

鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究

杨惠光 唐天驷 李忠泽 姚勤红

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)10-0751-03

摘要:目的 观察鲑鱼降钙素注射液在治疗老年骨质疏松症中的疗效。方法 102例骨质疏松症患者随机分成两组,研究组和对照组,研究组采用鲑鱼降钙素联合钙剂治疗,对照组单纯使用钙剂治疗。结果 研究组患者经过治疗后骨密度增加显著($P < 0.01$);疼痛缓解率达82%;生活能力明显提高,均与对照组相比有显著差异($P < 0.01$)。结论 鲑鱼降钙素在治疗老年骨质疏松症中疗效良好。

关键词: 鲑鱼降钙素;骨质疏松症;骨密度;疼痛;生活质量

Clinical study of salmon calcitonin in treatment of senior osteoporosis YANG Huiguang, TANG Tiansi, LI Zhongze, et al. Department of Orthopaedics, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University Medical College, Jiangyin, Jiangsu 214400, China

Abstract: Objective To observe the effect of salmon calcitonin injection in treating senior osteoporosis.

Methods The patients with osteoporosis were divided into two groups randomly, research group and control group. The research group were treated by salmon calcitonin injection and calcium, while the control group were treated only by calcium. **Result** Compared with the control group, the bone density and the pain remission rate together with the patients' viability were increased significantly in the research group after treating ($P < 0.01$).

Conclusions Salmon calcitonin injection is effective in treating senior osteoporosis.

Key words: Salmon calcitonin; Osteoporosis; Bone density; Pain; Quality of life

中国是个人口大国,老龄人口的增加已随着社会的进步和生活的稳定逐渐成为我国的社会问题。骨质疏松症是老年人的常见病,容易引起骨折,严重影响了老年人的生活质量。本研究采用鲑鱼降钙素联合钙剂治疗老年性骨质疏松症病人,探讨其对骨质疏松症的疗效。

1 材料和方法

1.1 研究对象

临床随机在2006年11月至2008年3月之间的住院和门诊中选择老年骨质疏松症患者102例,其中男性41例,女性61例,年龄在65~82岁之间,平均年龄70.5岁。所有病例均符合以下标准。①有自发性腰痛或/和负重性疼痛;②经骨密度仪测定存在骨质疏松,骨密度低于健康年轻同性均值2.0~2.5个标准差。③近3个月未使用影响骨代

谢药物,如维生素D、雌激素、钙制剂、双膦酸盐等。

④无严重心、肝、肾等重要脏器疾病。102例骨质疏松症患者随机分为两组:①研究组51例,②对照组51例。两组间在性别、年龄、临床表现等方面无显著性差别,具有可比性。

1.2 研究方法

研究组:采用鲑鱼降钙素(商品名为密钙息,北京诺华制药生产,50 IU/支,批号:S0041/S0043)50 IU肌肉注射,每日1次,连用2 w后改为隔日1次,连续使用3个月。同时联合口服钙剂,美国惠氏-百官制药生产的钙尔奇D(含元素钙600 mg,维生素D 125 IU,批号:0609098/0611189)600 mg每日1次;对照组:单纯采用口服钙尔奇D 600 mg每日1次,连续使用3个月。

1.3 观察指标

所有病例在治疗前及治疗3个月后均测量骨密度,检查血生化、评价疼痛控制情况、生活能力改善情况等。

1.3.1 止痛疗效评价标准 治疗前后对疼痛进行分级,评价疗效。

作者单位:214400 江苏江阴,东南大学附属江阴医院骨科(杨惠光、李忠泽、姚勤红)苏州大学第一医院骨科(唐天驷)

通讯作者:李忠泽,Email: jjsjymy@163.com

根据 WHO 疼痛程度分级分为 4 级:0 级(无痛);1 级(轻度):虽有疼痛但可以忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;2 级(中度):疼痛明显,不能忍受,要求服用止痛剂,睡眠受干扰;3 级(重度):疼痛剧烈,不能忍受,需要止痛剂,睡眠严重受到干扰,可伴有植物神经功能紊乱或被动体位。

治疗后疼痛控制评价标准:完全缓解(CR):疼痛程度为 0 级,治疗后完全无痛;部分缓解(PR):疼痛程度为 1 级,疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本上不受到干扰,能正常生活;轻度缓解(MR):疼痛程度为 2 级,疼痛较给药前减轻,但仍感明显疼痛,睡眠仍受到干扰;无效(NR):与治疗前比较无减轻。总有效率为 CR + PR。

1.3.2 生活能力疗效评价标准:活动能力分级 0 级:活动自如;I 级:活动受限;II 级:活动明显受限;III 级:完全不能活动。

显效:活动能力提高 II 级或以上;有效:活动能力提高 I 级;无效:活动能力未提高或减弱。

1.4 统计学处理

实验数据采用 SPSS 软件处理,采用 χ^2 检验比较两组间的差异性,以 $P < 0.05$ 为有显著差异。

2 结果

研究组中有 1 例患者肌注鲑鱼降钙素 50 IU 后半小时内出现胸闷气急等症状,而停止继续使用降钙素,退出研究。

2.1 骨密度改善情况(详见表 1)

表 1 两组治疗前后腰椎骨密度比较(g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
研究组	0.721 ± 0.111	0.778 ± 0.124
对照组	0.719 ± 0.118	0.717 ± 0.127

研究组腰椎骨密度均值在治疗后 3 个月有显著提高, $P < 0.01$, 而对照组的 $P > 0.05$, 无显著差异。

2.2 血生化中血钙、血磷及碱性磷酸酶指标值

表 2 血生化指标在治疗前后的比较

测定指标	研究组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血钙(mmol/L)	2.15 ± 0.21	2.18 ± 0.23	2.19 ± 0.17	2.20 ± 0.16
血磷(mmol/L)	1.08 ± 0.13	1.05 ± 0.15	1.06 ± 0.14	1.07 ± 0.15
碱性磷酸酶(U/L)	74.10 ± 8.10	77.30 ± 9.30	75.20 ± 8.50	76.80 ± 8.90

从上述表中显示,研究组和对照组的血钙、血磷及碱性磷酸酶等生化指标在治疗前后的 P 值大于

0.05, 无显著差异。

2.3 疼痛程度改善情况

表 3 两组治疗前后疼痛分级比较

组别	治疗前病人疼痛分布情况					治疗后病人疼痛分别情况				
	n	0 级	1 级	2 级	3 级	n	0 级	1 级	2 级	3 级
研究组	51	0	10	36	5	50	9	33	6	2
对照组	51	0	11	34	6	51	2	14	30	5

研究组中疼痛缓解率为 $41/50 = 82\%$, 对照组疼痛缓解率为 $16/51 = 32\%$, 两组比较 $P < 0.01$, 有显著差异。

2.4 生活质量改善情况(以生活能力提高为指标)

表 4 两组治疗后生活能力比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	50	6	38	6	88.0
对照组	51	1	17	33	35.3

两组有效率相比 $P < 0.01$, 有显著差异。

2.5 不良反应发生情况

51 例病人使用鲑鱼降钙素后出现面色潮红的有 3 例, 过敏 1 例, 恶心未呕吐者 1 例, 呕吐者 1 例, 除过敏患者因此停药外, 其他均坚持用药未再出现其他不良反应症状。

3 讨论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种由于骨量的减少, 骨的结构紊乱, 骨折危险度增加的疾病。此病既有骨量的变化, 又有骨质(骨结构、力学性能)的改变^[1]。疼痛、骨折、身长缩短是骨质疏松的三大症状, 其中疼痛直接影响病人生活质量, 造成的伤害不仅是生理的, 而且是心理的、经济的, 甚至是社会的。骨质疏松疼痛机理十分复杂, 骨吸收增加, 骨矿含量减少是疼痛的主要原因, 另一个引起疼痛的原因是骨折。此外, 骨质疏松患者在躯干活动时, 会出现肌痉挛, 从而产生肌肉及筋膜性腰背疼痛。临床常见的骨质疏松发生部位则多在腰椎等负重处。因此骨质疏松疼痛的治疗应着眼于抑制骨吸收及提高骨密度。

降钙素在正常人血循环中浓度较低, 而在胎儿、生长期儿童、青春发育期青少年、怀孕和哺乳期妇女以及骨吸收增加者水平较高, 男性高于女性。成年后降钙素含量随着年龄的增长而逐渐下降, 降钙素储备功能的降低, 可能参与骨质疏松症的发生^[2]。

本研究所用的密钙息(Miacalcic)是人工合成的

鲑鱼降钙素,由32个氨基酸单链组成,其特点是生物活性比人降钙素高20~40倍,能有效地抑制破骨细胞的活性和数量,调节成骨细胞的活性,抑制骨吸收,促进骨矿化,从而促进骨的形成,减少骨质流失。因此是治疗骨质疏松症的理想药物。长期使用密钙息可防止骨矿含量的进一步丢失,并使骨密度有一定程度的增加。本研究组采用密钙息和钙尔奇D联合治疗后腰椎骨密度均值在治疗后3个月有显著提高($P < 0.01$),研究组治疗后疼痛缓解率为82%,对照组则为32%,两组对比有显著差异($P < 0.01$);也同样说明降钙素能有效控制骨质疏松疼痛^[3]。据研究,降钙素控制疼痛的机理是:①能抑制破骨细胞活性,减少骨吸收:破骨细胞上有大量降钙素受体,每个破骨细胞上有100万个以上降钙素受体,这些受体亲和力高,与降钙素结合后,细胞内cAMP产生增多,激活蛋白激酶,从而抑制其活性,临床上疼痛缓解^[4]。②中枢镇痛作用:其机制可能是,促进离子钙在神经细胞膜内尤其是脑内移动,降低脑细胞内钙离子水平,从而调节疼痛受体的敏感性,显著提高痛阈;另外提高 β_2 内啡肽浓度,抑制神经肽类的释放, β_2 内啡肽为一内源性阿片肽,和吗啡受体特异性结合,具有止痛作用^[5]。③通过抑制环氧化酶活性减少或抑制疼痛介质前列腺素(前列腺素可增强致痛物质的敏感性加剧疼痛)和血栓素的合成,从而达到止痛。④直接降低血钙从而调节疼痛受体的敏感性而止痛。

从本研究资料表明,单纯使用钙剂治疗老年性骨质疏松症,对骨密度的改变及止痛疗效均不明显,但是从长远利益来看,老年患者仍然需要长期补充钙剂和维生素D。因为单纯长期使用降钙素可引起低血钙及低血钙所致的继发性甲状旁腺功能亢进,后者又可增加骨质吸收和骨量丢失,因而对于老年骨质疏松症患者,应予降钙素和钙剂联合用药治疗^[6]。同时由于降钙素长期不间断的用药,可产生一种“逃逸”现象,使药物出现抵抗^[7],失去作用。所以我们认为可以使用3个月后停1~2w,再重新启动下一疗程的治疗。

目前,生活质量评价体系作为一种新的指标已

被医学专家们越来越广泛地应用。本研究将生活能力分级作为评价标准,研究资料显示,研究组50例患者中有6例显效,38例有效,总有效率为88%;对照组51例患者中只有1例显效,17例有效,总有效率为35.3%。两者相比有显著差异($P < 0.01$)。由于疼痛的控制,病人的生活质量也随之提高,由疼痛产生的痛苦、抑郁、焦虑等心理负担相应减轻。

需要提醒的是,鲑鱼降钙素是一种生物制剂,需要低温保存,对于在医院门诊或社区进行治疗的患者应注意药物的适当保存。另外,鲑鱼降钙素是一种多肽,故有可能出现过敏反应,其他如面颊潮红及消化系统或循环系统的药物反应也较常见。本研究102例病人,研究组中有1例肌注密钙息半小时内即出现胸闷、气急,面色苍白,血压下降,立即给予地塞米松等处理后缓解,但因此患者拒绝继续使用该药。其他如面色潮红、恶心等不良反应共6例,总不良反应发生率为11.7%,在研究中发现,不良反应发生时间主要在用药的最初一周内,因此临床医生要注意观察,避免重大不良反应发生。

【参 考 文 献】

- [1] De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 1713-1720.
- [2] Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 1996, 10: 201-205.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨质疏松及骨矿盐疾病诊疗指南(讨论稿). *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(4).
- [4] Jakahashi S, Goldhing S, Katz M, et al. Down regulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast like cell differentiation. *J Clin Invest*, 1995, 95: 167-171.
- [5] Lyritis GP, Trovas G. Abirritation of salmoncalcitonin. *Bone*, 2002, 30(5): 71-74.
- [6] 金世鑫,汪耀,沈志卫,等.降钙素及临床应用.见:刘忠厚,主编.骨质疏松学.北京:科学出版社,1998.241-244.
- [7] 郭世绶.骨质疏松症的药物治疗及其理论基础. *中华骨科杂志*, 2004, (11): 691-694.

(收稿日期:2008-09-25)