

# 人体钙吸收理论探讨

张经坤<sup>①</sup> 张泽民<sup>②</sup> 于傲<sup>①</sup>

(<sup>①</sup>南开大学药物研究中心, 天津 300071; <sup>②</sup>南开大学化学系, 天津 300071. Email: zeminzhang@public.tpt.tj.cn)

**摘要** 食物在胃里经过消化会出现钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ ), 人体小肠刷状缘能自动分泌出小分子量的氨基酸或短肽链, 遇到从胃里过来的钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ ), 则发生螯合反应生成中性的氨基酸螯合钙. 这种小分子量的氨基酸螯合钙被小肠以整体形式吸收. 吸收后, 在细胞里又自动断开螯合键, 重新分解成氨基酸和钙离子. 钙离子通过门静脉进入血液, 被输送到各个器官, 包括在骨骼中沉积. 人体缺钙的原因是由于小肠分泌氨基酸不足所致, 而与钙的供给量没有线性关系. 影响钙吸收的主要障碍是由阴离子的污染所造成的. 人体对钙的吸收率同钙源在体外的溶解度没有相关性. 合成了新型补钙剂——甘氨酸钙螯合物, 分子量为 206.06 (含一分子结晶水), 如果用甘氨酸钙作补钙剂, 每人每天补 20 mg 钙元素(由甘氨酸钙折合), 最多不超过 50 mg, 即可达到钙代谢的正平衡.

**关键词** 氨基酸 螯合物 钙

钙是生命元素. 钙对促进人体骨骼的发育和维持心脏的正常功能都起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>. 费伦等人<sup>[2]</sup>指出, 在人体经络的穴位位置, 钙的含量是非经非穴区的 100~200 倍以上, 说明钙还是一种重要的信使物质. 因此, 如何科学地补钙引起了研究者的普遍关注, 然而, 人体吸收钙的机理至今尚不清楚<sup>[3]</sup>. 本文试图探索这个机理, 并作某些相应推论.

## 1 新理论的提出

Harvey<sup>[4]</sup>等人认为, 在动物体内, 许多金属离子的吸收发生在小肠处, 这些金属离子首先要同氨基酸生成螯合物, 这种螯合物的稳定性可以保证以整体进入细胞, 也就是说氨基酸螯合物是被整体吸收的, 进入细胞之后, 螯合物在细胞中自动断开螯合键, 分解成氨基酸和金属离子, 它们分别被利用. 但是并没有指出氨基酸的来源. 氨基酸是靠动物吃进去的, 还是靠自身代谢分泌出来的?

我们认为, 人体吸收钙的位置在小肠处, 小肠的刷状缘相同于植物根毛的作用<sup>[5]</sup>, 能自动分泌小分子量的氨基酸或短肽链, 它们就是螯合剂, 在遇到由胃里经过消化的食物中的钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )时, 就会立刻发生螯合反应( $\text{pH}=7.6$ ), 生成氨基酸螯合钙. 氨基酸螯合钙以整体形式被刷状缘细胞吸收, 进入细胞之后, 在细胞液作用下, 又自动断开螯合键, 重新分解成钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )和氨基酸. 钙离子通过门静脉进入血液, 被输送到各个器官, 包括在骨骼上的沉积; 而氨基酸可以被细胞所利用, 也可以透过细胞膜再次同金属离子螯合, 起到一个可以多次被利用的搬运工具的作用. 氨基酸作为搬运钙离子的特殊中介载体是不可替代的.

依据这个理论, 我们又有以下推论:

(1) 人体缺钙的主要原因是由于小肠分泌氨基酸不足造成的, 和钙的摄入量没有线性关系.

(2) 以氨基酸钙作为补钙剂, 由于氨基酸钙是整体被吸收, 不解离出钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ ), 就不可能发生假定的 BP-Ca 蛋白同钙离子的络合反应, 因此维生素 D 就失去了作用.

(3) 氨基酸螯合钙符合人体吸收钙的生理过程, 从根本上排除了阴离子的污染, 具有用量

小、效率高、易被吸收、无毒副作用的特点。

(4) 由于氨基酸同钙离子发生了螯合反应，螯合物具有很高的稳定常数，反应很容易进行完全，因此人体对钙的吸收率同钙源在体外的溶解度没有相关性。

2 实验

2.1 氨基酸钙的合成与性质测定

氨基酸同氧化钙反应，制得氨基酸螯合钙系列。我们主要研究了甘氨酸钙的性质，因为它的分子量小，利于吸收<sup>[6]</sup>。进行了元素分析，确定了甘氨酸钙的化学组成，其结果列于表 1，仪器为 Perkin-Elmer 240C 碳氢分析仪；测定了元素钙的含量，仪器是日立 180-80 原子吸收光谱仪(日本)；测定了其红外光谱，确定了新化合物的红外光谱特征，结果见图 1 和 2，仪器为 NICOLET-560 FTIR 红外光谱仪(美国)；测定了粉末衍射峰，确定了其特征衍射峰，其结果表示在图 3 和 4，仪器为 D/max-2500 X 射线衍射仪(日本)；测定了电导，仪器是 DDS-11A 型电导率仪，电极是 DJS-1 型电导电极，确定了螯合物的特征参数电导率  $\Lambda$  值，其结果列于表 1。

表 1 甘氨酸钙电导率的测定和元素分析结果

| 元素含量  |       |       |        | $\Lambda / \Omega \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ | $L / \Omega \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ |
|-------|-------|-------|--------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| C / % | H / % | N / % | Ca / % |                                                            |                                                      |
| 实验值   | 23.27 | 3.87  | 13.02  | 15.01                                                      | 46.60                                                |
| 理论值   | 23.29 | 3.91  | 13.58  | 15.04                                                      | < 100                                                |

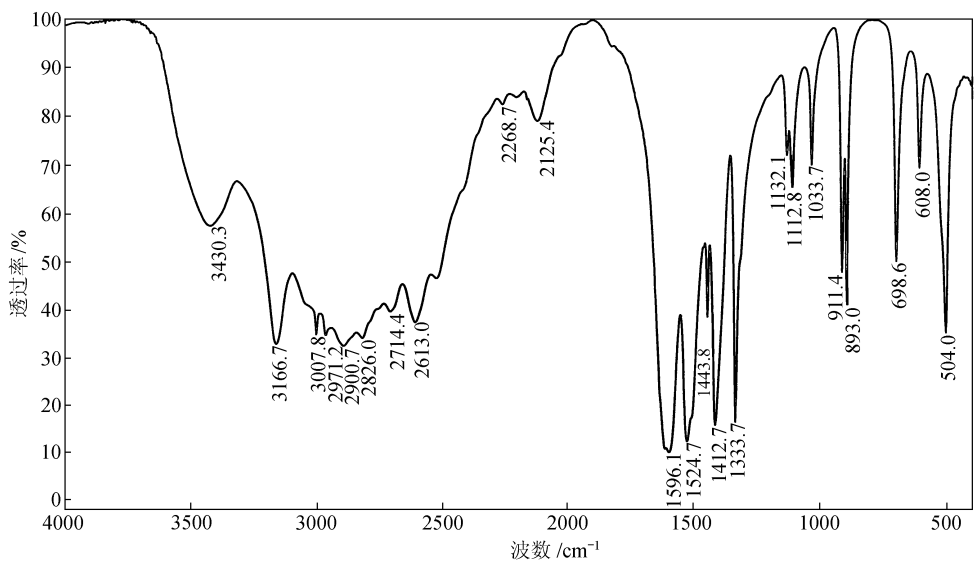


图 1 甘氨酸的红外光谱

2.2 动物实验

我们用甘氨酸钙作补钙剂，在动物体上进行了如下对比实验：

(1) 甘氨酸钙对小鼠被毛、皮肤和内脏器官的影响。动物，购自天津药物研究院动物室，健康昆明小白鼠，雌雄兼有，随机分 3 组。3 组除喂相同的常规饲料外，另加不同的补钙剂进行对比。补钙计量的方法是：不同的补钙剂都折合成钙元素，即动物每公斤重，每天供钙元素

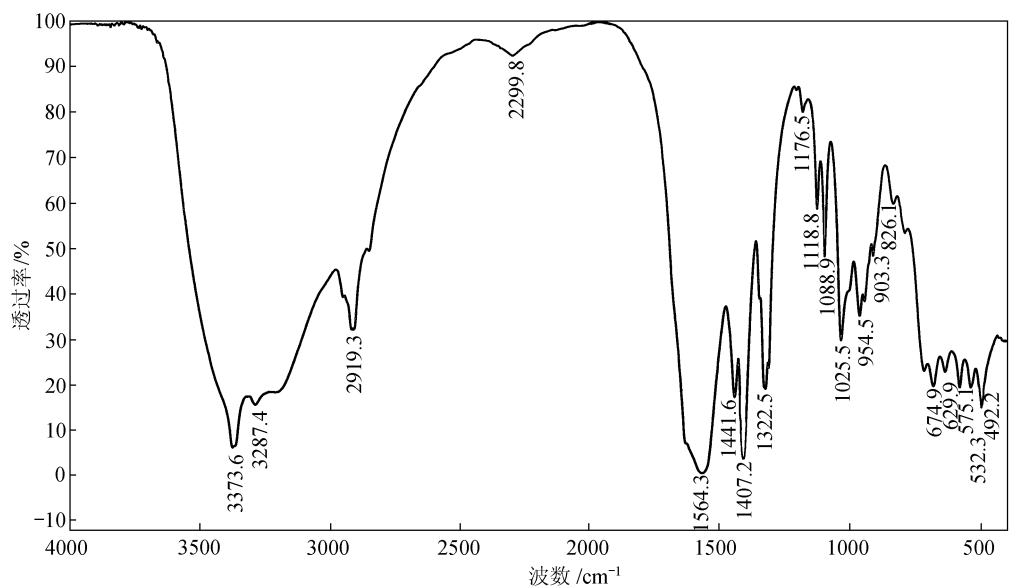


图 2 甘氨酸钙的红外光谱

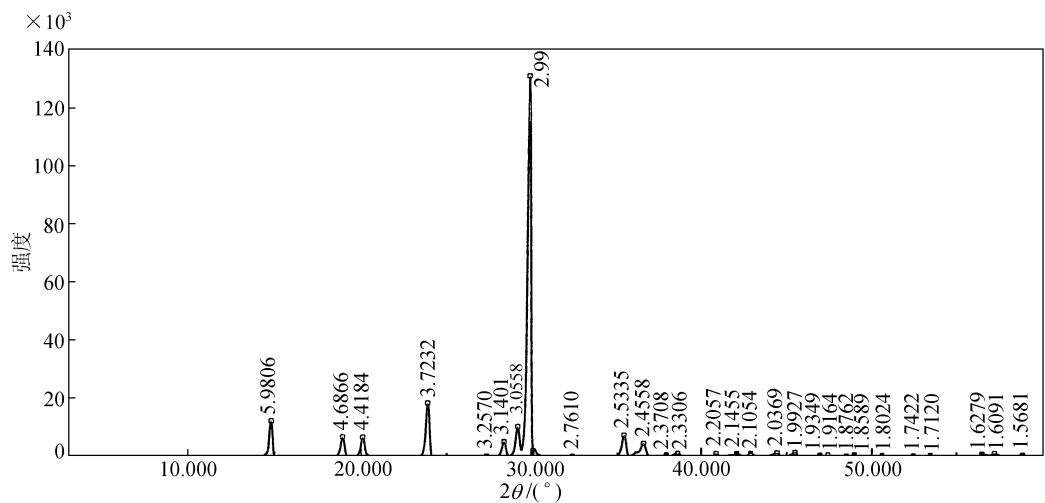


图 3 甘氨酸的粉末 X 射线衍射图

的质量 ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。A 组: 甘氨酸钙组, 供钙量为  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 喂养时不加维生素 D; B 组: 活性钙组, 活性钙购自药店, 粉状, 白色, 说明书注明加有维生素 D, 供钙量为  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; C 组: 对照组。相同条件下喂养, 记录小白鼠的生物学特征变化。14 d 后, 解剖, 观察内脏器官。

(2) 甘氨酸钙对小鼠骨钙的影响。动物选择军事医学科学院四所动物中心提供的断乳一周雄性 wistar 大白鼠 24 只, 随机分为 3 组。A 组为甘氨酸钙组, B 组为乳酸钙组, C 组为对照组。3 组动物最初均喂对照组饲料。一周后处死 C 组大鼠, 取出双侧股骨待测。A, B 组则分别开始喂添加甘氨酸钙和乳酸钙的饲料, 四周后处死, 取出双侧股骨待测。双侧股骨全部称重后, 置于经去离子水处理的石英坩埚内, 在马福炉中( $560 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$  灰化 20 h 后, 以 0.1%稀  $\text{HNO}_3$  定

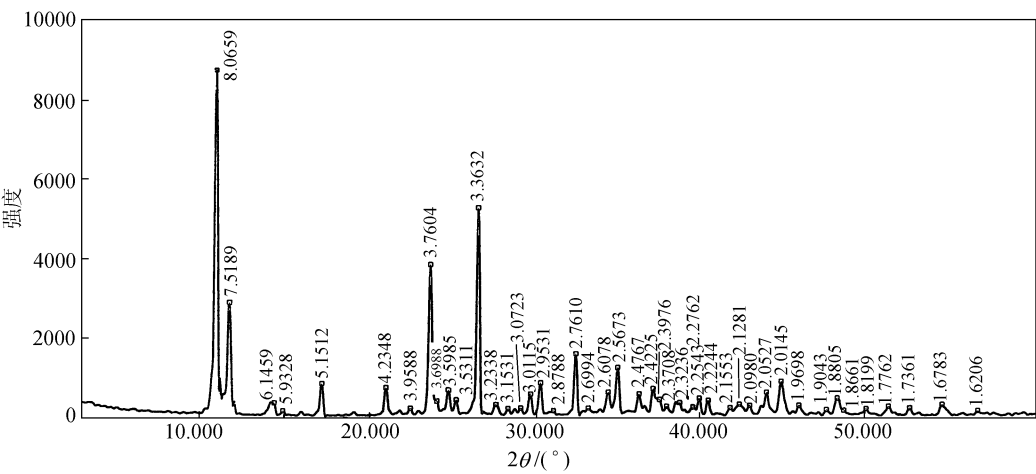


图 4 甘氨酸钙的粉末 X 射线衍射图

容 20 mL 待分析. 钙的分析采用氢焰原子吸收法, 其结果列于表 2 中, 仪器为 IL-Video-22 型原子吸收分光光度计.

表 2 实验鼠血、骨组织中钙、磷水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

|                        | 例数 | 血钙/ $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ | 血磷/ $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ | 骨钙/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ | 骨磷/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ |
|------------------------|----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 对照组                    | 8  | $8.84 \pm 0.793$                     | $10.51 \pm 2.132$                    | $30.21 \pm 3.57$                    | $32.43 \pm 2.51$                    |
| 乳酸钙组                   | 8  | $12.08 \pm 0.908$                    | $12.14 \pm 1.597$                    | $36.21 \pm 3.24$                    | $30.35 \pm 2.65$                    |
| 甘氨酸钙组                  | 8  | $12.85 \pm 0.960$                    | $13.44 \pm 1.028$                    | $39.69 \pm 2.99$                    | $29.84 \pm 1.63$                    |
| $t^{[2]}, p^{[1,2]}$   |    | $7.111; <0.01$                       | $1.619; >0.05$                       | $3.293; <0.01$                      | $1.508; >0.05$                      |
| $t^{[1,3]}, p^{[1,3]}$ |    | $8.520; <0.01$                       | $3.275; <0.01$                       | $5.386; <0.01$                      | $2.290; <0.05$                      |
| $t^{[2,3]}, p^{[2,3]}$ |    | $1.542; >0.05$                       | $1.811; >0.05$                       | $2.232; <0.05$                      | $0.434; >0.05$                      |

3 结果与讨论

(1) 由甘氨酸钙的元素分析结果(见表 1)可以看出, 元素 C, H, N 和 Ca 的含量实验值与理论值非常接近, 因而可以确定其化学组成为:  $\text{Ca}(\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COO}^-)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 分子量为 206.26.

图 1 和 2 分别给出甘氨酸、甘氨酸钙的红外光谱图. 在甘氨酸的红外谱图上, 吸收峰  $2\,500 \sim 3\,200\text{ cm}^{-1}$  之间出现的一个宽而散的吸收峰带, 是羧基存在的重要标志, 但在甘氨酸钙的图中, 这个吸收带发生了收缩, 向高波数位移, 这是生成了一C—O—Ca 键的明显特征. 在甘氨酸的红外图上,  $-\text{NH}_2$  的  $-\text{N}-\text{H}$  键的对称伸缩振动峰位于  $3\,430.3\text{ cm}^{-1}$ , 而在甘氨酸钙的图上, 这个吸收峰向低波数位移了大约 57 个波数, 这是因为 N 原子同  $\text{Ca}^{2+}$  形成配位键对 NH 键的影响. 图 3 和 4 给出了甘氨酸和甘氨酸钙的 X 射线衍射图, 图 4 中在  $8.065\,9^\circ$  和  $3.363\,2^\circ$  是甘氨酸钙的最强特征衍射峰. 配合物电导率小于  $100\,\Omega \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  时, 都被称为螯合物, 而甘氨酸钙的电导率为  $(46.60 \pm 0.2)\,\Omega \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ , 因而它是螯合物.

综合以上分析, 我们可以判断甘氨酸钙是一个双五元环的构型, 具有典型的螯合物的特征.

(2) 由动物实验(1)的观察看出, 甘氨酸钙组(A)的小鼠被毛密致程度, 毛色洁白度, 光泽度相比较而言, 均好于活性钙组(B)和对照组(C). 解剖后发现, B 和 C 组内脏器官系膜上面有

脂肪块, 但 A 组未发现. A 组小肠毛细血管颜色较深, 明显舒张, 这个现象同我们的理论是吻合的. 我们认为钙的吸收发生在小肠处, 吸收程度越高, 小肠毛细血管必然愈加舒张, 颜色也就越深. 实验结果还指出, 把甘氨酸钙作为补钙剂, 换算成人体用量时, 每人每天剂量应低于 50 mg 为好.

从表 2 可以看出, 甘氨酸钙组(A)的血钙同乳酸钙组(B)和对照组(C)相比, 有显著的增加, 特别是骨钙, 同对照组相比, 乳酸钙组增加了 19.86%, 而甘氨酸钙组增加了 31.38% ( $P < 0.05$ ), 这是一个不小的增加量. 这说明甘氨酸钙组的钙在动物骨组织的蓄积水平比较高.

文献[7]报道, 只有经肠道吸收的钙, 才可以进入细胞外液, 并沉积于骨组织. 这和我们的理论是相吻合的. 动物实验的结果也证明了我们新理论的正确性.

(3) 动物实验(1)指出, 用甘氨酸钙作补钙剂时, 每人每天不要超过 50 mg 钙元素. 谢忠建等人<sup>[8]</sup>指出, 正常成人摄入钙量在 425 mg/d 左右时, 钙代谢为正平衡, 钙存留量可达 47 mg/d, 肠钙净吸收率和血钙均正常. 我国的饮食结构, 不同于西方国家, 是以碳水化合物为主, 一般每人每天饮食中含钙量大约在 400~500 mg 之间, 谢忠建等的研究是具有普遍意义的. 根据钙含量在人体中随年龄变化的曲线, 当钙代谢出现负平衡时, 负平衡值最多不超过 50 mg, 一般 20~30 mg 为普遍. 对一般人来讲, 除正常饮食之外, 再真正利用 20~40 mg, 足可以使钙代谢达到正平衡. 在理论上, 我们认为甘氨酸钙接近全部被吸收, 所以每天给人体补充 20 mg, 最多不超过 50 mg 钙(由甘氨酸钙折合), 就可以达到钙元素正平衡代谢的效果. 此数量同我们的动物实验是一致的.

我们对自述有缺钙症状的人群, 以每人每天 20 mg 钙(以甘氨酸钙折合)进行补充, 绝大多数服用者自述经过 2 或 3 个星期之后, 缺钙症状基本消失(大部分人以腿肚抽筋为例), 这说明体液钙浓度已恢复到正常.

甘氨酸钙对人体骨质的影响也有许多病例, 下面仅举二例: (1) 北京人, 女, 72 岁, 坚持每天补 20 mg 钙(由甘氨酸钙折合), 6 个月后, 1997 年 10 月 7 日, 西城区离休干部例行体检, 其中骨密度一项, 70 位老人中只有 4 人正常, 她即为其中之一, 尺骨、桡骨骨密度(BMD)的正常平均值为 0.587, 测定值为 0.580. (2) 天津人, 男, 71 岁, 坚持每天补 20 mg 钙(由甘氨酸钙折合), 6 个月后, 用双光子衍射仪测定骨密度, 其结果如图 5 所示. 从图 5 给出的 BMD 值可以看出,  $T$  值(骨密度差值, 即被测试者与同性别 30 岁时正常骨密度的差值), 骨量减少, 在 Neck 区,  $T = -1.21$ , 处于完全正常范围.  $Z$  值(骨密度差值, 即被测试者与同性别同龄人正常骨密度的差值), 骨量增加了, 在 Neck 区  $Z = 0.79$ , 为 111%. 关于甘氨酸钙对人体骨质的影响, 我们将在另文中予以详细报道.

(4) Garn<sup>[9]</sup>等人曾经报道, 某些种族中, 钙摄入低的人群骨质水平还高于终身高钙摄入的人群. 这同我们的推论(1)一致.

人体对钙的吸收利用和摄入量没有线性关系. 只要氨基酸分泌不紊乱, 一般食物中的钙足够人体所利用, 并非是摄入钙越多越好, 陈义凤<sup>[10]</sup>和陈学存<sup>[11]</sup>曾报道, 过量的钙反而会造成钙、锌、磷更难吸收, 这是因为钙、锌、磷同植酸发生了共沉效应, 使这 3 种元素同时沉淀下来而不能被吸收. 由此可知, 把钙、锌、镁等多种金属元素混在一起, 认为可以同时被补充, 这是非常不科学的, 甚至是有害的. 该文献还指出, 钙补得过多也会降低蛋白质和脂肪的

| 骨密度(颈[左股骨])数据表 |                              |        |     |       |      |
|----------------|------------------------------|--------|-----|-------|------|
| 区域             | 骨密度<br>/g · cm <sup>-2</sup> | 标准差    |     | 同龄差   |      |
| 颈              | 0.846                        | -1.21  | 86% | +0.79 | 111% |
|                |                              | (20.0) |     |       |      |
| 转子             | 0.673                        | -1.13  | 84% | -0.29 | 95%  |
|                |                              | (20.0) |     |       |      |
| 中区             | 1.108                        | -0.90  | 80% | +0.17 | 102% |
|                |                              | (20.0) |     |       |      |
| 总计             | 0.961                        | -0.85  | 90% | +0.28 | 104% |
|                |                              | (20.0) |     |       |      |
| 病域             | 0.781                        | -1.09  | 84% | +1.63 | 139% |
|                |                              | (20.0) |     |       |      |

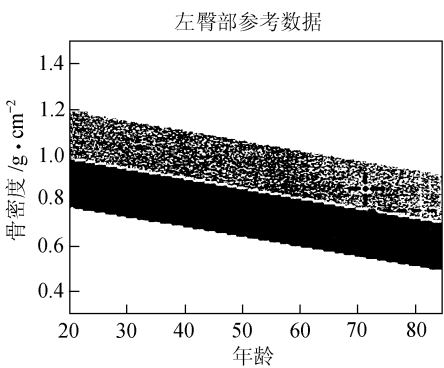


图 5    一个 71 岁男性试验者服用甘氨酸钙 6 个月后(每天折合 20 mg 钙元素)  
测定的左臀部股骨骨密度结果图表

吸收, 这是因为生成大分子量的钙的螯合物不能被吸收而自然排出. 文献[12]报道, 用猪做实验, 过量补钙反而使骨密度降低, 甚至诱发内出血, 这就说明并非钙补得越多越好. 补钙应以理论做指导为好.

Heaney 等人<sup>[13]</sup>报道, 钙源在体外的溶解度和钙在体内的吸收率几乎没有关系, 这同我们的推论(4)是吻合的.

因为人体吸收的是氨基酸螯合钙, 这种螯合物非常稳定, 解离常数非常小, 只要发生了氨基酸同钙离子的螯合反应, 反应就会迅速向着生成螯合物的方向进行, 而且进行得很完全. 因为反应中由于氨基酸螯合物沉淀而脱离了反应体系, 所以反应物就会不断自发地解离出钙离子, 使反应向着生成沉淀的方向进行, 直至完成. 这是热力学性质( $\Delta f < 0$ , 反应自发)所决定的, 也是化合物稳定性竞争的结果, 所以和钙源在体外溶解度大小没有相关性.

关于维生素 D 的作用, 我们认为以甘氨酸钙作补钙剂, 不需要维生素 D 的强化, 理由是小肠刷状缘直接整体吸收氨基酸钙. 至于维生素 D 是如何促进正常饮食中钙的吸收的, 机理是不清楚的, 尚待研究. 我们认为, 倘若维生素 D 对人体吸收钙确实起到了一些促进作用(不会太大), 其机理应符合我们新的吸收理论. 关于维生素 D 的作用, 目前最为普遍的假定是: 维生素 D 是一种激素, 其本身并没有生物活性, 只有经过二次转化为维生素 D<sub>3</sub>, “维生素 D<sub>3</sub>可能像其他类固醇激素那样促成 DNA 转录 mRNA, 从而使细胞新合成对 Ca<sup>2+</sup>有高度亲和性的钙结合蛋白(Ca-BP). 该蛋白的分子量为 2.5~2.8 万, 含有大量的二羧基氨基酸(即谷氨酸和天冬氨酸)和赖氨酸, 一个分子 Ca-BP 可与 4 个钙离子结合, 参与钙的运载而促进钙的吸收”<sup>[1]</sup>. 以上是假定维生素 D 促进钙吸收的主要表述. 我们认为: (1) Ca-BP 是一个大分子, 而且分子量并不确定, 如此大的分子, 是不能被小肠所吸收的(小肠所具有的孔道, 大约在 0.4 nm 左右, 分子量在 200 以下最容易通过), 因此它不能帮助钙离子整体被吸收; (2) 假定 Ca-BP 分子确实存在, 它含有大量的二羧基氨基酸, 它的结构就不可能是直链, 很可能是具有较多支链, 支链的端基应是一CHNH<sub>2</sub>COOH, 两个支链就有可能共同形成氨基酸螯合钙, 而被小肠吸收, 当

重新断开整合键后,支链被主干链从细胞中重新拉出来.倘若该过程确实存在,这正和我们的理论相一致.但是这么大的分子量,这么大的空间位阻,即使有这样的促进作用,效果也有限.而这有限的促进作用,其真正的机理,至今还不清楚,尚待研究<sup>[13]</sup>.

## 4 结论

通过动物实验的对比,人体缺钙症状的改善和人体 BMD 的初步验证,我们可以初步得出如下结论:

(1) 人体吸收钙发生在小肠处.人体是直接地整体吸收氨基酸螯合钙.氨基酸螯合钙是在小肠处发生螯合反应而生成的.钙离子来自于在胃中经过消化的食物,配体氨基酸来自小肠刷状缘细胞的分泌.人体缺钙的根本原因是小肠分泌氨基酸不足,和钙供给量没有线性关系.

(2) 甘氨酸钙是分子量最小的氨基酸螯合钙.以甘氨酸钙作补钙剂提前完成了“食物在胃里的消化”、“小肠处氨基酸的分泌”和“在小肠处的螯合反应”这 3 个过程,它可以直接被小肠刷状缘细胞吸收,克服了小肠处发生阴离子污染这一影响钙吸收的主要障碍,在理论上,它近乎于全部被吸收.在人体正常饮食的前提下,以甘氨酸钙作为补钙剂,每人每天补 20 mg,至多不超过 50 mg,便可以使人体的钙代谢达到正平衡.

(3) 在已报道的关于钙吸收的研究中,某些实验结果,如:某些种族中,钙摄入低的人群骨质水平还高于终生高钙摄入的人群<sup>[9]</sup>;钙源在人体外的溶解度和在体内的吸收率几乎没有关系<sup>[13]</sup>等,这些特殊的现象都可以用本文提出的人体吸收钙的理论加以解释.在新的理论的指导下合成的甘氨酸螯合钙,其用量与目前所有的补钙药及补钙剂相差甚大,但其结果却非常显著,它具有量小、高效、无阴离子污染等三大特点.综上所述,初步证明了本文关于钙吸收理论的正确性.

## 参 考 文 献

- 1 张颖主编.生物化学.北京:人民卫生出版社,1978.490~491
- 2 费伦,承焕生,蔡德亨,等.络合物物质基础及其功能性特征的实验探索和研究展望.科学通报,1998,43(6):658~672
- 3 沈同,王镜岩,赵邦梯,等编著.生物化学.北京:高等教育出版社,1994.361~362
- 4 Harvey H. US Patent, 45999152. 1986
- 5 邵懋昭.生物无机化学.北京:农业出版社,1988.8~9
- 6 黄仲贤,徐息良.丙氨酸二价和三价配合物的 pH 电位滴定.高等学校化学学报,1986,7(8):665~671
- 7 Ekhard E, Ziegler L, Filer J Jr. 现代营养学.第 7 版.闻芝梅,陈君实译.北京:人民卫生出版社,1998.242~243
- 8 谢忠建,伍汉文,超楚生.正常成人摄入相对低钙时的钙代谢平衡研究.营养学报,1990,12(2):218~219
- 9 Garn S M, Rohmann C G, Wagner B, et al. Population similarities in the onset and rate of adult endosteal bone loss. Clin Orthop, 1969, 65: 51~60
- 10 陈义凤.矿物元素在动物代谢过程中的相互关系.微量元素,1987, (2): 54
- 11 陈学存主编.应用营养学.北京:人民卫生出版社,1984.351
- 12 Hall D D, Cromwell G L, Stahly T S, et al. Hemorrhagic syndrome induced by high dietary calcium levels in growing pigs. J Anim Sci, 1985, 61(Suppl.1): 319
- 13 Heaney R P, Recker R R, Weaver C M. Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. Calcif Tissue Int, 1990, 46: 300~304

(1999-12-27 收稿, 2000-03-27 收修改稿)