

文章编号: 1001-6325(2024)04-0428-06

妊娠期营养专题

锶与妊娠及妊娠期疾病的研究进展

王瑞, 李蕊, 李运龙, 张玉萍, 于康*, 刘燕萍*

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 临床营养科, 北京 100730

摘要: 锶(Sr)是一种天然存在的微量元素,主要存在于人类骨骼系统中。近年来,锶对骨骼和心血管健康的潜在影响引起了人们的极大关注,尤其是在怀孕期间,矿物质代谢的变化可能会影响母亲和胎儿的健康。这篇综述评估了目前对锶作为妊娠期营养物质的作用,对母体健康和胎儿发育的影响以及与妊娠并发症(如先兆子痫、妊娠高血压和哺乳期骨质疏松症)的潜在相关性,并总结了锶缺乏、过量和补充的可能影响,为制定产前营养补充指南提供参考信息。

关键词: 锶;妊娠;氧化应激;妊娠期骨质疏松

中图分类号:R153.1 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.04.0428

Research progress of strontium and pregnancy and pregnancy diseases

WANG Rui, LI Rui, LI Yunlong, ZHANG Yuping, YU Kang*, LIU Yanping*

Department of Clinical Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, CAMS&PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: Strontium(Sr) is a trace element naturally found in the human skeletal system. In recent years, the potential impact of strontium on bone and cardiovascular health has called significant attention, particularly during pregnancy, when alterations in mineral metabolism may affect the health of both the mother and the fetus. This comprehensive review assesses the current understanding of the role of strontium as a nutritional substance during pregnancy, its effects on maternal health and fetal development, and its potential associations with pregnancy complications such as preeclampsia, gestational hypertension, and lactation-induced osteoporosis. The review also summarizes the possible effects of strontium deficiency, excess, and supplementation, and provides information for developing prenatal nutrition supplementation guideline.

Key words: strontium;pregnancy;oxidative stress;gestational osteoporosis

锶(strontium, Sr)是一种自然存在的非必需微量元素,在元素地壳丰度的顺序中排名第15,于1808年首次分离出来,并以“Sr”命名。自然界存在⁸⁴Sr、⁸⁶Sr、⁸⁷Sr、⁸⁸Sr四种稳定同位素,⁹⁰Sr则是铀-235的裂变产物,半衰期为28.1年。近年锶由于在骨骼和心血管

健康方面的潜在作用而受到关注。人体中大约99%的锶集中在骨骼中。在怀孕期间,矿物质代谢的改变增加了锶影响母体骨骼健康和向胎儿转移的可能性。同时,新兴的研究表明锶的暴露可能与子痫前期、早产和胎儿生长受限等病症的风险有关。

收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-03-01

基金项目:中央高水平医院临床研究业务项目(2022-PUMCH-B-055);国家卫生健康委员会微量元素与营养重点实验室开放项目(Wkfk202203);中国营养学会研究基金-振东基金(CNS-ZD2021-123)

*通信作者(corresponding author):liuyp1227@vip.sina.com; yuk1997@sina.com

本文综述了关于孕期锶作为营养素的相关研究,评估锶对母体健康、胎儿发育和关键并发症影响的相关证据,可能有助于阐明锶补充为孕产期母亲和婴儿提供的利益及带来的风险。

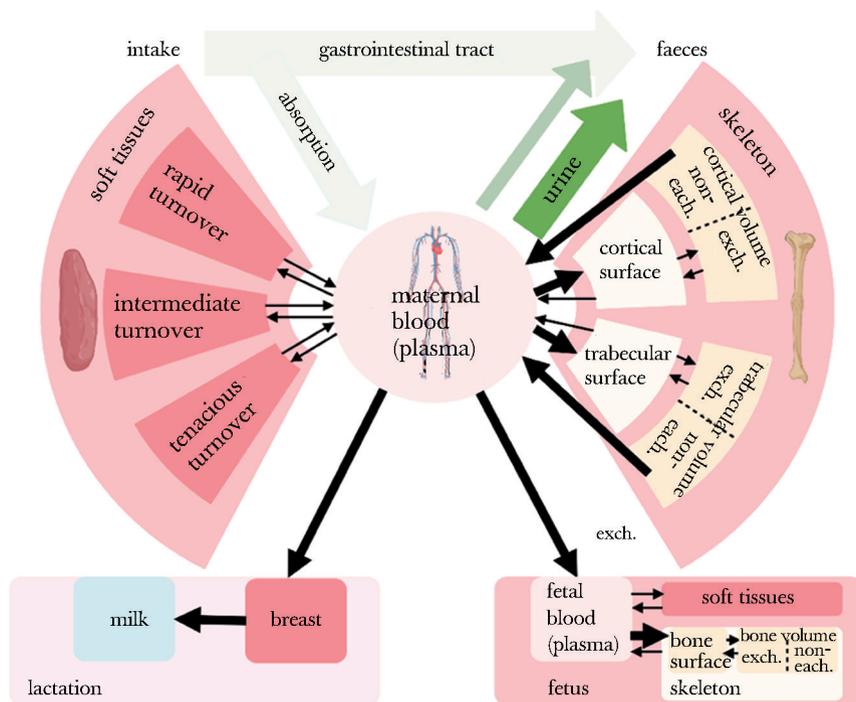
1 妊娠期锶的代谢

胃肠道是锶进入人体的主要途径。锶通过可能的几种机制从肠壁进行转运。一些学者认为,锶完全通过被动扩散吸收,即细胞旁转运^[1]。另有部分学者提出该元素可能通过载体介导和扩散介导来进行运输^[2]。在妊娠和哺乳期间,肠道对锶的吸收逐渐增加,在哺乳期结束时吸收率最高。除了胃肠道,肺和皮肤也能够吸收锶。锶主要通过尿液排出,粪便中检测到的锶一般为未能吸收的残留锶^[3]。

Dahl 等^[4]重复测量不同的骨骼部位表明骨锶含量与血浆锶水平高度相关。另外脐血锶水平与母血锶水平相近,证明这一元素转移不受胎盘转运限制,羊水中锶水平显著低于血清中锶水平,但与血清锶水平呈线性关系^[5-7]。目前相关研究的数据表明孕妇血清锶水平基本分布在 10~200 $\mu\text{g/L}$ 之间。2010—

2012 年中国营养与健康调查(China Nutrition and Health Survey, CNHS)随机检测了 1 400 名年龄为 (27.0 \pm 4.5) 岁的孕妇。该研究表明中国孕妇中锶的血清浓度区间一般为 45.9(23.8~104.3) $\mu\text{g/L}$ ^[8]。与未怀孕育龄妇女相比,孕早期和孕中期孕妇的血清锶水平没有差异,但孕晚期锶水平显著升高,哺乳期水平下降^[9]。另外值得注意的是,锶水平在孕晚期的增加与钙并不具有协同性^[9]。该调查也探讨了不同人群中锶水平的差异,发现农村地区孕妇的锶水平较城市中孕妇高,体质量越高血清锶水平越高。

对来自暴露于⁹⁰Sr 的 Techa River 队列的 185 名妇女进行的研究表明,与未怀孕、未哺乳妇女的骨骼相比,怀孕和哺乳期间母体骨骼中⁹⁰Sr 的积累增加了 1.5~2 倍。证明即使血清锶水平变化不大,但孕妇锶代谢旺盛。该研究认为这种增加可能是由于怀孕和哺乳期间水和食物的消耗增加,以及母亲骨矿物质周转率的增加导致的^[6-7,10]。这一特殊队列还研究了孕妇和胎儿锶生物动力学模型以及哺乳期妇女锶生物动力学模型及其向母乳的转移(图 1),但⁹⁰Sr 存在的放射性可能会对这一过程产生影响^[6-7]。



The thickness of the arrow is related to the efficiency of metabolism; Exch. exchangeable bone volume; non-exch. non-exchangeable bone volume(created with bioRender. com).

图 1 锶-90 在母婴系统中代谢的生物动力学模型

Fig 1 Scheme of the biokinetic model for strontium-90 metabolism in the mother-fetus system

多项研究表明镉营养状况与胎儿生长之间存在相关性, Esther Álvarez-Silvares 等人使用广义加性模型对新生儿体质量与多种必需和非必需微量元素进行分析发现, 胎盘镉浓度与新生儿的体质量增加存在关联^[11]。最近的一项研究发现孕妇尿镉水平也与胎儿体质量及股骨长度、腹围、头围等发育指标之间存在正相关, 并且这种相关性在与胎儿的性别有关, 在男性胎儿中似乎观察到了更强的相关性, 这需要进一步的实验进行解释^[12]。我国研究人员通过分析上海 MCPC 队列的数据也发现了血镉浓度与妊娠期体质量增加之间有相关性, 然而, 在这一研究中未观察到母亲镉水平与胎儿出生体质量之间存在相关^[13]。

2 与妊娠并发症的关系

2.1 妊娠和哺乳相关骨质疏松

镉是一种二价阳离子, 由于离子半径和化学性质的相似性, 镉在生理过程中与钙的作用非常相似。尽管两者都在争夺共同的载体蛋白, 但镉的肠道吸收率较低, 肾脏清除率较高。它与骨组织具有很强的亲和力, 99% 沉积在矿物组织中, 但仅占钙含量的 0.04%^[14]。钙和镉对维持骨骼健康具有协同作用。镉可以激活钙感受受体 (calcium-sensing receptor, CaSR), 该受体在成骨细胞和破骨细胞的形成中起着重要作用^[15]。最新研究显示镉也可能通过改变肠道菌群来影响骨量^[16]。因此, 镉在预防骨质疏松症中有不可忽视的作用。同时也有研究认为高镉饮食 (食物或饮用水中镉含量 > 4 g/L) 可能会干扰骨矿化。妊娠期骨代谢活跃, 已有若干研究探索了镉在这个关键时期对骨骼的影响。

通常情况下妊娠期间和母乳喂养时骨密度持续下降, 但这种丢失是可逆的。在这一过程中骨代谢非常活跃, 相关队列研究证明妇女在怀孕、母乳喂养和母乳喂养结束后的一个月⁹⁰Sr 代谢积累达到高峰。这一峰值仅低于幼年生长时期的⁹⁰Sr 积累^[10]。由于孕期激素改变及胎儿生长部分孕妇会患上妊娠和哺乳期相关骨质疏松症, 这是一种罕见的疾病, 其特征是在妊娠晚期或产后发生脆性骨折, 最常见的症状是脊椎骨折。目前病因不明, 部分学者认为妊娠和哺乳相关骨质疏松是一种自限性疾病, 这种骨质丢失会在生产后 6~12 个月自行缓解, 或者通过补充钙剂和维生素 D 进行支持, 但部分症状严重的

患者需要药物甚至手术干预治疗。

由于镉在软骨生成和促进成骨细胞与破骨细胞活性上的作用, 雷奈酸镉 (strontium ranelate) 被广泛用于研究治疗绝经后骨质疏松症并取得了一定的效果^[17]。考虑到雷奈酸镉在胎儿发育方面的安全性, Zarattini G 等^[18]在个别病例上尝试使用雷奈酸镉治疗哺乳和妊娠期相关骨质疏松症并进行了随访, 观察到患者的骨质疏松情况均取得了较大改善, 表明镉补充在妊娠和哺乳相关骨质疏松症上有较好的应用前景, 但目前研究数据仍不充分。

总的来说, 虽然一些研究表明在孕期补充镉可能会增加孕妇的骨形成的标记物改善骨密度, 但对于母体或婴儿骨骼健康的长期获益的证据还很有限。需要进行更大、更长期的研究, 以确定在孕期补充镉是否能优化母婴骨骼相关结局。

2.2 妊娠期氧化应激

超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 是细胞抗氧化防御机制的重要部分, 关于镉的效果的既往研究表明, 它可以通过增加 SOD 和 CAT 的水平来减少氧化应激^[19]。最近, 镉被认为与妊娠期高血压^[20]、子痫前期^[9, 21-22]等疾病有关。

Barneo-Caragol 等^[9]发现了镉与包括尿酸、脂质过氧化和总抗氧化活性在内的多种氧化应激标志物存在关联。随后该小组研究了包括早发性子痫前期、晚发性子痫前期和妊娠期高血压和健康妊娠的不同组妇女的血清镉和氧化应激标志物差异。研究发现先兆子痫组的镉水平高于对照组, 并且这种高镉水平不能用钙水平降低或与心血管损伤的关系来解释^[22]。有研究从症状出现的时间角度进行分析, 发现镉水平在先兆子痫症状发生后才会升高, 认为镉更多的参与了氧化应激的保护作用而不是相关疾病的发病过程^[21]。上述几项研究都表明镉在先兆子痫中的潜在保护作用。然而这些研究都没有调整产妇年龄, 并且研究样本量都较少。Tang Y 等人^[20]进行了一项包括 5 423 名孕妇的观察性研究, 发现尿镉浓度与妊娠期高血压的发病之间存在关系, 并且这一关系在 35 岁以下的孕妇中尤为明显, 表明镉可能发挥潜在的保护作用参与妊娠期高血压的发病机制。

总之, 目前的研究表明镉在生物体的氧化状态中发挥作用, 这可能是为了应对怀孕期间生理上产

生的氧化损伤,但具体的机制仍不清楚,需要进一步的研究来阐明锶可能的作用路径。

除了骨骼与氧化应激存在相关性之外,一些针对微量元素的观察性数据分析发现了锶暴露也与胎儿发生唇腭裂^[23]、母亲发生流产^[24]、早产^[25]相关。一项收集了儿童出生后6年的医疗记录的研究表明,妊娠期暴露于更高水平的锶的妇女,其子女哮喘和行为与发育问题的发生率更高^[26]。也有研究发现锶对儿童神经发育可能存在一定作用,但作用效果存在争议^[27-28]。

3 锶的缺乏与补充

人们可以通过空气、食物、饮用水或接触含有锶的土壤而接触到少量锶。饮食是摄入锶的主要途径。锶存在于富含锶的土壤生长的食物中以及一些饮用水中。肉类、家禽、蔬菜和水果中的这种元素含量相对较低,而在谷物和海鲜中锶的含量相对较高。蔬菜和水果中锶的含量取决于它们生长的土壤,因此很难估计任何特定产品中的锶含量。人类饮食中的锶含量和该元素的每日摄入量因地理区域和食物类型而存在较大差异。锶含量的地理分布特征与地质环境有关。总体而言,水的总硬度越高,锶浓度越高^[29]。根据WHO的相关报告,在世界大多数地区,锶的每日总摄入量约为4 mg。其中,0.7~2.0 mg来自饮用水,1.2~2.3 mg来自食品。

因为锶不是必需微量元素,所以目前没有明确定义的缺乏症状,也没有明确定义的缺乏水平。到目前为止没有锶的摄入量最低参考值的相关数据,但是有大量的研究表明过量的锶摄入存在风险。有数据提示使用雷奈酸锶患者的心血管事件发生率可能增加^[30]。长期饮用锶浓度相对较高的水会影响骨骼矿化,高锶摄入将影响1,25-二羟基维生素D3的合成和肠道中钙的吸收^[31]。此外,锶可以通过离子交换取代骨羟基磷灰石中的钙,从而降低骨钙含量,可以诱导儿童时期的“锶软骨病”(strontium chondropathy)。因此,当饮用水中锶浓度较大时,老年人的骨密度较大,儿童的软骨病发病率较高^[32]。尚没有孕妇摄入过量锶时胎儿骨骼生长受到影响的报道。另外有证据表

明,稳定的锶可以通过母乳转移到婴儿身上,但母乳中钙和蛋白质的存在可以防止哺乳过程中的骨骼问题^[33]。有动物试验结果表明怀孕大鼠锶的安全剂量为1 360 mg/kg,过量锶会导致胎鼠骨骼和眼睛发育异常^[34]。

目前尚未见有人类锶中毒的病例报道。基于年轻大鼠骨骼毒性140 mg/(kg·d)的无可见有害作用水平(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)^[35],美国有毒物质和疾病登记处(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)建议口服锶的最小风险剂量(minimal risk levels, MRL)为2.0 mg/(kg·d),美国环境保护署(Environmental Protection Agency, EPA)建议锶的参考剂量(chronic reference dose, RfD)为0.6 mg/(kg·d)。2014年10月,美国EPA宣布了对饮用水中锶的初步监管测定,并将锶的饮用水健康参考水平(health reference level, HRL)设定为1 500 μg/L。然而,到目前为止,美国EPA还没有宣布锶监管,因为需要进一步评估有效的去除方法和不监管情况下的健康风险。有相关研究对饮用水中的锶进行了健康风险监测评估,认为饮用水中的锶含量处于合理水平,健康风险较小^[29]。

除此之外⁹⁰Sr为核裂变的产物,经常出现在核污染地区。这种同位素的化学成分与钙相似,能够被吸收进入骨骼中释放电子,导致骨髓损伤并且影响造血过程,可能诱发癌变。由于商业宣传,人们会自行使用锶治疗牙齿龋坏、骨质疏松、骨关节炎、前列腺癌等疾病。但没有足够可靠的信息明确膳食补充剂中所含的锶形式(氯化锶)是否安全。

4 总结与展望

从现有证据来看,尽管不是必需微量元素锶依然与胎儿发育密切相关,并且与妊娠和哺乳相关骨质疏松及妊娠期的氧化应激有关,锶血清水平是评价锶营养状况的可靠指标。但目前对于孕期相关锶的研究尚不充分,尚不清楚妊娠期的锶合理血清水平,也尚无基于证据的孕期最佳锶摄入或补充指南。确定适当的评估和补充方案将是下一步的目标,需要对更大的人群进行更长期的研究。

参考文献:

- [1] Dumont PA, Curran PF, Solomon AK. Calcium and strontium in rat small intestine. Their fluxes and their effect on Na flux[J]. *J Gen Physiol*, 1960, 43: 1119-1136.
- [2] Papworth DG, Patrick G. The kinetics of influx of calcium and strontium into rat intestine in vitro [J]. *J Physiol*, 1970, 210: 999-1020.
- [3] Leeuwenkamp OR, van der Vijgh WJ, Hüsken BC, *et al.* Human pharmacokinetics of orally administered strontium [J]. *Calcif Tissue Int*, 1990, 47: 136-141.
- [4] Dahl SG, Allain P, Marie PJ, *et al.* Incorporation and distribution of strontium in bone [J]. *Bone*, 2001, 28: 446-453.
- [5] Kot K, Łanocha-Arendarczyk N, Kupnicka P, *et al.* Selected metal concentration in maternal and cord blood[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18.doi: 10.3390/ijerph182312407.
- [6] Shagina NB, Fell TP, Tolstykh EI, *et al.* Strontium biokinetic model for the pregnant woman and fetus: application to Techa River studies [J]. *J Radiol Prot*, 2015, 35: 659-676.
- [7] Shagina NB, Tolstykh EI, Fell TP, *et al.* Strontium biokinetic model for the lactating woman and transfer to breast milk: application to Techa River studies [J]. *J Radiol Prot*, 2015, 35: 677-694.
- [8] Liu X, Zhang Y, Piao J, *et al.* Reference values of 14 serum trace elements for pregnant chinese women: a cross-sectional study in the China Nutrition and Health Survey 2010-2012 [J]. *Nutrients*, 2017, 9. doi: 10.3390/nu9030309.
- [9] Barneo-Caragol C, Martínez-Morillo E, Rodríguez-González S, *et al.* Strontium and oxidative stress in normal pregnancy [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45: 57-63.
- [10] Tolstykh EI, Shagina NB, Degteva MO. Increase in accumulation of strontium-90 in the maternal skeleton during pregnancy and lactation: analysis of the Techa River data [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2014, 53: 551-557.
- [11] Álvarez-Silvares E, Fernández-Cruz T, Bermudez-González M, *et al.* Placental levels of essential and non-essential trace element in relation to neonatal weight in North-western Spain: application of generalized additive models [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30: 62566-62578.
- [12] Gang H, Zuo J, Jia Z, *et al.* Trimester-specific urinary strontium concentrations during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: findings from a prospective cohort[J]. *J Nutr*, 2024, 154: 224-232.
- [13] Wang P, Ma W, Zhou Y, *et al.* Circulating metal concentrations, inflammatory cytokines and gestational weight gain: Shanghai MCPC cohort[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 199: 110697.doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110697.
- [14] Kołodziejska B, Stepień N, Kolmas J. The influence of strontium on bone tissue metabolism and its application in osteoporosis treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22.doi: 10.3390/ijms22126564.
- [15] Marx D, Rahimnejad Yazdi A, Papini M, *et al.* A review of the latest insights into the mechanism of action of strontium in bone[J]. *Bone Rep*, 2020, 12: 100273.doi: 10.1016/j.bonr.2020.100273.
- [16] Xi X, Gao Y, Wang J, *et al.* Strontium chloride improves bone mass by affecting the gut microbiota in young male rats [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1198475.doi: 10.3389/fendo.2023.1198475.
- [17] Martiniakova M, Babikova M, Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71.doi: 10.26402/jpp.2020.3.01.
- [18] Tanriover MD, Oz SG, Sozen T. Ten-year follow-up in pregnancy and lactation-associated osteoporosis: sequential therapy with strontium ranelate and ibandronate[J]. *Spine J*, 2015, 15: 1164-1165.
- [19] El-Megharbel SM, Hamza RZ, Refat MS. Synthesis, spectroscopic and thermal studies of Mg (II), Ca (II), Sr (II) and Ba (II) diclofenac sodium complexes as anti-inflammatory drug and their protective effects on renal functions impairment and oxidative stress[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, 135: 915-928.
- [20] Tang Y, Xia W, Xu SQ, *et al.* Association of urinary strontium levels with pregnancy-induced hypertension[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41: 535-541.
- [21] Barneo-Caragol C, Martínez-Morillo E, Rodríguez-González S, *et al.* Increased serum strontium levels and altered oxi-

- ductive stress status in early-onset preeclampsia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 138: 1-9.doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.001.
- [22] Barneo-Caragol C, Martínez-Morillo E, Rodríguez-González S, *et al.* Strontium and its role in preeclampsia [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 47: 37-44.
- [23] Yin S, Wei J, Wang C, *et al.* Alkali and alkaline earth elements in maternal serum and occurrence of orofacial clefts in offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 110: 97-104.
- [24] Wang R, Zhang L, Chen Y, *et al.* Elevated non-essential metals and the disordered metabolism of essential metals are associated to abnormal pregnancy with spontaneous abortion[J]. *Environ Int*, 2020, 144: 106061.doi: 10.1016/j.envint.2020.106061.
- [25] Huang H, Wei Y, Xia Y, *et al.* Child marriage, maternal serum metal exposure, and risk of preterm birth in rural Bangladesh: evidence from mediation analysis[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2021, 31: 571-580.
- [26] Karakis I, Landau D, Gat R, *et al.* Maternal metal concentration during gestation and pediatric morbidity in children: an exploratory analysis [J]. *Environ Health Prev Med*, 2021, 26: 40.doi: 10.1186/s12199-021-00963-z.
- [27] Li C, Xia W, Jiang Y, *et al.* Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 735: 139403.doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139403.
- [28] Liu C, Huang L, Huang S, *et al.* Association of both prenatal and early childhood multiple metals exposure with neurodevelopment in infant: a prospective cohort study [J]. *Environ Res*, 2022, 205: 112450.doi: 10.1016/j.envres.2021.112450.
- [29] Peng H, Yao F, Xiong S, *et al.* Strontium in public drinking water and associated public health risks in Chinese cities[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28: 23048-23059.
- [30] Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. Cardiovascular safety of calcium, magnesium and strontium: what does the evidence say? [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33: 479-494.
- [31] Omdahl JL. Control of kidney 25-hydroxyvitamin D3 metabolism. Strontium and the involvement of parathyroid hormone [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1977, 184: 172-178.
- [32] Pors Nielsen S. The biological role of strontium [J]. *Bone*, 2004, 35: 583-588.
- [33] Jarvis AA, Brown JR, Tiefenbach B. Strontium-89 and strontium-90 levels in breast milk and in mineral-supplement preparations[J]. *Can Med Assoc J*, 1963, 88: 136-139.
- [34] Chiu CY, Chiu HC, Liu SH, *et al.* Prenatal developmental toxicity study of strontium citrate in Sprague Dawley rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 101: 196-200.
- [35] Storey E. Strontium “rickets”: bone, calcium and strontium changes [J]. *Australas Ann Med*, 1961, 10: 213-222.