

鲑鱼降钙素注射治疗骨痛 90 例疗效观察

宋海 宁志伟

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)12-0917-03

摘要:目的 有研究显示鲑鱼降钙素的活性是人降钙素的 40~50 倍,本研究是应用鲑鱼降钙素注射治疗各种原因引起的骨痛,以观察其镇痛疗效和安全性。方法 给予鲑鱼降钙素 50 IU 皮下注射,每天 1 次,2 周后 50 IU 隔日 1 次注射,共 4 周,期间每周复诊 1 次,记录疼痛强度,并观察不良反应。结果 90 例患者治疗前均有中度以上疼痛,其疼痛强度为 6.57 ± 1.52 ,用药 2 周后疼痛明显好转,其强度下降为 1.25 ± 1.15 ,治疗前后差异有显著性 ($P < 0.001$)。疼痛完全缓解率达 37 例 (41.1%),明显缓解率为 30 例 (33.3%),中度缓解率为 18 例 (20%),无效 5 例 (6.6%)。其主要不良反应是轻度恶心 11 例 (12.2%),继续用药后消失。结论 鲑鱼降钙素能够迅速缓解各种原因引起的骨痛,安全性良好。

关键词: 鲑鱼降钙素; 骨痛; 临床疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.12.012

The study investigates clinical efficacy of salmon calcitonin injections in treating bone pain 90 cases SONG Hai, NING Zhiwei. Hebei Province Tangshan People Hospital, Tangshan 063001, China

Abstract: **Objective** Studies indicate bioavailability the biological activity of salmon calcitonin to be 40-50 times that of than human calcitonin. Our study investigates clinical efficacy and safety security of salmon calcitonin injections in treating bone pain. **Methods** Patients were administered 50IU salmon calcitonin subcutaneous injections once daily, after 2 weeks of treatment adjusted to 50IU once every other day for a total of 4 weeks. Patients were followed up at least once a week during this period to carefully observe the bone pain degree and adversity incidence. **Results** 90 patients with medium severity bone pain VAS 6.57 ± 1.52 were recruited, after treatment for 2 weeks, pain intensity was reduced to 1.25 ± 1.15 $P < 0.001$. Complete pain relief was experienced in 37 cases (41.1%), obvious analgesic relief 30 cases (33.3%), medium relief 18 cases (20%), uneffective 5 cases (6.6%). Adverse events included mild nausea, 11 cases (12.2%), which were relieved with continuous use. **Conclusion** Salmon calcitonin can relieve bone pain of various causation effectively and safely.

Key words: Salmon calcitonin; Bone pain; Clinical efficacy

降钙素于 1961 年由 Coop 发现,他们用高钙血有控制地灌注离体的狗的甲状腺和甲状旁腺时,狗全身循环中血清钙浓度迅速下降,较之切除甲状腺和甲状旁腺后血钙的下降还要快,为此提出有一种能降低血钙的激素存在,并命名为“降钙素”^[1,2]。1963 年 Hirsch 等^[3]证实降钙素为甲状腺所分泌,此后又进一步研究证实由甲状腺滤泡旁细胞 (parafollicular cell) 或称之为 C 细胞所分泌。

由于降钙素可以抑制破骨细胞活性和刺激成骨细胞的形成和活性,降钙素抑制溶骨作用,从而使异常增高的血清钙降低,此外还通过减少肾小管的再

摄取而增加尿钙、磷和钠的排泄,但血清钙不会降低到正常范围以下,此外降钙素具有止痛作用,特别是伴有骨痛的疾病,还能减少胃液和胰腺外分泌腺的分泌,有利于急性胰腺炎的内科治疗。

所有降钙素都由一个 32 个氨基酸的单链多肽组成,它的氨基酸排列顺序因物种不同而有差异。由于鲑鱼降钙素对受体结合部位的亲和力比来自哺乳类 (包括合成的人的降钙素) 的降钙素更大,所以在临床上的作用更强、更持久。

降钙素在骨质疏松临床中已普遍应用多年,主要用于骨质疏松症、Paget 氏骨病和恶性肿瘤的骨转移及其引起的骨痛和高钙血症、痛性神经营养不良治疗。鲑鱼降钙素的生物活性是人 CT 的 40~50 倍^[4],具有很强的镇痛特性。本研究应用鲑鱼降钙

素(商品名密盖息, Micalcic, 诺华公司生产)注射治疗各种原因引起的骨痛 90 例, 现将研究情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

女性 50 例, 男性 40 例, 平均年龄 (60.1 ± 8.5) 岁 $(29 \sim 82)$ 岁, 其中包括: ①原发性骨质疏松症 76 例, 男性 20 例, 女性 56 例, 年龄 (60.2 ± 8.6) 岁 $(56 \sim 82)$ 岁, 女性患者平均闭经 (9.3 ± 4.3) 年; ②垂体前叶功能减退 5 例(2 男 3 女), 其中 3 例为垂体瘤手术后和/或放疗后, 2 例有产后大出血史, 产后 (25) 岁和 (30) 岁闭经, 均给予强的松、甲状腺激素替代治疗达到功能正常水平, 2 例男性患者应用雄激素(安特尔)替代治疗, 女性患者未应用雌激素; ③卵巢早衰(40 岁以前闭经)3 例, 年龄分别为 52、60 和 64 岁, 均未应用雌激素替代治疗; ④长期应用糖皮质激素治疗患者 4 例, 均为女性, 其中 2 例伴有系统性红斑狼疮, 1 例血小板减少性紫癜, 1 例类风湿性关节炎, 年龄 $29 \sim 43$ 岁, 大剂量(相当于强的松 30mg/d)应用糖皮质激素治疗 $2 \sim 5$ 年; ⑤恶性肿瘤骨转移 2 例, 分别为乳腺癌和肾癌骨转移, 分别为 48 岁女性和 65 岁男性, 后者伴有高血钙。

66 例主诉有腰背痛, 35 例主诉髋部痛, 平均骨痛病程 11.8 ± 10.1 $(2 \sim 120)$ 月。所有患者均经过胸腰椎、髋部 X 线照相或骨密度检查(DEXA)诊断为骨质疏松症, 2 例恶性肿瘤骨转移均经过骨显像检查证实。明确骨折病史者 23 例, 其中 4 例为多发性骨折, 有腰椎体压缩性骨折 21 例, 股骨骨折 6 例, 胫腓骨骨折 2 例。均无药物食物过敏史, 且在用药前 2 个月内未接受其他特殊药物治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 90 例患者均给予鲑鱼降钙素 50 IU 皮下注射, 每天 1 次, 2 周后 50IU, 隔日 1 次注射, 共观察 4 周, 期间每周复诊 1 次, 记录疼痛强度, 观察不良反应(头晕、恶心、食欲减退、皮疹、搔痒及其他)的发生情况, 及血常规、肝肾功能生化指标检测。

1.2.2 疗效观察: 镇痛效果观察指标: ①疼痛强度: 采用 0~10 疼痛强度分级法记录, 0 为无痛, 10 为剧烈疼痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~9 为重度疼痛。由患者自己将其疼痛程度在相应数字上划圈。②疼痛缓解度: 由医生将患者疼痛缓解程度按以下分级标准予以记录, 0 度: 无缓解; 1 度: 轻度缓解(疼痛减轻 $1/4$); 2 度: 中度缓解(疼痛减轻 $1/$

2); 3 度: 明显缓解(疼痛减轻 $3/4$ 以上); 4 度: 完全缓解(疼痛消失)。

镇痛效果判定指标: 疼痛缓解率。中度缓解以上, 镇痛有效率: 显效(明显缓解 + 完全缓解), 有效(中度缓解), 无效(未缓解 + 轻度缓解), 总有效(显效 + 有效)^[5]。

1.2.3 统计学处理: 将治疗前后的观察结果进行比较, 疼痛强度和疼痛改善程度采用均数 \pm 标准差表示, 治疗前后疼痛强度比较用 t 检验。

2 结果

2.1 疗效

1 例发生注射第 1 针后排尿次数明显增加, 伴有腹泻, 注射 3 天自行停药, 其余完成注射, 患者治疗前均有中度以上疼痛, 其疼痛强度为 6.57 ± 1.52 , 用药 2 周后疼痛明显好转, 其强度下降为 1.25 ± 1.15 , 治疗前后差别显著 ($P < 0.001$)。疼痛完全缓解率达 37 例(41.1%), 明显缓解率为 30 例(33.3%), 中度缓解率为 18 例(20%), 无效 5 例(6.6%) 5 例均为原发。

1 例乳腺癌骨转移者, 治疗前后疼痛强度分别为 7 和 2, 而另 1 例肾癌骨转移者治疗前后疼痛强度分别为 6 和 4, 继续增加鲑鱼降钙素剂量达 100 IU 肌肉注射, 每天 1 次, 7 天后疼痛强度为 1。

2.2 不良反应

90 例患者在用药前均无头晕、恶心、食欲减退、皮疹、搔痒等不适。用药后, 11 例恶心(12.2%), 均发生在用药最初 1 周内, 其中 1 例持续 6 天, 而后自行消失; 3 例发生轻度头晕; 1 例出现注射部位皮肤发红, 症状轻微, 无明显不适; 1 例发生注射第 1 针后排尿次数明显增加, 伴有腹泻, 注射 3 天自行停药后症状消失。

3 讨论

疼痛是骨质疏松症和恶性肿瘤骨转移的常见临床表现, 对于患者的生活质量具有很大影响, 减轻疼痛可以增加活动范围和强度, 增加自信心, 改善生活质量。本研究通过应用鲑鱼降钙素注射治疗各种原因引起骨痛, 观察到鲑鱼降钙素注射可以明显改善各种原因的骨痛症状, 并且观察到尽管恶心是鲑鱼降钙素注射的常见不良反应, 但是多数症状轻微, 继续用药后消失。以往的研究多集中在原发性骨质疏松症的患者, 本研究观察到对于继发性骨质疏松症和恶性肿瘤骨转移患者给予鲑鱼降钙素注射后也能

得到症状改善。

骨质疏松性骨痛的发生是多种因素综合作用而引起的,具体的发生机制尚不明确。骨痛的可能原因包括:①由于骨转换过快,骨吸收大于骨形成,进而导致骨量进行性减少,骨小梁逐渐变细,变薄,以至断裂、消失,形成微细骨折而引起骨痛,当骨膜下皮质骨受到破坏即可引起骨痛。②骨质疏松性骨折造成的骨组织变形而压迫神经,并导致周围肌肉痉挛,此时骨质疏松患者可以出现急性的疼痛或疼痛的加重。③骨质疏松症患者由于负重能力下降,因此腰背肌经常处在紧张状态,进而逐渐导致肌肉疲劳,出现肌肉痉挛,从而产生肌肉及肌膜性腰背疼痛。④疼痛轻度还与个体的心理因素有关。疼痛部位多见于负重骨,疼痛强度与活动有关^[6]。

鲑鱼降钙素与中枢降钙素受体的特异性结合而直接产生镇痛效应,其镇痛效果明确且起效快速,对于骨质疏松性骨折引起的急性骨痛效果显著;同时鲑鱼降钙素还可抑制骨丢失,改善骨微结构从而间接的发挥长期镇痛效应^[7]。

尽管目前鲑鱼降钙素的镇痛机制尚未悉数阐明,但众多临床和基础研究已经证实其具多种镇痛机制,既有直接的中枢作用又有间接的外周作用^[8]。

作用于中枢痛觉感受区的特异性降钙素受体从而影响痛觉的传递,提高痛觉阈值。调节 5-羟色胺(5-HT)和儿茶酚胺系统从而发挥镇痛作用。升高内源性镇痛物质 β -内啡肽的含量。鲑鱼降钙素还可以调节中枢和外周神经细胞内钙离子浓度,从而影响疼痛控制系统,还可以抑制炎性介质前列腺素的合成从而产生外周镇痛作用。

4 结论

本研究通过应用鲑鱼降钙素注射治疗各种原因引起骨痛,观察到鲑鱼降钙素注射不仅可以明显改善原发性骨质疏松症患者的骨痛症状,还对继发性骨质疏松症和恶性肿瘤骨转移患者有效,其主要不良反应是轻度恶心,继续用药后消失。

鲑鱼降钙素能够迅速缓解骨痛,这有利于患者尽早恢复活动,阻断骨质疏松症的恶性循环,在改善生活质量并减轻医疗负担方面意义重大。

安全性是鲑鱼降钙素突出的优势之一,已经在

全球数百万患者近 30 年的临床应用得到了充分验证,使其长期单独或与其他药物联合使用成为可能。鲑鱼降钙素鼻喷剂由于其确切的骨折预防作用、良好的耐受性及长期的依从性及使用的方便性等特性而成为目前临床广泛使用的剂型。

随着骨质疏松症患病率的增加,骨质疏松性疼痛的治疗是一个临床必需解决的问题。建议医师在选择用药时应该兼顾如下两方面:既能从发病机理上治疗骨质疏松,又能快速缓解患者疼痛。

国际骨质疏松指南推荐鲑鱼降钙素作为治疗骨质疏松性骨痛的一线药物。最新中国《骨质疏松骨折诊疗指南》草案中明确指出:“密盖息(鲑鱼降钙素)能明显缓解骨痛,对骨质疏松性骨折或骨骼变形所致的慢性疼痛以及骨肿瘤等疾病引起的骨痛均有效,更适合有疼痛症状的骨质疏松症患者。”

鲑鱼降钙素无论是通过抑制破骨细胞活性从而抑制 OP,还是快速镇痛效果均已为广大医师所认同,目前关于鲑鱼降钙素镇痛机制仍是基础研究的热点问题,随着研究的深入,相信鲑鱼降钙素能够造福于更多的患者。

【参 考 文 献】

- [1] Copp DH. Calcitonin: Discovery, development and clinical application. Clin Invest Med, 1994, 17(3): 268-277.
- [2] Copp DH, Cheney B. Calcitonin-a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. Nature, 1962, 193: 381-382. PMID 13881213
- [3] Hirsch PF, Voelkel EF, Munson PL. Thyrocalcitonin: Hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. Science, 1964, 146(412): 412-413.
- [4] Azria M, Copp DH, Zanelli Jm. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. Calcif Tissue Int, 1995, 57: 405-408.
- [5] 徐国柱, 蔡志基. 镇痛药临床评价方法研究. 中国新药杂志, 1995, 4: 20-22.
- [6] Rao RD, Singrakhia MD. Painful osteoporotic vertebral fracture: pathogenesis, evaluation, and roles of vertebroplasty and kyphoplasty in its management. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85: 2010-2022.
- [7] 孟迅吾, 周学赢, 王力素, 等. 密盖息治疗原发性骨质疏松症 22 例. 中华医学杂志, 1992, 72: 624-626.
- [8] Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. Bone, 2002, 30(5 Suppl): S80S-83S.

(收稿日期: 2009-08-10)