

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.033>

· 临床病例讨论 ·

辛伐他汀致横纹肌溶解1例

罗举, 张婷

(长沙市中心医院老年科, 长沙 410117)

[摘要] 患者女, 76岁, 因“全身肌肉疼痛, 伴乏力1周”入院。因冠心病长期服用降脂药“辛伐他汀(舒将之)20 mg/晚”, 约2月前改用“辛伐他汀(京新)40 mg/晚”。入院后完善相关检查, 肌酸激酶明显升高, 肾功能轻度受损。诊断上考虑为: 辛伐他汀导致的横纹肌溶解症。该病例特点: 1)长期服用辛伐他汀未见不良反应, 更换厂家及增加剂量2月后出现不良反应; 2)肌酸激酶水平的显著升高; 3)如此高的肌酶水平却并没有出现严重的肾功能损害, 预后良好。

[关键词] 辛伐他汀; 横纹肌溶解; 病例报告

A case report: a severe rhabdomyolysis associated with simvastatin

LUO Ju, ZHANG Ting

(Department of Geriatrics, Changsha Central Hospital, Changsha 410117, China)

Abstract A 76-year-old female was hospitalized because of “generalized muscle pain, with weakness for 1 week”. The patient had coronary heart disease and take simvastatin 20 mg per night. In recent 2 months, she changed the drug manufacturer and take 40 mg per night. The patient’s creatine kinase increased significantly with a slight renal impairment. The diagnosis is: rhabdomyolysis caused by simvastatin. The case has follow features: 1) before replaced the manufacturer and increased the dose, the adverse effects never appear; 2) a significantly increased creatine kinase level; 3) such a high level of creatine kinase did not cause serious renal failure.

Keywords simvastatin; rhabdomyolysis; case report

1 病例介绍

患者女, 76岁, 因“全身肌肉疼痛, 伴乏力1周”入院。患者1周前, 出现全身肌肉酸痛, 以四肢最为明显, 无放射痛, 持续不缓解, 伴乏力。1天前出现小便颜色改变, 小便由淡黄色转为酱油色, 来我院治疗。患者因冠心病长期服用

降脂药“辛伐他汀(舒将之)20 mg/晚”, 约2月前改用“辛伐他汀(京新)40 mg/晚”。既往史: 患者有“高血压病3级极高危组”病史, 使用“左旋氨氯地平片, 2.5 mg/d; 培哚普利引达帕胺1片/d”控制血压。于2006年因“病窦”行起搏器植入术, 2015年8月复查起搏器功能良好。查体: 体温37℃, 心率60次/min, 呼吸18次/min,

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-17

通信作者 (Corresponding author): 罗举, Email: 53185902@qq.com

血压125/60 mmHg。神情倦怠, 颈软无抵抗, 双肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音。心率60次/min, 律齐, 无杂音。腹部平软, 全腹无压痛及反跳痛, 双下肢无水肿, 上肢肌力4级, 双下肢肌力3级, 肌张力正常。入院后完善相关检查心肌酶明显升高, 肾功能轻度受损。诊断上考虑为: 辛伐

他汀导致的横纹肌溶解症。治疗上予以: 停用辛伐他汀, 卧床休息, 补液水化, 碱化尿液。此后多次复查心肌酶、肾功能、尿常规等相关检查(详见表1)。症状逐渐好转, 2周后酶学恢复正常, 肌力恢复正常后出院。本研究已获得患者知情同意。

表1 停用辛伐他汀后肾功能、心肌酶谱及尿常规的变化情况

Table 1 The changes of liver and kidney function, myocardial enzymes and urine after stop using simvastatin

时间	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	UA/μmol·L ⁻¹	Cr/mmol·L ⁻¹	CK/U·L ⁻¹	Ck-mb/U·L ⁻¹	LDH/U·L ⁻¹	肌红蛋白	尿蛋白	尿潜血
第1天	642	486.6	14.10	471.0	114.0	17 760	360	1 642	1 471	++	+++
第2天			7.30	363.2	82.3	22 954	351	1 985	14 491	-	+++
第3天	931	720.3	5.46	344.5	79.3	31 353	483	2 540	14 565		
第4天			5.83	299.0	70.0	21 245	245	1 923	1 548	-	+++
第5天			4.99	291.7	65.0	16 202	110	1 540	1 256		
第7天	91	317.9	6.54	328.9	60.3	944	27	1 148	255	-	-
第9天	34	169.0	4.83	350.6	67.7	196	16	862	104		
第14天	25	40.0	3.31	357.4	55.2	49	17	469	36	-	-

2 讨论

他汀类药物常见不良反应如皮疹、头痛、胃肠不适等相对轻微, 多为一过性。最重要的不良反应为无症状性肝脏转氨酶升高及肌病。马媛等^[1]对68例辛伐他汀不良反应回顾性分析中显示: 服用辛伐他汀发生不良反应主要为肌肉损害为51.5%, 其中以横纹肌溶解最为严重为20.5%; 其次为消化系统损害为27.9%, 主要为肝损害; 泌尿系统损害4.4%, 其他不良反应散在发生。他汀类药物相关的肌肉损害可表现为: 1) 肌痛或乏力不伴肌酸激酶的升高; 2) 肌痛或乏力伴肌酸激酶的升高; 3) 横纹肌溶解: 有肌痛或乏力伴肌酸激酶的显著升高(根据美国脂质学会对横纹肌溶解症的定义为血清肌酸激酶>10 000 U/L或超过正常值上限的10倍伴血清肌酐升高或需要水化治疗)。横纹肌溶解时释放大量的肌球蛋白到肾脏, 引起急性肾功能衰竭和其他器官损害(包括高钾血症, DIC), 严重时可导致死亡。目前他汀相关性肌病的主要发病机制包括: 1) 胆固醇合成减少导致细胞膜胆固醇与磷脂比例下降, 使细胞膜的稳定性降低, 流动性及通透性增加, 影响细胞膜上的离子通道, 肌细胞兴奋性改变从而损害骨骼肌细胞^[2-3]; 2) 他汀类药物既降低胆固醇生物合成也阻断了其下游甲羟戊酸的生成, 导致辅酶Q10生成减少。使线粒体呼吸功能障碍, 肌细胞能量生成受阻^[4-5];

3) 此外还有研究^[6-7]发现, 他汀类药物可使乙戊二酸脂减少, 导致胞质内的Ca²⁺增多, 激发线粒体调节的细胞凋亡信号。其他机制还包括硒蛋白减少及遗传因素。

该患者的病史, 临床表现及实验室检查结果均符合横纹肌溶解的表现, 故诊断辛伐他汀导致的横纹肌溶解症是明确的。除此之外该病例还具有以下特点: 1) 长期服用辛伐他汀未见不良反应, 更换厂家及增加剂量2月后出现不良反应。临床研究证实随着他汀类药物剂量的增大, 肝酶升高, 肌酶异常和肌病的发病率增加。因此老年人在使用他汀类药物时应避免盲目加大剂量导致不良反应^[8]。临床上遇到血脂未达标的情况时应首先考虑加强非药物治疗方式如调整饮食结构或增强运动, 并积极明确是否有其他疾病导致血脂的升高, 如甲减、肾综等。2) 肌酸激酶水平的显著升高, 目前国内外文献^[3,9]报道的横纹肌溶解时肌酸激酶水平大多在10 000 U/L左右, 而该患者肌酸激酶最高达31 353 U/L, 如此高的肌酶水平在服用辛伐他汀40 mg人群中比较罕见。3) 如此高的肌酶水平却并没有出现严重的肾功能损害, 预后良好。马志宇等^[9]对124例横纹肌溶解患者进行分析, 总共有48例患者发生了急性肾功能衰竭, 其中肌酸激酶大于10 000 U/L的36例患者有25例发生了急性肾功能衰竭。文章认为肌酸激酶的水平越高发生急性肾功能衰竭的可能性越大。国外研究^[10]也早

就证实肌酸激酶峰值与横纹肌溶解相关的急性肾功能不全相关。

但是除了肌肉损害的严重程度外, 出现肌肉损害的时间是否也与预后不佳有关? 目前暂无相关研究来证实服药后出现横纹肌溶解的时间(即起病的急缓)是否与预后有关。国外文献^[11]报道, 肌肉症状可在服用药物数月或数年内出现, 但通常在服药6个月内出现。黄惠明^[12]对59例他汀类药物导致横纹肌溶解的患者进行分析, 用药至发病时间最短为12 h, 最长超过10年。阜外医院江岳鑫等^[13]分析了160例他汀类药物导致的肌病, 其中4例病人死亡(均发生横纹肌溶解, 3例发生急性肾功能不全), 有1例女性患者在服用辛伐他汀40 mg, 1 d后即发生肌肉疼痛, CK的峰值37 177 U/L, 3 d后患者死亡, 死因不详。另1例患者在服用阿托伐他汀40 mg, 3 d后发生肌肉疼痛, 酱油尿, 少尿, CK峰值4 700 U/L, 随后出现肾功能不全, 4 d后因急性肾功能不全, 急性肺水肿死亡。另外2例死亡病例服药时间分别为12和33 d。作者认为高龄、大剂量他汀以及辛伐他汀的用药史于肌病的严重程度有关。结合我们这个病例的临床特点分析, 该患者虽有肌酸激酶的显著升高, 且发生了横纹肌溶解, 有肾功能损害, 但并未发生急性肾功能衰竭, 除了与诊断治疗相对及时以外, 还可能与该患者起病较为缓慢有关, 该患者长期服用辛伐他汀20 mg改服辛伐他汀40 mg有2月后才逐渐出现肌肉疼痛症状。这有别于那些只服用他汀类药物很短时间内发生横纹肌溶解的患者。因此推测他汀类药物相关性肌病患者横纹肌溶解出现的早晚与患者发生急性肾功能不全的风险及预后可能有关。

参考文献

1. 马媛, 封宇飞, 陈艳娥. 68例辛伐他汀不良反应回顾性分析[J]. 药品评价, 2013, (12): 38-41.
MA Yuan, FENG Yufei, CHEN Yane. Retrospective study on 68 cases of adverse drug reactions induced by simvastatin[J]. Drug Evaluation, 2013, (12): 38-41
2. 朱虎成, 陈春梅, 赵德, 等. 他汀类药物导致的肌病及其致病机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(9): 651-653.
ZHU Hucheng, CHEN Chunmei, ZHAO De, et al. Research progress on the etiopathogenesis of statin-induced myopathy[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2011, 36(9): 651-653.
3. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, et al. Statin-induced myopathies[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(4): 859-866.
4. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(3): 525-533.
5. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology[J]. Curr Atheroscler Rep, 2007, 9(5): 389-396.
6. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy[J]. Curr Atheroscler Rep, 2010, 12(5): 322-330.
7. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy[J]. Curr Opin Rheumatol, 2008, 20(6): 648-655.
8. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科学杂志, 2015, 54(5): 467-477.
The Chinese Expert Panel on the Statins Use in the Elderly with Dyslipidemia. Consensus statements on the statins use in the elderly with dyslipidemia from the Chinese expert panel[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2015, 54(5): 467-477.
9. 马志宇, 苏靖翠, 佟森, 等. 124例横纹肌溶解征诊治体会[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(10): 953-954.
MA Zhiyu, SU Jingcui, TONG Miao, et al. Experience of diagnosis and treatment in 124 cases of rhabdomyolysis[J]. Journal of China Medical University, 2013, 42(10): 953-954.
10. Martínez-López D, Enríquez R, Sirvent AE, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure following hard physical activity in a patient treated with rosuvastatin[J]. Nefrologia, 2012, 32(1): 127-128.
11. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(6): 687-700.
12. 黄惠明. 2008-2013年他汀类药物致横纹肌溶解症文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, (2): 107-110.
HUANG Huiming. Literature analysis of rhabdomyolysis induced by statins during 2008-2013[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2014, (2): 107-110.
13. 江岳鑫, 娄莹, 刘玉清, 等. 他汀类药物致160例肌病相关不良反应的临床分析[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 905-909.
JIANG Yuexin, LOU Yin, LIU Yuqing, et al. Clinical analysis of 160 cases of statin-induced myopathy[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2014, 42(11): 905-909.

本文引用: 罗举, 张婷. 辛伐他汀致横纹肌溶解1例[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 707-709. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.033

Cite this article as: LUO Ju, ZHANG Ting. A case report: a severe rhabdomyolysis associated with simvastatin[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(5): 707-709. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.033