

Clinical Pharmacology

Pharmacokinetics of Calcium Absorption from Two Commercial Calcium Supplements

两种钙补充剂（柠檬酸钙络合物和碳酸钙）钙吸收的药物动力学研究

由于在钙制剂比较实验模型中，基于血清钙浓度变化的经典药理学方法尚未被应用。本研究，比较了曲线下的面积，峰值至基础变化，以及单次口服含500mg钙元素的两种常用钙补充物——柠檬酸钙和碳酸钙达到血清钙峰值的时间。

本研究旨在比较单次口服(500mg钙)柠檬酸钙和Os-Cal(碳酸钙)后钙吸收的药代动力学特征。在18名绝经后的身体健康的女性中，在早餐时口服柠檬酸钙、碳酸钙或安慰剂，并分别在6小时前和6小时后采集静脉血样本来测量钙。血清钙(Δ AUC)曲线下面积变化(柠檬酸钙比碳酸钙大2.5倍)，血清钙峰基变化(peak-base variation) 柠檬酸钙比碳酸钙高76%。

入组患者：

18名正常女性参与了这项研究(平均年龄= 61.5岁，范围= 45至80岁)，都绝经后。其中2人是西班牙裔，16人是白种人。他们可以活动，没有甲状旁腺功能亢进、高钙血症、甲状腺过剩、消化不良、慢性腹泻、肾结石或肝病。他们没有服用双膦酸盐、氟化物、降钙素、类固醇、利尿剂或抗惊厥药。内源性肌酐清除率大于50 ml/min。

该方案由德克萨斯大学西南医学中心的机构审查委员会批准。在研究开始前获得书面知情同意。

研究方案：

在这项交叉研究中，受试者经历了三个研究阶段，其顺序是随机的。在每个阶段之前的1周，他们被要求在家里维持饮食，限制钙(400 mg/天)和钠(100 meq/天)。

指导饮食1周后的第二天为每个阶段的试验日。受试者在测试前一天的就寝时间和整个测试期间摄入大量蒸馏水。在测试当天的早上8点，标准的早餐包括20g淀粉、10g蔗糖、1个新鲜鸡蛋、49g面包和200ml脱咖啡因咖啡。在8:00am，口服实验方案中的一种药物。

在一个阶段，受试者以单剂500mg钙的柠檬酸钙(两片枸橼酸，每片含250毫克的钙)摄入。在另一阶段，受试者服用单剂量的碳酸钙Os-Cal(其中一片含有500毫克钙)。在第三个阶段，服用了两粒安慰剂，其外观与柠檬酸钙外观相同。

每个阶段的试验日，静脉血分别于试验开始前的上午8点和结束后的每小时采集(相当于给药后1-6小时)。前4例患者在给药后5小时和6小时不小心遗漏了所有三个阶段的血清采样。在剩下的14名患者中，所有三个阶段都进行了6小时的完整采样。午餐是保留。采用原子吸收分光光度法测定血清钙。

最初的初步研究和已发表的资料表明，口服钙负荷（耐量）后血清钙浓度的升高是渐进的。此外，在服用钙剂6小时后继续研究是不现实的，因为很少有受试者会同意在6小时后不吃午饭。考虑到这些因素，我们采用了简化的抽样方案，包括6小时内的每小时抽样，如上所述。

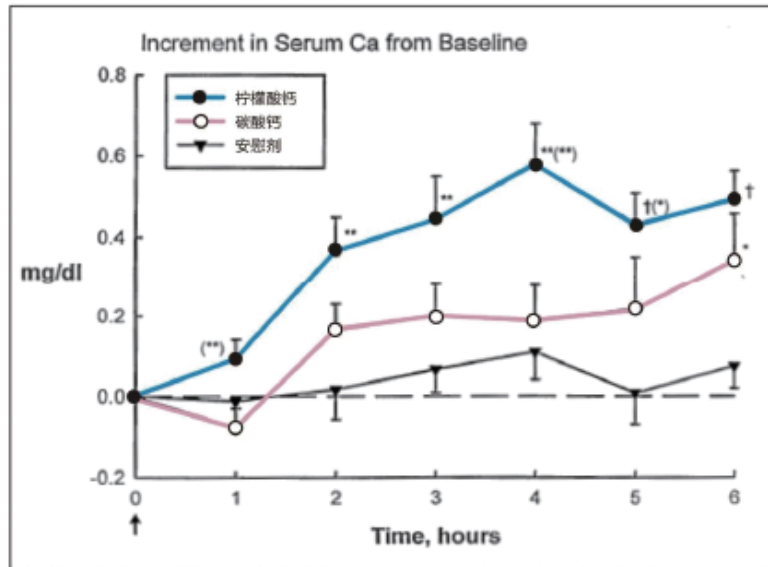


图1所示。口服柠檬酸钙(500毫克钙作为柠檬酸钙)、Os-Cal(500mg钙, 碳酸钙)或安慰剂6小时后，血清钙增加。

x轴上的箭头表示给予负载(耐量)的时间为零。竖线表示平均值的标准误差。

安慰剂与碳酸钙或柠檬酸钙的显著性差异为 $p < 0.05$ ， $**p < 0.0167$ ， $†p < 0.001$ 。

括号内的符号表示柠檬酸钙和碳酸钙之间的显著差异。

Table I Comparison of Pharmacokinetic Parameters between Citracal, Os-Cal, and Placebo

	Citracal	Os-Cal	Placebo
ΔAUC , mg Ca•4-6 h/dl	$1.82 \pm 0.25^{**}$	0.72 ± 0.37	0.19 ± 0.24
Peak-basal variation in serum calcium, mg/dl	$0.67 \pm 0.10^{**(**)}$	0.38 ± 0.08	0.27 ± 0.06
t_{max} , h	$4.44 \pm 0.27^{**}$	3.89 ± 0.36	3.34 ± 0.35

Numbers are presented as mean \pm SD. Significant difference between placebo and Citracal is shown by $**p < 0.0167$ and $†p < 0.001$. Significant difference between Citracal and Os-Cal is represented by (**). No significant difference was found between Os-Cal and placebo.

在这项研究中，使用经典的药代动力学方法比较了两种随餐服用的常见钙补充剂的钙吸收情况。

结果表明，碳酸钙(500 mg钙)负荷后血清钙 ΔAUC 、峰基变化、 t_{max} 与安慰剂无显著差异。碳酸钙负荷后仅6小时血清钙的增量明显高于安慰剂负荷后。然而，柠檬酸钙组 ΔAUC 、峰基变差、 t_{max} 明显高于安慰剂组。

此外，在大多数时间内，血清钙的增量在柠檬酸钙负荷后明显高于安慰剂。与碳酸钙组相比，柠檬酸钙的血清钙(Δ AUC)升高了2.5倍，峰基变化增加了76%。

结果表明，柠檬酸钙的生物利用度高于碳酸钙。

实际限制使我们无法在6小时后进行血液采样。我们没有提供午餐，因为我们担心这会改变血清钙浓度。我们认为大多数受试者不愿意在早餐后6小时内不进食午餐。在钙负荷后6小时，血清钙较基线仍有显著增加，说明钙吸收尚未完成。因此，我们无法测量最大 Δ AUC或 $t_{1/2}$ 的下降量。虽然“省略”，但本药代动力学研究仍应足以评估两种钙制剂的相对生物利用度。

有人认为，钙离子对柠檬酸钙负荷的反应可能是由于被吸收的柠檬酸盐使循环中的钙离子络合而被夸大了。这种可能性不大，因为口服可溶性柠檬酸钙后，血清柠檬酸钙浓度的升高是可以忽略不计的。此外，过去的研究表明，血清总钙含量的增加与血清离子钙含量的增加有关，这是甲状旁腺功能抑制的一种适当的生理反应。也有人指出，柠檬酸钙的生物利用度优于碳酸钙，由于柠檬酸钙在空腹使用，而且没有提供膳食。本研究表明，柠檬酸钙相对于碳酸钙的生物利用度的提高与膳食的相互作用无关。在一项正在进行的研究中，我们通过测量钙-尿酸反应、血清电离钙、甲状旁腺素、柠檬酸和柠檬酸钙络合物，对柠檬钙和碳酸钙进行了详细的检查。

综上所述，当随餐服用时，柠檬酸钙（络合物）的钙吸收是碳酸钙的2.5倍。此外，与碳酸钙相比，柠檬酸钙血清中产生更高的钙峰值。我们正在进行的研究应该进一步阐明这一发现的生理学和临床意义。