

# 果酸钙的生理作用研究进展

吴军林<sup>1,2</sup>, 吴清平<sup>1,\*</sup>, 张菊梅<sup>1</sup>

(1. 广东省微生物研究所, 广东省菌种保藏与应用重点实验室, 广东 广州 510070;

2. 广东环凯微生物科技有限公司, 广东 广州 510643)

**摘要:** 果酸钙是一种新型的钙营养添加剂, 由钙、柠檬酸和苹果酸按一定比例反应生成, 具有高溶解性、高吸收利用性、安全无毒等特点。同其他钙营养强化剂相比, 果酸钙既具有补充钙元素、增强骨密度、调节血脂等作用, 又具有增强口腔健康、减少肾结石发生的风险、不影响其他微量元素吸收等生理作用。果酸钙又具备L-苹果酸抗疲劳、保护心脏等生理功能, 可以作为食品添加剂, 也可直接制成补钙保健食品, 具有广泛的开发应用前景。本文就国内外果酸钙在生理作用方面的研究进行综述, 以期对果酸钙的研究和应用提供新思路 and 方向。

**关键词:** 柠檬酸苹果酸钙; L-苹果酸; 生理功能

## Research Progress in Physiological Function of Calcium Citrate Malate

WU Jun-lin<sup>1,2</sup>, WU Qing-ping<sup>1,\*</sup>, ZHANG Ju-mei<sup>1</sup>

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangdong Institute of Microbiology, Guangzhou 510070, China; 2. Guangdong Huankai Microbial Science and Technology Limited Company, Guangzhou 510643, China)

**Abstract:** Calcium citrate malate (CCM) is a new calcium nutrition additive, which is a kind of compound salt resulting from the reaction among calcium, citrate and malate. Unlike other calcium sources, CCM is characteristic of high solubility and bioavailability, which provides many physiological functions of promoting oral health, reducing risk of kidney stone and having no adverse influence on the absorption of other minerals. In addition, CCM also exhibits anti-fatigue and heart-protective functions due to its L-malate. Moreover, CCM has extensive exploitation and application prospect as a calcium health care product or a food additive. This article reviews physiological functions of CCM to provide new ideas and directions for the application of CCM.

**Key words:** calcium citrate malate; L-malate; physiological function

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2010)07-0333-05

果酸钙又称为柠檬酸苹果酸钙(calcium citrate malate, CCM), 是钙、柠檬酸和苹果酸按一定比例合成的有机螯合物, 果酸钙是一种新型的钙营养强化剂, 其溶解性较柠檬酸钙和苹果酸钙显著增强, 使得果酸钙具有较高的钙元素生物学吸收利用性, 同时, 果酸钙具有能防止老年人及骨质疏松症患者牙齿缺失同时不影响铁锌硒镁等微量元素的吸收、不增加形成肾结石的风险、降低血压、调节血脂、促进肠道健康等重要生理功能。近年来, 欧美、日本、中国等国家对果酸钙在增进人体健康方面进行了十分广泛的研究, 完成了大量的动物及临床实验, 研究数据非常丰富, 本文对国内外果酸钙生理作用方面的研究进行综述, 以期对果酸钙的研究和应用提供新思路 and 方向。

## 1 钙元素的生理作用

钙是人体含量最多的一种元素之一, 人在出生时体内钙含量约为 28g, 成年时则达 850~1200g(相当于体质量的 1.5%~2.0%), 其中 99% 集中在骨骼和牙齿中, 主要以羟基磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{OH})(\text{PO}_4)_6$  的形式存在<sup>[1]</sup>。钙离子是人体内许多酶促反应的重要激活剂, 体内许多生理过程必须有钙的参与才能完成, 如神经传递、肌肉收缩、信号传导、酶及腺体的分泌、血管功能和血液凝固等生理过程<sup>[2]</sup>, 因此, 钙对维持人体细胞功能必不可少。我国儿童的佝偻病, 老年人的骨质疏松症, 均与钙摄入量不足有关, 因此, 我国居民进行普遍、合理的补钙确实必要, 补钙强身健体已成为医药界、营养界、

收稿日期: 2009-07-27

作者简介: 吴军林(1977—), 男, 助理研究员, 博士, 研究方向为食品科学与工程。E-mail: tigerwjl@163.com

\*通信作者: 吴清平(1962—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为食品安全。E-mail: wuqp203@yahoo.com.cn

饮食消费人群等关注的热点。人体自身不能合成钙元素, 补充人体所需的钙元素最佳的方式是通过饮食, 但由于我国膳食结构不尽合理, 单从食物中摄取钙达不到人体所需要钙量, 通过食用钙营养强化剂则是一种较理想的补钙途径<sup>[1-4]</sup>。目前, 国际学者普遍认同的钙营养强化剂应具备如下特点: 一是要求钙含量高; 二是钙的吸收率和生物利用率高; 三是安全无毒副作用, 不含超标重金属, 其水溶液应呈中性<sup>[3]</sup>。

## 2 果酸钙的结构与特性

### 2.1 果酸钙的结构

果酸钙不是简单的由苹果酸钙与柠檬酸钙组成的混合物, 而是由钙元素、柠檬酸根及苹果酸根构成的螯合物。利用红外光谱分析发现, 果酸钙独有的结构有别于苹果酸钙及柠檬酸钙, 是通过氢键构成立体空间结构<sup>[4]</sup>。果酸钙的独特化学结构赋予了它适中的水溶性以及与其他食物的较好亲和性。钙、柠檬酸及苹果酸的不同摩尔比例反应均能达到完全中和, 由摩尔比 6:2:3、5:2:2 以及 8:2:5 分别反应所制得的钙盐在水溶性上差别不大<sup>[5]</sup>, 因此, 果酸钙的化学式不是唯一的。目前关于果酸钙的结构研究不多见, 且不同摩尔比组成的果酸钙结构及性质差别依然有待进一步的研究。

### 2.2 高溶解性

表1 不同钙盐的水溶性及感官特性

Table 1 Solubility and sensory characteristics of various calcium sources

钙盐	感官特性	水溶性/%	温度/℃
六水合氯化钙	辛辣, 很强的刺激性	74	20
乳酸葡萄糖酸钙	纯净	40	20
乙酸钙	醋味	40	0~100
甲酸钙	不清楚	16	20
五水合乳酸钙	中性, 较苦涩	9	20
一水合葡萄糖酸钙	中性口味	3	20
三水合富马酸钙	中性至轻微的水果味	1.22	20
果酸钙	味道纯正	1.1	25
三水合苹果酸钙	微酸	0.31~0.4	25
柠檬酸钙	辛辣, 气味刺激	0.096	25
氢氧化钙	较辛辣, 碱味	0.1	20
氧化钙	碱性, 苦涩口味	0.1	25
磷酸二钙	中性 pH 值下石灰味	0.02	25
磷酸三钙	沙粒感	0.002	25
碳酸钙	似肥皂	0.0014	25
草酸钙	不详	0.00067	20

钙是人体比较难吸收消化的元素, 不同来源的钙盐其溶解性差别很大。果酸钙与其他钙源的溶解性对比发现, 果酸钙的钙含量适中而溶解性明显好于其他钙营养强化剂, 表 1 列出特定温度下不同钙源的溶解度及感官特性<sup>[6]</sup>。果酸钙溶解度随 pH 值的减小而增大, 且在微

碱性和近中性的环境下仍具有较好的溶解性<sup>[7]</sup>, 果酸钙在较宽 pH 值范围的高溶解性是与高吸收相关的重要特征, 温度对其溶解性影响很小, 室温下溶解度略高, 故果酸钙作为一种钙营养强化剂非常适用, 但是, 果酸钙具有较高溶解性的机理不清楚, 还需要深入地探讨。

### 2.3 高吸收利用性

钙元素的生物利用度指钙被身体利用的比例, 取决于很多因素, 其中包括“强化因子”以及“阻碍因子”的数量及消化环境的酸性程度。研究显示, 在用于螯合矿物质的物质中苹果酸和柠檬酸最好吸收, 钙主要在十二指肠吸收, 属于主动吸收, 苹果酸和柠檬酸在上消化道吸收<sup>[8]</sup>。果酸钙的最大特征是人体对其钙元素具有很高的吸收率, 还具有促进骨形成和缓解骨量减少等较高的生物学利用性<sup>[9]</sup>。有关果酸钙的高吸收性已被临床实验和动物实验所证实, Miller 等<sup>[9-10]</sup>采用单标及双标稳定同位素技术, 进行了碳酸盐和果酸钙的钙吸收率临床实验, 果酸钙的钙吸收利用率达到(36.2 ± 2.7)%, 而碳酸盐的吸收利用率为(26.4 ± 2.2)%, 果酸钙的钙吸收利用率比碳酸盐高出 37%, 具有很高的吸收性。Heaneg 等<sup>[11]</sup>对 361 名绝经后的女性进行研究, 分别补充安慰剂、碳酸盐和果酸钙的实验者组间 5 年内差异不显著, 但 6 年后补充钙的女性比补充安慰剂的女性骨量下降明显趋缓, 且给予果酸钙的骨量下降减缓效果要比碳酸盐明显。据吴正奇等<sup>[12]</sup>指出, 具有光学左旋结构(可以被生物膜所识别的具有光学活性的化合物结构)的苹果酸及柠檬酸是果酸钙的主要成分, 且是体内三羧酸循环的中间代谢产物, 可以保证随柠檬酸和苹果酸在体内的氧化而缓慢地释放出钙离子, 这一特性就导致了果酸钙具有高生物学吸收利用性。

## 3 果酸钙的重要生理功能

### 3.1 增强口腔健康

随着年龄的增长及荷尔蒙水平的降低, 老年人可通过摄取足够钙和 VD 来延缓年龄增长性骨丢失率。啮齿动物的实验数据显示, 口腔内牙槽骨等需要依靠摄取足够钙元素和 VD 来防御牙槽骨吸收, 从而防治牙周炎的产生<sup>[13]</sup>。因此, 骨质缺乏人群及骨质疏松症人群比具有较高骨密度人群易发生牙周疾病<sup>[14]</sup>。

牙周疾病主要特征是系列慢性口腔炎症及严重的牙槽骨吸收, 最终导致牙周膜脱离及牙齿脱落。Dawson-Hughes 等<sup>[15]</sup>对钙元素及 VD 影响牙齿脱落进行了实验, 研究对象为 145 名 65 周岁以上健康老人, 一组每日补充含钙量 500mg 果酸钙及 700IU 胆钙化醇(VD<sub>3</sub>), 安慰剂组每日补充同等数量的惰性微晶纤维素片, 补充组与安慰剂组发生脱牙 1 颗以上的比例分别为 13% 及 27%, 结果显

示果酸钙及VD能显著减少牙齿脱落的风险。Kral1等<sup>[16]</sup>对绝经后妇女研究发现,钙可缓解全身性骨丢失,同时减少口腔骨丢失,起到保留牙齿的作用,且补充钙在减缓全身骨密度下降及增加牙齿保留方面是一种营养干预的结果。

酸性食物和酸性饮料具有腐蚀牙釉质的作用已有文献报道,酸性饮料入口时,饮料中的酸迅速与唾液中处于饱和状态的离子(钙、磷酸盐和羟基离子)结合,从而减少唾液中离子浓度,需要溶解牙齿矿物质来补充唾液中损失的离子。基于这一现象,大量的文献的已证实在酸性饮料和食品中增加钙离子,能够起到保护牙釉质的作用<sup>[17-19]</sup>。钙离子在饮料中添加会导致溶解度下降、沉降产生、颜色变化及混浊产生等诸多问题,柠檬酸苹果酸钙提供了一种可溶性螯合钙盐,可以有效避免这些问题的产生,果酸钙添加到酸性饮料中不影响饮料的感官性能和风味,具有补钙保健和保护牙齿的双重作用<sup>[20]</sup>。

### 3.2 减少肾结石的风险

因肾结石中钙元素的存在,以及特发性高钙尿症病人(易患肾结石)对钙元素异常的高吸收特点,使得人们误认为膳食钙可使人产生肾结石<sup>[21]</sup>。近年来的研究数据表明,限制钙摄入作为一种减少肾结石发生的治疗方法,可能更易造成正常尿钙结石病人形成结石<sup>[22]</sup>。研究发现,正常男性钙摄入量越高,越不容易患肾结石,如果动物蛋白摄入较高,则肾结石容易形成,且尿液中大量的草酸排泄与草酸钙晶体形成有密切关系,膳食中增加钙的补充,能明显减少草酸盐的吸收和排泄。钙可与膳食中的草酸盐结合减少肠道对草酸的吸收,从而降低尿中草酸盐的浓度,减少肾结石的形成。作为三羧酸循环的中间产物的游离柠檬酸分泌到尿液中,对结石的形成起到了重要作用,柠檬酸可以螯合金属离子增加溶解性,而且较低浓度的柠檬酸即可通过调节草酸钙晶体的形态及生长动力学抑制肾结石的形成<sup>[23]</sup>。苹果酸同样具有螯合钙形成可溶性钙盐的功能,已有研究报道苹果酸能有效防止啮齿动物尿路结石<sup>[24]</sup>,因此,果酸钙含有的3种化学成分对抑制肾结石形成具有一定作用。

为进一步评估在草酸存在的条件下钙的作用,Liebman等<sup>[25]</sup>对10名无肾结石健康人及4名肾结石病人先后进行3次实验,分别服用200mg草酸(基线值)、200mg草酸加含300mg钙元素的碳酸钙(碳酸钙组)及200mg草酸加含300mg钙元素的果酸钙(柠檬酸苹果酸钙组),观察24h后体内草酸的吸收及尿液中草酸的排放情况。结果表明,结石与非结石形成个体的所有尿液生化指标差异不显著,在提供300mg钙时,24h平均外源性草酸盐的吸收从36.2mg(基线值)减少到16.1mg(碳酸钙组)和14.3mg(柠檬酸-苹果酸钙组),平均24h草酸盐吸收率从18.3%

(基线值)减少到8.1%(碳酸钙组)和7.2%(柠檬酸-苹果酸钙组)。这些结果提示,补钙能明显减少草酸盐的吸收和排泄,且果酸钙的生物活性明显高于碳酸钙。因此,目前较为一致的观点是钙在肠道中与食物中草酸盐结合减少草酸的吸收,降低尿中草酸盐的浓度,减少肾结石的风险。

### 3.3 不影响其他微量元素的吸收

多年来,科技人员一直在进行人体及动物实验,调查研究各种形式和来源的钙对宏量元素及微量元素生物利用度的影响。一般来讲,钙会阻碍人体对其他矿物质的吸收,而果酸钙却能减低人体对铁吸收的阻碍。Dechr等<sup>[26]</sup>以19名(63±6)岁的女性为对象,研究了钙对铁吸收的影响。被实验者摄取添加<sup>55</sup>Fe的早餐后,对分别摄取安慰剂、牛奶(含钙500mg)与鲜橘子汁(含果酸钙)进行比较。结果显示,<sup>55</sup>Fe的保留量顺序是,安慰剂(8.3%)>配合含果酸钙的鲜橘子汁(7.4%)>果酸钙(6.0%)>牛奶(3.4%),从而证实果酸钙能降低对铁吸收的阻碍。McKenna等<sup>[27]</sup>及Andon等<sup>[28]</sup>分别以26个健康女孩(11.3±0.5岁)为对象,每天分别补充安慰剂片和含1000mg钙的果酸钙,探讨了长期补钙对锌及镁元素利用率影响,结果显示高摄入钙不阻碍锌和镁的利用吸收。Holben等<sup>[29]</sup>研究发现长期每天补充1775mg钙(其中1000mg钙来源于果酸钙)对青春期女孩(11~14岁)硒的吸收利用没有任何影响,这与成年人方面的研究结果一致。根据钙在特定条件下的化学性质,一般都会认为钙影响其他微量元素的吸收利用。从研究数据来看,果酸钙对于镁、铁、锌和硒等微量元素的生物利用度不产生干扰。

### 3.4 调节血脂作用

人体的血脂与膳食的结构和成分密切相关,过量饮食含饱和脂肪酸的食物会显著升高血清胆固醇水平,尤其是低密度脂蛋白(LDL)水平,加剧心血管疾病发生的风险。大量数据表明高钙饮食能明显减少饱和脂肪酸的吸收<sup>[30-33]</sup>,人体在膳食中摄入钙后,钙在肠道中与脂肪酸和胆汁酸相结合,形成不溶性钙皂在粪便中排出,从而减少脂肪的吸收;同时,钙还可降低血浆中的血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯含量,提高高密度脂蛋白胆固醇含量。Denke等<sup>[30]</sup>研究结果显示,补充果酸钙使粪便中排泄饱和脂肪酸的量显著增加7%,血清低密度脂蛋白胆固醇降低11%,总胆固醇减少6%。进一步的数据分析显示,粪便中排泄脂肪增加的量与血清胆固醇减少的量不一致,表明果酸钙降低胆固醇可能涉及其他作用机制。

### 3.5 具有预防肠道癌症、控制血压和降低抗癌药物毒副作用等的生理功能

近年来的研究数据表明,钙的摄入与肠道癌症的发

生率具有相关性<sup>[34]</sup>,且可以增进肠道健康。Govers等<sup>[35]</sup>和 Flood等<sup>[36]</sup>认为钙通过形成不溶性脂肪酸钙皂复合物,消除脂肪消化过程中产生的次级胆汁酸等致癌物,使过度扩散的结肠黏膜细胞受阻,起到预防肠道癌症的作用。果酸钙还具有降血压的生理作用,长期缺钙对血压的影响远超食盐的过量摄入对血压的影响,大约40%的高血压患者,治疗中辅以大量补充钙质,可以更好地控制血压。Gillman等<sup>[37]</sup>以钙摄入处于低水平的儿童为研究对象,发现膳食中补充果酸钙可以有效降低他们的血压。具有左旋结构的苹果酸是果酸钙的主要组成之一,是生物体代谢过程中产生的重要有机酸,在线粒体产生能量物质ATP的代谢过程中起到重要作用,具有显著的生理功能,能够有效的提高运动能力,具有抗疲劳、保护心脏、促进羧酸盐的代谢、促进线粒体呼吸、改善记忆能力、增强钙的活性、降低抗癌药物毒副作用等多种生理功能<sup>[38]</sup>。L-苹果酸赋予了果酸钙特有的生理功能,因此,与其他常用的钙营养强化剂比较,是一种值得推广的钙营养强化剂。

#### 4 展望

果酸钙是一种有机酸螯合钙,具有较好的溶解性、高吸收利用性、风味好等优点,目前是国际上最理想的钙营养强化剂。果酸钙的固体剂型主要作为钙质补充剂,添加到面包、饼干、糕点、糖果、奶粉及早餐食品和风味小吃中或制成功能性食品,果酸钙液体剂型用于钙强化饮料,添加到牛奶、豆乳饮料等饮料中。用果酸钙作为钙强化剂的饮料和功能食品已在世界多个地区推广,美国(1986年)、日本(1990年)、欧洲(1991年)已经开始销售。日本已批准果酸钙作为“特殊健康食品”的原料,加拿大已批准果酸钙吞服片和咀嚼片作为医药上的钙质补充剂,而在我国因果酸钙生产成本远远高于市场上其他钙制剂,使得果酸钙尚未得到普遍开发和利用。

随着生活水平和消费水平的提高,以及老龄化社会的到来,人们对钙营养强化剂的认识逐步增强,对保健食品及营养强化食品的需求将急剧增加。目前市场上的钙营养强化剂种类较多,但是考虑到果酸钙在生产过程中使用的原料安全无毒,不添加其他的化学药品,钙含量适中、且具有较好的溶解性、高生物学吸收利用性和可减少人体对其他微量元素的吸收阻碍,因此果酸钙是一种优良的钙营养强化剂,既可以作为营养添加剂制成钙强化食品,也可以加入一定辅料后直接制成补钙保健食品,还可以用于药品中,在实际生产中具有广泛的开发应用前景。随着全民健康意识的提高和食品科技的不断发展,寻找安全高效天然的功能食品将是今后食品工业的发展方向。随着研究的进一步深入,果酸

钙的开发利用必将向品种类型多样化、保健功能明确化发展。

#### 参考文献:

- [1] 毛萌. 人体钙营养[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.
- [2] WALKER-BONE K, DENNISON E. Epidemiology of osteoporosis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27(1): 145-149.
- [3] 段惠敏. 补钙与钙营养强化剂CCM[J]. *食品科技*, 2002(1): 64-65.
- [4] 李淑芳, 段惠敏, 郭光美, 等. 柠檬酸-苹果酸钙的特性及应用[J]. *食品工业*, 2003(3): 19-21.
- [5] FOX M M, LUHRSSEN K R, BURKES A L. Calcium fortified salad dressing product: US, 5215769[P]. 1993-06-01.
- [6] REINWALD S, WEAVER C M, KESTER J J. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2008, 54: 219-346.
- [7] 李卫平. 富钙功能性果汁饮料的开发研究[J]. *饮料工业*, 2005(5): 23-25.
- [8] DEMIGNE C, SABBOH H, PUEL C, et al. Organic anions and potassium salts in nutrition and metabolism[J]. *Nutr Res Rev*, 2004, 17: 249-258.
- [9] MILLER J Z, SMITH D L, FLORA L, et al. Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents[J]. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48: 1291-1294.
- [10] MILLER J Z, SMITH D L, FLORA L, et al. Calcium absorption in children estimated from single and double stable calcium isotope techniques[J]. *Clin Chim Acta*, 1989, 183: 107-114.
- [11] HEANEG R P. Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(3): 675-676.
- [12] 吴正奇, 凌秀敏. 钙强化剂和钙强化食品的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2001, 21(4): 81-82.
- [13] DAVIDEAU J L, LEZOT F, KATO S, et al. Dental alveolar bone defects related to vitamin D and calcium status[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89/90(1/5): 615-618.
- [14] WACTAWSKI-WENDE J, HAUSMANN E, HOVEY K, et al. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women[J]. *J Periodont*, 2005, 76(11): 2116-2124.
- [15] DAWSON-HUGHES B, HARRIS S S, KRALL E A, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(10): 670-676.
- [16] KRALL E A, DAWSON-HUGHES B, PAPAS A, et al. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 1994, 4(2): 104-109.
- [17] ATTN T, MEYER K, HELLWIG E, et al. Effect of mineral supplements to citric acid on enamel erosion[J]. *Arch Oral Biol*, 2003, 48: 753-759.
- [18] JENS DOTTIR T, BARDOW A, HOLBROOK P. Properties and modification of soft drinks in relation to their erosive potential *in vitro*[J]. *J Dent*, 2005, 33: 569-575.
- [19] LUSSI A, JAEGGI T, ZERO D T. Impact of modified acidic soft drink on enamel erosion[J]. *Oral Dis*, 2005, 11: 7-12.
- [20] ASSMANN S, MEDEIROS D M, CHAMBERS E. Fortification with calcium citrate malate may not influence the sensory properties of an orange flavored beverage[J]. *J Food Qual*, 2003, 26: 395-407.
- [21] COE F L, PARKS J H, WEBB D R. Stone-forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalcaemic adults[J]. *Kidney Int*, 1992, 41: 139-142.
- [22] BORGHIL L, SCHIANCHI T, MESCHI T, et al. Comparison of two

- diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria[J]. *N Eng J Med*, 2002, 346: 77-84.
- [23] QIU S R, WIERZBICKI A, ORME C A, et al. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization by osteopontin and citrate[J]. *PNAS*, 2003, 101(7): 1811-1815.
- [24] THOMAS J, THOMAS E. Experimental lithiasis in the rat. Urinary level of malic acid and oxaloacetic acid increased by administration of succinic acid, malic acid and oxaloacetic acid[J]. *Ann Urol (France)*, 1977, 11:89-94.
- [25] LIEBMAN M, CHAI W. Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1453-1459.
- [26] DEEHR M S, DALLAL G E, SMITH K T, et al. Effects of different calcium sources on iron absorption in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51: 95-99.
- [27] MCKENNA A A, ILICH J Z, ANDON M B, et al. Zinc balance in adolescent females consuming a low- or high-calcium diet[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1460-1464.
- [28] ANDON M B, ILICH J Z, TZAGOURNIS M A, et al. Magnesium balance in adolescent females consuming a low- or high-calcium diet[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63: 950-953.
- [29] HOLBEN D H, SMITH A M, ILICH J Z, et al. Selenium intakes, absorption, retention, and status in adolescent girls[J]. *J Am Diet Assoc*, 2002, 102: 1082-1087.
- [30] DENKE M A, FOX M M, SCHULTE M C. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat-content and reduces serum-lipids in men[J]. *J Nutr*, 1993, 123: 1047-1053.
- [31] REID I R, MASON B, HOME A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: A randomized controlled trial[J]. *Am J Med*, 2002, 112: 343-347.
- [32] SHAHKHALILI Y, MUSRSET C, MEIRIM I, et al. Calcium supplementation of chocolate: Effect on cocoa butter digestibility and blood lipids in humans[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 246-252.
- [33] WELBERG J W, MONKELBAAN J F, de VRIES E G, et al. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man[J]. *Ann Nutr Metab*, 1994, 38: 185-191.
- [34] SCHATZKIN A, PETERS U. Advancing the calcium-colorectal cancer hypothesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96: 893-894.
- [35] GOVERS M J, TERMONT D S, LAPRE J A, et al. Calcium in milk products precipitates intestinal fatty acids and secondary bile acids and thus inhibits colonic cytotoxicity in humans[J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 3270-3275.
- [36] FLOOD A, PETERS U, CHATTERJEE N, et al. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women[J]. *Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prev*, 2005, 14(1):126-132.
- [37] GILLMAN M W, HOOD M Y, MOORE L L, et al. Effect of calcium supplementation on blood pressure in children[J]. *J Pediatr*, 1995, 127: 186-192.
- [38] 吴牟林, 吴清平, 张菊梅. L-苹果酸的生理功能研究进展[J]. *食品科学*, 2008, 29(11): 650-654.