

郑明慈 陈学存 编著

维生素D与健康



9
591.41

中国科学技术出版社

99
R591.4
1
2

维生素 D 与健康

郑明慈 陈学存 编著

X115311



3 0109 3606 4

中国科学技术出版社
·北京·



C

127008

内 容 提 要

本书介绍了维生素D的代谢、代谢调节、作用机制等基础知识,维生素D与皮肤、骨、小肠、甲状旁腺、妊娠和免疫等人体生理的关系,维生素D与佝偻病、软骨病、高血压、结核病、肿瘤和牛皮癣等疾病的关系。书中还介绍了维生素D类药的选择、维生素D中毒的临床表现和孕妇缺乏维生素D的表现等。

本书适合医务人员及广大读者阅读。

(京)新登字 026 号

郑明慧 陈学存 编著

维生素 D 与 健康

责任编辑: 张 日

封面设计: 王庭福

中国科学技术出版社出版(北京海淀区白石桥路 32 号)

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

中国人民解放军第一二零五工厂印制

开本: 787×1092 毫米 1/32 印张: 2.375 字数: 53 千字

1993 年 3 月第 1 版 1993 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 7-5046-1120-4/R·216 定价: 1.60 元

作者简介

郑明慈 1960年生。1981年毕业于桂林医学院,1990年获日本国大阪大学医学博士学位,现任桂林医学院围产医学研究室副主任、小儿科副教授。曾在国内、外杂志上发表有关维生素D及钙、磷代谢的论文10余篇。

陈学存 1918年生。著名营养学专家。中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所研究员,中国营养学会妇幼营养学会主任委员。曾多次获国家、部级重大科研成果奖。主要著作有《应用营养学》、《营养调查手册》等。

前 言

近几年,对维生素 D 的研究取得了巨大进展,这些进展不只局限在生物化学、药理学等基础科学方面,在内分泌学、肾脏病学、小儿科学及整形外科等临床科学方面也取得了巨大成果。随着维生素 D 代谢途径、作用机制及生理意义等研究的进展及活性维生素 D 及其衍生物人工合成方法的建立,维生素 D 的临床应用日趋广泛。维生素 D 不仅具有调节钙、磷吸收,维持正常骨生长、发育及代谢的功能,还可以钙结合蛋白(CaBP)为媒介,参与细胞内外钙移动的调节。钙是启动细胞机能的“第二信使”,一些学者形象地称它为“生命活动之火”。细胞的分裂、增值、分化;神经细胞的兴奋和肌细胞的收缩;内分泌细胞的分泌;免疫细胞的免疫物质及抗体的产生等细胞机能,都是由于钙的组织内流所引起的。目前,已在人体许多组织器官,如骨髓、脑、神经肌肉、骨、小肠血管平滑肌等,都发现了活性型维生素 D 的受体和 CaBP。许多实验和流行病学调查提示:维生素 D 具有活化免疫细胞、抑制恶性肿瘤繁殖及预防动脉硬化、高血压的新功能,而这些预防保健的新功效正引起人们的极大兴趣。

我国对维生素 D 的研究起步较晚,关于维生素 D 代谢、

测定等基础方面的研究做得很少,至今尚未有系统介绍维生素 D 知识和研究方法的书籍,这很不适应我国目前正兴起的维生素 D 研究热潮和大众对维生素 D 知识了解的需要。为了配合这种需要,我们决定编写“维生素 D 与健康”这本书,此书是笔者在多年对维生素 D 进行研究的基础上并参考当今世界上最新的维生素 D 研究成果编写而成的。

本书系统地介绍了维生素 D 的基础知识、研究方法和新进展,并总结维生素 D 在一些疾病中的应用。在内容上力求保持一定的普及性和专业性,以满足一般大众读者及有关专业人员诸层次的需要。普通读者可从书中得到一些维生素 D 的基础知识,了解维生素 D 对人体的保健功能及其对一些疾病治疗的用法、用量及功效。专业人员则可从书中了解到有关维生素 D 研究的历史资料、研究方法和世界研究新进展。

目 录

第一章	维生素 D 的历史	(1)
第二章	维生素 D 的化学和国际单位	(3)
第三章	维生素 D 的代谢	(8)
第四章	维生素 D 的代谢调节	(11)
第五章	维生素 D 的作用机制	(15)
第六章	维生素 D 及其代谢产物的测定	(20)
	(一) 维生素 D 标准品的配制	(20)
	(二) 维生素 D_2 、 D_3 的测定	(21)
	(三) 25-OHD 的测定	(21)
	(四) $1,25-(OH)_2D_3$ 的测定	(23)
	(五) $24,25-(OH)_2D_3$ 的测定	(23)
	(六) $1,25-(OH)_2D_3$ 类酯 [$1,25-(OH)_2D_3$ -26, 23-Lactone] 测定	(24)
	(七) 母乳中维生素 D 的测定	(25)
	(八) 维生素 D 测定所需设备及试剂	(26)
第七章	维生素 D 与人体生理	(28)
	(一) 维生素 D 与皮肤	(28)
	(二) 维生素 D 与骨	(29)
	(三) 维生素 D 与小肠	(30)

	(四)维生素 D 与甲状腺腺	(31)
	(五)维生素 D 与妊娠	(32)
	(六)维生素 D 与免疫	(34)
第八章	维生素 D 与疾病	(37)
	(一)维生素 D 缺乏性佝偻病	(37)
	(二)母体维生素 D 缺乏与婴幼儿佝偻病	(42)
	(三)家族性低血磷性佝偻病	(46)
	(四)皮质激素性骨质疏松症	(49)
	(五)抗癫痫药物性佝偻病、软骨病	(50)
	(六)维生素 D 代谢异常性佝偻病	(50)
	(七)维生素 D、钙代谢与高血压	(55)
	(八)维生素 D 与结核病	(58)
	(九)维生素 D 与肿瘤	(61)
	(十)维生素 D 与难治性贫血	(63)
	(十一)维生素 D 与牛皮癣	(63)
第九章	维生素 D 及佝偻病咨询	(65)
	(一)如何选择维生素 D 类药	(65)
	(二)维生素 D ₂ 与 D ₃ 比较,哪种抗佝偻病效果 好	(65)
	(三)过量使用维生素 D 会中毒吗	(65)
	(四)维生素 D 中毒有何临床表现? 如何处理	(65)
	(五)维生素 D 对小儿长个儿是否有影响	(66)
	(六)仅使用钙剂能预防或治疗佝偻病吗	(66)
	(七)孕妇缺乏维生素 D 有何表现? 对胎儿有何 影响	(66)
	(八)早产儿是否比足月儿易患佝偻病	(67)

第一章 维生素 D 的历史

1922 年, McCollum 教授首先提出:除蛋白质、脂肪、糖及无机物外,大鼠的生长、繁殖还必需脂溶性维生素 A 及水溶性维生素 B。他还发现:从鱼肝油中提取的维生素 A 复合物不仅有抗夜盲的作用,还有抗佝偻病的作用。经多次实验,终于从维生素 A 复合物中分离出了一种具有抗佝偻病作用的脂溶性物质,他把此物质命名为维生素 D。1924 年, Steenbock 教授发现:原无任何抗佝偻病效果的牛奶,通过短暂的紫外线照射后,即可获得抗佝偻病的能力。因而他提出:紫外线具有促进维生素 D 合成的作用。30 年代初,德国曾获 1928 年诺贝尔化学奖的 Windaus 教授确定了维生素 D 的结构,并证实紫外线是通过切开维生素 D 前驱物质环状结构中的第 9 位和 10 位结合键,使 B 环打开而生成维生素 D 的。以后,他又成功地建立了人工合成维生素 D 的方法。随着食品合成维生素 D 的添加,世界各地的佝偻病发病率急剧减少。但是,尽管充分摄取维生素 D,肝脏病患者及肾脏病患者仍发生类似于维生素 D 缺乏性佝偻病的骨病态。Deluca 教授认为:维生素 D 在靶器官发生作用之前,先在体内经过某些代谢。1968 年提取分离 25-OHD 取得成功,并证实 25-OHD 是在肝脏,受肝细胞微粒体中的 25-羟化酶的作用,同维生素 D 转变而来的。1971 年, Deluca 教授的实验室,终于从 1450 只鸡取出的 12.5kg 小

脑中分离提取了 $2\mu\text{g}$ 的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 这个生理活性最强的最终代谢产物。与此同时,英国的 Kodicek 教授也从 20 只鸡的肾脏中分离提取了 $63\mu\text{g}$ 的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。反复实验证明: $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是在肾脏由 25-OHD 转化而来的。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成受肾近曲小管细胞线粒体中的 1α -羟化酶的严格控制。随着对维生素 D 代谢途径的明确,一些肝、肾疾病患者发生的佝偻病性骨病态,可通过投与 25-OHD_3 或 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 而得到纠正。最近,随着日本的须田立雄教授对活性型维生素 D 具有细胞分化诱导功能的发现,一些学者对活性型维生素 D 的这一新功能发生了极大兴趣。阿部教授用大鼠骨髓性白血病细胞株 (M1) 作实验,发现生理量以上的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有促进 M1 细胞向正常吞噬细胞转化的作用。美国的 Holic 教授和日本的森本教授对以表皮细胞增殖亢进为特征的顽固性牛皮癣进行了 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及 $1\alpha\text{-OHD}_3$ 临床运用,取得了很好的疗效。目前,活性型维生素 D 已被用于白血病、难治性贫血、牛皮癣等疾病的临床治疗上。作为一种新的骨髓刺激造血调节剂和抗细胞增殖剂,活性型维生素 D 对各种疾病的临床应用,越来越广泛起来。

第二章 维生素 D 的化学和国际单位

现已判明:自然界存在有由维生素 D₂ 到维生素 D₇ 的 6 种类型维生素 D,其中以维生素 D₂ 和维生素 D₃ 生理活性最强,而其他则较弱。维生素 D₂ 到维生素 D₇ 系分子式、分子量及其抗佝偻病活性的比较见表 1。维生素 D₂ 和维生素 D₃ 对氧热均不稳定,如在空气中暴露 24h~72h,这两种化合物均可被氧化变质;而环境温度在 10℃以上时,维生素 D₂ 和维生素 D₃ 均可发生热异性反应,使维生素 D 转变为其前驱物质,此反应在溶液中特别容易发生。故在保存维生素 D 时,应在容器中充入足够的氮气,密封后置于温度在 -10℃以下的冰箱中。维生素 D 对紫外线的吸收光谱很重要,由吸收光谱可计算出溶液中的维生素 D 量和

表 1 维生素 D₂~维生素 D₇ 的比较

	分子式	分子量	抗佝偻病活性
D ₂	C ₂₈ H ₄₄ O	396.66	100
D ₃	C ₂₇ H ₄₄ O	384.65	100
D ₄	C ₂₈ H ₄₆ O	398.68	75
D ₅	C ₂₉ H ₄₈ O	412.71	2 以下
D ₆	C ₂₉ H ₄₆ O	410.69	1 以下
D ₇	C ₂₈ H ₄₆ O	398.68	10

判断标准纯品维生素 D 的分解破坏与否。维生素 D 在波长为 265nm 时,吸光值最大,在波长 228nm 时吸光值最小(图 1)。纯品的维生素 D₂ 和维生素 D₃ 系在这两种波长时,其吸光值比是 $E_{228nm}/E_{265nm}=0.51$ 。这种吸收光谱是维生素 D₂ 和维生素 D₃ 系分子中 5, 7, 10 (19) 位 3 个二重结合 (conjugated trine) 存在的反映(图 1)。

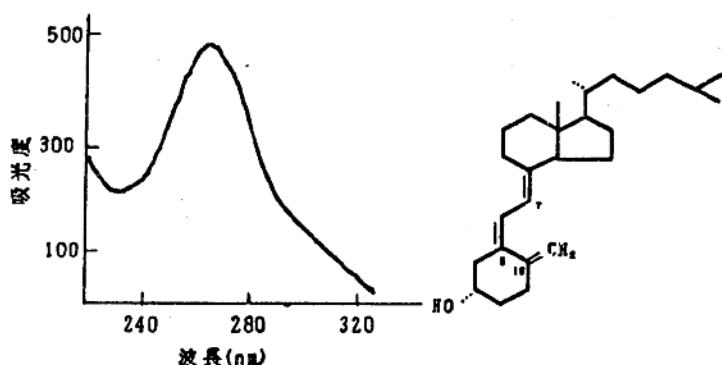


图 1 Vitamin D 的紫外线吸收光谱

因此,与维生素 D₂ 和维生素 D₃ 系反侧链不同的维生素 D 代谢产物, 25-OHD、1, 25-(OH)₂D₃、24, 25-(OH)₂D₃ 及 1, 25-(OH)₂D₃-26, 23-Lactone 等都有相同的吸光光谱。维生素 D 及其代谢产物分解破坏时, 短波长侧的吸光值增加, $E_{228\text{nm}}/E_{265\text{nm}} > 0.51$ 。由于维生素 D 及其代谢产物对氧及热不稳定, 所以在进行维生素 D 实验前应首先判断所用标准品的纯度和准确含量。一般是先将维生素 D 或其代谢产物的标准品配制成 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度, 然后对此溶液进行从波长 300nm 到 200nm 之间的扫描, 测出 $E_{228\text{nm}}/E_{265\text{nm}}$ 的比值和 $E_{265\text{nm}}$ 时的吸光度, 据 $E_{228\text{nm}}/E_{265\text{nm}}$ 可判断标准品的纯度, 而据 $E_{265\text{nm}}$ 时的吸光度可算出标准品的准确含量。其计算式为:

$$\text{标准品的浓度}(\text{mg}/\text{mL}) = \frac{E_{265\text{nm}} \text{吸光度} \times \text{分子量}}{\text{克分子消光系数}}$$

维生素 D 活性单位是根据维生素 D 促进佝偻病大鼠骨端软骨钙化的效果来定的。此方法是美国药典在 1955 年首先提出的, 给予体重为 50g 的雄性刚离乳大鼠佝偻病饲料(玉米粉 76%, 小麦粉 20%, CaCO_3 3%, NaCl 1%, 水溶性维生素混合物 0.2%)3 周, 制造成佝偻病的大鼠模型, 然后将这些患佝偻病的大鼠分成两组, 对照组给予棉籽油 0.1mL, 维生素 D 组给溶解于 0.1mL 棉籽油中的 0.1ng 的维生素 D₃, 两组均用胃导管喂药, 每天一次, 7 天后处死大鼠, 取出胫骨的近心端和腓骨的远心端, 用纵轴切开, 水洗后用 1.5% AgNO_3 溶液浸泡 1 分钟, 以便观察钙化程度。对照组大鼠的骨端软骨几乎无银颗粒沉着, 而维生素 D₃ 补给组大鼠的骨端软骨则有较好的银颗粒沉着, 并随维生素 D₃ 的给予量增加而呈比例性增多。根据这个实验, 维生素 D₃ 的活性被定为 0.1 μg , 相当于 4

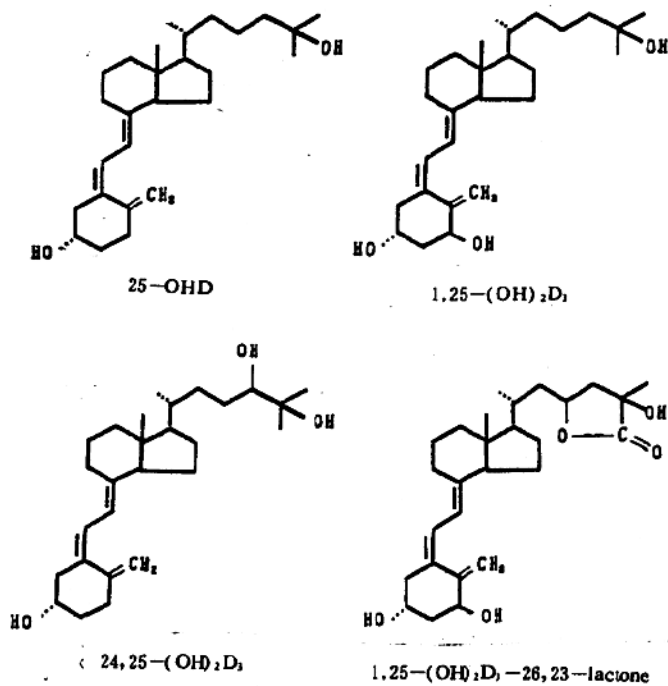


图 3 各维生素 D 代谢产物的结构式

第三章 维生素 D 的代谢

人体可通过两种途径获得维生素 D:一是含维生素 D 食物的摄入;二是皮肤的维生素 D 合成。动物性食物,特别是鱼类食物中,维生素 D 的含量较高(见表 2),豆类等植物性食物中也含一定量的维生素 D。除食物来源的维生素 D 外,人体皮肤还可通过阳光中的有效紫外线(290~330nm)照射而合成维生素 D。维生素 D 进入机体并不直接发挥生理作用,而是在不同的脏器经一系列代谢过程转变为活性代谢产物后,才能产生各种效应。食物来源和皮肤产生的维生素 D 都由血循环至肝脏,在肝的微粒体,受 25-羟化酶的作用转变为 25-OHD。25-OHD 是血中主要维生素 D 代谢产物,给人体投与大量维生素 D 时,血中 25-OHD 浓度随之升高,人体维生素 D 缺乏的早期血中 25-OHD 已明显降低。故 25-OHD 是表示人体维生素 D 状态的重要指标。肝脏产生的 25-OHD 和维生素 D 结合蛋白(DBP)结合,随血循环被转运至肾脏,在肾皮质细胞的线粒体,受 1α -羟化酶或 24-羟化酶的作用而代谢为 $1,25-(OH)_2D_3$ 或 $24,25-(OH)_2D_3$ 。 $1,25-(OH)_2D_3$ 是维生素 D 的最终代谢活性产物,主要作用骨、小肠、肾等器官,具有调节钙、磷代谢,维持骨细胞功能的作用。而 $24,25-(OH)_2D_3$ 的生理作用尚未明了。 $1,25-(OH)_2D_3$ 和 $24,25-(OH)_2D_3$ 均可在肾脏转变成 $1,24,25-(OH)_3$,此代谢产物活性小,很快被代

