

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.017

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221024.1357.014.html>(2022-10-24)降钙素在老年腰椎管狭窄症非手术治疗中的效果研究^{*}贾 璞,陈 浩,包 利,冯 飞,侍 管,单建林,唐 海[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院骨科,北京 100050)

[摘要] **目的** 研究肌肉注射降钙素在老年腰椎管狭窄症非手术治疗中的效果。**方法** 依据入排标准,选取 40 例老年腰椎管狭窄症患者,采用肌肉注射降钙素进行治疗(依降钙素,20 IU/周),共 38 例患者完成了 12 周的治疗及随访。患者平均年龄(72.87 ± 9.02)岁,所有患者均合并骨质疏松。治疗后,对 38 例患者进行疗效评价并记录不良反应发生情况。评价指标包括行走时下肢疼痛的视觉模拟量表(VAS)评分,行走距离评分及 Oswestry 功能障碍指数(ODI)。**结果** 38 例患者均未出现严重不良反应,2 例患者出现一过性的手、面部潮红。降钙素治疗 12 周后,患者下肢疼痛的 VAS 评分由(5.18 ± 1.14)分下降至(2.31 ± 0.99)分,行走距离评分由(1.68 ± 0.70)分上升至(2.42 ± 0.64)分,ODI 由(51.99 ± 9.71)%下降至(32.14 ± 4.70)%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 降钙素在老年腰椎管狭窄症合并骨质疏松患者治疗中能缓解疼痛、改善间歇性跛行等症状,可以作为非手术治疗的一种选择。

[关键词] 降钙素;骨质疏松;腰椎管狭窄症;非手术治疗;疗效**[中图分类号]** R681**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0398-05

The effect of calcitonin in the non-surgical treatment of elderly lumbar spinal stenosis^{*}

JIA Pu, CHEN Hao, BAO Li, FENG Fei, SHI Guan, SHAN Jianlin, TANG Hai[△]

(Department of Orthopedics, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of intramuscular injection of calcitonin in the non-surgical treatment of elderly lumbar spinal stenosis. **Methods** According to the entry and exclusion criteria, 40 elderly patients with lumbar spinal stenosis were selected and treated with intramuscular injection of calcitonin (calcitonin, 20 IU/week). A total of 38 patients completed 12 weeks of treatment and follow-up. The average age of the patients was (72.87 ± 9.02) years old, and all patients had osteoporosis. After treatment, 38 patients were evaluated for efficacy and the occurrence of adverse reactions was recorded. The evaluation indicators included the Visual analogue scale (VAS) score of lower extremity pain during walking, the walking distance score, and the Oswestry disability index (ODI). **Results** None of the 38 patients had serious adverse reactions, and two patients had transient flushing of the hands and face. After 12 weeks of calcitonin treatment, the VAS score of the patient's lower extremity pain decreased from (5.18 ± 1.14) to (2.31 ± 0.99), the walking distance score increased from (1.68 ± 0.70) to (2.42 ± 0.64), the ODI decreased from (51.99 ± 9.71)% to (32.14 ± 4.70)%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcitonin can relieve pain, improve intermittent claudication, and other symptoms in the treatment of elderly patients with lumbar spinal stenosis complicated with osteoporosis, and can be used as a non-surgical treatment option.

[Key words] calcitonin; osteoporosis; lumbar spinal stenosis; non-surgical treatment; efficacy

腰椎管狭窄症(LSS)是老年人群常见的脊柱疾病之一,常见症状为神经源性跛行,表现为行走一定距

离或时间后出现一侧和双侧腰部酸痛、下肢麻木、乏力以致跛行,休息数分钟后可以缓解,行走后症状再

^{*} 基金项目:白求恩骨质疏松科研基金项目(G-X-2020-1107-3)。 作者简介:贾璞(1982—),副主任医师,博士,主要从事脊柱外科、骨质疏松方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tanghai@ccmu.edu.cn。

次出现^[1]。LSS 的发病原因主要是腰椎间盘的退变、膨出或突出,以及腰椎小关节增生内聚、黄韧带增生肥厚、椎体后缘骨赘形成等一系列继发改变,造成相应腰椎管狭窄,压迫硬膜囊及神经根,进而引起相应临床症状。手术是治疗 LSS 的重要外科方法,近年来 LSS 的手术率逐渐增加,但是非手术治疗仍然占有非常重要的地位^[1]。骨质疏松是增龄性疾病,依据近 10 年的数据,我国中老年人群骨质疏松患病率约为 23%,60 岁以上人群可达 36%^[2],骨量低下患者人群更加庞大,且该数据将随着人口老龄化加剧而不断增长,临床中 LSS 合并骨质疏松的老年患者亦将不断增加。降钙素作为一种常用的抗骨质疏松药物,已广泛应用于临床^[3]。本研究以 LSS 合并骨质疏松老年患者作为研究对象,分析降钙素对 LSS 治疗的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月本院骨科门诊老年 LSS 患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)有典型的间歇性跛行症状;(3)计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)结果符合 LSS 的表现,腰椎前后径 <12 mm;(4)符合骨质疏松诊断标准,即有髌部或椎体脆性骨折史,双能 X 射线骨密度仪(Hologic Discovery QDR Wi, USA)测量腰椎 1~4、股骨颈或全髌任意一部位骨密度(BMD) ≤ -2.5 ,低骨量(BMD $> -2.5 \sim -1.0$) + 肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折史。排除标准:(1)重度腰椎管狭窄,手术指征明显可耐受手术治疗者;(2)下肢活动障碍,包括脑血管病、重度膝关节病者;(3)严重心肺功能障碍,肝、肾功能不全及恶性肿瘤者。

1.2 方法

所有患者口服碳酸钙(600~900 mg/d)、骨化三醇(0.5 μ g/d),鳗鱼降钙素(依降钙素注射液,日本旭化成制药株式会社)起始剂量为 20 IU 肌肉注射,1 次/周,疗程 ≥ 12 周。

1.3 观察指标与评价方法

评估时间为治疗前和第 12 周治疗结束,记录以下内容。(1)行走时的下肢疼痛:由视觉模拟量表(VAS)评估(0~10 分),患者依据自己的疼痛程度提供相应的分数:0 分表示无疼痛,10 分表示最剧烈疼痛,分数越高说明疼痛程度越重。(2)Oswestry 功能障碍指数(ODI):包括疼痛程度及日常活动等 10 个方面,主要评价患者各项生活功能情况。患者根据自己情况给每个问题打分(0~5 分),ODI = 总分/50 $\times$ 100%。(3)行走距离评分:要求患者以步速在平地上

行走,直到因神经源性跛行疼痛而被迫停止。评分采用曾雌茂计分法, $>1\ 000$ m 记 3 分,500~ $<1\ 000$ m 记 2 分,100~ <500 m 记 1 分, <100 m 记 0 分。(4)不良反应:记录患者注射降钙素后出现的不良反应,包括恶心、呕吐、过敏反应等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,前后比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料

依据入排标准共入组 40 例患者,38 例患者完成 12 周治疗和随访。其中男 6 例,女 32 例;年龄 60~89 岁,平均(72.87 $\pm$ 9.02)岁;60~69 岁 18 例, $>69 \sim 79$ 岁 9 例, $>79 \sim 89$ 岁 11 例。CT 或 MRI 符合 LSS 表现,其中单节段狭窄 11 例,多节段狭窄 27 例(≥ 2 个节段)。所有患者在接受肌肉注射降钙素治疗 12 周均未出现严重不良反应,无过敏和呕吐发生,其中有 2 例患者出现一过性的手、面部潮红。

2.2 患者治疗前、后的临床疗效比较

治疗 12 周后,患者行走时下肢 VAS 评分由治疗前的(5.18 $\pm$ 1.14)分降至(2.31 $\pm$ 0.99)分,差异有统计学意义($P < 0.05$);行走距离评分由治疗前的(1.68 $\pm$ 0.70)分升至(2.42 $\pm$ 0.64)分,差异有统计学意义($P > 0.05$);ODI 则由治疗前的(51.99 $\pm$ 9.71)%降至(32.14 $\pm$ 4.70)%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

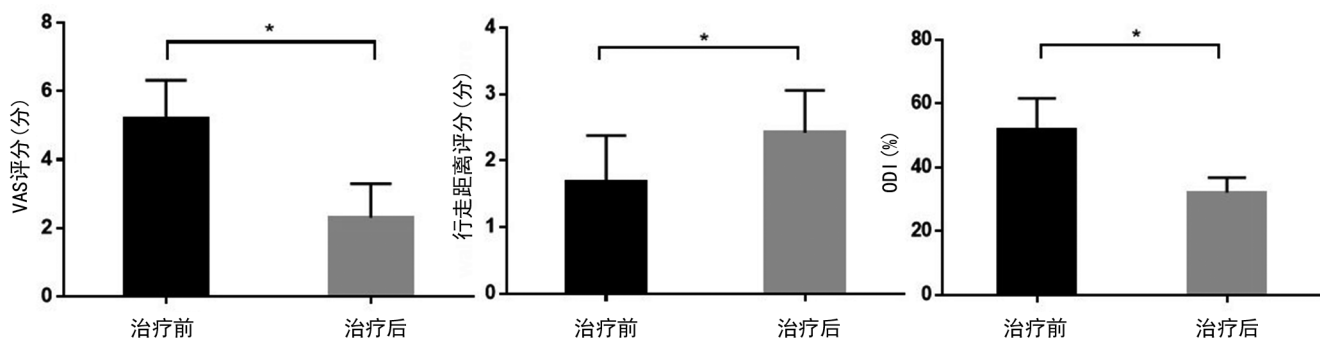
表 1 治疗前后 VAS、行走距离评分和 ODI 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t	P
VAS(分)	5.18 $\pm$ 1.14	2.31 $\pm$ 0.99	17.37	<0.001
行走距离评分(分)	1.68 $\pm$ 0.70	2.42 $\pm$ 0.64	-9.03	<0.001
ODI(%)	51.99 $\pm$ 9.71	32.14 $\pm$ 4.70	13.46	<0.001

2.3 典型案例改善情况

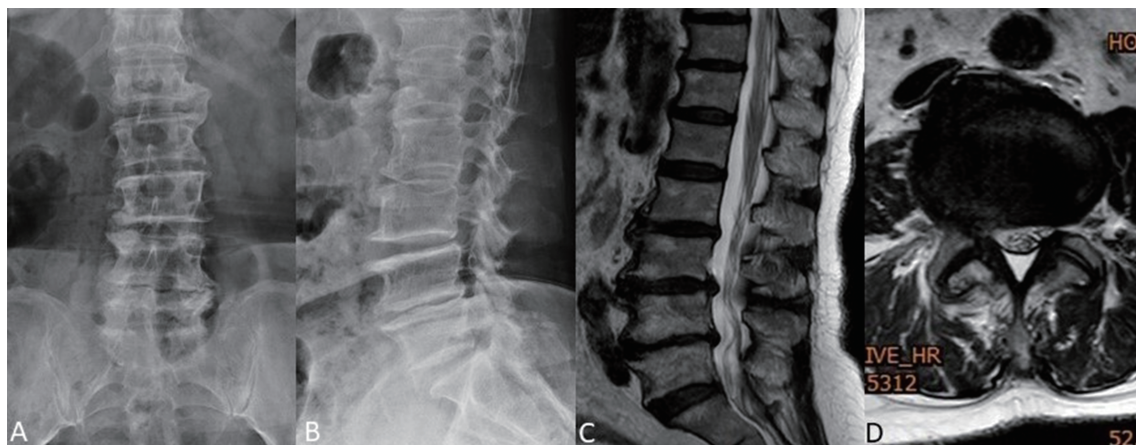
某女性患者,X 线/MRI 检查显示腰椎退行性改变严重(图 2A、图 2B),腰椎管狭窄(图 2C、图 2D)。患者治疗前行走时下肢疼痛 VAS 评分 6 分,行走距离约 500 m,降钙素治疗后 VAS 评分 2 分,行走距离约 1 000 m,ODI 亦明显改善。

某男性患者,X 线/CT 检查显示腰椎退行性改变,侧弯合并旋转畸形(图 3A、图 3B),多节段腰椎管狭窄(图 3C、图 3D),行走时下肢疼痛 VAS 评分 7 分,行走距离约 200 m,降钙素治疗后 VAS 评分 3 分,行走距离约 600 m,生活质量得到改善。



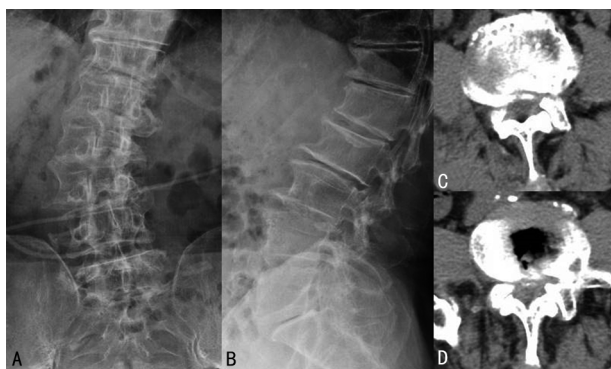
*: 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

图1 治疗前后 VAS、行走距离评分及 ODI 变化



A: 腰椎正位 X 线片; B: 腰椎侧位 X 线片; C: 腰椎矢状位核磁; D: 腰椎轴位核磁(L3~L4)。

图2 某女性患者 CT/核磁共振检查图



A: 腰椎正位 X 线片; B: 腰椎侧位 X 线片; C: 腰椎 CT 轴位(L4~L5); D: 腰椎 CT 轴位(L5~S1)。

图3 某男性患者 CT/核磁共振检查图

3 讨论

LSS 是由先天性或后天因素所致的腰椎椎管或椎间孔狭窄,造成腰椎相应的神经受压及血液循环障碍,引起下肢或臀部疼痛,典型表现为神经源性跛行^[4]。随着我国人口老龄化趋势的加剧,老年 LSS 患者数量不断上升。LSS 会严重影响患者的生活质量,是需要解决的健康问题。目前,关于 LSS 神经症状发生的机制尚不明确,可能与以下因素有关。(1)机械压迫和炎症因子释放。各种致病因素导致椎管容积减少,椎管内压力增大,压迫或刺激马尾神经,导致感

觉、运动神经功能障碍,当直立或行走时椎管生理前凸加大,椎管容积进一步减少,使得症状加重,而休息或弯腰时症状缓解。神经根受到机械压迫引发炎症反应,释放炎症细胞因子如组胺、前列腺素、P 物质等,引起急性疼痛发作并加重局部水肿。(2)微循环障碍。由于椎管内压力增加,静脉充血引起的血管壁压力增高,进而导致动脉缺血和相对缺氧状态。(3)神经缺血加重。当直立或行走时,马尾神经及神经根对血液供应需求相应增加,而椎管内压力的增加反而引起神经血供障碍,加重神经缺氧状态,进而引起神经源性跛行症状。

非手术治疗的主要目的是减轻 LSS 患者的疼痛和提高其生活质量。LSS 的药物治疗主要包括非甾体类消炎药(NSAIDs)、肌肉松弛剂、皮质类固醇、抗抑郁剂等^[5]。PORTER 等^[6]在首次提出降钙素能有效治疗 LSS,近年来陆续有研究应用降钙素治疗 LSS,取得了较好的临床疗效^[7-10]。一项纳入 40 例 LSS 患者的双盲随机对照试验(RCT)^[7]显示,降钙素(100 IU,每 2 天注射 1 次)有明显的镇痛作用,可安全有效地缓解患者症状。另一项 RCT 研究^[11]纳入了 90 例 LSS 患者,分别随机接受了降钙素、加巴喷丁及安慰剂治疗 8 周(每组 30 例),降钙素治疗组在疗

效方面比其他 2 组更加有优势。但是关于降钙素治疗 LSS 的机制目前尚不明确,可能与以下原因有关。(1)降钙素本身具有较好的止痛效果,能直接作用于中枢神经相关受体达到止痛作用。降钙素可激活阿片类受体,刺激 β 内啡肽的释放^[12]及抑制前列腺素 E2 合成^[13]。研究报道,降钙素在治疗骨质疏松性椎体压缩骨折引起的急性腰疼方面,甚至比 NSAIDs 更加有效^[14]。降钙素对于神经性疼痛也有较好的缓解作用。动物实验^[15]显示,降钙素通过抑制与瞬时受体电位 ankyrin-1 和 melastatin-8 相关的细胞信号传导而达到止痛作用,可减轻奥沙利铂和紫杉醇诱发的痛觉过敏。本研究中治疗后患者的 VAS 评分较治疗前明显缓解,亦显示了其较好的止痛作用。(2)降钙素可改善椎管内血流运送,减轻椎管内微循环压力。PORTER 等^[6]报道降钙素通过“血液分流”机制治疗神经源性间歇性跛行,其可使骨骼组织血液减少,从而增加神经组织供血,改善患者跛行症状。也有研究显示,降钙素在硬膜外软组织可以起到扩张血管作用^[16]。降钙素能降低去甲肾上腺素引起的动脉收缩,选择性改善神经病变大鼠动脉收缩功能,从而减轻局部循环异常^[17]。此作用恰好解释了降钙素如何改善腰椎管狭窄引起的微循环障碍和神经缺血,从而减轻间歇性跛行症状。(3)其他机制研究。降钙素可减缓关节软骨的退变,延缓脊柱小关节炎的发展。降钙素可促进关节软骨细胞胶原蛋白和蛋白多糖表达。降钙素既可以作用于软骨下骨,也可以直接作用于软骨细胞,从而治疗骨关节炎^[18],进而延缓退行性 LSS 病程^[19-20]。降钙素针对骨质疏松或骨质疏松椎体骨折的治疗,可以减轻或延缓脊柱失稳引发或加重腰椎管狭窄^[21]。骨质疏松的治疗也可以延缓 LSS 进程。

降钙素在 LSS 治疗中的应用仍存在争议,不少研究并不支持其有较好的疗效。PODICHETTY 等^[22]报道的双盲 RCT 研究结果显示,使用鼻喷降钙素缓解 LSS 症状的效果并不优于安慰剂。TAFAZAL 等^[23]的研究结果显示,使用 4 周鼻喷降钙素 200 IU 和安慰剂比较,未见明显效果。CORONADO-ZARCO 等^[24]meta 分析结果显示,降钙素对于治疗神经源性跛行的 LSS 患者并没有益处。2013 年,北美脊柱学会(NASS)循证临床指南制定委员会制定了 LSS 诊断和治疗的循证临床指南,指出药物治疗 LSS 的证据不足(包括降钙素)^[25]。之所以产生这种偏差,可能是因为缺乏高质量的临床研究,以及肌肉注射降钙素与鼻喷给药的生物利用率差异^[8]。给药途径、给药剂量的不同可能会导致不同的研究结果。本研究中,患者均采用肌肉注射降钙素,消除了不同剂型引起的差异。

降钙素是由人甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌,其与甲状旁腺素、活性维生素 D 是三大调钙激素。目前,临床中使用的降钙素主要用于治疗高钙血症和骨质疏松及相关的疼痛。其主要通过抑制破骨细胞的活性,降低骨钙转换来治疗骨质疏松及相关症状,不仅可以有效地缓解骨痛,还能增加骨密度,降低脆性骨折的发生^[26]。和本研究类似,林华等^[10]认为降钙素不仅可以同于治疗骨质疏松,缓解骨质疏松骨痛,改善骨质量,还能改善马尾神经血供,缓解 LSS 患者行走能力;具有双重治疗作用的降钙素是 LSS 合并骨质疏松患者的一种治疗选择。

综上所述,降钙素应用于 LSS 合并骨质疏松的老年人群治疗,可以缓解下肢疼痛,改善功能,获得理想的临床疗效。关于降钙素治疗 LSS 的高质量研究不多,不同研究还存在各种差异(给药途径、剂量、疗程及患者选择及评价体系等),这种临床异质性可能会导致不同的研究结果。因此,需要更多高质量的 RCT 研究来证实降钙素治疗 LSS 的有效性。

参考文献

- [1] PODICHETTY V K, VARLEY E S, LIEBERMAN I. Calcitonin treatment in lumbar spinal stenosis[J]. Spine, 2011, 36(5): E357-E364.
- [2] 罗令, 孙晓峰, 皮丕喆, 等. 近 10 年来我国中老年人群骨质疏松症患病率的荟萃分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1415-1420.
- [3] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(10): 890-914.
- [4] 腰椎管狭窄症手术治疗规范中国专家共识组. 腰椎管狭窄症手术治疗规范中国专家共识(2014 年)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(35): 2724-2725.
- [5] INOUE G, MIYAGI M, TAKASO M. Surgical and nonsurgical treatments for lumbar spinal stenosis[J]. Eur J Orthop Surg Tr, 2016, 26(7): 695-704.
- [6] PORTER R W, HIBBERT C. Calcitonin treatment for neurogenic claudication [J]. Spine, 1983, 8(6): 585-592.
- [7] ESKOLA A, POHJOLAINEN T, ALARANTA H, et al. Calcitonin treatment in lumbar spinal stenosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with one-year follow-up[J]. Calcif Tissue Int, 1992,

- 50(5):400-403.
- [8] ASHRAF A, KHODADADI M, SADRAEI A, et al. The efficacy of intramuscular calcitonin injection in the management of lumbar spinal stenosis[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(1):75.
- [9] ONEL D, SARI H, DONMEZ C. Lumbar spinal stenosis: clinical/radiologic therapeutic evaluation in 145 patients. Conservative treatment or surgical intervention? [J]. *Spine*, 1993, 18(2): 291-298.
- [10] 林华, 韩祖斌, 陈新, 等. 骨质疏松伴腰椎管狭窄的非手术治疗[J]. *江苏医药*, 2006(9):821-823.
- [11] HADDADI K, ASADIAN L, ISAZADE A. Effects of nasal calcitonin vs. oral gabapentin on pain and symptoms of lumbar spinal stenosis: a clinical trial study[J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2016, 9:133-138.
- [12] LAURIAN L, OBERMAN Z, GRAF E, et al. Calcitonin induced increase in ACTH, beta-endorphin and cortisol secretion[J]. *Horm Metab Res*, 1986, 18(4):268-271.
- [13] PECILE A. Calcitonin and relief of pain[J]. *Bone Miner*, 1992, 16(3):187-189.
- [14] ENDO N, FUJINO K, DOI T, et al. Effect of elcatonin versus nonsteroidal anti-inflammatory medications for acute back pain in patients with osteoporotic vertebral fracture: a multi-clinic randomized controlled trial[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(4):375-384.
- [15] AOKI M, MORI A, NAKAHARA T, et al. Effect of synthetic eel calcitonin, elcatonin, on cold and mechanical allodynia induced by oxaliplatin and paclitaxel in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 696(1/3):62-69.
- [16] ESKOLA A, ALARANTA H, POHJOLAINEN T, et al. Calcitonin treatment in lumbar spinal stenosis: clinical observations[J]. *Calcif Tissue Int*, 1989, 45(6):372-374.
- [17] YOSHIMURA T, ITO A, SAITO S Y, et al. Calcitonin ameliorates enhanced arterial contractility after chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(3):315-321.
- [18] SONDERGAARD B C, MADSEN S H, SEGOVIA-SILVESTRE T, et al. Investigation of the direct effects of salmon calcitonin on human osteoarthritic chondrocytes [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11:62.
- [19] 尤笑迎, 杨红梅. 降钙素对兔膝骨性关节炎关节软骨的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15):3648-3650.
- [20] 严晓琴, 魏丽杰, 王文雅, 等. 降钙素对白介素-1 β 诱导的大鼠软骨细胞炎性反应的作用[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(2):47-51.
- [21] MARGULIES J Y, PAYZER A, NYSKA M, et al. The relationship between degenerative changes and osteoporosis in the lumbar spine[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1996(324):145-152.
- [22] PODICHETTY V K, SEGAL A M, LIEBER M, et al. Effectiveness of salmon calcitonin nasal spray in the treatment of lumbar canal stenosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial[J]. *Spine*, 2004, 29(21):2343-2349.
- [23] TAFAZAL S I, NG L, SELL P. Randomised placebo-controlled trial on the effectiveness of nasal salmon calcitonin in the treatment of lumbar spinal stenosis[J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(2):207-212.
- [24] CORONADO-ZARCO R, CRUZ-MEDINA E, ARELLANO-HERNANDEZ A, et al. Effectiveness of calcitonin in intermittent claudication treatment of patients with lumbar spinal stenosis: a systematic review[J]. *Spine*, 2009, 34(22):E818-822.
- [25] KREINER D S, SHAFFER W O, BAISDEN J L, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update) [J]. *Spine J*, 2013, 13(7):734-743.
- [26] 林华, 包丽华, 韩祖斌, 等. 降钙素治疗骨质疏松症骨质量病变的研究[J]. *中华骨科杂志*, 2001, 21(9):6-8.