

量补液治疗,每天保持尿量 2 000~3 000 mL,维持出入量平衡。2021 年 2 月 6 日复查心肌酶谱:CK 8 809.00 U/L,CK-MB 357 U/L,肌红蛋白 1 167.32 ng/mL,LDH 522 U/L,CRE 81.7 μ mol/L。2021 年 2 月 9 日复查心肌酶谱:CK 1 322.00 U/L,CK-MB 63.00 U/L,肌红蛋白 1 167.32 ng/mL,LDH 188 U/L,复查肾功能、尿常规正常,双下肢乏力减轻,治疗整个过程中患者无肾区及四肢肌肉疼痛症状,予以出院。患者入院后 CK、CK-MB、LDH 动态变化见图 1。

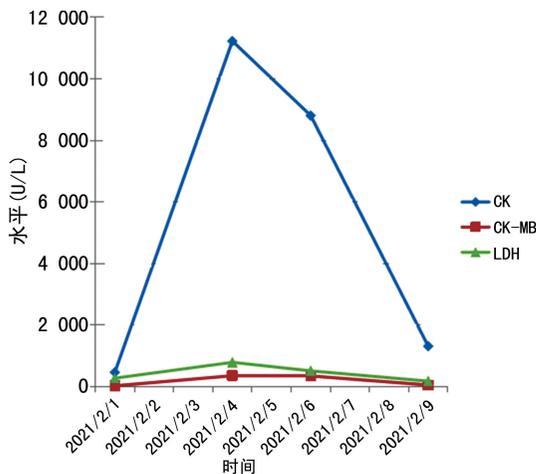


图 1 患者入院后第 1~9 天 CK、CK-MB、LDH 动态变化图

2 讨 论

他汀类药物相关的 RM 的危险因素包括多种,如既往有 CK 升高史 (>10 倍正常范围的上限)、高龄(超过 80 岁)、女性、低 BMI 人群等因素^[1]。RM 和种族、性别相关,在发病率方面:男性高于女性,非裔美国人比高加索人有更高的风险^[3],酗酒、创伤、药物滥用、高强度训练^[4-5]、高温中暑是 RM 的危险因素。有报道 1993—2001 年 Johns Hopkins 医院 475 例 RM 患者的病因,毒品酗酒、药物使用、肌肉疾病居前 3 位,约 60% 患者合并多种病因^[3]。药物所引起的 RM 发病机制并不是十分明确,目前研究较多的是他汀类血脂调节药。研究认为他汀类药物阻断了辅酶 Q10 合成的前体而抑制辅酶 Q10 的合成造成循环和组织中的辅酶 Q10 缺失从而引发他汀类药物相关性肌病的发生,严重者可发生 RM,造成患者肾功能衰竭甚至死亡,直接影响患者的预后和依从性^[6-8]。

联合用药亦是导致药物性 RM 的重要危险因素之一。有研究表明抗精神病药物,与可能抑制他汀类药物代谢、升高其血药浓度的药物合用可增加 RM 的风险危及生命;此类药物性 RM 多发生于联合用药,精神病药物诱发 RM 的机制不明,有研究显示,抗精神病药物通过间歇性地增加骨骼肌细胞膜通透性,促

进 CK 的渗透,另一种机制学说是药物阻断纹状体通路的多巴胺受体导致 CK 升高。对多巴胺受体阻滞弱的抗精神病药如氯氮平,升高 CK 作用弱^[9],主要在肝脏通过 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢,阿托伐他汀为亲脂性药物,主要通过肝脏 CYP3A4 同工酶代谢和消除,与氯氮平联用时,就会导致对 CYP3A4 同工酶的竞争性抑制,增加他汀药物相关性不良反应。如同时服用影响细胞色素 P450 酶系的药物,其他典型或者非典型精神病药、苯二氮类镇静剂、抗癫痫药、他汀类血脂调节药、抗帕金森氏病药时更易发生,因此更需警惕。

笔者本次报道的病例,患者入院前已有肌肉乏力,既往长期服用氯氮平,无他汀类药物服药史,入院时心肌酶谱已出现轻度增高,不排除氯氮平导致心肌酶谱轻度升高。患者在自行加用较大剂量他汀类药物后 CK、CK-MB 短期内进行性增高 10 倍以上,停用他汀类药物,大量补液、碱化尿液、辅酶 Q10 治疗后 CK 及 CK-MB 逐渐下降,而 CK 与肌酐水平的变化不一致,可能与患者年龄不大,基础疾病不多,肾脏代谢、储备能力尚可有一定关系,故继续单独使用氯氮平,心肌酶谱及肌红蛋白未再次升高,根据患者病史、查体及相关检查,排除心肌酶谱增高原因如甲状腺功能减退、应激性心肌病、中毒性心肌病、心肌炎、急性心肌梗死等疾病,对于临床上有肌无力、四肢酸软的患者,同时伴有心肌酶谱高,应想到他汀类药物所致 RM 可能。而此例患者有明确服药史,停药后相关指标逐渐恢复正常,可以认为 RM 由他汀类药物导致,氯氮平合并使用他汀类药物可能是发生 RM 的主要原因之一,对于同时接受 2 种以上药物联合治疗的患者,或者伴有其他因素共同存在时,RM 发生率高,临床医师应当引起重视。

目前他汀类药物临床使用广泛,合并用药引发的肌肉酸痛、疼痛或无力时有发生,应用前可对患者进行充分的风险评估。如存在他汀类药物相关 RM 高危因素,但患者必须使用时,可利用他汀类药物导致辅酶 Q10 减少的发病机制,在服用他汀类药物时同时补充辅酶 Q10。通过辅酶 Q10 制造充足的 ATP,参与细胞的生命活动过程,辅酶 Q10 虽然不能明显降低他汀类药物相关肌损害患者的 CK、CK-MB、LDH 水平,但能明显降低肌红蛋白水平并缩短患者 CK 恢复至正常水平的时间^[7]。在使用辅酶 Q10 治疗他汀类药物相关性肌损害还需注意个体化用药,但因缺乏大量临床研究,目前尚有一定争议。对于联合用药者,尽量选用不同代谢途径的药物,避免药物叠加增加不良反应。当患者在联合用药期间出现急性肌痛、肌肉

乏力、肌肉水肿、茶色尿及 ARF 等临床表现,尤其在更换药物、增加剂量时,临床医师应及时对患者重新进行评估,同时及时完善临床实验室检查。通过监测 CK、CK-MB、LDH 和其他肝、肾功能指标,判断是否发生 RM。对不能耐受他汀类药物的患者,可试用依折麦布或改用非他汀类药物进行代替,或可减少 RM 发生。对于已经发生他汀类药物相关 RM 的患者,治疗的重点仍然是保护肾功能、预防 ARF,早期输注大量液体,输注辅酶 Q10 抑制自由基对生物膜的损害。静脉注射碳酸氢钠碱化尿液,增加肌红蛋白在尿液中的溶解性,以维持足够的尿量,对肌红蛋白尿引起的 ARF 至关重要。补液速度依赖于肌红蛋白尿的严重程度,补液目标争取达到尿量大于 300 mL/h,若治疗过程中出现 ARF、高钾血症、高钙血症,保守治疗无效时应及早进行血液透析^[9-11]。大多数预后较好。此外由于该病发病率较低,临床医师对疾病往往认识不足,极易延误诊治,影响患者预后,应引起重视。

本文报道了 1 例氯氮平与阿托伐他汀钙片合用致 RM,对使用氯氮平的精神病患者,需要合并使用他汀类药物时,应加强对精神病患者的药物监测及安全使用量评估,并进行生化指标的监测,警惕 RM。

参考文献

- [1] 秦雪花,叶朝阳. 横纹肌溶解综合征的诊疗进展[J]. 国际移植与血液净化杂志,2020,18(1):6-10.
- [2] TARNOPOLSKY M,HOFFMAN E,GIRI M, et al. Alpha-sarcoglycanopathy presenting as exercise intolerance and rhabdomyolysis in two adults[J]. Neuromuscul Disord,2015,25(12):952-954.
- [3] 曹国颖,王晨光,陈明辉,等. 抗精神病药物导致横纹肌溶解症的文献病例分析[J]. 中国药理学杂志,2019,54(18):1527-1533.
- [4] SWEENEY B,TALEBI S,TORO D,et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids [J]. Am J Emerg Med,2016,34(1):121,e1-2.
- [5] GOLDBERG A. Superimposed cocaine-induced rhabdomyolysis in a patient with aortic dissection rhabdomyolysis[J]. A A Case Rep,2015,4(6):75-77.
- [6] 马秀瑞,张丽贞,张竹林,等. 补充辅酶 Q10 对瑞舒伐他汀所致肌病的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(8):896-898.
- [7] 侯冠昕,任天舒,王作君,等. 外源补充辅酶 Q10 治疗他汀相关性肌损害的回顾性病例研究[J]. 实用药物与临床,2020,23(1):34-37.
- [8] 陈志军,阿托伐他汀结合辅酶 Q10 治疗冠心病患者的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗,2020,31(7):1071-1073.
- [9] VANGSTAD M,BJOMAAS M A,JACOBSEN D. Rhabdomyolysis: a 10-year retrospective study of patients treated in a medical department[J]. Eur J Emerg Med,2019,26(3):199-204.
- [10] 梁欣,潘志国,何旋,等. 横纹肌溶解综合征所致凝血异常的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(8):1127-1132.
- [11] 姜骏,符岳,陈国军,等. 横纹肌溶解症 107 例诊治分析[J]. 岭南急诊医学杂志,2017,22(3):260-265.
- [12] 何建三,王锦权,陶晓根,等. 横纹肌溶解综合征患者预后影响因素分析[J]. 中国急救医学,2019,39(1):43-47.

(收稿日期:2021-11-20 修回日期:2021-12-26)