

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0051-03

他汀类药物致横纹肌溶解症 1 例

【作者】 郭丹杰

北京大学人民医院心脏中心 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.6; R595.3

【文献标识码】 A

他汀类调脂药物在临床应用上已 20 余年。大量循证证据表明, 此类药物在心、脑血管疾病的一级及二级预防中占有重要地位。他汀类药物的调脂机制为竞争性抑制细胞内胆固醇合成过程中限速酶的活性, 继而上调细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体, 加速血浆 LDL 分解代谢; 此外, 还可抑制 LDL 的合成^[1]。近年研究显示, 他汀类药物还具有调脂以外的作用, 包括改善内皮功能、稳定及逆转动脉粥样斑块、减少血栓形成和改善动脉粥样硬化斑块处的炎症反应、增加一氧化氮的合成与分泌、抑制血小板聚集等作用。随着他汀类药物的广泛应用, 我们在关注他汀类调脂药物疗效的同时, 更应关注其安全性问题。本文报道 1 服用他汀类调脂药物出现横纹肌溶解症 (rhabdomyolysis, RML) 病例, 并就如何合理、安全应用他汀类药物进行探讨。

1 病例摘要

1.1 现病史

患者女性, 78 岁, 3 年前因急性前壁心肌梗死行冠状动脉造影检查示: 三支病变、前降支 99% 狭窄、右冠状动脉 70% 狭窄、回旋支 70% 狭窄, 于前降支置入支架 1 枚。1 年前再次出现急性下壁心肌梗死, 于右冠置入支架 1 枚, 同时给予拜阿司匹林 100 mg, qd; 氯吡格雷 (波立维) 75 mg, qd; 辛伐他汀 40 mg, qn 等治疗, 病情稳定后出院, 此后坚持规律服用上述药物。10d 前无明显诱因出现心悸, 行心电图检查示: 心房颤动。予胺碘酮口服 200mg, tid, 转复心律 2 周后改为 200mg, bid, 共服用 2 周, 后改为 200mg, qd; 同时加用华法林 3mg, qd。超声心动图未见

心房血栓, 甲状腺功能、胸片未见明显异常。5d 前患者无明显诱因出现肌肉酸痛、乏力, 伴腰痛、尿色加深, 无明显胸闷胸痛, 为进一步诊治于 2008 年 5 月 21 日收入我院。

1.2 既往史

高血压 20 年, 最高达 180/110 mmHg, 规律口服降压药, 血压控制尚可。3 年前发现血脂异常, 服用辛伐他汀 40mg, qn, 调脂治疗。2 年前脑梗死。

1.3 个人史及家族史

无特殊。

1.4 入院查体

体温: 36.6℃, 脉搏: 每分钟 76 次, 呼吸: 每分钟 18 次, 血压: 150/75 mmHg; 一般情况好, 神清, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音。心界左大, 心率每分钟 76 次, 心律不齐, S₁ 强弱不等, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软无压痛, 双肾区轻叩痛, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿。双上肢肌力 IV 级, 双下肢肌力 V 级, 肌张力正常。

1.5 辅助检查

患者入院时化验血清肌酸激酶 (CK) 7051 U·L⁻¹, 肌酐 (Cr) 254 μmol·L⁻¹, 胆红素、免疫指标、甲状腺功能基本正常, 心电图未见动态变化。此后 CK、Cr 进行性升高。入院后检验指标见表 1。

1.6 诊断

①横纹肌溶解症; ②冠状动脉粥样硬化性心脏病, 陈旧前壁、下壁心肌梗死; ③高血压病 3 级 (极高危); ④高脂血症。

1.7 治疗

患者入院后 CK、Cr 进行性升高, 考虑横纹肌

表 1 患者入院后检验指标

检验指标	时 间							
	5 月 21 日	5 月 23 日	5 月 24 日	5 月 26 日	5 月 28 日	5 月 30 日	6 月 1 日	6 月 5 日
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	87	116	188	245	190	147	120	57
AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	137	276	527	351	135	87	67	28
CK ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	7051	25806	13846	10966	1835	818	391	110
CK-MB ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	49.4	57.2	33.3	23.2	9.7	6.7	4.8	14.8
MYO ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	>4000	>4000	>4000	2230.2	385	147.8	98.3	39
TNI ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
Cr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	254	629	745	685	364	158	124	96
BUN ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	13.92	38.08	37.6	38.31	20.48	8.89	6.98	5.40

溶解症。入院后立即停用辛伐他汀,并给予连续 3 次血液透析,补液及能量支持治疗。患者肌痛肌无力症状逐渐减轻,尿量逐渐增多,CK、Cr 均逐渐下降、肌力恢复,病情平稳出院。

2 病例分析

本患者冠心病合并高血压、高脂血症,心脑血管事件风险属于高危,应给予积极的调脂治疗。在服用调脂药物的过程中,患者出现肌肉酸痛、乏力,并伴有 CK、Cr 的增高,诊断为横纹肌溶解症。考虑患者出现横纹肌溶解与以下因素有关:①高龄;②服用辛伐他汀的同时加用胺碘酮,因为胺碘酮降低经 CYP450 代谢的他汀类药物的水解代谢,提高他汀类药物的血药浓度,因而会增加横纹肌溶解发生的危险。该患者在口服辛伐他汀(40 mg)的同时加用胺碘酮治疗,5d 后出现肌肉酸痛、乏力,伴腰痛、尿色加深等临床表现,复查心电图较前无明显动态变化,化验 CK-MB 明显升高为主,心肌肌钙蛋白(TnI)未见异常,同时生化显示 CK、Cr 进行性明显升高[(CK 明显增高>10 倍正常值上限(ULN)],故横纹肌溶解症诊断基本明确,急性心肌梗死可排除。经及时停用他汀类药物、透析、加强水化及碱化尿液等治疗后,患者病情逐渐缓解,支持横纹肌溶解症诊断。

他汀类药物通过抑制细胞内胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶,降

低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),改善内皮细胞功能、抗炎、稳定脂质斑块。临床应用他汀类药物时应密切监测他汀类药物的不良反应。他汀类药物的不良反应包括:肝功能损害、肾功能损害、肌肉症状等。肌肉症状包括:他汀性肌病(指任何与此类药物有关的肌肉症状),肌痛(有肌肉症状但无血清 CK 升高),肌炎(有肌肉症状且 CK 升高),横纹肌溶解症^[2,3]。横纹肌溶解症是指任何原因引起的广泛横纹肌细胞坏死,是他汀类药物少见的不良反应之一^[4]。横纹肌溶解症定义为 CK $10\,000\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$,或 CK > 10 倍 ULN 伴血 Cr 升高。临床试验中报道的发生率为 0.1% ~ 0.5%,但临床应用中发生率为 0.3% ~ 33%。

横纹肌溶解症的直接后果是肌细胞内容物外漏至细胞外液及血液循环中,并可导致急性肾衰竭(ARF)、电解质紊乱等一系列并发症,病情凶险、预后差。从直接肌肉损伤到先天性肌细胞代谢异常的很多原因均可导致横纹肌溶解症。各种病因的发病机制虽有不同,但最终后果均为肌细胞膜损伤和(或)细胞能量代谢障碍,并导致细胞外钙和钠离子内流及细胞内容物外漏,细胞内钙依赖性蛋白酶及磷脂酶被激活,进而导致肌原纤维、细胞骨架及胞膜蛋白的破坏。

横纹肌溶解症可出现剧烈肌痛、肌压痛、肌肿胀及肌无力,血清 CK 可高达正常值的 2000 倍或更高,尿中肌红蛋白 $>1\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时尿呈红褐色。

广泛横纹肌坏死可能出现的并发症包括：急性肾功能不全、发病早期低钙血症和后期高钙血症并骨骼肌钙化、高磷血症、高尿酸血症、高钾血症等。CK 是诊断横纹肌溶解症的敏感指标，也是估计肌坏死范围的可靠指标。肌活检对病因诊断有重要意义。

横纹肌溶解症引起急性肾功能不全的发病率为 51%，50% 的患者入院时无肌肉损伤症状，但死亡率可高达 32%。横纹肌溶解症引起急性肾功能不全的机制尚不清楚，可能与以下诸多因素有关：①肾小管梗阻，肌红蛋白的等电点为 6.9，所以在酸性尿液中肌红蛋白具有正电荷，可与 T-H 蛋白聚合阻塞肾小管；②受损肌肉释放蛋白溶解酶，激活血管收缩物质，造成肾脏缺血；③肌红蛋白分解后产生的含铁血黄素具有直接的肾毒性作用，可对肾小管造成损伤。当横纹肌溶解症伴有急性肾功能不全时，及早诊断、及时停药并进行血液净化治疗、维持内环境和呼吸循环功能的稳定是抢救的关键。

他汀类药物引起的横纹肌溶解症的因素包括：他汀药物的剂量、血浆水平、联合应用经细胞色素 P450 (CYP) 代谢和葡萄糖醛酸化的药物，而与他汀类药物是否为亲水性的关系尚不明确，与血中 LDL-C 降低的程度无关^[5]。

当患者存在某些情况时会增加他汀类药物引起肌病和横纹肌溶解的危险性，这些情况包括：70 岁以上的老年人、肾功能损害（肌酐清除率 < 30mg · dL⁻¹）、肝功能损害、与 CYP3A4 抑制剂或底物合用。而下列情况不影响他汀类药物的安全性：糖尿病蛋白尿、基线 CK 的水平（在 2 ~ 5 倍 ULN 范围内时）、剧烈运动、患者的种族。与他汀类药物合用有可能增加他汀类药物引起肌病和横纹肌溶解的危险性的药物包括：贝特类（吉非贝齐、非诺贝特），烟酸制剂（缓释烟酸、烟酸结晶、长效烟酸），胆汁酸树脂。而应用胆固醇吸收抑制剂（ezetimibe）、 ω -3 脂肪酸、植物固醇、二氢睾酮时危险性不会增加。辛伐他汀 20 ~ 80 mg

肌病发生率为 0.061%，与维拉帕米合用发病率为 0.63%，辛伐他汀 80 mg 与胺碘酮联合肌病发生率则高达 6%。国外报道辛伐他汀导致的肌炎或者横纹肌溶解症多数是在联合应用其他药物时出现，如环孢素、贝特类、大环内酯类抗生素，以及某些抗真菌药和烟酸类降脂药，因这些药物均是通过细胞色素 P450 系统进行代谢。

近 10 年来，他汀类调脂药物已被许多大规模临床试验所证实具有降脂及降脂以外的作用。但是他汀类药物随着剂量的增大、降脂作用的增加，不良反应也会增多。因此不宜为片面追求提高疗效而过度增大剂量。目前国内外相关指南所共同采纳的原则是根据心血管病发病的综合危险程度来决定干预的强度，根据危险分层进行个体化调脂是基本原则。在应用他汀类药物时，应密切观察肌肉症状，定期监测肌酸激酶、肝功能、肾功能等相关生化指标。医生在指导患者合理用药时应告知患者他汀类药物的不良反应，特别是肌病的症状和体征以及用药注意事项，一旦出现肌痛、肌无力等症状或 CK 增高时，应立即到医院就诊。提高认识、加强监测是减少严重不良反应的关键。

【参考文献】

- [1] Baigent C, Keech A, Keamey PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective Meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 66: 1267-1278
- [2] Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (suppl 8A): 6C-26C
- [3] 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-419
- [4] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts. *Am J Cardiol*, 2006, 97 [suppl.]: 69C-76C
- [5] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, 97 [suppl.]: 89C-94C