中国骨质疏松杂志 2017 年 4 月第 23 卷第 4 期 Chin J Osteoporos, April 2017, Vol 23, No. 4
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2017.04.018

·药物研究·

甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松合并 GardenI 型股骨颈骨折临床疗效观察

金成春[1,2] 鲍广全[1]
1. 马鞍山市中心医院、急诊中心创伤骨科,安徽 马鞍山 243000
2. 第二军医大学第三附属医院,上海 201805

中图分类号: R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2017) 04-0502-05

摘要:目的 甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松合并 Garden I 股骨颈骨折疗效的观察及分析,为老年骨质疏松合并股骨颈骨折寻找到安全可靠,更具有良好疗效的治疗方案。**方法** 2011 年 1 月至 2016 年 1 月间收治的老年性骨质疏松患者合并 Garden I 股骨颈骨折 68 例,采用随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组 34 例,两组患者均接受保守治疗。治疗组患者加用甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗,比较两组患者治疗后患者视觉模拟痛疼评分(VAS)、髋关节 Harris 功能评分、骨折愈合时间及股骨颈及腰椎的骨密度改变。**结果** 治疗后 1 个月、3 个月、6 个月两组患者 VAS 评分均明显降低,且治疗组患者评分明显低于对照组($P<0.05$);治疗后 3 个月、6 个月两组患者的 Harris 评分均明显上升,且治疗组患者评分明显高于对照组($P<0.05$);治疗组骨折愈合的时间明显少于对照组($P<0.05$);治疗后 3 个月、6 个月两组患者股骨颈及腰椎的骨密度,治疗组患者骨密度较治疗前显著改善($P<0.05$),而对照组治疗前后上述指标无明显变化($P>0.05$)。**结论** 甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松合并 Garden I 股骨颈骨折是一种安全、疗效更好的方法。

关键词: 老年骨质疏松症;骨密度;甲状旁腺激素;鲑鱼降钙素;Garden I 股骨颈骨折

Effect of parathyroid hormone combined with salmon calcitonin in treating elderly osteoporosis complicated with Garden I femoral neck fracture

JIN Chengchun[1,2], BAO Guangquan[1]
1. Department of Orthopedics and Traumatology, Emergency Center, Maanshan Central Hospital, Mananshan 243000, China
2. Third Affiliated Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 201805, China
Corresponding author: BAO Guangquan, Email:1423966066@qq.com

Abstract: Objective By observing and analyzing the efficacy of parathyroid hormone combine with salmon calcitonin for the treatment of elderly osteoporosis complicated with Garden I femoral neck fracture, to evaluate if it is a safe, reliable and more effective treatment plan. **Methods** 68 cases of femoral neck fractures were treated from January 2011 to January 2016. They were divided into treatment group and control group by random number table method, with 34 cases in each group. Both groups were treated with conservative treatment. Patients in the treatment group also received parathyroid hormone and salmon calcitonin combined treatment. Visual analogue pain scores (VAS), hip function scores (Harris), fracture healing time and bone density of femoral neck and lumbar spine were compared between the two groups. **Results** The VAS scores of the two groups decreased significantly at 1, 3 and 6 months after treatment, and the scores of treatment group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The Harris scores of both groups increased significantly at 3 and 6 months after the treatment, and the scores of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). Fracture healing time in the treatment group was significantly less than that in the control group ($P<0.05$). Compared with pre-treatment, BMD of femoral neck and lumbar vertebrae significantly improved at 3 and 6 months after treatment in the treatment group ($P<0.05$), but no in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Parathyroid hormone combined with salmon calcitonin is a safe and effective method for the treatment of elderly osteoporosis complicated with Garden I femoral neck fracture.

Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; Parathyroid hormone; Salmon calcitonin; Garden I femoral neck fracture

*通讯作者:鲍广全,Email:1423966066@qq.com

万方数据

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种慢性骨病,由于各种原因引起骨量减少,骨超微结构改变,导致骨脆性增加和骨折危险度升高的一类全身性骨骼疾病。由于骨质疏松导致的相关髋部及脊椎骨折,严重危害中老年的健康[1]。近年来,随着社会的发展及人口老龄化,股骨颈骨折的发病率呈逐年上升的趋势,国外资料统计约80%股骨颈骨折与骨质疏松有关[2]。股骨颈骨折按骨折移位程度分为Garden Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型。Garden Ⅰ、Ⅱ型骨折,骨折稳定、无移位。身体素质很差、不能耐受手术或不愿接受手术的患者,可以持续牵引治疗和石膏固定治疗以及穿防旋鞋制动,一般采用卧床持续牵引4~6周或者采用石膏固定。由于解剖功能上的特点,股骨颈骨折不愈合率较一般骨折高,占10%~20%。且老年患者长期卧床进一步增加并发症及加重骨质疏松,因此,快速促进骨折愈合在这类患者中显得尤为重要。本研究使用甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素作为增加骨折愈合的增速剂,探索其效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院于2011年1月至2016年1月期间接受治疗的老年骨质疏松症合并股骨颈骨折患者68例,其中男22例,女46例;年龄56~83岁,平均年龄66.7±10.8岁。本医院所有研究过程经医院医学伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书及保密协议。入选标准:年龄≥55岁,符合《中国人骨质疏松症建议诊断标准》经双能X线骨密度仪测定骨密度(BMD)降低,T-Score < -2.5。所有患者均经X线片或MRI检查显示为Garden Ⅰ股骨颈骨折。排除标准:无内分泌、心血管、消化、血液、精神、神经系统疾病以及需要长期治疗的慢性疾病,近半年未用过激素类、麻醉类或抗骨质疏松药物者等任何影响骨代谢的药物,无子宫及卵巢或睾丸手术史,伴有椎体肿瘤或骨软化症等疾病者,血清钙、磷、碱性磷酸酶正常。所有患者对治疗方法知情,愿意接受治疗并与院方签署治疗知情同意书。将患者随机分为观察组和对照组(每组34例)。观察组患者(男10例,女24例)年龄为56~80岁,平均年龄为69.2±10.2岁;其受伤原因为坠落伤1例、车祸2例和行走跌伤31例。对照组患者(男12例,女22例)年龄为58~83岁,平均年龄为70.5±10.2岁;其受伤原因为坠落伤2例、车祸2例和行走跌倒30例。两组患者的性别、年龄和受伤原因等一般资料经比较其差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 伤后治疗

所有患者伤后卧床2周以后开始由床上训练过渡到轮椅训练,4周后扶杖行走,使受伤肢体不承重或部分承重。同时每日给予一定剂量的钙剂及维生素D:口服惠氏制药有限公司碳酸钙D3片(钙尔奇)600 mg×60 s1 次1片,1日1~2次;治疗组患者在对照组的基础上每天皮下注射PTH 1-34 20 μg(特立帕肽,美国礼来公司),注射部位在左下腹、右下腹或者大腿外侧。同时添加肌肉注射鲑鱼降钙素针剂,第1天50 IU,第2天起增加至100 IU,每日1次,共计20 d。休息20 d后重复上述治疗1次,再休息20 d,连续治疗6个月。伤后1个月、3个月、6个月对患者进行随访。比较两组患者的关节功能各指标的恢复情况。

1.3 评价指标

1.3.1 术后视觉模拟评分法(VAS)评分:用VAS评价骨关节疼痛情况,VAS:在纸上划一条10 cm的横线,横线的一端为0,表示无痛;另一端为10,表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛。让病人根据自我感觉在横线上划一记号,表示疼痛的程度。VAS评分标准:0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,患者疼痛并影响睡眠,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。分别对患者治疗前及治疗后1个月、3个月及6个月进行VAS疼痛评分。

1.3.2 髋关节Harris功能评分及骨折愈合时间:髋关节的功能采用Harris评分进行评定,主要包括疼痛、功能、关节活动度及畸形4个方面。疼痛44分;功能47分,包括步态评价和功能评价两方面,步态评价包括跛行(0~11分)、行走距离(0~11分)、使用辅助器材(0~11分)3项,功能评价包括上楼梯(0~4分)、交通工具(0~1分)、坐椅子(0~5分)、穿袜子与系鞋带(0~4分)4项;关节活动度5分,包括屈曲、内收、外展、内旋、外旋5项,均为0~1分;畸形4分,包括固定内收畸形>10°、内固定内旋畸形>10°、下肢不等长>3 cm、屈髋畸形>30° 4项,均为0~1分。总分≥90分为优,80~89分为良,70~79分为中,≤69分为差。分别对患者治疗后3个月、6个月进行Harris评分。

1.3.3 股骨颈及腰椎的骨密度改变:股骨颈及腰椎(L2-4)的骨密度均应用美国生产LUNAR双能X线吸收骨密度仪测量,分别在治疗前及治疗后3个

万方数据

月及6个月进行腰椎及股骨颈 BMD 的骨密度测量评价。

1.4 统计学处理

腰椎及股骨颈骨密度、VAS 疼痛评分均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 19.0 统计软件分别对各组内治疗前后进行配对 t 检验,组间治疗前后进行单因素分析,$P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 VAS 疼痛评分比较

治疗前2组髋部疼痛 VAS 评分 $P>0.05$,无统计学意义;治疗后1个月后,2组患者关节疼痛症状均改善,治疗前后对比 $P<0.05$,而且随着治疗时间的延长 VAS 评分减小,治疗组较对照组改善明显,$P<0.05$,有统计学意义。

表1 两组治疗前后 VAS 评分比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS scores before and after treatment in the two groups ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前(分)	治疗后1个月(分)	治疗后3个月(分)	治疗后6个月(分)
治疗组	34	7.20±1.98	4.89±0.98*#	3.87±0.88*#	1.87±0.41*#
对照组	34	7.19±1.87	5.37±0.84*	4.56±0.94*	2.83±0.59*

注:与本组治疗前后比较,*$P<0.05$;与对照组同期比较,#$P<0.05$

2.2 两组患者 Harris 髋关节指数评分和骨折愈合时间比较

治疗后3个月时,治疗组患者 Harris 髋关节指数评分高于对照组($P<0.05$);治疗后6个月时,治疗组患者 Harris 髋关节指数评分明显高于对照组($P<0.05$)。骨折愈合时间短于对照组($P<0.05$)。两组患者 Harris 髋关节指数评分值和骨折愈合时间,见表2。

2.3 两组患者手术前后骨密度值比较

术前两组患者骨密度值经比较其差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3个月和6个月,观察组患者骨密度值高于对照组($P<0.05$)。两组患者药物治疗前后骨密度测得值,见表3。

表2 两组治疗后 Harris 评分及骨折愈合时间比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Harris score after treatment and fracture healing time between the two groups ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后3个月 Harris 评分(分)	治疗后6个月 Harris 评分(分)	骨折愈合时间(t/周)
治疗组	34	80.88±10.78#	88.28±14.21*#	8.34±0.96#
对照组	34	72.28±9.89	82.67±13.76*	10.69±1.26

注:与本组治疗前后比较,*$P<0.05$;与对照组同期比较,#$P<0.05$

表3 两组治疗后骨密度比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone mineral density after treatment between the two groups ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前(g/cm^2)		治疗后3个月(g/cm^2)		治疗后6个月(g/cm^2)	
		腰椎(L_{2-4})	股骨颈	腰椎(L_{2-4})	股骨颈	腰椎(L_{2-4})	股骨颈
治疗组	34	0.660±0.057	0.572±0.031	0.703±0.071*#	0.577±0.059*#	0.7765±0.078*#	0.622±0.046*#
对照组	34	0.659±0.054	0.571±0.030	0.658±0.058	0.571±0.028	0.657±0.039	0.570±0.037

注:与本组治疗前后比较,*$P<0.05$;与对照组同期比较,#$P<0.05$

3 讨论

本研究中选取68位骨质疏松合并 Garden Ⅰ 股骨颈骨折的患者,通过保守治疗,同时两组都进行对症及补充维生素D和钙的基础治疗;治疗组在对照组的基础上加用甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗,通过 VAS 评分、Harris 髋关节指数评分、骨折愈合时间及髋部和腰椎骨密度的比较,研究结果表明,相对对照组,间断使用甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素有助于快速降低患者 VAS 评分,增加 Harris 评分,增加骨折愈合速度及髋部和腰椎骨密度,这些结果显示老年骨质疏松合并 Garden Ⅰ 股骨颈骨折患者,保守治疗结合甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗是一种加速骨折愈合及功能康复,增加患者骨密度,对患者骨折预后有着积极作用的一种临床可行性较高治疗方法。

正常骨组织的代谢主要以骨重建形式进行,在调节激素和局部细胞因子等协同作用下,不断吸收旧骨,生长新骨,周而复始,循环进行,形成了体内骨骼相对稳定状态。由于多种复杂的机制作用下,破

万方数据

骨细胞介导的骨吸收相对增强,或者成骨细胞介导的骨形成相对减弱,使骨净吸收增加,骨微结构紊乱,最终导致骨质疏松症发生。PTH 对成骨细胞和破骨细胞功能的平衡调节来治疗骨质疏松。成骨细胞受 PTH 刺激后释放多种介质,包括胰岛素样生长因子Ⅰ、转化生长因子 β(TGF-β)、白细胞介素 6(IL-6)、前列腺素(PG)类,这些细胞因子会促进成骨;同时 PTH 也可以直接作用于破骨细胞,PTH 对成骨细胞分泌众多细胞因子的精细调节,加上对破骨细胞的直接作用,才得以发挥促成骨和破骨的双重效应[3]。PTH 不同于以往的骨吸收抑制剂,是基于骨重建和骨塑建的骨形成,增加骨量,改善骨结构。PTH 不仅可以增加骨小梁和骨皮质的厚度及骨的机械强度,还能增加绝经后骨质疏松症妇女腰椎面积骨密度,升高骨转换指标[4-5]。

骨质疏松症既有骨量的变化,又有骨质量的改变。降钙素是甲状腺内的滤泡旁细胞分泌的一种32肽激素,是人体调节骨钙代谢的一种内源性激素,其在人体内的分泌和储备功能随增龄而逐渐下降。降钙素对骨的作用是抑制破骨细胞的活性和增生,从而抑制骨吸收,降低骨转换率;直接作用成骨细胞促进骨形成,有效增加骨钙含量,改善骨结构[6]。鲑鱼降钙素不仅能降低骨转换等,并且在维持骨小梁的正常形态方面起重要作用,以确保骨的质量[7]。鲑鱼降钙素对骨质疏松性椎体骨折的愈合也有较好的疗效[8-9],鲑鱼降钙素可以改善骨的代谢、促进骨折愈合、减轻腰背痛及改变血液生化。在骨质疏松骨折愈合的早期,降钙素能抑制Ⅲ型胶原 mRNA 的表达,防止过度炎性反应。在骨折愈合晚期,降钙素能促进成骨细胞Ⅰ型胶原 mRNA 的表达,抑制Ⅱ型胶原 mRNA 表达,从而促进软骨性骨痂向骨性骨痂转换,促进骨形成[10]。

本研究中联用甲状旁腺激素和降钙素来干预疗骨质疏松骨折,相对对照组,治疗组患者有着较低的 VAS 评分,较高的 Harris 评分,较快骨折愈合速度及较高的髋部和腰椎骨密度。我们认为主要有几点原因:①PTH 及降钙素可以加速骨折的愈合,同时增加局部的骨量,使患者疼痛明显减轻,因此 VAS 评分、Harris 评分中疼痛项得到改善;②疼痛得到改善后,患者活动增加,进一步影响 Harris 评分,同时活动会改善患者骨质疏松情况,也会影响到 VAS 评分;③PTH 及降钙素对骨质疏松本身的治疗,也会影响到 VAS 评分、Harris 评分,同时 PTH 可以促进局部血管形成[11],进一步促进骨折愈合。因此,治疗组各项指标明显优于对照组,同时,骨密度增加对再次骨折的预防有积极的作用。

当然,本研究也有其不足之处,首先,患者数量较少,其随访时间较短,适当的增加样本量及延长随访时间很有必要;其次,我们这项研究只在一家医院实行,研究的内容较局限;最后,药物剂量是否最佳有着重要的影响,具体结果的可行的需要进一步证实。但是总的来说 PTH 联合降钙素结合保守治疗老年骨质疏松合并 Garden Ⅰ股骨颈骨折是一种切实可行的方法,安全有效,值得临床推广。

【参考文献】

[1] Cao LH, Wang B, Li M, et al. Closed reduction and internal fixation versus total hip arthroplasty for displaced femoral neck fracture. Chin J Traumatol, 2014, 17(2):63-68.

[2] Johansson T, Risto O, Knutsson A, et al. Heterotopic ossification following internal fixation or arthroplasty for displaced femoral neck fractures: a prospective randomized study [J]. International Orthopaedics, 2001, 25(4):223-225.

[3] 刘明,潘薇,陈德才. 甲状旁腺激素治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 151-156.
LIU M, PAN W, CHEN DC. Progress of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineralogy, 2012, 5 (2): 151-156. (in chinese)

[4] Matsumoto T, Itamochi S, Hashimoto Y. Effect of Concurrent Use of Whole - Body Vibration and Parathyroid Hormone on Bone Structure and Material Properties of Ovariectomized Mice [J]. Calcif Tissue Int, 2016, Epub ahead of print.

[5] 刘海蔚,严励,高勇义,等. 重组人甲状旁腺素(1-34)对绝经后妇女骨质疏松症治疗的有效性及对骨代谢标志物水平的影响[J]. 现代预防医学, 2014, 41 (8): 1490-1493.
Liu HW, Yan L, Gao YY, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1 - 34) on osteoporosis in postmenopausal women and its influence on bone metabolism markers [J]. Modern Preventive Medicine, 2014, 41 (8): 1490 - 1493. (in Chinese)

[6] 唐卡毅. 仙灵骨葆防治骨质疏松症的研究进展[J]. 重庆医学,2009,38(12):1636-1537.
Tang KY. Xianling Gubao prevention and treatment of osteoporosis research [J]. Chongqing Medical Journal, 2009,38 (12): 1636-1537. (in chinese)

[7] Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. Clinical Research Ed, 1992, 305(6853):556-561.

[8] 钟俊,周月荣,刘世清. 鲑鱼降钙素对老年骨质疏松性椎体骨折患者骨代谢、骨折愈合及腰背痛的干预效果[J]. 中国临床康复,2005,9(27):156-157.

(下转第523页)

万方数据

[2] Yan HM, Zhang ZH, Sun E, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis. Chinese Traditional and Herbal Medicines, 2014, 45 (8): 1174-1178.

[3] Xing Y, Tian XF, Zhang QN, et al. Development of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis. Chinese Journal of osteoporosis, 2013, 19(3): 302-306.

[4] Zhao YQ, Teng J. Analysis of TCM inheritance auxiliary platform of prescriptions for treatment of hypochondriac pain prescription based on rules. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(6): 1203-1206.

[5] Zhao YQ, Teng J. Analysis of prescription rule of auxiliary platform system based on TCM epilepsy. Journal of information on Traditional Chinese Medicine, 2015, 32(3): 91-93.

[6] Li YL, Zhu YJ. Study on the rule of law in the treatment of insomnia with the spleen and stomach based on literature. Journal of traditional Chinese medicine, 2016, 23(7): 51-53.

[7] Lu JJ, Wang YG, Wang SZ, et al. Journal of prescription rule analysis of recurrent oral ulcer treated by prescription of TCM inheritance auxiliary system. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(5): 231-234.

[8] Guo YB, Wang LL, Ma RF, et al. Analysis of the etiology and pathogenesis of osteoporosis and the prospect of medical treatment. World science and technology modernization of traditional Chinese medicine, 2015, 17(4): 768-772.

[9] Song M, Luo X, Li N, et al. Effects of epimedium flavonoids containing serum on the expression of OPG/OPGL in osteoblasts. Lishizhen medicine and Traditional Chinese Medicine, 2012, 23 (4): 883-886.

[10] Huang JF, Song M, Li ZJ, et al. The kidney and the side effects on osteoporosis of ovariectomized rats bone density, bone mineral content and the content of CT. Chinese clinical laboratory science journal, 2015, 21(4): 149-152.

(收稿日期: 2016-09-10;修回日期:2016-10-10)

(上接第505页)

Zhong J, Zhou YR, Liu SQ. Effect of salmon calcitonin on bone metabolism, fracture healing and low back pain in elderly patients with osteoporotic vertebral fracture [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9 (27): 156-157. (in chinese)

[9] 杨惠光,唐天驷,李忠泽,等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 10(14): 751-753.

Yang HG, Tang TS, Li ZZ, et al. Salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in the elderly clinical study [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 10 (14): 751-753. (in chinese)

[10] 肖强,熊龙,杨庆秋,等. 降钙素治疗骨折的疗效观察及机制探讨[J]. 山东医药, 2010, 6(18): 25-26.

Xiao Q, Xiong L, Yang QQ, et al. Observation of curative effect of calcitonin in the treatment of fracture and its mechanism [J]. Shandong Medicine, 2010, 6 (18): 25-26. (in chinese)

[11] 谭磊,邢攸军. 甲状旁腺激素通过增加血管及骨的形成防治骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1112-1115.

Tan L, Xing YJ. Parathyroid hormone by increasing blood vessels and bone formation prevention and treatment of osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22 (9): 1112-1115. (in chinese)

(收稿日期: 2016-10-31,修回日期:2016-11-24)

万方数据