

- [9] Li G, Yang L, Feng L, et al. Syringaresinol Protects against Type 1 Diabetic Cardiomyopathy by Alleviating Inflammation Responses, Cardiac Fibrosis, and Oxidative Stress[J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(18): e2000231.
- [10] Kim ME, Jung YC, Jung I, et al. Anti-inflammatory Effects of Ethanolic Extract from Sargassum horneri (Turner) C. Agardh on Lipopolysaccharide-Simulated Macrophage Activation via NF-kappa B Pathway Regulation[J]. Immunol Invest, 2015, 44(2): 137-146.
- [11] Shyni GL, Sindhu G, Helen A. Downregulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines by alkaloids of Jeevaneeya rasayana in adjuvant-induced arthritis[J]. Immunol Invest, 2015, 44(1): 70-87.
- [12] Li M, Yu L, She T, et al. Astragaloside IV attenuates Toll-like receptor

4 expression via NF-kappaB pathway under high glucose condition in mesenchymal stem cells[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 696(1-3): 203-209.

- [13] Almodovar R, Rios V, Ocana S, et al. Association of biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover with gender, disease activity, radiological damage and sacroiliitis by magnetic resonance imaging in patients with early spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(2): 237-241.

(收稿日期: 2021-12-15)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.015

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.015

## • 病例报告 •

### 辛伐他汀与环孢素联用致横纹肌溶解继发急性肾损伤一例

李鐔江 潘红霞 董建华 李倩倩 胡祥 肖友文

[关键词] 辛伐他汀; 环孢素; 横纹肌溶解; 急性肾损伤

[中图分类号] R692

[文献标识码] B

患者,女,77岁,因“全身肌肉疼痛15天、加重7天”于2020年11月3日就诊于四川省乐山市人民医院。患者入院前15天无明显诱因出现全身肌肉疼痛,未诊治。入院前7天上述症状加重,遂至四川省乐山市人民医院就诊。门诊血生化功能检查:钾6.62 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),AST 293 U/L(13~35 U/L),ALT 152 U/L(7~40 U/L),尿素氮(BUN) 22.14 mmol/L(2.86~8.20 mmol/L),肌酐(SCr) 166 μmol/L(44~106 μmol/L),肌酸激酶(CK) 9 776 U/L(40~200 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB) 111 U/L(0~24 U/L),尿酸(UA) 418 μmol/L(150~360 μmol/L),乳酸脱氢酶(LDH) 876 U/L(109~245 U/L),α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH) 859 U/L(72~182 U/L)。遂以“横纹肌溶解症”收入我科。患者起病以来伴恶心、呕吐、乏力、头晕及浓茶色尿液,无畏寒、发热、胸闷、胸痛、呼吸困难、尿量减少。既往有高血压病史36年,收缩压最高达“180 mmHg”,平时口服厄贝沙坦片75 mg每日1次,已自行停用降压药物4个月;2型糖尿病病史23年,皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素24 u 早餐前、22 u 晚餐前;高脂血症病史9年,长期口服辛伐他汀20 mg 每日1次,期间未发生肌肉疼痛。3个月前于我院诊断为T细胞大颗粒淋巴细胞白血病、纯红细胞再生障碍性贫血,予口服环孢素软胶囊225 mg 每日1次。否认近期剧烈运动及小龙虾等海鲜摄入史。查体:T 36.5℃,P 108次/分,R 20次/分,Bp 129/74 mmHg。神志清楚,贫血貌,睑结膜苍白。双肺未闻及干湿啰音。心率114次/分,房颤律(脉搏短促,第一心音强弱不等,心律绝对不齐),心脏未

闻及明显杂音。腹部触诊无异常。双下肢凹陷性水肿,四肢肌肉有压痛。实验室检查结果:Hb 64 g/L(115~150 g/L),AST 311 U/L,CK 9 395 U/L,CK-MB 126 U/L,LDH 972 U/L,α-HBDH 887 U/L,钾6.96 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.85 mmol/L(>1.04 mmol/L),总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均正常。心电图检查结果:心房颤动。入院诊断:1.横纹肌溶解症;2.肾功能不全;3.高钾血症;4.肝功能不全;5.T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;6.纯红细胞再生障碍性贫血;7.心房颤动;8.高血压3级(极高危);9.2型糖尿病。考虑横纹肌溶解症与辛伐他汀及环孢素联用有关,嘱患者停用此两种药物,同时给予呋塞米注射液20 mg 静脉推注、碳酸氢钠注射液125 ml 静脉滴注、注射用还原型谷胱甘肽1.2 g 静脉滴注均每日1次及补液等对症支持治疗。入院2日后复查血生化功能:肌红蛋白(MYO) >3 000 ng/ml(25~58 ng/ml),BUN 21.66 mmol/L,SCr 159 μmol/L,UA 406 μmol/L,CK 10 394 U/L,CK-MB 63.1 U/L,钾5.36 mmol/L。入院6日后患者四肢肌肉疼痛好转,尿液呈黄色,复查血生化功能:MYO 532.6 ng/ml,AST 181 U/L,ALT 145 U/L,BUN 15.44 mmol/L,UA 441 μmol/L,CK 3 240 U/L,钾5.68 mmol/L,SCr及CK-MB恢复正常。入院9日后患者四肢肌肉疼痛明显好转,尿液呈黄色,复查血生化功能:AST 88 U/L,ALT 107 U/L,BUN 11.54 mmol/L,UA 414 μmol/L,CK 782 U/L,MYO 90.8 ng/ml,钾恢复正常。患者于2020年11月15日好转出院,继续口服环孢素软胶囊(每次100 mg,每日2次),停用辛伐他汀。1个月后患者复诊,无四肢肌肉疼痛,复查AST、ALT、SCr、CK、CK-MB均正常。

#### 讨论

横纹肌溶解的经典临床三联征为肌肉疼痛、乏力和酱油色

作者单位:614000 四川省乐山市人民医院肾内科(李鐔江、潘红霞、

肖友文、胡祥、董建华);成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科(李倩倩)

通讯作者:肖友文,E-mail:youwenxiao@yeah.net

尿液。实验室检查指标常表现为 CK、MYO 水平异常升高,其中血清 CK 水平在 12 h 内升高,1~3 天达到峰值,升高超过正常上限的 5 倍有助于诊断该病<sup>[1]</sup>,在停止肌肉损伤后 3~5 天水平下降。本例患者有上述临床表现及血清 CK、MYO 水平明显升高,横纹肌溶解诊断明确。该病的常见病因包括食用小龙虾、过度运动、药物、中暑,其中药物因素以他汀类药物,尤其以辛伐他汀最为多见<sup>[2]</sup>,致病机制和他汀类药物抑制线粒体代谢、促进细胞凋亡、激活泛素-蛋白酶体系统有关<sup>[3]</sup>。患者发病前无剧烈运动,未食用小龙虾,可排除上述病因所致。患者虽长期口服辛伐他汀 9 年,但既往服药期间未发生肌肉疼痛,可排除单用辛伐他汀所致。细胞色素 P450 (CYP) 同工酶 (如 CYP2C9) 是瑞舒伐他汀的重要代谢途径,CYP3A4 则是辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀的重要代谢途径,若该同工酶被抑制,则可导致他汀类药物在血液中的水平显著增高,进而增加他汀类药物的潜在不良反应<sup>[4]</sup>。Logue 等<sup>[5]</sup>报道 1 例因高脂血症长期口服瑞舒伐他汀,在诊断为肾透明细胞癌后开始口服帕唑帕尼,随后出现横纹肌溶解的病例。毕绮丽<sup>[6]</sup>报道 1 例因冠心病、高脂血症长期口服辛伐他汀,在口服伊曲康唑抗真菌治疗后,出现横纹肌溶解的病例。辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀与克拉霉素等大环内酯类药物联用时,横纹肌溶解的发生率明显增加<sup>[7]</sup>。分析原因,考虑系帕唑帕尼抑制 CYP2C9、伊曲康唑和大环内酯类药物抑制 CYP3A4,药物间相互作用增加他汀类药物相关横纹肌溶解的发生风险。环孢素同样属于 CYP3A4 抑制剂,Hafouda 等<sup>[8]</sup>报道 1 例在口服辛伐他汀的基础上,因银屑病联用环孢素致横纹肌溶解的病例。梁湘钰等<sup>[9]</sup>报道 1 例因再生障碍性贫血长期口服环孢素,后因高脂血症口服辛伐他汀出现横纹肌溶解,1 年后口服脂必妥再次出现横纹肌溶解的病例。于广才等<sup>[10]</sup>报道 1 例高脂血症患者长期口服阿托伐他汀,因肾功能异常接受肾移植,术后口服环孢素后出现横纹肌溶解的病例。本例患者与之类似,因高脂血症长期口服辛伐他汀,但因纯红细胞再生障碍性贫血开始口服环孢素软胶囊后出现横纹肌溶解的相应症状及体征,故需考虑辛伐他汀和环孢素相互作用导致疾病发生。患者出院后继续口服环孢素软胶囊,未再口服辛伐他汀,目前肌酸激酶正常,无肌肉疼痛、酱油色尿液等表现,支持横纹肌溶解系两种药物联用所致。

急性肾损伤时,及时识别、消除病因及早期积极干预对于肾功能的恢复具有重要意义。本例患者入院时有 SCr 升高和酱油色尿液,经停用辛伐他汀、环孢素软胶囊,同时予补液等治疗后肾功能恢复正常,考虑继发性急性肾损伤和肌红蛋白尿,属于重型横纹肌溶解<sup>[11]</sup>,其发病机制和以下因素有关:血清 MYO 超过球蛋白的结合能力,游离的 MYO 经肾脏滤出,导致尿液呈酱油色,同时升高的游离 MYO 机械性阻塞肾小管造成肾脏损伤,血管痉挛、血容量不足促进了急性肾损伤的发展<sup>[12]</sup>。此外,CK 水平和横纹肌溶解继发急性肾损伤存在一定程度的关联。

Veenstra 等<sup>[13]</sup>研究显示,CK 水平在 5 000~15 000 U/L 时继发性急性肾损伤的发生风险为 35%,超过 15 000 U/L 则为 75%。本例患者入院时 CK 为 9 776 U/L,随着肌肉疼痛症状的好转及肾功能的恢复而逐渐改善,提示 CK 不仅是肌细胞损伤的敏感指标,且有助于提示急性肾损伤的发生。另有研究指出,老年人肾脏的浓缩、稀释、排泄和重吸收功能减退,对各种致病因素的易感性明显增加,高龄( $\geq 65$  岁)横纹肌溶解患者更易继发性肾损伤<sup>[14]</sup>。本例患者 77 岁,提示高龄患者一旦发生横纹肌溶解,应注意是否继发急性肾损伤。

通过本病例及相关文献复习,对于长期服用辛伐他汀等降脂药物的患者,联合应用环孢素等 CYP3A4 抑制剂时,需警惕药物相互作用导致的他汀类药物不良反应。一旦出现肌肉疼痛、酱油色尿液等表现时,应立即停用可疑药物,及时诊治,同时叮嘱患者避免再次合用相关药物。

## 参 考 文 献

- [1] Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(3): 518-523.
- [2] 陈茜, 吴岳桐, 赵华平, 等. 药源性横纹肌溶解症病例回顾及文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(5): 55-59.
- [3] 何瑞, 徐志猛, 王来, 等. 他汀相关肌肉症状的研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(4): 303-312.
- [4] Goh IX, How CH, Tavintharan S. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy[J]. Singapore Med J, 2013, 54(3): 131-135.
- [5] Logue JM, Kiani B, Bitting RL. Pazopanib and Statin-Induced Rhabdomyolysis[J]. Case Rep Oncol, 2017, 10(3): 954-957.
- [6] 毕绮丽. 辛伐他汀与伊曲康唑联用致横纹肌溶解并继发心肌损害 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(1): 107-108.
- [7] Abu Mellal A, Hussain N, Said AS. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies[J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15: 921-936.
- [8] Hafouda Y, Sharma A, Li V, et al. Double trouble: ciclosporin-simvastatin coincided rhabdomyolysis [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(11): e225971.
- [9] 梁湘钰, 杜琳, 柴立民, 等. 脂必妥与环孢素联用致横纹肌溶解症[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(5): 301-302.
- [10] 于广才, 昌盛, 陈松, 等. 移植肾功能恢复延迟伴发横纹肌溶解症一例[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(12): 910-912.
- [11] Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 877-882.
- [12] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 62-72.
- [13] Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, et al. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9(6): 637-641.
- [14] 罗佳, 汤雯, 肖瑶, 等. 69 例横纹肌溶解综合征的临床特征分析[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 193-195.

(收稿日期: 2021-05-13)

(本文编辑: 余晓曼)