之一,其余约 60% 的锌存在于肌肉、皮肤和头发中,而血液含锌不到 1%。锌是体内几百种酶反应的辅助因子,参与核酸的合成、转录和翻译,广泛地参与骨代谢活动^[24]。特别是锌具有独特的功能:能影响特定蛋白质空间构象上的折叠,构成“锌指”,成为蛋白质结构中的生物活性部位。许多生物活性部位作为基因的转录因子进而影响骨骼健康,如维生素 D 受体^[25]。此外,锌在结缔组织代谢中起重要作用,锌作为几种酶的辅助因子起作用,如碱性磷酸酶(骨矿化必须的)和胶原蛋白酶(产生骨胶原结构至关重要的)^[6]。流行病学证据表明人类的锌摄入量低伴有骨密度减少^[25]。锌缺乏患者的临床特点是生长发育迟缓,骨骼成熟推迟。

2.1 体外试验和动物实验

锌缺乏损害 DNA 合成和蛋白质代谢,从而对骨形成造成负面影响。动物锌缺乏模型充分研究锌对骨形成的作用,锌缺乏期间骨锌含量大大降低。

2007 年 Cerovic 等^[26]研究锌对成骨样细胞分化和矿化的骨结节(bone nodules)形成的影响,细胞培养 8 天后转移到无锌的培养基,再用不同浓度的锌进行培养。成骨细胞分化用碱性磷酸酶(ALP)活性来衡量,采用 von Kossa 染色法检测骨结节。培养 4、

6 和 8 天后, 锌浓度为 $1, 10 \mu\text{mol/L}$ 时 ALP 活性增加, 但锌浓度为 $50 \mu\text{mol/L}$ 时 ALP 活性却降低。培养 9 天后, 低浓度锌 (1 和 $10 \mu\text{mol/L}$) 矿化的骨结节数量和面积都增加。

糖尿病会影响骨代谢, 导致骨量减少和骨质疏松症。2007 年 Fei 等^[27]将 10 只雄性 Wistar 大鼠随机分为链脲霉素 (STZ) 诱导的糖尿病组 ($N = 5$) 和对照组 ($N = 5$)。结果表明, 糖尿病组大鼠股骨骨密度明显低于对照组 ($P < 0.01$), 糖尿病组大鼠股骨钙、磷和锌的相对含量比对照组明显减少。

2000 年 Ilich 等^[6]观察到大鼠在踏旋器运动锻炼期间补充锌对其脊椎和股骨骨量增加有益。

2004 年 Otsuka 等^[28]进行一项评价去卵巢大鼠骨质疏松模型喂饲含锌的 β -磷酸三钙 (含锌的 β -TCP) 纠正骨质疏松症骨矿缺乏疗效的研究, 采用治疗。四个实验组: D0 组、D10 组、D20 组、N10 组, 每组 4 只大鼠。D0 组、D10 组、D20 组的大鼠切除卵巢, 喂饲缺钙、维生素 D 和锌的饲料, 共 9 周; N10 组喂饲正常饲料, 共 10 周。D0 组注射纯 β -TCP 混悬液, D10 组和 D20 组分别注射 $10 \text{ mg} 10 \text{ mol\%}$ 的 (6.17% 锌) 和 $20 \text{ mol\%}$ (12.05% 锌) 的含锌 TCP 混悬液。N10 组 (健康对照) 注射 $10 \text{ mol\%}$ 的含锌 TCP 混悬液。结果: D10 组和 D20 组的腰椎骨密度明显高于 D0 组, 但低于健康对照的 N10 组。

2.2 临床研究

一些疾病, 特别是消化道疾病可使锌吸收障碍, 许多疾病均可使锌的需要量增加; 长时间使用青霉素、抗生素等会增加锌的排出; 食物精加工增加锌的丢失; 微量元素不平衡可使锌的吸收率降低; 膳食中锌摄入不足、吸收障碍、排出量大、需要量增加均可导致锌缺乏, 而引起一系列病变。人到 40 岁以后骨锌含量有下降趋势。缺锌时含锌酶的活性迅速下降, 直接影响其刺激软骨生长的生物学效应。成骨细胞活性降低, 骨骼发育受抑制, 影响骨细胞的生长、成熟与骨的钙化, 在成骨细胞居多的部位表现最为明显, X 线检查显示骨龄推迟^[29]。

根据全国营养调查^[30]发现, 我国居民平均锌摄入量为 (12.0 ± 5.0) mg/d , 仅占我国推荐摄入量 (RDA) 的 85.6% , 远不够满足人体生理需要量。

1998 年孙体健等^[31]对 110 例平均 42.8 岁的女性头发和骨密度测定结果发现, 骨密度异常人群头发中钙、磷、锌明显低于正常组 ($P < 0.001$), 提示人发中钙、磷、锌含量与骨质疏松症有一定关系。

1998 年茹进良^[32]对 25 例骨质疏松患者检测血

清锌和尿锌, 并以 28 例非骨质疏松患者作对照。结果显示: (1) 骨质疏松组尿锌排出明显比对照组多 ($P < 0.001$); (2) 骨质疏松组血清锌明显比对照组低 ($P < 0.001$)。作者认为, 锌的降低可能与骨质疏松症的发生有关。

1995 年 Relea 等^[33]测定 30 例患骨质疏松症的绝经后妇女和 30 例健康绝经后妇女的血浆锌和尿锌浓度。结果: (1) 两组血浆锌水平无差异, 但患骨质疏松症的绝经后妇女组尿锌排出量明显高于健康组 ($P = 0.002$); (2) 患骨质疏松症的绝经后妇女的体重校正后总体骨矿含量 (TBBMC/W) 和营养指标之间显著相关 ($P < 0.0001$), 但在健康的绝经后妇女中不相关; (3) 患骨质疏松症的绝经后妇女的 TBBMC/W 和血锌、尿锌水平之间也显著相关 ($P = 0.0022$), 但在健康的绝经后妇女中也不相关。这些结果表明, 骨质疏松症患者尿锌排出量可能取决于骨吸收。

1977 年 Alhava 等^[34]检测了 28 名女性和 66 名男性尸体松质骨中锌的含量, 用应力传感器评估骨小梁的抗压强度。结果: 女性和男性的骨锌含量和骨小梁抗压强度之间明显相关。

2007 年 Mutlu^[35]测定 120 例绝经后妇女的血清镁、锌和铜的水平。分成骨质疏松症组 ($N = 40$)、骨量减少组 ($N = 40$) 和正常骨密度组 ($N = 40$)。结果: (1) 骨质疏松症组的平均血清镁和锌浓度均明显低于骨量减少组和正常骨密度组; (2) 骨量减少组平均血清镁和锌浓度明显低于正常骨密度组; (3) 三组之间铜水平无显著统计学差异。

3 铜

体内含铜 (Cu) 约 $75 \sim 100 \text{ mg}$, 其中一半分布在骨骼和肌肉中。绝大多数的铜是在生长过程中积累^[6]。如果铜缺乏, 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。临床检查发现骨质异常、骨骼变形、结构疏松, 发生骨折的危险性增加^[29]。铜缺乏症状包括骨形成异常、骨骼脆性增加和骨质疏松症。2001 年美国 FNB 指出, 铜是酶促反应的辅助因子, 包括结缔组织形成的酶。特别是, 胶原蛋白形成必需的赖氨酰氧化酶含铜, 而胶原蛋白是骨组织的重要组成部分^[36]。由于铜影响胶原蛋白的成熟, 因此能影响骨骼的组成和结构。赖氨酰氧化酶催化赖氨酸和羟脯氨酸交联, 催化胶原和弹性蛋白的交联, 有助于增加胶原纤维的机械强度。大鼠和雏鸡的铜缺

乏可导致骨骼强度下降^[6]。1996 年 Okano^[37]报道铜通过抑制成骨细胞和破骨细胞的功能来诱导骨转换降低。

1999 年翁松年等^[38]对 50 例平均 61.3 岁的原发性骨质疏松症患者进行头发铜检测,并与 50 例健康人对照,结果显示,骨质疏松组患者头发铜含量明显比健康对照组低($P < 0.05$),作者认为,人发铜低可能是原发性骨质疏松症的骨外表现,可作为疾病早期的特征,用于诊断。

1998 年 Klevary^[39]综述铜和骨骼健康关系的研究文献发现,铜摄入量低和骨质疏松症患病率相关。

1991 年 Schmidt 等^[40]对 5 例患营养性铜缺乏的早产儿(妊娠 25–30 周)进行研究。在出生第 3 周到 12 周影像学发现骨骼普遍骨质疏松和发育迟缓,干骺端不透 X 线、不规则的干骺端、干骺端罐状和骨刺、多处骨折、骨膜下新骨形成和肋软骨连接肿大。口服补充铜可以完全治愈骨折和改善临床症状和实验室参数。

1989 年 Velin^[41]报道 1 例 5 月龄长期静脉营养支持的早产儿缺铜导致腹壁缺损和小肠痿。第一个表现就是典型的骨骼改变,包括弥漫性骨质疏松、骨龄延迟、干骺端杯状扩大、骨折、骨膜下血肿、长骨纵向骨化以及骨干骨折。连续四个月补充铜可治愈骨骼异常问题。

1985 年 Sutton^[42]报道了 4 例 8~10 周的极低出生体重(< 1500 g)早产儿的铜缺乏表现。临床特点是骨质疏松,增加口服铜的摄入量可改善骨质疏松。

4 锰

成人内含锰总量为 10~20 mg,骨骼是含锰最多的部位。骨细胞的分化、胶原蛋白及蛋白多糖的合成等都与锰有关(骨细胞的分化过程需要 RNA 聚合酶催化,蛋白多糖的合成必须依赖锰激活的葡萄糖转移酶催化)。锰缺乏时,骨细胞分化及其重要结构成分的合成受到抑制,组织结构发生缺陷,骨骼呈现异常。有人认为缺锰是骨质疏松症的潜在致病因素。

2001 年美国 FNB 指出,锰是一种对骨骼健康有重要影响的微量元素,也是骨形成必需的酶(糖基转移酶和木糖转移酶)的辅助因子,这些酶对蛋白多糖的合成必不可少。锰缺乏对动物骨形成有不利影响^[43]。缺锰会导致骨缺损和蛋白多糖含量减少^[44,45]。锰缺乏的症状包括人体生长发育受阻和

骨骼异常。补充钙和锰的人可显著提高骨密度^[43]。

1996 年钟才云等^[46]对 60 名离休老人调查发现,血锰和骨密度呈正相关趋势。1997 年邝建等^[47]为广州市 157 对平均 60.52 岁的知识分子作病例对照研究和 14 年来膳食营养调查。结果显示,膳食中钙、锰、磷等摄入量不足,均增加了骨质疏松症的发病风险(OR 值分别为 5.98, 2.24 和 1.80)。作者认为:(1)微量元素锰、铜均与骨质疏松有较密切关系,其中锰的作用仅次于钙;(2)低微量元素(如锰、铜、锌等)摄入,是通过影响某些特殊酶及辅助因子的合成或功能,使骨有机基质合成减少,骨矿化降低而增加骨质疏松危险。

1987 年 Strause 等^[48]报道,大鼠经低铜、低锰饲喂后,由于成骨细胞与破骨细胞活性的失衡,出现了骨质净含量的丢失。在老年人的骨重建过程中,也存在着类似的不平衡现象,即骨组织的消除多于合成。在重建过程中,骨的有机化和矿化都为分解代谢。此外,矿化发生之前需要合成和沉积新的骨基质。

5 镁、锌、铜或锰对骨骼健康影响的研究

镁、锌、铜或锰可能通过金属结合酶在胶原蛋白和其他蛋白质合成形成骨结构以维持骨质量的过程中是重要的^[49],在骨代谢和骨转换中发挥重要作用。锌能抑制破骨细胞分化和提高成骨细胞活性从而影响骨形成,也可通过刺激骨形成和成骨细胞分化,增加骨生长因子和骨基质蛋白^[50];镁在成骨细胞活动中很重要,促进成骨细胞有丝分裂,体外研究显示缺乏镁可导致细胞生长抑制^[51];铜是胶原蛋白和弹性蛋白交联所需的赖氨酰氧化酶的辅助因子。铜缺乏可抑制骨骼生长和导致骨质疏松,正像在 Menkin 氏病(先天性不能吸收铜)中观察到的那样^[52]。鉴于铜、镁、锰、锌对骨骼健康的有益作用,这些微量元素与钙和维生素 D 一起补充优于单纯补充钙和维生素 D。

2005 年何丽等^[53]观察在补充钙、维生素 D 的同时补充镁、锌、铜对大鼠骨密度和骨强度的影响。对 30 只 Wistar 雄性大鼠随机分别喂食低钙饲料、钙尔奇添佳片(每片含钙 273.5 mg、VitD 1.62 g、镁 99.7 mg、锌 3.08 mg、铜 0.51 mg)低剂量和高剂量,共 12 周。结果:低、高剂量钙尔奇添佳片组大鼠的股骨重量、股骨远心端和股骨中点的骨密度、股骨钙含量、股骨的最大载荷和弹性能量吸收均显著高于低钙对照组($P < 0.05$)。结论:补充钙、维生素 D

及镁、锌、铜能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。

2007 年 Mutlu 等^[54]对 40 例骨质疏松症、40 例骨量减少和 40 例骨密度正常的绝经后妇女测定血清镁、锌、铜浓度。结果:(1)骨质疏松症妇女平均血清镁和锌浓度均显著低于骨量减少妇女和骨密度正常妇女,骨量减少妇女平均血清镁和锌浓度均显著低于骨密度正常妇女;(2)三组血清铜浓度差异没有统计学意义。作者认为,骨质疏松症是一种多因素疾病,特别与钙、镁、以及微量元素铜和锌相关,因为这些微量元素在骨代谢中是基本的元素,作为特定酶的辅助因子优化骨基质发生和骨密度。结论:补充微量元素(尤其是镁、锌、也许铜)可能有利于骨密度增加。

2011 年 Ghaniema 等^[55]在评价血友病性关节炎患者的骨质疏松症临床严重程度和其血清钙、镁、铜、锌的相关性研究中发现:(1)患者组腰椎和股骨颈的 Z 值 -2.1 ± 0.6 和 -1.8 ± 0.8 显著低于对照组 0.7 ± 0.5 和 0.7 ± 0.6 ($P < 0.011$);(2)股骨颈的 Z 值与关节总得分和功能考核评分呈负相关关系($P = 0.013$ 和 $P = 0.011$);(3)患者组血清镁、铜、锌水平分别为 1.6 ± 0.09 mg/dl、 0.55 ± 0.08 μ g/ml 和 0.65 ± 0.05 μ g/ml,明显低于对照组的 2.2 ± 0.21 mg/dl、 0.84 ± 0.12 μ g/ml 和 1.0 ± 0.13 μ g/ml ($P = 0.003$),而患者组血清钙水平 9.3 ± 0.18 mg/dl 与对照组的 9.2 ± 0.18 mg/dl 无明显差异($P = 0.26$);(4)血清铜和锌与股骨颈 Z 值呈正相关关系($P = 0.004$ 和 $P = 0.001$)。结论:血友病患者经常伴随骨质疏松症,为了更好地治疗,在筛查青少年血友病患者是否合并骨质疏松症时推荐测量血清镁、铜、锌水平。

1992 年 Wallach^[56]的一篇综述指出,镁通过激素和其他调节因子间接影响体内硬、软组织的矿物质代谢,但镁对骨形成、骨吸收和骨矿化有直接作用。骨质疏松症患者的血清和/或红细胞镁轻度减少。有人报道服用含镁的多种营养素补充剂能增加骨矿密度。

2002 年田玉慧等^[57]对 309 例 60 岁以上老人调查,结果显示:(1)骨质疏松组膳食钙、镁、锰、锌、磷、铁、硒摄入量均显著低于同性别健康老人组;(2)其骨密度与膳食营养素摄入量呈显著正相关关系。作者认为,膳食矿物质摄入不足,可能导致骨密度降低。

2001 年廖文胜等^[58]对 8 例平均 74.83 岁老年

髌部骨折的髌骨松质骨活检,并与 8 例平均 41.38 岁成年暴力性骨折对照。结果显示,老年髌部骨折患者髌骨活检标本的钙、镁和锰含量均明显低于对照组($P < 0.05$),老年女性髌部骨折患者的铜含量也明显低于对照组($P < 0.05$)。

2000 年吴小涛等^[59]应用质子激发 X 射线荧光分析技术测定 12 例股骨头松质骨中的矿物质,结果显示,老年组钙、磷、铜、铁和镉元素含量明显低于青年组($P < 0.05$)。作者认为,测定老年人骨内矿物质含量可能对预测髌骨骨折及骨质疏松症的疗效评价等有一定临床价值。

1998 年秦俊法等^[60]提出,适量的锰、铜、锌等微量元素对骨骼发育和代谢是必需的。补钙的老年妇女如果同时补充适量铜、锌、锰,可进一步阻止骨矿密度的丢失。

1997 年毛宪等^[61]测定了 168 例健康儿童,分成低骨量组和骨量正常组各 84 例。结果显示:(1)低骨量组儿童的血锌、铜含量均明显低于骨量正常组($P < 0.05$);(2)偏食发生率,低骨量组为 50%,而骨量正常组为 19.5%。作者认为,对骨质疏松的防治,补钙同时补锌铜比单纯补钙效果好。并建议,低骨量儿童应注意纠正不良饮食习惯,增加含锌、铜丰富食物的摄入量,可给予适量的锌、铜制剂,以进一步提高疗效。

1993 年 Saltman 等^[62]综述了已发表的动物模型试验和绝经后妇女的骨骼健康研究文献显示,除了补充钙以外,还添加微量元素,包括铜、锰、锌、镁,明显有益于骨骼健康。

1994 年 Strause 等^[63]进行了一项 59 例健康的绝经后白人妇女的随机双盲、安慰剂对照的临床试验,比较补充微量元素组(铜、锰、锌, $N = 14$)、钙组($N = 13$)、钙和微量元素组($N = 14$)、和安慰剂组($N = 18$)。每天服用微量元素锌 15 mg(硫酸锌)、铜 2.5 mg(未指定)、锰 5.0 mg(葡萄糖酸锰)和钙 1000 mg(枸橼酸苹果酸钙),共 2 年。结果:只有钙和微量元素组的钙骨密度比治疗前增加 $1.48 \pm 1.40\%$,而钙组比治疗前减少 $1.25 \pm 1.46\%$,微量元素组减少 $1.89 \pm 1.40\%$ 和安慰剂组减少 $3.53 \pm 1.24\%$ 。钙和微量元素组骨密度增加的百分比明显优于安慰剂组的减少($P = 0.0099$)。结论:与安慰剂比较,钙与这些微量元素一起补充能防止骨质流失和显著提高骨密度。

2004 年 Benevolenskaia 等^[64]进行了一项 332 例骨量减少妇女预防骨质疏松症的疗效,耐受性和安

全性研究,分为 3 组:补充钙和矿物质组(125 例)每天服用钙 1200 mg、维生素 D₃ 400 IU、镁 80 mg、锌 15 mg、铜 2 mg、锰 3.6 mg 和硼 500 mcg,补充钙组(111 例)每天服用钙 600 mg,对照组(96 例),共 12 月。结果:补充钙和矿物质组妇女的背部和关节疼痛缓解,髌部骨密度增加 1.5%,超过补充钙组 0.6%~0.93%,补充钙组只维持了补充前腰椎骨密度,但并没有阻止髌部骨量丢失。

2006 年马蓓蕾等^[65,66]对 230 例上海中老年妇女随机分成未绝经干预组、未绝经对照组、绝经干预组和绝经对照组,未绝经妇女平均 46.75 岁,绝经(平均 10 年)妇女平均 59.42 岁,干预组每日服用 2 片钙尔奇添佳片(每片含钙 273.5 mg、VitD 1.62 g、镁 99.7 mg、锌 3.08 mg、铜 0.51 mg),干预 6 个月后再进一步分成低剂量亚组和高剂量亚组,每日服用 2 或 3 片钙尔奇添佳片,再干预 6 个月,总计干预 12 个月。结果:(1)骨密度:研究 6 个月干预组腰椎骨密度较干预前无显著差异($P > 0.05$),研究 12 个月后,未绝经干预组骨密度显著增加,未绝经对照组腰椎骨密度则呈显著性下降,但已绝经干预组和对照组的骨密度研究前后无显著变化($P > 0.05$),低剂量亚组和高剂量亚组骨密度变化无显著差异($P > 0.05$);(2)骨钙素:研究 6 及 12 个月各组骨钙素水平均明显降低($P < 0.05$);干预组血清骨钙素水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。低剂量亚组和高剂量亚组的血清骨钙素浓度无显著差异($P > 0.05$)。(3)骨症状:干预后能明显改善局部关节痛和腰背痛等骨症状。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和骨钙素,有效改善骨症状;并可明显改善已绝经妇女骨钙素及骨症状,但骨密度改善不明显。低剂量亚组与高剂量亚组的骨质疏松防治效果无显著性差异。建议中老年妇女尽早补充与骨营养有关的营养素以防治骨质丢失。

6 结论

营养因素对骨骼的结构和功能产生深远的影响,为了维持更好的骨骼健康,除了补充钙和维生素 D 以外,还需要补充更多的营养素。如果摄入足够量锌、镁、锰和铜能明确改善骨密度和骨代谢的血清生物标志物。动物实验和流行病学评估已经进一步支持了这些微量元素在骨骼健康中的有益作用。研究表明,补充足量的钙和这些微量元素比单独补充钙好。动物试验和临床研究显示,微量元素镁、锌、

铜、锰在骨的结构和完整性方面起着重要的作用。这四个强骨矿物质对骨骼的形成和修复至关重要。

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011,4(1):2-17.
- [2] Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr, 1994,124(7):1060-1064.
- [3] National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010:16.
- [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):312-314.
- [5] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: The National Academies Press;1997: 190-249.
- [6] Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. J Am Coll Nutr, 2000,19(6):715-737.
- [7] Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev, 2003,24(2):47-66.
- [8] Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, et al. Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism. Osteoporos Int,2006,17(7):1022-1032.
- [9] Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, et al. Dietary magnesium reduction to 25% of nutrient requirement disrupts bone and mineral metabolism in the rat. Bone, 2005,37(2):211-219.
- [10] Rude RK, Gruber HE, Wei LY, et al. Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. Calcif Tissue Int. 2003,72(1):32-41.
- [11] Stendig-Lindberg G, Koeller W, Bauer A, et al. Experimentally induced prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat. Eur J Intern Med, 2004, 15(2):97-107.
- [12] Matsuzaki H. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Magnesium and bone metabolism. Clin Calcium, 2006,16(10):1655-1660.
- [13] Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, et al. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol, 1994,8(1):55-58.
- [14] 李万里,田玉慧,卜勇军,等. 老年妇女膳食营养素与骨密度相关因素研究. 实用预防医学,2002,9(6):586-587.
- [15] Mutlu M, Argun M, Kilic E, et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. J Int Med Res, 2007,35(5):692-695.
- [16] Reginster JY, Strause L, Deroisy R, et al. Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. Magnesium, 1989,8(2):106-109.
- [17] Brodowski J. Levels of ionized magnesium in women with various

- stages of postmenopausal osteoporosis progression evaluated on the basis of densitometric examinations. *Przegl Lek*, 2000, 57(12): 714-716.
- [18] Boncimino K, McMahon DJ, Addesso V, et al. Magnesium deficiency and bone loss after cardiac transplantation. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(2):295-303.
 - [19] Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(5):1067-1072.
 - [20] Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al. Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(4):727-736.
 - [21] Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ, et al. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(11): 1875-1880.
 - [22] Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int*, 1996, 6(6):453-461.
 - [23] Aydın H, Deyneli O, Yavuz D, et al. Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. *Biol Trace Elem Res*, 2010, 133(2):136-143.
 - [24] Prasad AS. Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects. In: Prasad AS. *Zinc Metabolism*, 1966:250-293.
 - [25] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC, National Academy Press, 2001: 442-501.
 - [26] Cerovic A, Miletic I, Sobajic S, et al. Effects of zinc on the mineralization of bone nodules from human osteoblast-like cells. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 116(1): 61-71.
 - [27] Fei Y, Zhang M, Li M, et al. Element analysis in femur of diabetic osteoporosis model by SRXRF microprobe. *Micron*, 2007, 38(6):637-642.
 - [28] Otsuka M, Ohshita Y, Marunaka S, et al. Effect of controlled zinc release on bone mineral density from injectable Zn-containing betatricalcium phosphate suspension in zinc-deficient diseased rats. *J Biomed Mater Res*, 2004, 69(3):552-560.
 - [29] 孟迅吾. 营养与原发骨质疏松症. 见:顾景范主编. 现代临床营养学. 北京: 科学出版社, 2003:600-601.
 - [30] 葛可佑. 90 年代中国人群的膳食与营养状况(1992 年全国营养调查). 北京: 人民卫生出版社, 1996:195-283.
 - [31] 孙体健, 尚晓虹, 董进, 等. 人发中钙、磷、锌元素含量与骨质疏松症关系的探讨. *山西医科大学学报*, 1998, 29(2):126-127.
 - [32] 茹选良. 锌与骨代谢的研究进展. *临床骨科杂志*, 1998, 1(1): 32-34.
 - [33] Relea P, Revilla M, Ripoll E, et al. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type 1 osteoporosis. *Age Ageing*, 1995, 24(4): 303-307.
 - [34] Alhava EM, Olkkonen H, Puittinen J, et al. Zinc content of human cancellous bone. *Acta Orthop Scand*, 1977, 48(1):1-4.
 - [35] Mutlu M, Argun M, Kilic E, et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. *J Int Med Res*, 2007, 35(5):692-695.
 - [36] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC, National Academy Press, 2001:224-257.
 - [37] Okano T. Effects of essential trace elements on bone turnover - in relation to the osteoporosis. *Nippon Rinsho*, 1996, 54(1): 148-154.
 - [38] 翁松年, 叶黎黎, 吕安宁, 等. 人发铜含量在骨质疏松诊断中的意义. *中国老年学杂志*, 1999, 19(5):281-282.
 - [39] Klevay LM. Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *J Am Coll Nutr*, 1998, 17(4): 322-326.
 - [40] Schmidt H, Herwig J, Greinacher I. The skeletal changes in premature infants with a copper deficiency. *Rofo*, 1991, 155(1):38-42.
 - [41] Velin P, Dupont D, Daoud A. Nutritional copper deficiency. Apropos of a case. *Ann Pediatr (Paris)*, 1989, 36(4):269-274.
 - [42] Sutton AM, Harvie A, Cockburn F, et al. Copper deficiency in the preterm infant of very low birthweight. Four cases and a reference range for plasma copper. *Arch Dis Child*, 1985, 60(7):644-651.
 - [43] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC, National Academy Press, 2001:394-419.
 - [44] Leach RM, Muenster AM. Studies on the role of manganese in bone formation. I. Effect upon mucopolysaccharide content of chick bone. *J Nutr*, 1962, 78(1): 51-56.
 - [45] Leach RM, Muenster AM, Wein E. Studies on the role of manganese in bone formation. II. Effect on chondroitinsulfate synthesis in chick epiphyseal cartilage. *Arch Biochem Biophys*, 1969, 133(1):22-28.
 - [46] 钟才云, 马凤楼, 谢慧文, 等. 南京市部分老人的营养与骨密度分析. *南京医科大学学报*, 1996, 16(2):153-155.
 - [47] 郎建, 王敏霓, 王声涌, 等. 膳食营养在骨质疏松发生中的作用: 病例对照研究及 14 年饮食营养改变. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3(4):47-51.
 - [48] Strause L, Saltman P, Glowacki J. The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41(3):145-150.
 - [49] Gür A, Colpan L, Nas K. The role of trace minerals in the pathogenesis of post-menopausal osteoporosis and a new effect of

calcitonin. J Bone Miner Metab, 2002,20(1):39-43.

[50] Mir E, Hossein-Nezhad A, Bahrami A, et al. Serum zinc concentration could predict bone mineral density and protect osteoporosis in healthy men. Iranian Journal of Public Health, 2007,36(1):30-36.

[51] Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. J Nutr Biochem, 2004, 15 (12):710-716.

[52] Odabasi E, Turan M, Aydin A, et al. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? Annals of the Academy of Medicine Singapore, 2008, 37(7): 564-567.

[53] 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.

[54] Mutlu M, Argun M, Kilic E, et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. J Int Med Res. , 2007, 35(5): 692 - 695.

[55] Ghaniema EM, Ahmed SF, Amin IR, et al. Evaluation of osteoporosis in hemophilic arthropathy patients: correlation with disease severity and serum trace minerals. J Osteoporos, 2011, 2011:106380.

[56] Wallach S. Relation of magnesium to osteoporosis and calcium urolithiasis. Magnes Trace Elem, 1991-92, 10(2-4):281-286.

[57] 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.

[58] 廖文胜,戴克戎,汤亭亭,等. 老年髋部骨折患者髋骨松质骨中微量元素分析. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7(2):113-115.

[59] 吴小涛,戴克戎,裘世静,等. 老年与青年骨内无机及微量元素分布比较. 江苏医药, 2000, 26(2):105-107.

[60] 秦俊法. 骨质疏松与微量元素. 广东微量元素科学, 1998, 5 (8):1-12.

[61] 毛宪,杨建群,郑颖,等. 微量元素锌、铜含量对儿童骨量影响的初步探讨. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(1):46-47.

[62] Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. J Am Coll Nutr, 1993, 2(4):384-389.

[63] Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr, 1994, 124(7):1060-1064.

[64] Benevolenskaia LI, Toroptsova NV, Nikitinskaia OA, et al. Vitrum osteomag in prevention of osteoporosis in postmenopausal women: results of the comparative open multicenter trial. Ter Arkh, 2004, 76(11):88-93.

[65] 马蓓蕾,蔡美琴,高培君,等. 联合补充不同剂量钙、镁、铜、锌和维生素 D 对中老年妇女骨质疏松症的防治效果. 中国临床营养杂志, 2006, 14(6):394-402.

[66] 马蓓蕾,蔡美琴,高培君,等. 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. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(6):649-657.

(收稿日期:2012-05-25)

(上接第 1156 页)

[18] Vignery A, McCarthy TL. The neuropeptide CGRP stimulates IGF-I production by primary fetal rat osteoblasts. Bone, 1996, 18(4): 331-335.

[19] 廉凯,杜靖远. 降钙素基因相关肽对鼠成骨细胞 IGF - 1 及 IGF - 1Fm-RN 表达的影响. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(11): 1084-1087.

[20] Isabelle M, Agues V. The neuropeptide Calcitonin Gene-Related Peptide inhibits TNF but poorly induces IL - 6 production by fetal rat osteoblasts. Cytokine, 1997, 9(12):999-1007.

[21] Pondel M. Calcitonin and calcitonin receptors: Bone and beyond. Int J Exp Pathol, 2000, 81(6):405-422.

[22] Akopian A, Demulder A, Ouriaghli F, et al. Effects of CGRP on human osteoclast-like cell formation: A possible connection with the bone loss in neurological disorders? Peptides, 2000, 21(4): 559-564.

[23] Shang LJ, Zang YM, Wang CM, et al. Effects of CGRP on intracellular calcium concentration in cardiomyocytes under ischemia and hypoxia conditions. Di-si Jun yi Daxue Xuebao (J Fourth Mil Med Univ), 2000, 21(4):408-410.

[24] Valentijn K, Gutow AP, Troiano N, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide in bone turnover in ovariectomized rats. Bone, 1997, 21:269-274.

[25] Cornish KE, Callon U, Bava SA, et al. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. Bone, 2001, 29(2):162-168.

[26] 孙应明,罗颂椒,赵昱辉,等. 降钙素基因相关肽对体外大鼠破骨细胞形成的影响. 中国口腔医学杂志, 2005, 1(1):3-5.

[27] Zhang BF, Lin YX, Qi HW, Li ZC, Xue J, Jia B, Zhao SH. Effects of calcitonin gene-related peptide on TNF- α , IL-8 and EF-1 concentration in blood and bronchio-alveolar lavage fluid of rabbits with acute lung injury by oleic acid. Di-si Jun yi Daxue Xuebao (J Fourth Mil Med Univ), 2001, 22(18):1664-1666.

[28] 廉凯,杜靖远. 降钙素基因相关肽抑制 IL-1 β 介导骨的吸收作用. 第四军医大学学报, 2002, 23(9):776-779.

(收稿日期: 2012-06-07)

作者: 周建烈, 陈声, ZHOU Jianlie, CHEN Sheng
作者单位: 《今日维生素D》网站, 上海, 200234
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2012, 18(12)

参考文献(66条)

1. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[期刊论文]-中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2011(01)
2. Strause L;Saltman P;Smith KT Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals 1994(07)
3. National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2010
4. 周琦 补充铜、镁、锰和锌防治骨质疏松的研究进展[期刊论文]-中国临床营养杂志 2003(04)
5. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride 1997
6. Ilich JZ;Kerstetter JE Nutrition in bone health revisited:a story beyond calcium[外文期刊] 2000(06)
7. Swaminathan R Magnesium metabolism and its disorders 2003(02)
8. Rude RK;Gruber HE;Norton HJ Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism 2006(07)
9. Rude RK;Gruber HE;Norton HJ Dietary magnesium reduction to 25% of nutrient requirement disrupts bone and mineral metabolism in the rat 2005(02)
10. Rude RK;Gruber HE;Wei LY Magnesium deficiency:effect on bone and mineral metabolism in the mouse [外文期刊] 2003(01)
11. Stendig-Lindberg G;Koeller W;Bauer A Experimentally induced prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat[外文期刊] 2004(02)
12. Matsuzaki H Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements Magnesium and bone metabolism 2006(10)
13. Tranquilli AL;Lucino E;Garzetti GG Calcium phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women 1994(01)
14. 李万里;田玉慧;卜勇军 老年妇女膳食营养素与骨密度相关因素研究[期刊论文]-实用预防医学 2002(06)
15. Mutlu M;Argun M;Kilic E Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women 2007(05)
16. Reginster JY;Strause L;Deroisy R Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis 1989(02)
17. Brodowski J Levels of ionized magnesium in women with various stages of postmenopausal osteoporosis progression evaluated on the basis of densitometric examinations 2000(12)
18. Boncicino K;McMahon DJ;Addresso V Magnesium deficiency and bone loss after cardiac transplantation [外文期刊] 1999(02)

19. [Fatemi S;Ryzen E;Flores J Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism](#) 1991(05)
20. [Tucker KL;Hannan MT;Chen H Potassium,magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women](#) 1999(04)
21. [Ryder KM;Shorr RI;Bush AJ Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects](#)[外文期刊] 2005(11)
22. [Rude RK;Olerich M Magnesium deficiency:possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy](#) 1996(06)
23. [Aydn H;Deyneli O;Yavuz D Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women](#)[外文期刊] 2010(02)
24. [Prasad AS Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects](#) 1966
25. [Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin A,Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc](#) 2001
26. [Cеровic A;Miletic I;Sobajic S Effects of zinc on the mineralization of bone nodules from human osteoblast-like cells](#) 2007(01)
27. [Fei Y;Zhang M;Li M Element analysis in femur of diabetic osteoporosis model by SRXRF microprobe](#) [外文期刊] 2007(06)
28. [Otsuka M;Ohshita Y;Marunaka S Effect of controlled zinc release on bone mineral density from injectable Zn-containing betatricalcium phosphate suspension in zinc-deficient diseased rats](#) 2004(03)
29. [孟迅吾 营养与原发性骨质疏松症](#) 2003
30. [葛可佑 90年代中国人群的膳食与营养状况\(1992年全国营养调查\)](#) 1996
31. [孙体健;尚晓虹;董进 人发中钙、磷、锌元素含量与骨质疏松症关系的探讨](#) 1998(02)
32. [茹选良 锌与骨代谢的研究进展](#) 1998(01)
33. [Relea P;Revilla M;Ripoll E Zinc,biochemical markers of nutrition,and type 1 osteoporosis](#)[外文期刊] 1995(04)
34. [Alhava EM;Olkkonen H;Puitinen J Zinc content of human cancellous bone](#) 1977(01)
35. [Mutlu M;Argun M;Kilic E Magnesium,zinc and copper status in osteoporotic,osteopenic and normal post-menopausal women](#) 2007(05)
36. [Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin A,Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc](#) 2001
37. [Okano T Effects of essential trace elements on bone turnover - in relation to the osteoporosis](#) 1996(01)
38. [翁松年;叶蓁蓁;吕安宁 人发铜含量在骨质疏松诊断中的意义](#)[期刊论文]-[中国老年学杂志](#) 1999(05)
39. [Klevay LM Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health](#)[外文期刊] 1998(04)

40. [Schmidt H;Herwig J;Greinacher I The skeletal changes in premature infants with a copper deficiency 1991\(01\)](#)
41. [Velin P;Dupont D;Daoud A Nutritional copper deficiency.Apropos of a case 1989\(04\)](#)
42. [Sutton AM;Harvie A;Cockburn F Copper deficiency in the preterm infant of very low birthweight Four cases and a reference range for plasma copper 1985\(07\)](#)
43. [Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc 2001](#)
44. [Leach RM;Muenster AM Studies on the role of manganese in bone formation. I. Effect upon mucopolysaccharide content of chick bone 1962\(01\)](#)
45. [Leach RM;Muenster AM;Wein E Studies on the role of manganese in bone formation. II. Effect on chondroitinsulfate synthesis in chick epiphyseal cartilage 1969\(01\)](#)
46. [钟才云;马凤楼;谢慧文 南京市部分老人的营养与骨密度分析\[期刊论文\]-南京医科大学学报 1996\(02\)](#)
47. [邝建;王敏霓;王声涌 膳食营养在骨质疏松发生中的作用:病例对照研究及14年饮食营养改变\[期刊论文\]-中国骨质疏松杂志 1997\(04\)](#)
48. [Strause L;Saltman P;Glowacki J The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats 1987\(03\)](#)
49. [Gür A;Colpan L;Nas K The role of trace minerals in the pathogenesis of post-menopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin\[外文期刊\] 2002\(01\)](#)
50. [Mir E;Hossein-Nezhad A;Bahrami A Serum zinc concentration could predict bone mineral density and protect osteoporosis in healthy men 2007\(01\)](#)
51. [Rude RK;Gruber HE Magnesium deficiency and osteoporosis:animal and human observations 2004\(12\)](#)
52. [Odabasi E;Turan M;Aydin A Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis 2008\(07\)](#)
53. [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\[期刊论文\]-中国临床营养杂志 2005\(03\)](#)
54. [Mutlu M;Argun M;Kilic E Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women 2007\(05\)](#)
55. [Ghaniema EM;Ahmed SF;Amin IR Evaluation of osteoporosis in hemophilic arthropathy patients: correlation with disease severity and serum trace minerals 2011](#)
56. [Wallach S Relation of magnesium to osteoporosis and calcium urolithiasis 1991\(2-4\)](#)
57. [田玉慧;史明珠;李万里 膳食矿物质与骨密度关系调查\[期刊论文\]-中国公共卫生 2002\(07\)](#)
58. [廖文胜;戴克戎;汤享亨 老年髋部骨折患者髌骨松质骨中微量元素分析\[期刊论文\]-中国骨质疏松杂志 2001\(02\)](#)
59. [吴小涛;戴克戎;裘世静 老年与青年骨内无机及微量元素分布比较\[期刊论文\]-江苏医药 2000\(02\)](#)
60. [秦俊法 骨质疏松与微量元素\[期刊论文\]-广东微量元素科学 1998\(08\)](#)
61. [毛宪;杨建群;郑颖 微量元素锌、铜含量对儿童骨量影响的初步探讨\[期刊论文\]-中国骨质疏松杂志 1997\(01\)](#)
62. [Saltman PD;Strause LG The role of trace minerals in osteoporosis 1993\(04\)](#)
63. [Strause L;Saltman P;Smith KT Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium](#)

and trace minerals 1994(07)

64. Benevolenskaia LI;Toropectsova NV;Nikitinskaia OA Vitrum osteomag in prevention of osteoporosis in postmenopausal women:results of the comparative open multicenter trial 2004(11)

65. 马蓓蕾;蔡美琴;高培君 联合补充不同剂量钙、镁、铜、锌和维生素D对中老年妇女骨质疏松症的防治效果[期刊论文]-中国临床营养杂志 2006(06)

66. 马蓓蕾;蔡美琴;高培君 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[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2006(06)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201212020.aspx