

## 他汀类药物致横纹肌溶解综合征及文献复习

李辉 汪芳

北京医院心内科 (北京 100730)

**【摘要】** 他汀类药物在动脉粥样硬化疾病的治疗和预防中得到广泛的应用,但需要注意发生肌病的风险。1 例合并慢性肾脏病的高龄女性急性冠脉综合征患者,由于将辛伐他汀剂量加倍,导致了横纹肌溶解综合征,停药并应用血液滤过治疗后病情得到缓解。其发病机制可能与他汀类药物引起的异戊二烯或辅酶 Q<sub>10</sub> 缺乏有关。合并慢性肾脏病时,他汀类药物容易在体内蓄积,并导致严重的药物不良反应。

**【关键词】** 他汀类药物;横纹肌溶解综合征;动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R972.6

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.012

**Rhabdomyolysis due to irrational use of statins and literature review** Li Hui, Wang Fang.

Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

**【Abstract】** Statins are widely used for prevention and treatment of atherosclerosis, constant vigilance is necessary in order to avoid myopathy. In an old female patient with chronic kidney disease complicated by acute coronary syndrome, rhabdomyolysis occurred due to double dose of simvastatin, she recovered after drug withdrawal and use of hemofiltration. The pathogenesis may be statin-induced isoprenoid or ubiquinon deficiency. In chronic kidney disease, statins tend to accumulate in human body, and cause severe adverse drug reaction.

**【Key words】** Statins; Rhabdomyolysis; Atherosclerosis

他汀类药物在抗动脉粥样硬化治疗中发挥了重要的作用,并且除了降脂作用以外,还具有稳定动脉粥样斑块、抗血栓形成、抗炎症、抗氧化和免疫调节等多重治疗效果<sup>[1]</sup>,在临床中得到了广泛的应用。但是在用药过程中需要注意患者的基础状况、合并用药和临床症状的变化,以下是 1 不合理用药导致严重药物不良反应的病例。

### 1 临床资料

#### 1.1 病例资料

患者女性,79 岁,因“间断胸痛 4 年余,加重伴气短 4 月余,肌肉酸痛 20 余天”就诊。4 年前诊断为冠心病,予以药物保守治疗。1 个月前出现胸痛加重,诊断为急性非 ST 抬高心肌梗死,冠状动脉造影检查提示左主干+三支血管病变,左主干开口 90% 狭窄,前降支近中

段 75% ~ 90% 狭窄,可见至右冠状动脉侧支循环形成,第一钝缘支 90% 狭窄,右冠脉近段 100% 闭塞。造影图像提示冠脉病变严重,不适合行介入治疗,并且拒绝行心外科搭桥治疗,予以阿司匹林和氯吡格雷抗血小板、辛伐他汀降脂、螺内酯抗心力衰竭等治疗。为达到强化降脂治疗,住院期间将辛伐他汀从每天 20mg 加量至每天 40mg。20 余天前出现气短、乏力和肌肉酸痛。

既往史:高血压、慢性肾脏病(CKD)4 期和血脂异常。入院查体:血压 84/60mmHg (1mmHg=0.133kPa),双下肺少许湿性啰音。心率 80 次/分,心律齐,心界向左侧扩大,心尖部闻及 3/6 级收缩期杂音,腹平软,双下肢无明显水肿。

实验室检查:肌红蛋白 >1000ng · mL<sup>-1</sup>,血清肌酸磷酸肌酶(CPK)2145U · L<sup>-1</sup>

( $38 \sim 174 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 肌酐  $245 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $59 \sim 104 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 尿素氮  $24.31 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $2.9 \sim 8.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 肌酸磷酸激酶同工酶 MB  $60.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $0 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 肌钙蛋白 I  $0.355 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $0 \sim 0.04 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。

## 1.2 诊治经过

患者入院后考虑存在横纹肌溶解综合征 (RM), 停用辛伐他汀治疗。心功能很差不能耐受大量补液治疗, 根据出入量每日补液约 2000 mL, 同时予适当利尿治疗, 多巴胺提高血压并改善肾灌注治疗。但仍反复发作急性左心力衰竭, 尿量进行性减少, 呋塞米、托拉塞米等利尿药反应不佳。入院第 4 天肌酐升至  $337 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血钾  $5.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 行床旁血液滤过治疗, 总共治疗 3 次。此后尿量逐渐恢复, 心力衰竭症状得到缓解, CPK 也降至正常, 停用血滤后肌酐仍保持在  $250 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  左右, 尿量每天 1700 mL 左右, 第 8 天病情平稳出院。

## 2 讨论

### 2.1 横纹肌溶解综合征的诊断

任何原因引起的大量肌肉损伤或缺血, 均能导致 RM 的发生。当肌肉组织细胞膜完整性受到破坏时, 包括肌红蛋白、CPK、乳酸脱氢酶等酶类及电解质、小分子蛋白在短时期内大量释放入血, 这常常导致严重的代谢紊乱和急性肾衰竭<sup>[2]</sup>。其病因包括外伤性 RM 和非外伤性 RM 两大类, 目前发现大部分 RM 为非外伤性, 其发病原因也多种多样, 包括缺血、感染、药物、毒物、先天性酶缺乏、免疫性疾病 (多发性肌炎和皮炎)、电解质紊乱和内分泌代谢紊乱等。

该例患者在他汀类药物剂量加倍后, 很快出现肌肉酸痛、乏力等症状, 实验室检查肌红蛋白、CPK 明显升高, 均超过正常上限 10 倍, 病程中出现了急性肾衰竭, 符合 RM 的诊断标准, 并且在停药去除诱因和血液净化治疗后, 肾功能在短时间内恢复至初始水平。

### 2.2 他汀类药物引起 RM 的机制及危险因素

他汀类药物引起肌病的范畴很广, 包括肌

痛、无症状 CPK 升高、肌炎和 RM, 最严重的不良反应为 RM, 应用他汀类药物后 CPK 超过正常上限 10 倍时, 就需要考虑 RM 的发生<sup>[3]</sup>。发生的具体机制到目前为止还不是十分清楚, 推断可能是多种机制共同发挥作用。目前的主要观点包括类异戊二烯缺乏、辅酶 Q<sub>10</sub> 合成抑制、钙离子代谢异常、自身免疫因素等, 证据最多的是前两种机制。

他汀类药物主要是通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的活性来发挥作用, 类异戊二烯是 HMG-CoA 还原酶的下游产物, 是脂质修饰过程中的重要组成成分, 其合成缺乏可引起细胞内肌纤维空泡化和细胞器变性, 从而影响肌肉组织的细胞结构, 并可引起细胞的凋亡<sup>[4]</sup>。辅酶 Q<sub>10</sub> 也是 HMG-CoA 还原酶的下游产物, 它是细胞内能量代谢过程中的重要参与成分, 是线粒体内活性酶的重要组成成分。也有研究证实他汀类药物可导致细胞内辅酶 Q<sub>10</sub> 的缺乏, 从而降低线粒体的活性, 最终导致临床肌病的发生<sup>[5]</sup>。

临床中发生 RM 的主要危险因素包括高龄、女性、低体重、合并肾脏或肝脏疾病、联合应用多种药物 (主要是通过细胞色素 P<sub>450</sub> 代谢药物)、甲状腺功能减低、大量运动、酗酒和感染等。同时肌病发生的风险与他汀类药物的剂量明显相关, 在一项研究中显示辛伐他汀 20 mg、40 mg 和 80 mg 发生肌病的概率分别为 0.02%、0.08% 和 0.53%<sup>[6]</sup>。在一项包含 4 个大型临床研究的荟萃分析显示, 应用大剂量他汀类药物强化治疗相比常规治疗, 发生 RM 的风险高达 10 倍<sup>[7]</sup>。这例患者已同时合并以上多种危险因素, 在这种情况下将辛伐他汀剂量加倍, 最终导致了严重的药物不良反应。

在 CKD 患者, 尤其在 CKD 3~5 期时他汀类药物容易蓄积出现不良反应, 因此 2011 年的欧洲血脂指南推荐在 CKD 患者, 使用不经过或较少经过肾脏代谢的他汀类药物, 如氟伐他汀、阿托伐他汀和普伐他汀等<sup>[8]</sup>。

总之, 他汀类药物是动脉粥样硬化疾病治疗的一线用药, 临床上处方量极大, 总体上是

非常安全的。但是在用药过程中，应该结合患者的具体情况，选用合适的他汀类药物和合理的剂量，对于发生肌病高风险的患者应注意询问有无肌痛、乏力和虚弱等症状，有可疑症状时及时检测 CPK，以避免严重药物不良反应的发生。

# 参考文献

- [1] S Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, et al. Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(11): 1519–1530.
- [2] 张文, 陈楠, 陈晓农, 等. 横纹肌溶解综合征致急性肾衰竭23例诊治分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(2): 73–76.
- [3] Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update

[J]. Expert Opin Drug Saf, 2011,10(3):373–387.

- [4] Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(1):18–28.
- [5] Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized controlled trial [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(1):60–68.
- [6] Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(12):858–868.
- [7] Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy [J]. Clin Ther, 2007, 29(2):253–260.
- [8] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14):1769–1818.

# (上接第32页)

- [30] Suijkerbuijk KP, van Diest PJ, van der Wall E. Improving early breast cancer detection: focus on methylation[J]. Ann Oncol, 2011, 22(1): 24–29.
- [31] Avraham A, Uhlmann R, Shperber A, et al. Serum DNA methylation for monitoring response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Int J Cancer, 2012, 131(7): 1166–1172.
- [32] Gil EY, Jo UH, Jeong H, et al. Promoter methylation of RASSF1A modulates the effect of the microtubule-targeting agent docetaxel in breast cancer[J]. Int J Oncol, 2012, 41(2): 611–620.
- [33] Park S, Shimizu C, Shimoyama T et al. Gene expression profiling of ATP-binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 99(1): 9–17.
- [34] Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast

cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 4236–4244.

- [35] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(12): 1071–1078.
- [36] Yang WS, Moon HG, Kim HS, et al. Proteomic approach reveals FKBP4 and S100A9 as potential prediction markers of therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. J Proteome Res, 2012, 11(2): 1078–1088.
- [37] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(3): 551–558.
- [38] Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(29): 7265–7277.