

降钙素治疗腰椎管狭窄症的机理研究进展

梁雄勇¹ 孙润芳¹ 薛为民^{1△} 赵聚峰¹ 潘星源¹ 张宝鉴¹ 刘建雄¹

[关键词] 降钙素;治疗机理;腰椎管狭窄症

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2018)04-0086-03

腰椎管狭窄症主因椎间盘退变和椎体骨赘形成、关节突关节增生、椎间盘突出、韧带增生肥厚等一系列继发改变引起椎管狭窄,压迫硬膜囊及神经根,进而出现间歇性跛行或不伴静息性下肢神经症状的疾病^[1]。Porter 首先提出降钙素对治疗腰椎管狭窄是有效的^[2]。不少研究者使用降钙素处理症状较轻的腰椎管狭窄症取得了良好疗效,但后来研究者对其作用机理研究结论不尽相同,且近年该机理研究成果较少,因此本文对降钙素治疗腰椎管狭窄症的机理综述如下。

1 影响血供

有研究者通过椎管内镜研究发现,神经性跛行患者椎管内动脉缺血和静脉充血引起的血管壁压力增高进而导致相对缺氧状态^[3]。Porter 认为降钙素对腰椎管狭窄症的主要作用机理是改善神经性跛行。降钙素通过“分流血液”使骨组织血量减少,增加神经组织血供。脊髓镜观察证实腰椎管狭窄患者予降钙素治疗后,马尾神经伴行血管血供增加,进一步证实降钙素能有效改善马尾神经缺血状态,改善神经组织血供。因此,有助于改善跛行患者的步行,并有利于恢复神经损害。另一看法是降钙素在硬膜外软组织起到了扩血管作用,这种作用持续存在于生理和病理状态下^[4]。药理作用可扩散到局部周围神经,改善神经细胞的营养状况,有助于缓解局部水肿,进而缓解神经性跛行。另有研究证实^[5]降钙素选择性地改善了神经慢性收缩性损伤大鼠使之增强动脉收缩力,从而发挥其对周围循环障碍的缓解作用。

2 镇痛

该作用机制尚不明确。有研究者认为降钙素提高了内源性阿片类代谢产物水平,从而发挥缓解疼痛的作用^[6,7]。降钙素激活中枢神经系统的阿片类受体,抑制前列腺素、促进 β -内啡肽释放,阻止痛觉传导并直

接作用于下丘脑,进一步起到抗抑郁作用^[8],既缓解疼痛又无成瘾之虞。有研究者观察到降钙素在慢性狭窄损伤引起的神经源性疼痛的模型大鼠中发挥了止痛作用^[9]。对于硬膜外类固醇和局部麻醉剂注射,降钙素似乎比硬膜外类固醇和局部麻醉对于增加步行距离更有效;在减轻疼痛强度和异常感觉,减少镇痛消耗等方面可持续长达一年。因此,硬膜外注射降钙素可能被认为是治疗脊柱狭窄症疼痛的新治疗方法^[10]。

3 改善骨结构

腰椎管狭窄与骨质疏松密切相关,且年龄越大相关性越显著^[11]。骨质疏松导致腰椎活动节段的运动学行为产生明显改变。多项研究显示,椎体承担的最大压力与椎体骨密度和几何形态密切相关^[12]。脊柱退变多因椎间盘髓核含水量减少和体积减小,进而引发脊椎动力性失稳、韧带骨膜破裂、椎间盘与后纵韧带间隙产生及血肿形成、继发骨赘形成及椎管狭窄等变化。患者如果伴骨质疏松,则由骨质疏松导致的失稳加快退变过程。腰椎管狭窄患者大部分有显著的间歇性跛行,重者行走不利,生活自理困难,大部分患者不肯活动,更因病程长,钙质大量经尿排出,出现骨丢失,进而导致废用性骨质疏松。Margulies 等^[13]认为骨质疏松引发椎体形变最终导致小关节损伤。腰椎骨质疏松引起椎体微骨折,导致椎体高度丢失,椎间盘和小关节关系紊乱,引发小关节炎,表现为小关节失稳,引发脊柱不稳、骨赘形成,进而继发腰椎管狭窄。而降钙素能发挥促进骨骼矿化、改善骨结构作用,因而被用于治疗骨质疏松^[8]。

4 减缓关节软骨退变

减缓关节软骨退变是其治疗腰椎管狭窄症的又一切入点。降钙素对关节软骨保护的机理研究仍在进行中。部分研究表明:降钙素可促进软骨形成、减缓软骨退变。张楠等^[14,15]通过实验研究表明:降钙素能刺激体外培育的软骨细胞的增殖和蛋白多糖的合成,减缓关节软骨中蛋白多糖和Ⅱ型胶原的流失,从而促成软骨形成,保护关节软骨。李任增等^[16]通过动物实验研

¹ 山西省中医院脊柱外科(太原,030012)

[△]通信作者 E-mail:lc325007@163.com

究表明:降钙素能提高Ⅱ型胶原和蛋白多糖含量进而保护关节软骨。降钙素保护关节软骨的机理可能还包含:减少软骨基质钙和软骨下骨磷的释放,抑制关节内结晶产生;经由 β -内啡肽调控关节软骨代谢;减缓软骨下骨吸收,促使其强度得以维持,进而起到保护关节软骨作用。通过延缓脊柱骨关节炎病变进程,进而对退行性腰椎管狭窄起到治疗作用。

5 减缓椎间盘退变

腰椎退行性变包括腰椎间盘突出、小关节突增生或黄韧带肥厚及骨化等综合因素会导致腰椎管狭窄^[17]。使用降钙素可有效延缓卵巢切除大鼠椎间盘退变过程,潜在机制可能与保持脊椎结构完整性和功能有关,并通过调节血清基质金属蛋白酶、聚集蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的表达来影响细胞外基质代谢,进而延缓椎间盘退化^[18]。有研究表明,大鼠卵巢切除后引发的骨质疏松加重了腰椎后外侧融合引发的邻近椎间盘退变^[19]。更重要的是,除了保留腰椎骨密度和骨小梁外,用降钙素治疗可预防邻近椎间盘的组织变性,增厚终板,增加钙化终板面积与总终板面积的比例,有利于维持椎间盘的生物力学环境和营养状态。其潜在机制可能与调节聚集蛋白聚糖,Ⅱ型胶原蛋白,Ⅰ型胶原蛋白,血清基质金属蛋白酶-13 和有血小板反应素的解聚蛋白及金属蛋白酶的表达有关。一项体外研究表明,降钙素对椎间盘再生的临床治疗有很大潜力,因为能经由提高软骨形成特异性 mRNA 和蛋白质表达来诱导人髓核细胞的软骨形成^[20]。免疫组织化学结果表明,降钙素对退行性椎间盘的有益效果至少部分是因促进Ⅱ型胶原和 GAG 胶原蛋白的合成,同时抑制血清基质金属蛋白酶-1 的表达^[21]。

6 调节 Na^+ 通道

有研究显示,可能是一种降钙素受体介导的系统,其可通过降钙素诱导的信号经由降钙素受体来调节初级传入的兴奋性,从而控制背根神经节中的 Na^+ 通道转录。该系统在正常条件下是沉默的,但在神经损伤后变得活跃,且该系统显示出能提供负反馈。降钙素诱导的信号的积累和维持以及周围神经组织中降钙素受体介导的系统的进一步分解可能是缓解神经性疼痛的策略之一^[9]。降钙素对提高 Na^+ 通道介导的周围神经激发阈值的影响^[9]和通过降低 5-羟色胺能神经系统的影响被认为对马尾神经有益^[22]。Ito 等^[3]报道,卵巢切除诱导的痛觉过敏大鼠中,在脊髓后角对疼痛起反应的神经元的 C 传入终点处用降钙素处理,提高了高阈值 Na^+ 通道表达的水平,表明下降抑制系统的恢复也有利于止痛效果的显现。

7 作用于降钙素基因相关肽受体

降钙素基因相关肽(CGRP)及其受体广泛分布在

外周和中枢神经中,CGRP 受体在疼痛中表达,退行性椎间盘疾病导致的腰椎管狭窄症患者的脑脊液液中 CGRP 水平升高^[23]。另有研究表明应用大鼠腰椎间盘突出致椎管狭窄模型,背根神经节中 CGRP 表达显著上调,CGRP 是主要参与疼痛感知的感觉神经元的标志物^[24]。鉴于 CGRP 在腰椎管狭窄症疼痛方面的作用,应对其深入研究进一步明确降钙素在治疗该病方面的机理。

8 总结及展望

上述机理虽各成体系,但也相互关联,其调节 Na^+ 通道和作用于降钙素基因相关肽受体机理均由镇痛途径发挥作用,其改善骨结构、减缓关节软骨退变、减缓椎间盘退变机理均发挥了改善腰椎稳定性的作用。因此降钙素治疗腰椎管狭窄症的机理可归为影响血流动力学特性、镇痛、改善腰椎稳定性三个方面。

尽管腰椎管狭窄患者采用手术改善临床症状有最强的证据基础^[25],且 Ammendolia 等^[26]分析认为降钙素不比安慰剂或对乙酰氨基酚更好,但对于身体、经济条件不允许或不愿接受手术的患者,应用降钙素不失为一种值得尝试的方法。然而值得注意的是,Ammendolia 等^[26]也认为证据质量较低,原因在于研究设计不佳,或者没有提供足够的信息,这意味着不能相信这些发现是可靠的,进一步的研究可能得出不同的结论。尽管 Podichetty 等^[27]在其 Meta 分析中得出降钙素在改善 VAS 评分和步行距离方面与安慰剂差异无显著性,但该研究也承认可能存在出版或学习选择偏见以致于遗漏未发布的积极试验,致使低估降钙素治疗的效果。当然也要把握好适应症,以提高有效率,同时进行对照研究以期提供有力证据,进行试验探究以期进一步探究降钙素治疗腰椎管狭窄症的机理,发现最佳适应人群。Eskola 等^[28]在一项随机、安慰剂对照、双盲、交叉研究中发现神经源性跛行而步行距离在 200~300 m 以下时,降钙素的作用似乎较差。对于尝试无效的患者建议其积极手术治疗,术式主要是减压、融合,同时行内固定^[29]。目前,降钙素并未在其适应症中明确表示用于腰椎管狭窄症,因此须征得患者同意,同时嘱患者口服钙剂以防发生低钙抽搐。有 Meta 分析肯定了降钙素的安全性^[30]。

参考文献

- [1] 周春,李新锋. 腰椎间孔内镜治疗高龄腰椎管狭窄症短期疗效的初步研究[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2017, 10 (2): 95-99.
- [2] Porter RW, Hibbert C. Calcitonin treatment for neurogenic claudication[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1983, 8(6): 585-592.
- [3] Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, et al. Comparisons on efficacy of calcitonin and limaprost alfadex in patients with

- lumbar spinal stenosis and concurrent osteoporosis; a preliminary study using a crossover design[J]. *Asian Spine J*, 2014, 8(4): 469-475.
- [4] 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.
 - [5] Yoshimura T, Ito A, Saito SY, Takeda M, 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.
 - [6] Fraioli F, Fabbri A, Gnassi L, et al. Subarachnoid injection of salmon calcitonin induces analgesia in man[J]. *Eur J Pharmacol*, 1982, 78(3): 381-382.
 - [7] Gennari C. Clinical aspects of calcitonin in pain[J]. *Triangle*, 1983, 22: 157-163.
 - [8] 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.
 - [9] Ito A, Takeda M, Yoshimura T, et al. Anti-hyperalgesic effects of calcitonin on neuropathic pain interacting with its peripheral receptors[J]. *Mol Pain*, 2012, 8: 42.
 - [10] Elsheikh NA, Amr YM. Effect of adding calcitonin to translaminal epidural steroid in degenerative lumbar spinal canal stenosis[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(3): 139-146.
 - [11] 李杰. 骨质疏松症与腰椎管狭窄症的相关性分析[D]. 济南: 山东中医药大学, 2001.
 - [12] Moro M, Hecker A, Bouxsein M, et al. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA[J]. *Calcified Tissue Int*, 1995, 56(3): 206-209.
 - [13] Margulies JY, Payzer A, Nyska M. The relationship between degenerative changes and osteoporosis in the lumbar spine[J]. *Clin Orthop*, 1996, 324: 145-152.
 - [14] 张楠, 张柳. 降钙素对骨性关节炎中软骨作用的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15(13): 987-988.
 - [15] 张楠, 张柳, 郑恒, 等. 降钙素在体内和体外实验中对兔关节炎关节软骨的保护作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2008, 16(1): 66-69.
 - [16] 李任增, 张柳, 高晓增. 降钙素对兔骨关节炎关节软骨的保护作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14(2): 121-123.
 - [17] 蓝旭, 高杰, 许建中, 等. 腰椎黄韧带骨化伴腰椎管狭窄的治疗[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(2): 175-178.
 - [18] Luo Y, Zhang L, Wang WY, et al. The inhibitory effect of salmon calcitonin on intervertebral disc degeneration in ovariectomized rat model[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(8): 1691-1701.
 - [19] Liu CC, Tian FM, Zhou Z, et al. Protective effect of calcitonin on lumbar fusion-induced adjacent-segment disc degeneration in ovariectomized rat[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 342.
 - [20] Chen WH, Zeng R, Lo WC, et al. The role of the ERK1/2 pathway as an alternative to the aging-diminished cyclic AMP pathway in calcitonin-mediated chondrogenesis in human nucleus pulposus[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8256-8264.
 - [21] Jiang X, Tian F, Wang W, et al. Effect of calcitonin pretreatment on naturally occurring intervertebral disc degeneration in guinea pig[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10367-10379.
 - [22] Ito A, Kumamoto E, Takeda M, et al. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin; participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(16): 6302-6308.
 - [23] Schou WS, Ashina S, Amin FM, et al. Calcitonin gene-related peptide and pain; a systematic review[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 34.
 - [24] Cho HK, Ahn SH, Kim SY, et al. Changes in the Expressions of Iba1 and Calcitonin Gene-Related Peptide in Adjacent Lumbar Spinal Segments after Lumbar Disc Herniation in a Rat Model [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12): 1902-1910.
 - [25] 史少岩, 黄研生, 郝定均. 腰椎管狭窄的治疗进展[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(5): 484-488.
 - [26] Ammendolia C, Stuber KJ, Rok E, et al. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis with neurogenic claudication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 30(8): CD010712.
 - [27] Podichetty VK, Varley ES, Lieberman I. Calcitonin treatment in lumbar spinal stenosis: a meta-analysis [J]. *Spine*, 2011, 36(5): 357-364.
 - [28] 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.
 - [29] 林晓毅, 林凤晖. 两种术式治疗腰椎管狭窄症的临床疗效比较[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(8): 33-36.
 - [30] Peng K, Chen L, Peng J, et al. Effects of calcitonin on lumbar spinal stenosis; a systematic review and meta-analysis[J]. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015, 8(2): 2536-2544.

(收稿日期: 2017-07-09)