

钙剂的基础研究及临床应用

— '96 全国第一届钙剂研讨会论文集

山西 - 太原



主办单位：中国老年学学会老年医学委员会

中国康复医学研究所

中国骨质疏松杂志社

1996 年 8 月 1-6

目 录

一 基础研究

铁骨晶(磷酸多肽钙)对骨生物矿化作用研究	董英杰 艾莉 张乃先等(1)
骨质疏松症红细胞膜结合钙的测定与治疗初探	郁永(4)
根据钙含量及钙溶出度的测定正确评价几种常见口服钙制剂	
..... 周日红 李国锋 解庆东(6)	
碳酸钙泡腾颗粒在大鼠体内的吸收利用研究	周天杰 程小平 赵劲松等(7)
在 1,25-(OH) ₂ D ₃ 正常代谢浓度下钙剂在人体内的生物利用度测定研究	
..... 张能芳 商志敏等(10)	
钙剂生物利用度与骨质疏松	鲍善芬 赵霖(13)
新一代龙牡壮骨冲剂的临床与生化学观察	马贤才 徐志平(15)
活性钙粉的临床应用及血清钙离子浓度的测定	卢纯朝 徐向进 李忆农等(17)
补钙制剂中含钙量的测定	刘大潜 孟芙蓉 李明秀等(18)
壮骨灵口服液的药理研究及临床观察	王其新 陈芳兴 林振洪(21)
牛骨天然活性钙剂的药效分析及应用	李荣翔(24)
钙剂的应用及药物的相互作用	邱卫真(26)
钙剂的药物代谢动力学	汝新楠 孙友乐(28)
钙代谢的量与效	赵铁生(31)
补钙对自发性高血压大鼠甲状旁腺激素(PTH)和降钙素(CT)的调节作用	
..... 吉玲 李维根 侯香玉等(34)	
真珠钙对高血压病患者脂代谢的影响	吉玲 王与章 崔吉君(34)
真珠钙对高血压病患者血压和钙代谢的影响	吉玲 王与章 崔吉君等(36)
钙的吸收与钙剂的选择	林畅荣(38)
增加钙摄入量对血压影响的观察报告	王少林 程宝才 荣志军(40)
356 名农村婴幼儿尿钙水平调查	莫建中(41)
骨参壮骨冲剂对 F ₁ 代昆明种仔鼠生长发育的影响	李小宁等(42)
用电化学方法研究钙制剂的吸收率	杜宝安 赵小俊 刘蓬勃等(42)
原子吸收光谱火焰法测定头发中钙含量	郭秀兰 裴志胜 李劲松(45)
母乳钙 CDBA 指示络合滴定法测定	任麒升 张秀凤 刘宝芝(46)
早期诊断绝经后妇女骨质疏松症的研究	王雪 叶志明 杨丽萍等(48)
辩证加 V _K 治疗糖皮质激素所致大鼠骨质疏松症的实验研究	
..... 张永春 罗大力 方志伟等(50)	
补钙剂防治实验性骨质疏松症的研究	孙承琳 刘春梅 成立华等(52)
体内钙和骨胶原代谢与肺心病的关系探讨	侯书琴 马玉茹 肖占森等(55)
初乳钙含量及其影响因素分析	张红忠 方海乔 李京等(57)

二 临床应用

钙剂对绝经后骨丢失的影响·····	张忠兰 刘建立 袁 艺等(63)
钙剂治疗中老年骨质疏松症 128 例临床疗效观察·····	郭锡铭(66)
珍牡钙治疗骨质疏松症 400 例临床观察·····	刘立庄 赵玉堂 张万钟(68)
老年性骨质疏松症 89 例临床分析 ·····	李长文(70)
钙剂治疗各种疾病 608 例疗效评价·····	安著纲(72)
用钙剂治疗糖尿病骨病 100 例临床观察·····	韩素媛 冯希云 杨小燕等(74)
真珠钙与临床应用 219 例疗效观察·····	景梅菊(75)
盖天力治疗小儿缺钙症 40 例临床观察 ·····	廖景文(75)
盖天力治疗老年性脑血管病 82 例疗效观察 ·····	古志辉(76)
仙灵骨葆片治疗骨伤科疾病 68 例临床疗效观察 ·····	黄建坤 孙 卫(77)
新生儿补钙一例报告·····	黎锐川(78)
抗癫痫药致骨软化症 1 例报告·····	郭保同 高玉友(79)
钙剂辅佐治疗活动期佝偻病疗效分析·····	冷毓我(79)
口服真珠钙佐治晚发性佝偻病的研究·····	陈连元 张 辉 薛 廷(81)
10%葡萄糖酸钙针剂治疗新生儿低钙血症疗效观察·····	辛 勤(81)
佳加钙口服液治疗儿童钙缺乏症疗效观察·····	贾如宝(82)
钙剂治疗婴儿手足搐搦症的临床疗效对比观察·····	黄伟兰(83)
小儿低血钙与常见疾病·····	田丽华 蔡万世 许孝彬(85)
多打钙针剂对少儿有用吗? ·····	王奎民(87)
儿童补钙心理与制剂·····	张玉昆 许雄榕(88)
罗钙全加钙剂治疗肾性骨营养不良障碍效果观察·····	李清芹 王玉新(89)
钙剂治疗慢性肾衰时的低血钙高血磷·····	马凤琴 邓玉芳(91)
钙剂治疗疾病的临床疗效与评价——临床用于肺炎、腹泻等疾病·····	
·····	窦山朵 李宽胜(92)
骨质疏松症的钙剂疗法·····	孙友乐 雷华芳(93)
骨质疏松与钙剂·····	杨子江(95)
钙剂与老年骨质疏松症·····	熊先亮(97)
老年骨质疏松性髋部骨折与补钙·····	张奋义(97)
钙剂防治老年性骨质疏松·····	刘晓兰 刘晓梅 隋淑丽(99)
钙剂与骨质疏松症及其他老年病·····	郭俊兰 贾玉萍(100)
骨质疏松与脑组织钙化症·····	时文字 徐惠琴 曲雅文(101)
骨质疏松症的诊断、治疗浅见 ·····	陈礼庚(103)
治疗骨质疏松时钙补剂中铅铝等重金属元素的影响·····	于青琳 吕黎明(105)
骨质疏松的治疗体会·····	羊在高 王金康(106)
老年性疾病的钙分析·····	石淑玲 王黎光(107)
钙剂在临床上的应用·····	张万山 张桂芳(110)
钙剂的临床用途分析·····	李美毓 杨汝萍(113)
钙在妇科临床的应用·····	王建梅(114)
钙在骨科中的应用·····	汪仁勇(115)

对骨质增生性疾病发病机理的思考·····	陈仲琪(117)
钙剂在临床中的新进展·····	魏以铨(118)
钙剂治疗各种常见病的体会·····	张生录 何玉英(119)
钙是人体必需的一种常量元素——对钙的临床观察与体会·····	王爱祥(120)
钙剂应用的几点心得·····	耿显梓(121)
钙补充剂在绝经后骨质疏松症防治中的作用·····	林华 韩祖斌 朱丽华等(121)
硝苯地平与葡萄糖酸钙联用治疗高血压疗效观察·····	李学恩(124)

三 钙的功效

钙与人体健康的关系·····	任泽英 刘江文 王汝良(125)
钙与人体健康的关系·····	郑 静 柴建玲 高西美(126)
钙与人体健康的关系·····	常淑贤(128)
钙与人体健康的关系·····	张红兵(129)
钙与人体健康的关系·····	秦光曙 张建庆(131)
钙与人体健康的关系·····	郝 静 郑宝霞(133)
钙与人体健康·····	李惠莲 胡清懿 吕 薇(134)
钙与人体健康·····	刘少敏 李海峰(136)
钙与人体健康·····	王秀芳(138)
钙与人体健康·····	张建民 王 红(141)
钙与人体健康·····	黄维先 吕 琳(144)
钙与人体健康·····	贾铁鹰(146)
论钙与人体健康·····	初宇娟 朱 玲(148)
谈谈钙与人体健康·····	李若汉(150)
钙代谢与人体健康·····	于庭华(152)
血钙与人体健康·····	李敬华(153)
探讨钙离子对人体健康的影响·····	梁健聘(154)
钙与人体健康密切相关·····	邱通迢(158)
钙与生命活动和健康的关系·····	陈贤雄(160)
钙的缺乏和人体健康密切相关·····	罗德文(166)
钙与人体健康和骨质疏松的关系·····	许彦林(167)
钙——人体健康的元素·····	杨贵栋 张清山(171)
浅谈成年、老年人的钙质补充·····	毛利军(173)
钙与生命及合理补钙·····	赵志刚 刘淑华 林胡春(175)
老年人更需要补钙·····	程远超(179)
人体必须要有足够的维生素 D 和钙·····	冯植茗(181)
钙对人体的重要性及钙制剂·····	王体强(184)
缺钙就等于“缺”健康·····	黄亚明(186)
钙,人体终生所需·····	郑智非 林静兰(187)

四 研制与开发

我国主要钙制剂分类及效应浅析·····	李玲 甘小铁(189)
---------------------	-------------

钙剂的国内外发展概况	蔡木林(189)
钙剂的发展现状	刘玉凤 刘慧健(190)
国内口服补钙剂应用的新进展	刘亚军 刘红霞 张仲元(192)
钙剂研究进展的认识	王 萍(193)
合成新钙剂——抗坏血酸钙理化性质及评价	李玉成(194)
钙的多元螯合物与缺钙病症的治疗	李昌雄(195)
补钙新药——司特立(枸橼酸钙片)	孔繁智 沈 立 傅伯涛等(198)
佳加钙的药理及临床应用	陈 科 吴永红(199)
幼儿膳食中补充铁骨晶的效果观察	姚谷士 李北利 徐佳立(200)
鹿角胶钙鉴别及质量控制研究	孟晓纯 付尔康 侯晨艳等(202)
浅议生物高效钙(活性钙)与人体健康	黄健生(205)
高纯度活性钙的制备	赵小俊 杜宝安 刘立金(206)
等离子体法制备超微活性钙	范支鹏(208)
维生素 D 与钙剂的使用	马贤才 关庆润(209)
钙剂的合理使用	胡万方(216)
速补钙冲剂作用原理及功效	潘晓亮 田延娜 任自信(218)
活性钙制剂及其体内吸收	王东辉(221)
如何正确选择口服钙剂	何金生 王如文(221)
高效钙制剂——珍泉牌珍牡胶囊、珍牡冲剂	王心武(222)

五 其 它

浅谈骨质疏松	吕朝荣(224)
骨质疏松、骨质增生及其它	陈德田(225)
人体缺钙重在预防	段雪皎(226)
补钙与补肾的辨证关系	全建成(228)
老人缺钙重在补肾	陈旭东(228)
骨钙的中医研究 附“活骨洗髓灵”药理分析	卢宗善(230)
缺钙对老年人的危害及其中西药防治	司维梁 方中焰(231)
中西医结合治疗低钙症	袁 理(233)
钙肾同源	潘金生 白桂荣(233)
补钙固体,祛病健身	黄志相(234)
迎钙而解	乔雅南(235)
我国三北地区人群机体缺钙的病因与防治	张殿生(237)
试论健康教育是预防骨质疏松症的重要举措	陈鹤鸣(239)
低钾性、周期性麻痹口服快速补钾 20 例疗效观察	刘顺华(241)
骨质疏松氟化物治疗的未来	J. D. Ringe, P. J. Meunier(241)
一氟磷酸盐加钙治疗男性骨质疏松患者	S. P. Ringe, R. Schmidt(245)
真珠钙预防妊高征的保健效果	曲玉蓉(248)

一 基础研究

铁骨晶(磷酸多肽钙)对骨生物矿化作用研究

董英杰 艾 莉 张乃先 张明磊 于明弟

辽宁省医药工业研究院 (110015)

骨基质内存在大量酸性磷蛋白(骨桥、骨涎蛋白和骨酸性蛋白),这些蛋白质通常局限于钙化组织,尤其正在矿化区域。因此,有许多学者提出,这些蛋白质可单独或共同参与骨和钙化软骨羟基磷灰石结晶的核晶形成过程,进一步研究发现,这些磷蛋白通常具有较高含量的谷氨酸及其它酸性氨基酸,并含有较多磷酸化区域,尤以磷酸丝氨酸酰结构多见,都具有同钙结合功能。这些磷蛋白被提出可能参与骨矿化过程。本文所研究的铁骨晶产品主要含有一组小分子

磷酸多肽钙成分,含有 $\begin{array}{c} \text{P} \quad \text{P} \quad \text{P} \\ | \quad | \quad | \\ \text{Glu-Glu-Ser-Ser-Ser} \end{array}$ 结构,同骨基质磷蛋白(骨桥蛋白、骨涎蛋白)有类似顺序结构,所以推断其对骨可能具有生物矿化功能。该物质能够阻止磷酸钙结晶沉淀,能够结合钙成为溶解态,同时阻止骨质成分羟磷灰石溶解。由于牙齿为骨骼的一部分,且研究方便,所以选用牙齿做为研究对象,以探讨磷酸多肽在骨骼矿化方面的作用。同时,对大鼠股骨生长状况做了观察。

1 材料与方法

1.1 羟磷灰石本院制备,牙齿为口腔医院整畸需要而拔除的正常牙齿,磷酸多肽钙原料由沈阳万嘉保健品公司提供。

1.2 实验仪器:显微硬度测试仪(日本岛津),偏光显微镜,电子探针仪,高效液相色谱仪(日立),原子吸收分光光度计。

1.3 磷酸多肽对羟磷灰石溶解性影响实验:

使用含 0.2g 羟磷灰石床体柱子用于测定分析。Tris 5mmol/L、pH8.1,并含有 50mmol/L NaCl,用做柱缓冲液。20℃,以 0.1ml/min 速度灌注通过柱。制备磷酸多肽 0.1mg/ml 缓冲液,上到柱子。在上柱之前和之后分别收集 0.5ml,分析全钙磷和肽类。以此统计 0.5ml 馏份中的溶解率,结果铁骨晶上柱后与上柱前相比较,使羟磷灰石溶解率减少 28%。

1.4 磷酸多肽阻止磷酸钙结晶试验:

(1) 取磷酸多肽钙 50mg,溶于 20ml 双蒸馏水中,加入 5mg K_2HPO_4 ,未出现白色沉淀。

(2) 取磷酸多肽 50mg,溶于 20ml 双蒸馏水中,加入磷酸氢钙 10mg,离心,取上清液,加两滴草酸铵溶液,出现白色沉淀。

1.5 牙齿再矿化试验:选取整畸拔牙 7 颗,釉面磨平,然后将该平面的釉质部分片切下来,并于中线部位一切为二,共 14 个牙片样品,随机分成实验和对照两组,编后在每块牙片釉面上留

出 2×2mm² 的开窗窗区。其余部位涂指甲油,待干后备显微硬度测定实验用。

另选 4 颗牙齿,将颊舌侧釉面磨平,然后以中线对切成颊舌两半,14 个牙片样品,亦随机分成实验和对照两组,编号后在牙釉质面上开窗,窗口大小为 2-3mm²,其余部位涂指甲油,待干后偏光显微镜观察用。

实验组、对照组设立,实验组含 0.6%磷酸多肽钙软膏,对照组为 1%磷酸氢钙软膏,其它基质组成成分一致。

实验浸泡溶液,人工唾液(A 液),pH4.5;人工矿化液(B 液),pH7.2。

牙片处理过程:将实验组、对照组所有牙片浸泡 B 液 12 小时,然后置 A 液,半小时后取出,在各牙片窗区涂磷酸多肽钙软膏,对照组涂对照软膏,5 分钟后洗去,再浸 B 液,每天同样操作 2 次。

样品最后处理,用丙酮将所有牙片上的指甲油清洗干净,然后显微硬度测定的样品用自凝塑料包埋成床柱,暴露开窗一侧的釉面,测定硬度。每个样品随机测定 5 个点,最后用配对 t 检验进行统计学处理;偏光显微镜观察的样品,则沿窗口片切 1mm 厚,在系列研磨砂及水中研磨至 0.1mm 厚,系列酒精逐渐脱水,二甲苯透明,加拿大胶封片,在偏光显微镜下观察并拍摄显微照片。电子探针实验,将上述样品真空喷镀后,用电子探针对两组开窗区进行钙量测定。

1.6 磷酸多肽对大鼠骨密度影响试验:参照 1975 年 AOAC 介绍方法。选出 20 只大鼠,按性别随机分成两组,两组均喂同样正常饲料,即两组饲料组成成分一致,钙含量均为 320mg/100g,这个量是充足的,不同的是实验组另加 0.5%磷酸多肽(不含钙型)。喂养 1 个月,处死,测定每只鼠股骨长度、重量及股骨钙、磷、骨强度,结果见表 3。

2 实验结果

2.1 磷酸多肽对羟磷灰石溶解性实验:磷酸多肽同羟磷灰石具有亲和性,促进羟磷灰石晶体重新增长,减少矿物溶解率。磷酸多肽阻止磷酸钙沉淀。

2.2 肉眼观察:经 A 液浸泡 1、2 小时的牙片釉面开窗区均呈白垩状,表面无光泽,经 12 小时、15 小时浸泡的牙片开窗区,对照组出现明显的脱矿损害,而实验组较轻。

2.3 显微硬度测定结果:见表 1,表 2

表 1 实验前两组牙釉质显微硬度情况

实验组	对照组	P 值
246.56	321.74	0.0493
309.36	337.36	0.0873
277.15	322.90	0.1578
285.94	241.26	0.3325

表 2 实验后两组牙釉质显微硬度情况

浸泡 A 液/涂用软膏时间	实验组	对照组	P
1 小时/10 分钟	25.29	29.90	0.4727
2 小时/20 分钟	16.24	13.92	0.3673
12 小时/120 分钟	45.30	26.27	0.0001
15 小时/150 分钟	76.80	22.69	0.0001

由表 1 可见,实验前两组牙釉质硬度无差异。由表 2 所见,浸泡 A 液后实验和对照两组的牙釉质强度均有下降,但对照组下降更为明显。从涂软膏的时间来看,前两个时间组无显著差异。后两个时间组,P 值均为 0.0001,均有显著性差异。说明磷酸多肽钙随时间延长,对牙骨质

矿化作用更加明显。

2.4 偏光显微镜观察结果:实验组经处理后(150 分钟),牙釉质脱矿情况轻微,对照组脱矿现象较严重,其牙釉质表层下见有一层明显的脱矿带,另外,其对照组出现明显的牙釉质新表层;实验组此现象不明显。牙釉质深层晶格较致密。说明实验组促进牙釉质羟磷灰石矿化,阻止钙溶出。

2.5 电子探针实验结果:实验组其釉质中总的钙含量均高于相应对照组。同时,对照组釉质深层有较多的钙溶出,并在其表面重新沉积,形成偏光下的表层现象。而实验组深层釉质钙溶出较少,对照组牙骨质疏松多孔,羟磷灰石晶体间隙较大,而实验组牙釉质较致密,羟磷灰石晶体孔隙小。说明,磷酸多肽有效促进钙成分在牙骨质的沉积。

2.6 对大鼠骨密度的影响试验结果:

表 3 大鼠股骨指数、钙/磷比值及折断力

组 别	动物数	长 (cm)	重 (g)	钙 (mg/grop)	磷	钙/磷	折断力 (N)
实验组	10	3.20	0.72*	1182	498.5	2.37	60.54±12.55**
对照组	10	3.11	0.65	808.33	437	2.31	38.24±10.79

其中*,**与对照组比较 P<0.05,0.01

实验表明,实验组其骨长、骨重及骨钙、磷量显著高于对照组,其骨强度强于对照组。表明铁骨晶成分磷酸多肽有效促进大鼠骨形成、骨矿化,促进钙、磷在骨质中沉积。

3 讨论:

3.1 实验结果表明:铁骨晶中有效成分磷酸多肽钙能够抑制磷酸钙沉淀,并能够使磷酸钙溶解度提高。同时能够阻止(减少)骨羟磷灰石溶解率,这些作用同双磷酸盐作用非常类似,可能是由于其两者化学结构较接近所致。磷肽与骨磷蛋白及磷酸盐都具有相似作用,说明磷肽具有调节骨羟磷灰石结晶作用。'同时也能够提高小肠腔钙浓度,促进钙吸收。'

3.2 牙釉质矿化试验表明,磷酸多肽显著抑制牙齿脱矿,促进牙釉质再矿化。这同唾液蛋白

中的 Statherin 功能完全一致,而两者都含有 $\begin{matrix} & & P & & P & & P \\ & & | & & | & & | \\ \text{Glu-Glu-Ser-Ser-Ser} \end{matrix}$ 结构。实际上,含有此顺序的磷蛋白在人体许多钙化区域都存在,该蛋白由单基因(4q 11-13)编码^[3]

3.3 动物试验及电子探针试验表明:磷酸多肽钙能够促进钙、磷成分在骨质中沉积,增加骨强度,减少或抑制骨矿物质流失。说明磷酸多肽钙能够携带钙、磷成分,渗透到骨质中,促进骨矿化这一过程。根据 Gorski J P 假说^[1]磷酸多肽对骨可能生物矿化模式是,磷酸多肽引导钙、磷成分到骨蛋白(胶原)网架上,即在显负电的多元酸羧基区与蛋白质其它基团(如磷酸根)形成配体,进而形成羟磷灰石晶体。但该模式还需进一步实验证实,有待进一步研究。

致谢:上海口腔研究所刘正教授对本实验予以协助。

参 考 文 献

1. Gorski JP. 骨基质内酸性磷蛋白在生物矿化方面的作用.《国外医学》创伤与外科问题分册 1993.3 159-161.
2. Boskey AL. 骨与软骨中无机盐-有机基质的相互作用.《国外医学》创伤与外科问题分册 1993.3 161-164.
3. Jensen JL. et al. Statherin Archs Oral Biol,1991;36:529.

骨质疏松症红细胞膜结合钙的测定与治疗初探

郝 永

江苏省启东市人民医院 (226200)

老年期发生的骨折是导致老年人致残、影响生命质量的重要因素,其中骨质疏松又是引起老年期骨折的重要疾病。在临床一旦形成了骨质疏松症则缺少有效的治疗方法。红细胞膜钙泵的基本功能是将红细胞膜内的 Ca^{++} 主动转运至细胞外,以维持细胞内低钙,使细胞内外电解质平衡处于正常生理状态。红细胞内的钙大部分结合在膜上。膜结合钙直接影响红细胞 Ca^{++} 、 Mg^{++} -ATP 酶和 Na^{+} 、 K^{+} -ATP 酶等一系列生理功能。红细胞膜结合钙与骨质疏松及红细胞老化有极其密切的关系^[1]。因此,红细胞膜结合钙的检测对骨质疏松的诊断及探索新的治疗方法具有重要意义。

1 材料和方法

病例选择 以女性离退休干部 30 例,年龄 60~85 岁,平均年龄 72.5 岁,为研究对象,拍摄右侧跟骨侧位 X 线片,按 Jhamaria 法分级评定,剔除肾病和继发性骨质疏松症。

仪器及其工作条件 岛津 AA-670 型原子吸收分光光度计及钙空心阴极灯。仪器最佳工作条件如表 1。

表 1 仪器工作条件

分析线波长 (nm)	狭缝宽度 (nm)	灯电流 (mA)	燃烧器高度 (mm)	气体流量·分 ⁻¹	
				空气	乙炔
422.7	0.3	6	11	6.5	1.6

试剂及器皿处理

(1) 0.15mol/L 氯化钠的 pH7.4、50mmol/L Tris 接影等渗缓冲液。

(2) pH7.4、10mmol/L Tris-HCl 低渗缓冲液。

(3) 肝素—pH7.4 等渗 Tris-Hcl 缓冲溶液,每毫升含肝素 500 单位。

(4) 标准钙试剂 1g/ml,钙的工作标准溶液 10mg/L。(江苏省计量局监制)。

(5) 器皿处理 实验中所用器皿都用盐酸-硝酸-水(3:1:4)溶液浸泡 24 小时,作去钙处理,烘干后,防尘贮藏备用。

整个实验过程中所用药品、试剂均为分析纯,用的水都为双蒸馏水。

样品的采集和制备

(1) 样品的采集 按常规方法采静脉血 3ml,加肝素-pH7.4 等渗 Tris-HCl 缓冲溶液抗凝。对照组每例均记录病史,体检确认无骨质疏松、肝、肾和心脏疾病等。

(2) 红细胞膜的制备 胞膜的制备采用 Dodge 法^[2]并作了一些改进。由于每个人血液中红细胞的数量是不同的,故在细胞膜制备的同时必须做红细胞压积,以便于膜结合钙的准确计算分析比较。用改良 Lowry 法测定膜蛋白质的含量^[3]。

2 结果

用本方法测定骨质疏松症 30(女)例,对照组 I (女)年龄 30~45 岁,对照组 II 不伴有骨质

疏松症病人(女)各 20 人。Ⅱ组年龄 55~80 岁。结果见表 2。

表 2 红细胞膜结合钙测定结果

病 种	例 数	平均值	P
		$\bar{x} \pm s$ ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 膜蛋白)	
骨质疏松	30	1.97 ± 0.15	<0.01
非骨质疏松	20	4.56 ± 0.41	>0.05
正常人	20	4.68 ± 0.23	

药物:(1) 采用 Dodge 法从猪红细胞中制取细胞膜钙,红光量子处置后冰冻干燥,鲜蜂王浆(直接从养蜂场购得)。

治疗方法 治疗前均先停药 1 周,然后给予膜钙 100mg tid、鲜王浆 2g Bid。疗程 3 月。

疗效评定 痊愈:临床症状消失、实验检查恢复正常或较前明显好转,X 光片基本恢复正常。进步:临床症状部分消失或较前略有减轻,实验室检验较前好转。无效:临床症状无改善或恶化。

治疗效果 膜钙加王浆总有效率为 80%(24/30);痊愈:9 例(30%),进步 15 例(50%),无效 6 例(20%)。

不良反应 未见不良反应。

3 讨 论

钙泵普遍存在于各种组织细胞膜上,发挥着排出细胞内钙的功能,对于维持细胞内低钙,保持细胞的正常代谢起着至关重要的作用。当钙泵活性下降时,钙的排出减少,过多的钙蓄积在红细胞内可引起细胞代谢和功能紊乱。红细胞结构简单,无细胞器,取材方便,易于大量获得,因而成为研究膜钙与疾病关系的理想材料。我们的实验表明,骨质疏松症红细胞膜结合钙明显低于对照组($P < 0.01$)。在测定膜钙的同时,还测定了细胞内钙。骨质疏松症者细胞内钙比对照高 3~5 倍。老年性骨质疏松症可能是一种细胞膜缺陷疾病,患者红细胞膜结合钙减少,胞内钙增加,是由于胞膜钙泵的能力降低,致使钙泵对钙的亲合力降低^[1]。

据统计,55 岁年龄组骨质疏松发病率为 59.6%、60 岁年龄组为 70%^[3],说明该病的发病率与年龄增长密切相关。其中对妇女的威胁更大。根据祖国医学“肾主骨”的理论,及目前对肾的研究表明,肾虚者有下丘脑—垂体—性腺功能的减退,性激素分泌下降,从而导致机体骨功的下降,致使单位体积内骨组织量减少、骨质疏松的发生。可见肾虚是该病发生的重要因素。因此,在治疗骨质疏松时只简单地补钙收效甚微。本组应用生物钙、雌激素,再加上阳光和锻炼的方法治疗妇女骨质疏松症是治疗该病的一个有效手段。本文的缺点例数太少和未设治疗对照组。

参 考 文 献

- 1 Postnov YV, Calmodulin distribution and Ca^{2+} transport in the erythrocytes of patients with essential hypertension. Clin Science, 1984; 66: 459
- 2 Dodge JT. The Preparation and Chemical Characteristics of hemoglobin ghosts of human erythrocytes. Biochem Biophys, 1983; 100: 119
- 3 孙国华 扈学贵 中医药防治骨质疏松症的研究现况 中医药信息杂志 1996(1)7~8

根据钙含量及钙溶出度的测定正确评价几种常见口服钙制剂

周日红 李国锋 解庆东

广州市南方医院药学部 (510515)

钙是人体内最重要的元素之一,参与一切生命活动过程,钙的补充对骨的强健作用如同一生中骨的自然生长与衰退过程一样缓慢。钙是骨的主要组成成分之一,在整个骨骼构成中,无机物占 45%,而其中钙约为 60%^[1]。体内钙贮存受人体钙摄入量影响,膳食中钙的营养状况直接与骨质疏松症有关,钙营养不足已成为老年人,尤其是绝经后妇女的一个重要营养问题,也是骨质疏松症的一个重要因素。

据近年来调查^[2],我国国民平均摄钙量仅为 500mg/日左右,这跟营养学家们建议的每人每日摄钙量需在 1500mg 左右相距甚远,尤其对绝经后妇女及老人,每人每日应补充 1000mg 左右钙,来预防和治疗骨质疏松症。

无论国内还是国外,自从人们意识到低钙摄入的危险性以来,钙剂除用于治疗外也开始大量用于预防性补充,为了正确评价各种钙剂的可选性,给需补钙人群一些正确指导,我们对市场现有的几种钙剂进行含量及溶出度测定比较,结果报告如下:

1 仪器与试剂

RCD-6 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂)。Z-8230 型原子吸收分光光度计。盐酸(分析纯)。

2 测定方法

2.1 标准曲线的制备:精密称取 140℃干燥至恒重的基准碳酸钙 25mg 至 100ml 量瓶中,加盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,分别精密量取该溶液 0.5ml, 1.0ml, 2.0ml, 3.0ml, 4.0ml, 5.0ml 至 100ml 量瓶中,稀释至刻度,摇匀,制成每 ml 含钙 0.5μg, 1.0μg, 2.0μg, 3.0μg, 4.0μg, 5.0μg 的溶液,用原子吸收分光光度法测定^[3],调试仪器测定条件为:光源:钙空心阴极灯;波长:766.5nm;燃气流量:1.9L/min;狭缝 0.4nm;灯电流:10.0mA;燃烧器高度 7.5mm;火焰类型:Air-C₂H₂ 贫燃型火焰。测定结果钙含量在 0.5—5.0μg/ml 范围内,吸收度与浓度呈良好的线性关系,线性回归方程为:

$$A = 0.00216 + 0.03806c, (r = 0.9994).$$

2.1' 含量测定:取样品 20 片(粒),精密称量,研细,精密称取样品适量至 100ml 量瓶中,加盐酸液溶解并稀释至刻度,摇匀,用干燥滤纸滤过,取续滤液,根据各样品标示量用盐酸溶液精密稀释成约含钙 3μg/ml 的溶液作为样品溶液,与标准曲线同时测定,计算出样品钙含量,结果见附表。

2.2 溶出度测定:取各样品 6 片(粒),按照溶出度测定法^[4],以盐酸液 900ml 为溶剂,加温使溶剂温度保持 37±0.5℃,调整转速为每分钟 100 转,依法操作,经 45 分钟时,取溶液过滤,取续滤液,根据各样品标示量用盐酸溶液精密稀释成约含钙 3μg/ml 的溶液作为样品溶液,与标准曲线同时测定,取 6 片平均值,计算出各样品的溶出度,结果见附表。

附表:

几种钙制剂钙含量及钙溶出度一览表

钙制剂名称	标示钙	实测钙	溶出度测定	
	含量 (mg)	含量 (mg)	实际溶 出量(mg)	溶出度 (%)
葡萄糖酸钙片	44.6	44.9	33.5	75.1
盖天力片	25	25.5	20.3	81.2
活性钙片	25	25.4	19.8	79.2
真珠钙胶囊	120	114.6	49.1	40.9
钙宝冲剂	100	98.7	—	—
美国钙片	600	600.5	595.8	99.3
新钙灵胶囊	40	41.0	40.05	100.1

注:表中含量及溶出量为每单位(片·粒·包)制剂钙量

3 讨论

3.1 目前我国市场上的钙补充剂含钙量低,胃液中钙溶出量低,以每日需补钙 1000mg 计,则需服至少葡萄糖酸钙 30 片、盖天力 50 片、活性钙 50 片、真珠钙 20 粒(以实际溶出量计需服片数)。而钙补充剂往往需长期服用,补钙者往往很难接受如此大量口服制剂。因此,我们应对现有的补钙剂进行认真评价,在积极探索高含量钙补充剂的同时,对现有的各种钙片、胶囊剂应加强溶出度检查,严格控制制剂工艺中的质量问题,在各制剂规格中标明元素钙含量,以便正确合理地掌握剂量,达到安全有效地补钙的目的。

3.2 美国钙片主要成分为碳酸钙,每片含钙标示量 600mg,该片在人工胃液中溶出度好,说明碳酸钙可以在胃液中溶解,被人体吸收,我们建议利用大量废弃的生物体内的碳酸钙作为钙源来满足国民补钙的需要。

参 考 文 献

- 1 刘大潜、魏建毅等。我国钙制剂中含钙量的调查与测定。骨质疏松症研究与防治。化学工业出版社。P167—169。
- 2 冷炜。口服钙剂现状亟待改善。骨质疏松症研究与防治。化学工业出版社。P160—162。
- 3 中国药典 95 年版二部,附录 IVD 第一法。
- 4 中国药典 95 年版二部,附录 XC 第一法。

碳酸钙泡腾颗粒在大鼠体内的吸收利用研究

周天杰 程小宁 赵劲松

华西医科大学第四附属医院 (610041)

罗素琼 朱蓉

华西医科大学公共卫生学院 (610041)

钙是人体内最重要的元素之一,参与一切生命活动过程。人体摄钙不足,将会影响生长发育并可致多种疾病。1988 年,中国营养学会提出我国国民日摄钙量为 800mg。实际调查平均日摄钙量仅为 500mg^[1],与标准相差较远。因此,加速开发吸收好,含钙量高,无毒,不良反应少,可长期服用的优良钙剂以满足人们对钙补充剂日益增长的需要,已成为当务之急。

碳酸钙具有钙含量高,副作用小,价廉且吸收与牛奶及其它乳制品相当等优点^[2],因而作为补钙剂广泛用于欧美各国。我国也将其收入中国药典 95 版作补钙剂。当然,碳酸钙在临床

应用中也并非完美。近年来,国外多次报道了其片剂的崩解及渗出质量问题而严重影响其生物利用^[3,4]。长期大量钙片的吞嚼服用,对小孩、老人的服药带来不便。碳酸钙难溶于水,它的吸收依赖于胃酸的分泌,这不利于普遍存在生理性胃酸缺乏而又需长期大量补钙的老年人。服用钙剂能干扰机体对铁的吸收,长期补充无机钙剂能增加尿结石形成的危险性^[5]。为解决上述问题,我们以碳酸钙为主药制备出泡腾颗粒剂。为了考查本制剂钙的生物利用度,我们采用大鼠进行了吸收利用研究。

1 材料和方法

1.1 材料

碳酸钙泡腾颗粒 华西医大附四院提供:含钙 9.96%,临用时用重蒸馏水配制成 60mg/ml 钙的均匀混悬液。

活性钙胶囊 市售药物,含钙 47.62%,临用时用重蒸馏水配成 60mg/ml 钙的混合液。

试验动物 大鼠 选用出生 30 天的幼年 SD 大鼠,共 40 只,体重 65~85 克,雌雄各半,大鼠质量和试验环境设施均符合一级标准。

1.2 试验方法

动物饲料参照 1984 年美国 AOAC(14 版)介绍的配方(表 1)^[6]。大鼠进行 10 天低钙适应性饲养后,按体重大小随机分成 4 组,每组 10 只,雌雄各半。再将大鼠移入代谢笼,单笼饲养并进行 3 天代谢试验,代谢期间仍给予低钙饲料,逐日记录进食量。自由饮水,钙剂均经胃灌入,每天 1 次,连续 3 天。分组和补钙剂量见表 2。钙代谢期间,收集每只大鼠 3 天内的粪与尿并测其钙含量。大鼠所用笼具及其用品均用重蒸水处理。

饲料、水、活性钙胶囊、碳酸钙泡腾颗粒、尿、粪中钙含量均用 WYX-402 火焰原子吸收仪并以钙元素空心阴极灯测定。

表 1 饲料成分

成分	酪蛋白	淀粉	植物油	纤维素	维生素混合物	无机盐混合物(无钙)	水
%	20	60	8	1	1	5	5

饲料钙含量 40mg/kg

表 2 动物分组和补钙剂量*

组别	活性钙胶囊	碳酸钙泡腾颗粒	水	补钙总量(mg)
1	60mg×3			180
2		60mg×3		180
3		90mg×3		270
4			1ml×3	0

* 补钙途径均由胃灌注 1ml(或 1.5ml)含有相应剂量的钙混悬液。

所得数据用 F 检验处理,按文献(7)公式计算。

2 结果与讨论

2.1 各指标的均值及标准差(表 3)

表 3 各指标的均值及标准差($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	钙排泄量 (mg)	钙平衡量 (mg)	表观吸收率 (%)	表观储留率 (%)	真实吸收率 (%)	真实储留率 (%)
1	9	63.6±18.9	118.4±18.9	65.1±10.4	65.1±10.4	65.2±10.4	65.3±10.4
2	8	27.3±11.3	155.2±11.6	85.1±6.6	85.1±6.3	85.7±6.6	85.3±6.3
3	9	97.9±35.6	174.8±35.7	64.1±12.9	64.1±13.1	64.5±12.9	64.2±13.1
4	9	0.4±0.3	2.1±0.7	95.1±3.1	84.2±11.7	0.0±0.0	0.0±0.0

2.2 各指标在不同组之间的两两比较。(以 $P=0.01$ 为界值经 F 检验处理数据;真实吸收率和真实储留率不与 4 组相比,因 4 组为内源性本底组)。结果见表 4、表 5、表 6。

表 4 钙平衡值各组间的两两比较结果

组别	1	2	3	4
1				
2	*			
3	*			
4	*	*	*	

表中 * 示两组间有显著性差异($P=0.01$)以下同

表 5 表观吸收率、表观储留率各组间的两两比较结果

组别	1	2	3	4
1				
2	*			
3		*		
4	*		*	

表 6 真实吸收率、真实储留率各组间的两两比较结果

组别	1	2	3	4
1				
2	*			
3		*		

2.3 讨论

表观吸收率与补钙剂量的关系:表 3 中,以低钙 4 组及碳酸钙泡腾颗粒 180 与 270mg 的 2、3 组为例,可发现其表观吸收率是随补钙剂量增加而下降的,这符合生物吸收原则。

三日补钙量(mg) 0 180 270
表观吸收率(%) 95.1±3.1 85.1±6.6 64.1±12.9

相关系数 $r=-0.9229$

钙平衡值:4 组与 1、2、3 各组有差异,1 组与 2、3 组也有差异,其余各组间无差异,从均值的大小看,2、3 组钙平衡值明显高于其他两组。

表观吸收率:1、3 组分别与 2、4 组有差异,但 1 与 3 组之间以及其他两组相互之间无差异。从均值的大小看,1、3 组表观吸收率明显低于其他两组。

表观储留率:1、3 组分别与 2、4 组有差异,但 1 与 3 组之间以及其他两组相互之间无差异。从均值大小看,1、3 组表观储留率明显低于其他两组。

真实吸收率:1、3 组分别与 2 组有差异,1 组与 3 组之间无差异。

真实储留率:1、3 组分别与 2 组有差异,1 组与 3 组之间无差异。

3 结论

通过三天大鼠钙代谢试验可见,与低钙对照组相比,活性钙胶囊组,碳酸钙泡腾颗粒组均有极明显的补钙作用(钙平衡值相差大于 50 倍),并且碳酸钙泡腾颗粒组明显优于活性钙胶囊组。以表观吸收率、表观储留率、真实吸收率、真实储留率等指标考察、碳酸钙泡腾颗粒组明显优于活性钙胶囊组。

参 考 文 献

- 1 冷炜 中国药事 1995;9(1):13
- 2 Recker RR, et al. Am J Clin Nutr. 1989;47:93
- 3 Sheikh MS, et al. N Engl. J Med. 1990;323(13):92
- 4 Mason NA, et al. Am J Hosp pharm 1992;49:2218
- 5 Harvey JA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61(6):1223
- 6 AOAC(14th)1984,877-878
- 7 刘志诚等 营养与食品卫生学(第二版) 人民卫生出版社 北京 1987,12~15

在 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 正常代谢浓度下 钙剂在人体内的生物利用度测定研究

张能芳

河北大学化学系 (071002)

商志敏

保定药化所 (071002)

本文报导国内首次完成钙剂在人体生物利用度测定研究结果。对 15 名健康男女受试者在测定血清中 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 正常代谢浓度(平均为 $48.25 \pm 19.2 \text{Pg/ml}$)后,按“扣除法”测得人体对葡萄糖酸钙、益钙灵的净吸收率分别为 $31.57 \pm 2.66\%$, $55.8\% \pm 7.10\%$,结果表明“益钙灵”在体内净吸收比传统葡萄糖酸钙高达 1.77 倍。对受试者血清钙测定还表明,口服益钙灵比葡萄糖酸钙不仅使血清中钙离子浓度明显提高,而且血清中总钙浓度也有增加。

一、前言

国内外钙代谢专家们都认为,研究钙在人体内的生物利用度是极其困难的,因为影响钙在体内吸收的因素十分复杂,而且钙在体内的平衡机制使人体摄入的钙难以从血清或血浆中钙浓度的明显变化而表明出来。

新型补钙剂“益钙灵”(CALION)在临床应用中明显优于葡萄糖酸钙等经典补钙剂的迅速而确切的疗效要求从基础研究上给予证实和阐明。而钙在人体的生物利用度研究将是评价钙剂对人体补钙作用的一种重要疗效指标。

研究钙在体内的生物利用度的经典方法后是平衡法和同位素法。前者要求受试者长时间受控并难以长时间适应和控制各种易变因素。后者对设备要求和技术要求很高,也需要较长时间,结果准确性极难保证。本课题以 Bc—linn 提出的测定净吸收量的方法为基础,结合具体条件经国内专家研究采用“扣除法”,在一天内完成一次测试,每次耗时 20 小时,重复三次即可得到结果。

二、实验方法

1. 材料与仪器

葡萄糖酸钙(原药装胶囊 17 粒,含元素钙 500mg)

益钙灵(胶囊 17 粒,含元素钙 500mg)

药用 PEG4000,药用 Vc(装胶囊 17 粒,500m),

Zeeman/5000 原子吸收分光光度计

2. 步骤

①受试者经严格体检,血液、肝肾功能及消化系统正常者四周前不得服用药物,受试前一天吃餐不含高钙及难于消化食品,22 时后禁食禁水。

②测试当天早 6:30 进入测试室,并于 7 时、7:30、8:00、8:30 分四次口服灌洗液 2800ml,每次 700ml。

③11:45 开始采静脉血 4ml,密封于离心试管中作测定血清中 $1,25-(OH)_2D_3$ 样本。

④12:00,受试者分三组,按双盲法,分别服用葡萄糖酸钙、益钙灵或安慰剂 Vc,并服 200ml 超纯去离子水

⑤16:00 进安慰餐(大米 150g,牛肉松 150g,凉拌绿豆芽 200g,同时饮用含 PEG(聚乙二醇)(4000)10g 的超纯无离子水 250ml,(PEG 作为不吸收的标记物)。

对同样一份安慰餐作样品进行含钙量分析。

⑥22:00 受试者以 600ml 直肠灌洗液灌注直肠,并定量收集直肠排出物,定容 1000ml,测定其中含钙量。按下式计算钙在体内净吸收量:

$$\text{净吸收量} = \frac{\text{钙摄入量} - (\text{直肠排出物} - \text{服用安慰剂后直肠排出物})}{\text{总量} - \text{含钙量} - \text{中含钙量}}$$

$$\text{钙摄入量} = 500\text{mg}(\text{钙剂}) + 77.13\text{mg}(\text{安慰餐}) + 17.97\text{mg}(\text{胶囊}) = 595.1\text{mg}$$

⑦试验重复三次,每次间隔十二天以上,每次测试时间 20 小时。

3. 分析方法:人血清 $1,25(OH)_2D_3$ 采用放射受体法测定(北京中日友好医院),直肠排出物,安慰剂、胶囊钙含量均用原子吸收法测定(河北大学),PEG 采用比浊法测定(河北大学)。

三、结果与讨论

志愿受试者经过三次钙在体内净吸收量的试验及测定结果和计算净吸收量和净吸收百分率如表一所示。表二为受试者血清中 $1\alpha,25\text{-二羟基维生素 } D_3$ 的代谢浓度(平均为 $48.25 \pm 19.2\text{Pg/ml}$)。表一数据为一次服用含 500mg 元素钙的葡萄糖酸钙,益钙灵或安慰剂 Vc 后得到的(均为原药装入同样数目胶囊中,胶囊含钙量测定后一并计入钙摄入量中)。

测试结果表明葡萄糖酸钙在人体内净吸收百分率为 $31.57 \pm 2.66\%$,这与美国科学家试验所报导的数据 $27 \pm 3\%$ 接近。新型补钙剂益钙灵在体内的净吸收率高达 $55.80 \pm 7.0\%$,比葡萄糖酸钙在体内的净吸收高 1.77 倍。所有受试者在服用益钙灵后其中钙在体内的净吸收量均明显高于葡萄糖酸钙在体内的净吸收量而无一例外情况,因此可以肯定葡萄糖酸钙和益钙灵二种不同钙剂在人体内的生物利用度有着明显的差异。从益钙灵的高达 55.80% 的生物利用度来判断,其临床应用的补钙效果必然比葡萄糖酸钙等经典补钙剂的效果要显著的高,因为只有被吸收的钙才有可能发挥其应有的生理功能。

表一 葡萄糖酸钙(Ca—Glu)、益钙灵(Calion)中钙在体内净吸收数据

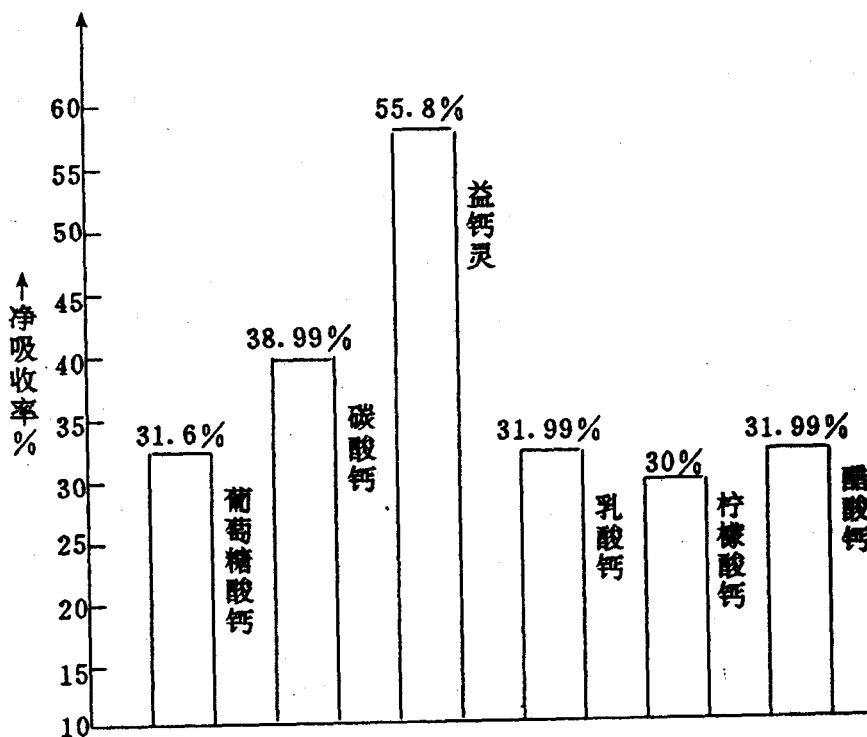
序号	Ca 摄入总量 (mg)		直肠灌出液中 Ca 含量(mg)			净吸收量(mg)			
	Calion	Ca-Glu	Calion	Ca-Glu	placebo	Calion	%	Ca-Glu	%
1	595.1	595.1	356.28	496.77	112.24	351.06	59.00	210.37	35.35
2	595.1	595.1	287.21	494.53	68.76	376.65	63.29	169.33	28.45
3	595.1	595.1	234.13	459.79	64.27	429.24	72.13	203.58	34.21
4	595.1	595.1	350.18	483.22	60.49	305.41	51.32	172.37	28.96
5	595.1	595.1	365.51	478.63	61.59	291.18	48.93	178.06	29.92
6	595.1	595.1	299.81	430.56	29.93	325.22	54.65	194.38	32.66
7	595.1	595.1	303.69	448.27	63.79	355.20	59.69	210.62	35.39
9	595.1	595.1	351.62	484.67	67.47	310.95	52.25	177.90	29.89
12	595.1	595.1	341.97	442.92	46.60	299.53	50.33	198.79	33.40
13	595.1	595.1	357.00	478.09	61.12	299.22	50.28	178.13	29.94
15	595.1	595.1	340.47	474.07	52.33	306.96	51.58	173.36	29.14
$\Sigma \times 6546.1$		6546.1				3650.82	613.79	2066.89	347.31
						331.89	55.80	187.9	31.57
$\times 595.1$		595.1				± 42.37	± 7.10	± 1586	± 2.66

F 相对 = 176.63% (益钙灵) 相对生物利用度

注有 4 名受试者三次试验中缺席一次, 所以其它二次数据虽正常但未列入。

表二 受试者血清 $12.35(\text{OH})_2\text{D}_3(\text{Pg/ml})$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A	59.8	17.8	19.4	30.9	46.1	49.5	21.2	90.7	21.8	29.8	71.1	29.2	29.6	50.7	29.5
B	23.3	71.9	55.9	30.0	56.5	17.6	41.4	9.3	18.8	48.3	31.2	77.7	21.3	—	22.6
C	22.6	33.0	51.9	53.0	50.6	23.9	73.4	26.2	48.9	—	49.2	29.0	75.7	39.8	18.0



图一 各种钙剂在体内净吸收率比较