

• 临床研究 •

鲑鱼降钙素鼻喷剂对老年股骨转子间骨折术后康复的临床研究

陈方经 欧阳跃平 苟三怀 刘岩 徐盛明 叶添文 史国栋

【摘要】 目的 研究鲑鱼降钙素鼻喷剂对老年人股骨转子间骨折内固定术后的临床疗效。**方法** 采用完全随机对照的前瞻性临床研究方法,将入组的60例股骨转子间骨折老年患者分为两组,试验组行内固定手术并给予鲑鱼降钙素鼻喷剂及钙尔奇D治疗,对照组行内固定手术及钙尔奇D治疗。观察两组术后1、2、3、4周疼痛视觉模拟评分(VAS)、术后3个月骨折愈合及患髋关节功能情况。**结果** 鲑鱼降钙素鼻喷剂能明显减轻患者术后疼痛($P<0.001$)。术后3个月试验组骨折愈合率(89.3%)高于对照组(65.5%), $P<0.05$ 。术后3个月试验组患侧Harris髋关节功能评分优于对照组($P<0.05$)。**结论** 鲑鱼降钙素鼻喷剂具有一定的减轻老年股骨转子间骨折患者术后疼痛的作用,有助于促进骨折愈合及术后髋关节功能康复。

【关键词】 降钙素;转子间骨折;骨质疏松症;老年人;疼痛

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2011.01.018

Clinical study of salmon calcitonin nasal spray on senile femoral intertrochanteric fracture after surgery CHEN Fang-jing, OUYANG Yue-ping, GOU San-huai, LIU Yan, XU Sheng-ming, YE Tian-wen, SHI Guo-dong. Department of Orthopaedics, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of salmon calcitonin nasal spray on patients of senile femoral intertrochanteric fracture after internal fixation surgery. **Methods** Using a fully randomized controlled research method, 60 cases of senile femoral intertrochanteric fracture were divided into two groups, 30 cases in experimental group were given salmon calcitonin nasal spray and Caltrate D and 30 cases in control group were given Caltrate D. The visual analogue scale(VAS) scores were evaluated in four weeks after surgery. The fracture healing and the function of hip were assessed after 3 weeks. **Results** Salmon calcitonin was effected for the patients reducing pain after internal fixation of femoral intertrochanteric fractures than the patients of the control group ($P<0.001$), the fracture healing rates in the experimental group and the control group were 89.3% and 65.5% respectively at 3 months, the difference has statistically significance($P<0.05$). The experimental group is higher in Harris hip score than the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Salmon calcitonin nasal spray can reduce postoperative pain in some way, promote fracture healing and functional recovery in the patients of senile femoral intertrochanteric fracture after surgery.

【Key words】 Salmon calcitonin; Femoral intertrochanteric fracture; Osteoporosis; Elderly; Pain

老年股骨转子间骨折常由骨质疏松症引起,不但患者本人功能活动、生活质量受到严重影响,还给家庭和社会带来沉重负担。然而目前国内对许多老年人骨折患者治疗中,往往重视骨折治疗,抗骨质疏松药物使用较少,或只给予钙剂治疗,这对骨质疏松患者还远远不够。降钙素是调节骨代谢的激素之一,其抑制骨吸收的作用明显,因而广泛应用于以骨吸收增加及骨量丢失为特点的原发性及继发性骨质疏松症。一些试验还表明降钙素有一定的止痛、促进骨折愈合的作用。本试验主要通过设立对照,研究鲑鱼降钙素鼻喷剂对老年人股骨转子间骨折患者术后康复的疗效。

1 资料与方法

2008年4月至2009年12月期间共入组符合入选标准的、因摔伤、跌伤等轻微损伤所致股骨转子间骨折,且需行内固定治疗的60岁以上患者60例。其中男16例,

女44例,平均年龄78.3岁(60~91岁);根据股骨转子间骨折Evans-Jensen分型,I型19例,II型16例,III型16例,IV型7例,V型2例。平均伤后8.5d手术,采用动力髋螺钉(DHS)52例,动力髁螺钉(DCS)4例,股骨近端外侧锁定钢板4例。

本组60例患者入院后均完善常规检查,摄患髋关节正位X线片,必要时行CT检查,明确诊断,排除禁忌,并充分获取患者知情同意,按入组标准和入院顺序完全随机分入试验组(30例)或对照组(30例)。两组在性别、年龄、骨折分型、手术时机、手术方式方面无统计学差异($P>0.05$)。术前根据骨折情况行胫骨结节骨牵引,或穿“丁”字鞋制动;利用吊环,健足支撑床面,练习抬臀动作,需完全抬离床面,不要倾斜,每天训练3~5次,每次5~10遍。术前30min预防性应用抗生素。手术根据具体情况及患者要求在腰麻或全麻下进行,同一位主刀医师行DHS、DCS及钢板内固定等手术治疗。术后第1天试验组患者接受鲑鱼降钙素鼻喷剂每日1喷(200 IU),加服

钙尔奇 D600 片每日 1 片 (相当于钙 600 mg); 对照组患者口服钙尔奇 D600 片每日 1 片。两组患者服药至少 3 个月。

术后患者平卧位,患肢垫高,外展中立位,6 h 内避免进食、进水,予持续低流量吸氧、抗炎、抗凝、镇痛、消肿、补液等对症处理,必要时心电监护。术后第 1 天指导患者行股四头肌等长收缩训练,家属按摩患肢,足踝背伸、跖屈运动,预防下肢深静脉血栓形成。术后第 2 天在前面功能锻炼的基础上作患髋、膝持续被动功能锻炼,每天 2 次,每次 20 min。术后 4~5 d 鼓励患者主动髋、膝屈伸功能锻炼(髋关节屈曲需 $<90^{\circ}$)。术后 1 周左右可扶拐或使用助步器,患肢不负重下地活动,下肢穿弹力袜。术后 2~6 周患者练习髋关节外展,主动活动可逐渐接近术前活动范围。出院后仍按统一标准指导患者功能锻炼。

观察指标包括视觉模拟评分(VAS)和临床愈合。VAS 疼痛测量使用一条长约 10 cm 的标尺,尺上有 0~10 等分刻度(“0”表示无痛,“10”表示最剧痛),让患者标出能代表其疼痛的位置,所对应的分数即为疼痛程度评分。临床愈合标准:①局部无压痛及叩击痛;②局部无异常活动;③X 线片显示骨折处有连续性骨痂,骨折线已模糊;④不扶拐能在平地连续步行 3 min,并不少于 30 步。连续观察 2 周骨折处不变形。髋关节活动评价采用 Harris 评分,优 90~100 分,良 80~89 分,可 70~79 分,差 <70 分。记录手术当天、术后第 1 天、术后 1、2、3、4 周患髋 VAS 评分变化,术后 3 个月时评估骨折愈合情况及记录患髋 Harris 评分。

统计分析采用 SPSS13.0 软件,计量资料用均数 \pm 标准差表示,两组率的比较采用四格表资料卡方检验,重复测量采用重复测量数据方差分析,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

在临床研究过程中,试验组 1 人术后 1 个月余出现恶心、呕吐、头晕不良反应,中止试验;1 人术后 2 个月未继续用药,退出试验。对照组 1 人术后 1 个月余自行停药,退出试验。全部病例随访满 1 个月,试验组 28 例,对照组 29 例完整观察 3 个月。两组 VAS 疼痛评分情况见表 1,试验组患者术后疼痛缓解程度优于对照组($P<0.001$)。两组患者术后 3 个月时骨折愈合情况见表 2,试验组骨折愈合人数较对照组多 6 例,两组差异有统计学意义。两组患者术后 3 个月时患侧 Harris 髋关节功能评分见表 3,试验组优良人数多于对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 老年人股骨转子间骨折内固定术后 VAS 评分($\bar{x}\pm s$)

	术后第 1 天	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周	术后 4 周
试验组($n=30$)	8.5 \pm 0.71	4.8 \pm 0.58	3.3 \pm 0.71	2.0 \pm 0.85	0.9 \pm 0.52
对照组($n=30$)	8.5 \pm 0.68	6.8 \pm 0.75	5.5 \pm 0.89	4.3 \pm 1.02	3.3 \pm 1.40

注:方差分析组间效应比较 $F=104.547, P<0.001$

表 2 两组术后 3 个月时骨折愈合情况

	骨折愈合率
试验组($n=28$)	25 例(89.3%)
对照组($n=29$)	19 例(65.5%)

注:卡方检验 $\chi^2=4.571, P=0.033, P<0.05$

表 3 两组术后 3 个月 Harris 评分

	优	良	可	差
试验组($n=28$)	9	5	10	4
对照组($n=29$)	4	5	9	11

注:多样本比较秩和检验 $P=0.036, P<0.05$

3 讨论

3.1 鲑鱼降钙素药理作用

降钙素是甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌的一种 32 肽激素。Copp 等^[1]从鲑鱼的后部鳃腺提取得到活性很强的降钙素,即鲑鱼降钙素,其活性较人类降钙素高 40~50 倍。降钙素的药理作用:①抑制骨吸收,降低骨转换。降钙素可使破骨细胞分裂为单核细胞,使破骨细胞寿命缩短,或通过阻止骨髓单核细胞(即前破骨细胞)的融合而降低破骨细胞形成率,降钙素还可通过与破骨细胞上特定的受体结合而抑制其功能,一方面减少破骨细胞数量,另一方面减慢其成熟速度^[2]。降钙素抑制骨吸收的作用明显,因而被广泛应用于以骨吸收增加及骨量丢失为特点的原发性及继发性骨质疏松症。②降钙素可提高成骨细胞增殖,诱导其分化,增加相关生物因子如胰岛素样生长因子-I,从而提高骨形成能力^[3]。③降钙素可调节钙磷代谢,如抑制肾脏近曲小管对钙、磷的重吸收,使尿钙、磷排泄增加,血钙、磷降低,还可以增加钠、镁和氯的排泄;小剂量降钙素可抑制肠钙吸收,而大剂量则能增加肠钙吸收。④对骨折愈合有促进作用。降钙素能刺激软骨内骨化,增加软骨性骨痂并加快成熟。⑤止痛作用。⑥其他作用。降钙素对一些代谢性骨病,尤其是 Paget 病、高钙血症、骨转移瘤及多发性骨髓瘤等的疗效也很明显。还有研究发现,降钙素通过其“血液分流”机制,能缓解椎管狭窄症的神经症状,改善行走能力^[4]。

鲑鱼降钙素是降钙素最常用的一种,应用于治疗骨质疏松症已 30 多年,安全性好,主要的不良反应是过敏反应。它的剂型有注射剂、鼻喷雾剂及近期开发的口服试剂。应用最广泛的是鼻喷雾法(SCT-NS),其鼻喷剂型与肌肉注射剂型相比具有使用方便、廉价、患者易于接受等优点,不良反应比较少见,如鼻过敏、鼻炎、鼻衄及面部潮红、恶心、局部疼痛等。口服用药虽然是最合适的给药途径,但是在药物吸收和药效方面比较差,据研究,饭前 10 min 口服鲑鱼降钙素比饭后服用生物利用度更高^[5]。鲑鱼降钙素疗效佳、使用方便,没有雌激素的不良反应,因此临床普遍用于治疗骨质疏松症。由于单独使用降钙素可引起低血钙和继发性甲状旁腺功能亢进,引起甲状

旁腺激素分泌增多,不能有效发挥其抑制骨溶解作用,因此通常将降钙素与钙剂联合应用^[6]。

3.2 对股骨转子间骨折患者术后疼痛的影响

鲑鱼降钙素治疗疼痛机制还没有完全明确,可能为:①降钙素能降低血钙,调节疼痛受体的敏感性,从而提高痛阈。②研究发现中枢神经系统,尤其是下丘脑存在大量降钙素结合位点,因此认为鲑鱼降钙素的止痛作用通过作用于中枢痛觉感受区的特异性受体,抑制局部组织内前列腺素及刺激内源性镇痛物质内啡肽释放,从而减轻疼痛^[7]。③降钙素也可调节前列腺素代谢,具有外周镇痛作用^[4]。临床试验已证明鲑鱼降钙素能缓解骨质疏松性骨痛和骨质疏松性骨折术后疼痛^[8,9]。本试验研究显示,术后1周鲑鱼降钙素联合钙尔奇D组患者疼痛较单纯钙尔奇D对照组患者明显缓解,患者功能锻炼也相应增加。

3.3 对老年股骨转子间骨折患者骨折愈合的影响

骨折愈合经历3个阶段。骨质疏松性骨折的愈合过程也同样经历这3个阶段,包括膜内成骨和软骨内成骨。降钙素能抑制破骨细胞功能,间接激活成骨细胞,调节胃肠的钙、磷吸收,促进胶原蛋白等骨基质的形成和骨矿化,并且对软骨结构的形成、代谢也有促进作用,能够在骨折愈合早期促使软骨前体细胞向软骨细胞转化,加快骨小梁的形成和成熟,使软骨骨痂向骨性骨痂转化增快,骨折愈合时间缩短^[10]。Huusko等^[11]研究报道,鲑鱼降钙素组3个月时髌部骨折愈合率为87%,安慰剂组骨折愈合率为64%。陈荣华等^[12]研究报道,鲑鱼降钙素对股骨颈骨折愈合的疗效明显优于对照组($P<0.05$)。本组研究中试验组患者术后3个月时骨折愈合率为89.3%,明显高于对照组(65.5%)。

3.4 对老年股骨转子间骨折患者术后髋关节功能的影响

股骨转子间骨折患者术后患髋关节功能是评价术后临床疗效的重要指标,直接影响患者术后的生活质量。沈爱东等^[13]在股骨转子间骨折手术治疗中联合应用鲑鱼降钙素,采用Merle D'Aubigne评分评价患者术后临床疗

效,即把髋关节疼痛、运动幅度、步行情况等3项评分相加, ≥ 17 分为优,13~16分为良,9~12分为可,8分以下为差;结果显示,鲑鱼降钙素加服钙尔奇D片治疗组患者的优良率(20%)高于未用抗骨质疏松治疗的对照组患者(9%)。本组研究中试验组术后3个月时Harris髋关节评分平均高于对照组,具有统计学意义。这可能由于鲑鱼降钙素能缓解患者术后疼痛,有利于患者功能锻炼,促进了患者髋关节功能恢复,也可能因为鲑鱼降钙素可增加骨密度,促进骨折愈合,从而有利于患者髋关节功能康复。

参考文献

- Copp DH, Cameron EC. Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science*, 1961; 134:2038
- Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M, et al. Calcitonin: a drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality. *BioDrugs*, 2008; 22(3):137-144
- 张秀珍,韩峻峰,钱国锋. 降钙素对体外培养破骨细胞功能的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2004; 20(2):158-160
- 郭世级. 骨质疏松治疗的新进展(一). *现代诊断与治疗*, 2003; 14(5):257-262
- Karsdal MA, Byrjalsen I, Azria M, et al. Influence of food intake on the bioavailability and efficacy of oral calcitonin. *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 67(4):413-420
- 王玲,王宏,张卫国,等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的疗效观察. *中国骨质疏松病*, 2005; 4(1):27-28
- Ölmez D, Akçöz G, Unay O, et al. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol*, 2007; 26(1):44-49
- Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des*, 2003; 9(32):2657-2676
- Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 2002; 13(11):858-867
- Sandberg M, Aro H, Multimäki P, et al. In situ localization of collagen production by chondrocytes and osteoblasts in fracture callus. *J Bone Joint Surg Am*, 1989; 71(1):69-77
- Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, et al. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int*, 2002; 71(6):478-484
- 陈荣华,周光伟,林垂聪,等. 降钙素促进骨折愈合疗效分析. *浙江中西医结合杂志*, 2008; 18(4):248-249
- 沈爱东,徐瑞生,包聚良. DHS内固定联合药物治疗骨质疏松性粗隆间骨折. *实用骨科杂志*, 2008; 14(1):14-16

(收稿:2010-09-15;修回:2010-10-07)

(本文编辑:谷柯)

(上接第47页)

- Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007; 32(16):1735-1747
- Hoffman RM, Wheeler KJ, Deyo RA. Surgery for herniated lumbar discs: a literature synthesis. *J Gen Intern Med*, 1993; 8(9):487-496
- Stevens CD, Dubois RW, Larequi-Laubert T, et al. Efficacy of lumbar discectomy and percutaneous treatments for lumbar disc herniation. *Soz Präventivmed*, 1997; 42(6):367-379
- McGirt MJ, Ambrossi GL, Datto G, et al. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. *Neurosurgery*, 2009; 64(2):338-344
- Loupas GA, Stamos K, Katonis PG, et al. Seven- to 20-year outcome of lumbar discectomy. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999; 24(22):2313-2317
- Kostuik JP, Harrington I, Alexander D, et al. Cauda equina syndrome and lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Am*, 1986; 68(3):386-391
- Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, et al. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 8: lumbar fusion for disc herniation and radiculopathy. *J Neurosurg Spine*, 2005; 2(6):673-678
- 岳勇,艾尔肯萨德尔. 后路髓核摘出术后融合与不融合治疗腰椎间盘突出症临床疗效的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2007; 7(7):523-530
- Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, et al. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation: a meta-analysis of surgical outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000; 25(12):1515-1522
- Kowalski JM, Olsewski JM, Simmons ED Jr. Results of intervertebral discectomy without fusion at L4-S1 versus L5-S1. *J Spinal Disord*, 1995; 8(6):457-463
- Shapiro S. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Neurosurgery*, 1993; 32(5):743-746
- Ostelo RW, Costa LO, Maher CG, et al. Rehabilitation after lumbar disc surgery: an update Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009; 34(17):1899-1848

(收稿:2010-10-03;修回:2010-10-27)

(本文编辑:谷柯)