74 例老年骨质疏松患者应用鲑鱼降钙素联合阿仑膦酸钠治疗的疗效观察

栾霞 徐彤 王学宏 李荣娟

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0928-04

摘要: **目的** 评估联合应用鲑鱼降钙素与阿仑膦酸钠治疗缓解老年性骨质疏松症患者骨关节疼痛及血清骨钙素(BGP)、降钙素(CT)及骨密度(BMD)水平的变化。**方法** 联合应用鲑鱼降钙素和阿仑膦酸钠治疗本院收治的 74 例老年性骨质疏松症患者,给予鲑鱼降钙素 50IU 肌肉注射,隔日 1 次,连续使用 15 次后改为口服阿仑膦酸钠 1 粒/周,共经 6 个月治疗,采用数字模拟评分法(VAS)比较治疗前、后全身骨关节疼痛程度,治疗前、后骨钙素、降钙素及第 2~第 4 腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、Ward 区骨密度水平的变化,并进行统计学分析。**结果** 鲑鱼降钙素联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松症患者 6 个月后,对缓解骨关节疼痛症状疗效良好,治疗前与治疗后的比较差异显著($P < 0.01$);治疗前后骨密度、血清骨钙素和降钙素水平均有显著差异($P < 0.05$)。**结论** 鲑鱼降钙素联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松症使血清降钙素的水平明显升高,骨钙素水平明显降低,能显著减轻患者骨关节疼痛,改善症状,并增加骨密度,对老年性骨质疏松症有明显的疗效。

关键词: 鲑鱼降钙素;阿仑膦酸钠;老年;骨质疏松症;骨关节疼痛;骨钙素;降钙素;骨密度

The observation of the effect of salmon calcitonin combined with alendronate sodium on the treatment of senile osteoporosis RUAN Xia, XU Tong, WANG Xuehong, et al. Sanatorium of Qingdao, Qingdao 266000, China

Corresponding author: RUAN Xia, Email: luanxia@163.com

Abstract: Objective To evaluate the effect of salmon calcitonin combined with alendronate sodium on bone and joint pain, and to observe the changes of bone mineral density (BMD), and the serum concentrations of bone Gla protein (BGP) and calcitonin (CT) in senile osteoporosis patients. **Methods** Seventy-four senile osteoporosis patients in our hospital were treated with salmon calcitonin combined with alendronate sodium. All of them were given an intramuscular injection of 50 IU salmon calcitonin once every other day. After 15 continuous injections, they were given an oral medication of 1 capsule alendronate sodium once a week. The whole treatment lasted for 6 months. The degree of bone and joint pain before and after treatment was estimated with visual analogue scale (VAS). BMD of the lumbar vertebrae (L₂₋₄), the femur neck, and Wards region was tested before and after the treatment. Serum concentrations of BGP and calcitonin were tested before and after the treatment. All the results were statistically analyzed. **Results** After 6-month treatment with salmon calcitonin combined with alendronate sodium in senile osteoporosis patients, the relief of pain in bone and joint was obvious, and the difference was significant ($P < 0.01$). BMD and the serum concentrations of BGP and calcitonin after the treatment were significantly different from those before the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment with salmon calcitonin combined with alendronate sodium in senile osteoporosis patients can significantly improve BMD and serum concentration of calcitonin, and can reduce the serum concentration of bone Gla protein, relieve bone and joint pain in patients, ameliorate the symptoms, and increase BMD. It has an evident efficacy on senile osteoporosis.

Key words: Salmon calcitonin; Alendronate sodium; Senile osteoporosis; Bone and joint pain; Bone Gla protein; Calcitonin; Bone mineral density

作者单位: 266000 青岛,山东省青岛疗养院

通讯作者: 栾霞, Email: luanxia@163.com

原发性骨质疏松症是以骨量减少、骨组织显微结构退化(松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少;皮质骨多孔、变薄)为特征,以致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身骨病^[1]。患者表现为骨骼疼痛、易骨折、身材变矮、驼背等。而老年性骨质疏松症一般指老年人70岁后发生的骨质疏松^[2],为原发性骨质疏松症之一。随着年龄增加,老年人内分泌系统、免疫系统的功能紊乱和退化等多种综合因素,骨强度下降、骨折风险性增加,老年性骨质疏松症已成为世界一种共同面对的健康问题^[3]。我院两年多共收治老年性骨质疏松症74例,采用鲑鱼降钙素联合阿仑膦酸钠等药物综合治疗后效果明显。

1 材料和方法

1.1 一般资料

本文74例均为我院近两年收治的老年性骨质疏松症患者,主诉均为骨骼疼痛如腰背痛、四肢痛及全身痛。其中男31例,女43例,年龄61~88岁,平均(70.3±7.2)岁,病程0.5~10.5年。所有患者均符合下列条件:(1)有骨骼疼痛症状;(2)应用双能X线骨密度仪进行腰椎2~4、股骨颈、Ward区骨密度检测,其骨密度小于同性别健康成年人2.5个标准差;(3)排除患有糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺瘤、多发性骨髓瘤等影响骨代谢的各种急慢性疾病患者,排除长期服用激素、钙制剂者。(4)无严重心、肝、肾等重要脏器病变。

1.2 治疗方法

(1)药物治疗:鲑鱼降钙素(商品名密钙息, Miacalcic,北京诺华制药有限公司,药品注册证号:BX960042)肌肉注射,每次50 IU,隔日1次,连续注射15次后,改为口服阿仑膦酸钠(商品名福善美, Fosamax,杭州默沙东制药有限公司,批准文号:国药准字J20040004,进口药品注册证号H20030488),每周1粒,连续服用5个月。(2)辅助

治疗:鼓励患者多晒太阳、多运动、高钙饮食、少茶、少咖啡,补充钙片:口服钙尔奇D 1片(每片含元素钙600 mg,维生素D₃125IU),每日2次。(3)治疗期间未使用镇痛剂。

1.3 疗效判断

1.3.1 骨关节疼痛情况:使用数字模拟评分法(VAS)记录治疗前、治疗6个月后的疼痛评分。0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~9分为重度疼痛,10分为剧烈疼痛。评分下降1分及以上为有效,分别于治疗前及治疗14天、6个月后进行评分。

1.3.2 骨密度检测:治疗前及治疗6个月后,应用双能X线骨密度仪(Expert-XL,美国Lunar公司生产),由专人测量L₂₋₄、股骨颈、Ward区部位的骨密度,误差≤1%。

1.3.3 血清骨钙素和降钙素测定:采用放射免疫方法分别测定治疗前、治疗6个月后血清骨钙素和降钙素的含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 11.0软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较用配对t检验。

2 结果

2.1 治疗6个月后腰、背、腿酸痛等症状明显缓解,骨关节痛的VAS评分明显低于治疗前,见表1。

表1 治疗前、治疗6个月后骨关节痛变化的比较

治疗时间	n	数字模拟评分法(VAS)
治疗前	74	5.75±1.22
治疗6个月	74	1.23±0.78*

注:治疗前后骨关节痛比较,* $P < 0.01$,差异有显著性意义

2.2 治疗后L₂~L₄、股骨颈、Ward区骨密度显著升高,见表2。

表2 治疗前、治疗6个月后骨密度(L₂~L₄)对比表[g/cm², ($\bar{x} \pm s$)]

时间 n	L ₂	L ₃	L ₄	股骨颈	Ward区
治疗前	74 0.59±0.06	0.62±0.05	0.71±0.08	0.53±0.17	0.42±0.18
治疗后	74 0.65±0.08*	0.69±0.07*	0.78±0.09*	0.60±0.15*	0.49±0.15*

注:治疗前后骨密度比较,* $P < 0.05$,与治疗前比较差异均有显著性

2.3 治疗6个月后血清降钙素的水平明显升高,骨钙素水平明显降低,见表3。

2.4 不良反应:74例患者使用鲑鱼降钙素治疗后,万方数据

有2例在首次用药后出现面色潮红,1例出现心悸疲乏,未行特殊处理,休息后能自行缓解。继续用药后症状逐渐减轻,3~5d后未再出现上述症状。未发现过敏反应或其他明显不良反应。

表3 治疗前、治疗6个月后血清骨钙素、降钙素变化的比较

时间	骨钙素 BGP ($\mu\text{g/L}$)	降钙素 CT ($\mu\text{g/L}$)
治疗前	60.4 ± 1.28	42.71 ± 7.56
治疗后	34.3 ± 1.07*	53.29 ± 9.68*

注:治疗前后比较, * $P < 0.05$

3 讨论

老年性骨质疏松症的患者,大部分都遭受疼痛,并导致骨骼畸形及功能丧失,严重影响老年人生活质量^[4],以腰背疼痛、全身骨关节痛、骨质疏松性骨折等症状为主,主要机制是:①骨小梁骨折,引起全身骨痛;②椎体压缩性骨折引起腰背部疼痛;③骨的强度减弱,导致脊柱稳定性下降,加重了腰背部肌的负担,导致肌肉及筋膜的慢性损伤,产生腰背部肌肉、筋膜的疼痛^[5]。

降钙素(CT)是甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)分泌的一种32肽激素,是人体内调节骨代谢的一种激素。一般认为其调节骨代谢主要是:①通过抑制破骨细胞增殖,减少破骨细胞的活性和数量,抑制骨吸收、降低骨转化率;②促使成骨细胞形成,增加骨矿含量,改善骨结构^[6]。有研究表明,在细胞分子水平上降钙素是通过与降钙素受体结合减少破骨细胞活性吸收表面的数量,降低破骨细胞的功能起作用的。体内降钙素水平随增龄而下降,人体进入老年后甲状旁腺激素(PTH)相应水平上升,骨吸收功能活跃,再加上增龄性的降钙素水平减低,骨吸收逐渐亢进,而降钙素能有效抑制老年人的骨吸收亢进,增加肠钙吸收,维持骨矿化含量,抑制胶原分解,同时可多方抑制骨质疏松性骨痛,鲑鱼降钙素有较好缓解骨质疏松患者的自发性和负重性骨痛作用^[7]。降钙素镇痛机制与以下其药理作用有关^[8]:抑制破骨细胞活性和成骨细胞凋亡,抑制骨吸收,防止骨矿含量丢失,提高BMD;抑制前列腺素合成,减轻炎症反应从而缓解疼痛;与其中枢特异性受体结合,介导中枢性镇痛作用,这可能与内源性镇痛物质 β_2 内啡肽的释放增加有关。此外,鲑鱼降钙素作为人工合成的降钙素生物学活性比人降钙素强40倍且作用持久。从临床疗效上观察,鲑鱼降钙素可起到快速镇痛作用,从而提高患者生存质量,树立患者战胜疾病的信心。

由于增加骨密度是一个长期缓慢的过程,考虑经济原因及患者用药依从性,所以我们采用阿仑膦酸钠作为疼痛缓解后的维持治疗。阿仑膦酸钠为第三代氨基双膦酸盐类骨吸收抑制剂,主要通过以下

几个方面发挥作用:①对破骨细胞发挥细胞毒作用:在细胞水平,阿仑膦酸钠对骨吸收部位特别是破骨细胞作用的部位有亲嗜性,阿仑膦酸钠可能通过干扰成熟破骨细胞的功能,直接影响破骨细胞活化启动,改变破骨细胞活化的骨基质的性质^[9];②诱导成骨细胞分泌抑制因子,阻断破骨细胞启动的破骨过程,抑制骨吸收;③亲和磷酸钙,吸附于骨组织中羟基磷灰石结晶表面,抑制其结晶和非结晶前体物质形成,阻止骨骼中钙盐“逸出”,维持骨结构,从而增加骨密度^[10]。本研究证明阿仑膦酸钠有明显提高骨密度和改善骨转换状态及良好的抗骨折效用。

近年来,人们在骨质疏松症相关的生化指标方面取得了一些研究成果。骨转换生化指标的临床应用方面主要可用于^[11]:①预测骨折危险性;②监测治疗。骨钙素BGP又称 γ -羧基谷氨酸蛋白(Bone Gla Protein),是成骨细胞合成和分泌的一种激素样多肽,是反映骨更新状态和骨形成的一种特异性指标。血清中BGP水平变化,直接反映成骨细胞活性,是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物,作为骨转换标志物逐渐被临床运用。黄江渝等^[11]认为BGP是评价骨质疏松妇女骨转换率的一个有用指标,也是检测骨质疏松症药物疗效反应的一个指标,高骨转换时BGP升高。降钙素CT是主要由甲状腺C细胞合成和分泌的一种激素,对骨代谢有重要的调节作用。大多数因子需要通过成骨细胞的介导来调节骨吸收^[12],而CT则能直接作用于破骨细胞。研究证实,在破骨细胞上具有高亲和力的CT受体,CT能与之结合而抑制破骨细胞的活动^[13],所以CT缺乏会加速骨量的丢失。本资料显示,鲑鱼降钙素联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松症使降钙素的水平明显升高,骨钙素水平明显降低,能显著减轻患者骨关节疼痛,改善症状,并增加骨密度,对老年性骨质疏松症有明显的疗效。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等.中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿).中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年).中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(3):2-17.
- [3] Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. *Minerva Med*, 2009, 100(1):79-94.
- [4] Doggrel SA. Recent important clinical trials of drugs in osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(7):1635.
- [5] 沈铁城,林华.骨质疏松现代诊疗.南京:江苏科学技术出

- 社,2001. 45-46.
- [6] 詹志伟. 降钙素与原发性骨质疏松症. 国外医学内分泌学册, 1996,16(2):67-69.
- [7] Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1991,49(1):9-13.
- [8] Braga PC. Calcitonin and antinociceptive activity: Animal and human investigations 1975-1992. Agents Actions,2002,41:121.
- [9] 宇空,王景云. 阿仑膦酸钠抑制骨吸收的研究进展. 国外医学·口腔医学分册,2006,33(1):36-38.
- [10] 吴能沅,陈金春,黄建武,等. 福善美合仙灵骨葆治疗绝经后骨质疏松症骨钙素和降钙素及骨密度的临床研究. 当代医学,2008,147.
- [11] 黄江渝,胡汶竹. 血清骨钙素水平检测的临床应用现状. 现代预防医学,2007,34(9):1674-1675.
- [12] 马慧萍,贾正平,白孟海,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠实验性骨质疏松生化指标的影响. 中国药理学通报,2003,19(2):187-190.
- [13] 张凤山,党耕町,王志国. 降钙素对正常成年雄性大鼠骨重建过程的影响. 中国骨质疏松杂志,2000,6(4):4-8.
- (收稿日期:2012-04-05,修回日期:2012-06-04)

(上接第 945 页)

高成骨细胞活力;活血化瘀药物,疗伤止痛,是改善骨质疏松疼痛要药,可促进大鼠成骨细胞的增值、分化、促进成骨细胞的 OPG 表达^[6]。通过临床观察,尤其重视患者的自身感受,如抽筋、腰膝酸软等患者自身症状的改善,得出中药补肾健骨丸在治疗骨质疏松中具有良好的疗效,优于对照组。证明中医补肾对防止骨质疏松具有使用价值。

【参 考 文 献】

- [1] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第2稿). 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002,356-361.
- [3] 中国人群骨质疏松诊疗手册. 中国骨质疏松杂志,2007,13:5-29.
- [4] 张新民,沈自尹,王文键,等. 补肾中药对老年神经-内分泌和免疫系统作用机理的研究. 中国中西医结合杂志,1994,14:686-688.
- [5] 高学敏,张德芹,张建军,等. 中医预防及改善骨质疏松系列保健食品的研发思路及范例介绍. 中国骨质疏松杂志,1997,12(4):45-423.
- [6] 吴丽萍,陶天遵,石义刚,等. 三七总甙对成骨细胞增殖、分化及 OPG 表达影响的研究. 中国骨质疏松杂志,2004,10:239-242.
- (收稿日期:2012-04-06,修回日期:2012-07-10)