



(扫描二维码查看原文)

· 诊治分析 ·

阿托伐他汀致横纹肌溶解症并发急性肾衰竭的诊治分析： 附一例报道

赵丹莉¹，王宪沛^{1,2}，高传玉²，晏娟娟²

【摘要】 横纹肌溶解症(RM)是他汀类药物相关性肌病(SAMS)的罕见类型,但其可进展为急性肾衰竭(ARF),致死率极高。本文报道1例老年急性心肌梗死(AMI)患者应用阿托伐他汀期间出现RM并ARF,并通过复习相关文献总结了RM的诊断、他汀类药物致RM的相关机制和易感因素及治疗、RM并ARF的相关机制等,旨在提醒临床医师注意他汀类药物的罕见不良反应,尤其对危险因素较多的老年患者应慎重联合用药,不能忽视药物之间的相互作用。

【关键词】 横纹肌溶解; 他汀类药物; 肾衰竭; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R 685.5 R 692.5 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.022

赵丹莉, 王宪沛, 高传玉, 等. 阿托伐他汀致横纹肌溶解症并发急性肾衰竭的诊治分析: 附一例报道[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(2): 112-116. [www.syxnf.net]

ZHAO D L, WANG X P, GAO C Y, et al. Diagnosis and treatment of atorvastatin induced rhabdomyolysis complicated with acute renal failure: a case report[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(2): 112-116.

Diagnosis and Treatment of Atorvastatin Induced Rhabdomyolysis Complicated with Acute Renal Failure: a Case Report ZHAO Danli¹, WANG Xianpei^{1,2}, GAO Chuanyu², YAN Juanjuan²

1. Department of Cardiology, Henan University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

2. Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 451464, China

Corresponding author: WANG Xianpei, E-mail: xianpei-wang@163.com

【Abstract】 Rhabdomyolysis (RM) is a rare type of statins-associated muscle disease (SAMS), but it can progress to acute renal failure (ARF), with high mortality. This paper reports a case of acute myocardial infarction (AMI) with RM and ARF during the application of atorvastatin. The diagnosis of RM, related mechanisms, predisposing factors and treatment of atorvastatin induced RM, and the related mechanism of RM complicated with ARF were summarized by reviewing the relevant literature. The purpose of this study is to remind clinicians to pay attention to the rare adverse reactions of statins, especially for the elderly patients with more risk factors, should be cautious of combined medication, should not ignore drug interactions.

【Key words】 Rhabdomyolysis; Statins; Renal failure; Diagnosis; Treatment

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有调节脂质代谢、改善内皮细胞功能、稳定脂质斑块、抗氧化、抑制炎症等作用,已成为目前治疗心脑血管疾病的基础药物之一。近年随着他汀类药物在临床上广泛应用,其不良反应如肝脏损伤、肌病[如肌痛、肌炎、横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)等]、血糖异常、记忆和认知障碍等引起越来越多的重视^[1],其中RM是他汀类药物相关性肌病(statin-associated muscle disease, SAMS)的罕见类型,

但其可进展为急性肾衰竭(acute renal failure, ARF),致死率极高。老年患者常合并多系统疾病,而联合多种药物又易增加他汀类药物不良反应发生概率。本文报道1例老年急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者应用阿托伐他汀期间出现RM并ARF,并通过复习相关文献总结了RM的诊断、他汀类药物致RM的相关机制和易感因素及治疗、RM并发ARF的相关机制等,旨在提醒临床医师注意他汀类药物的罕见不良反应,尤其对危险因素较多的老年患者应慎重联合用药,不能忽视药物之间的相互作用。

1 病例简介

1.1 入院情况 患者,女,73岁,以“发作性胸痛10年,再发加重1周”为主诉于2019-02-11入住阜外华中心血管病医院。10年前患者多于活动时出现心前区疼痛,呈阵发性刺痛,每次发作持续数分钟至半小时不等,在当地医院诊断为冠心

基金项目:河南省医学科技攻关计划(省部共建项目)基金资助(SBGJ2018082)

1.450003 河南省郑州市,河南大学人民医院,河南省人民医院心血管内科

2.451464 河南省郑州市,阜外华中心血管病医院

通信作者:王宪沛, E-mail: xianpei-wang@163.com

病,间断口服阿司匹林、他汀类药物等(具体用法用量不详)。1周前患者于情绪激动时再次发生胸痛,持续2 h余,在当地医院诊断为AMI,药物保守治疗效果较差,遂转入阜外华中心血管病医院。患者既往有高血压病史5年,未规律用药;有2型糖尿病病史3年,口服瑞格列奈、二甲双胍治疗,血糖控制不佳。个人史、家族史无特殊。入院查体:体温36.8℃,脉搏95次/min,呼吸频率18次/min,血压113/71 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),意识清,精神差,口唇无发绀,无颈静脉怒张,无颈部血管杂音;双肺呼吸音粗,双肺底可闻及少量湿啰音;心前区无隆起,心尖搏动位于左锁骨中线内侧0.5 cm处,未触及震颤,心脏浊音界正常,心律齐,心率95次/min,无心包摩擦音,未闻及心脏杂音;双下肢无明显水肿;腹部和神经系统查体未见异常。入院当日实验室检查结果:血常规提示轻度贫血,余指标正常;血清肌酐(Cr)为44 μmol/L(参考范围为45~84 μmol/L),血K⁺为3.42 mmol/L(参考范围为3.5~5.5 mmol/L),肌酸激酶(CK)为64 U/L(参考范围为26~192 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)为17 U/L(参考范围为0~25 U/L),乳酸脱氢酶(LDH)为204 U/L(参考范围为135~225 U/L),超敏心肌肌钙蛋白T(hs-cTnT)为580.4 ng/L(参考范围为0~14 ng/L);氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)为7 443 ng/L[参考范围:0~450 ng/L(<50岁)、0~900 ng/L(50~75岁)、0~1 800 ng/L(>75岁)]。心电图检查提示心肌梗死,见图1;床旁超声检查结果:左心室舒张末期内径(LVEDD)为49 mm,射血分数(EF)为45%,节段性室壁运动异常。该患者主要诊断为急性ST段抬高型心肌梗死,继续给予双联抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷)、阿托伐他汀钙片(商品名:立普安,辉瑞药业有限公司生产,国药准字J20171063)20 mg/d,并给予强心、利尿、补钾、控制血压、控制血糖等治疗。

1.2 诊疗过程 患者于入院第2天行冠状动脉造影及介入手术,术中发现左主干(LM)无明显狭窄,左前降支(LAD)近中段弥漫性病变,最严重部位狭窄90%~95%并钙化,左回旋支(LCX)近段狭窄70%~80%,右冠状动脉(RCA)近段狭窄60%~70%、中远段狭窄99%。患者在RCA植入支架;LAD钙化,因患者体弱无法耐受长时间手术,仅暂行球囊扩张狭窄部位,手术顺利,冠状动脉造影结果见图2。入院第3

天,患者主诉尿痛,查体肾区无叩击痛,尿常规显示:尿白细胞2+,尿沉渣白细胞115.5/μl;考虑为下尿路感染,应用盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(扬子江药业集团有限公司生产,国药准字H20041441)100 ml静脉滴注,2次/d,连续治疗4 d排尿疼痛症状逐渐缓解。入院第4天患者出现恶心、胸闷不适,复查NT-proBNP为18 129 ng/L,给予硝普钠静脉泵注+呋塞米静脉滴注等治疗以改善患者心功能。入院第6天,患者精神差,血压低、心率快,血K⁺为3.15 mmol/L、NT-proBNP为15 451 ng/L、脑钠肽(BNP)为2 570 ng/L,给予补钾并转入心脏重症监护室(CCU)继续治疗。在CCU,患者仍有恶心、胸闷不适,患者继续口服阿托伐他汀、阿司匹林等,积极改善心功能、纠正低血压及电解质紊乱;治疗期间患者地高辛血药浓度正常,监测血K⁺维持在参考范围,心肌红蛋白(MYO)、肌钙蛋白I(TnI)、BNP持续高于参考范围(MYO参考范围为0~107 μg/L, TnI参考范围为0~0.4 μg/L, BNP参考范围0~100 U/L);治疗3 d后患者转回普通病房。入院第10天,患者主诉乏力、大腿内侧肌肉疼痛,精神差,血清CK为1 734 U/L,白细胞计数、中性粒细胞分数稍升高,考虑为肌肉损伤,立即停用阿托伐他汀,适当补液,继续使用其余抗血小板、改善心功能药物,并密切观察患者。患者肌肉疼痛未缓解,尿量逐渐减少,尿管中见少量絮状物,膀胱冲洗出淡褐色尿液。入院第12天患者出现腹痛、恶心,乏力及大腿肌肉疼痛加重,下肢肌肉压痛明显、上中腹部压痛阳性、四肢肌力减退,CK为42 487 U/L,血K⁺为7.01 mmol/L,考虑为RM,立即转入CCU进行持续性血液净化治疗;入院第13日凌晨,患者出现意识丧失,心率46次/min,血压68/40 mmHg,心电图检查显示高钾性心律失常,见图3,行气管插管呼吸机辅助呼吸;之后患者出现心脏骤停,积极抢救后自主心律未恢复。患者住院期间实验室检查指标变化见表1。

2 讨论

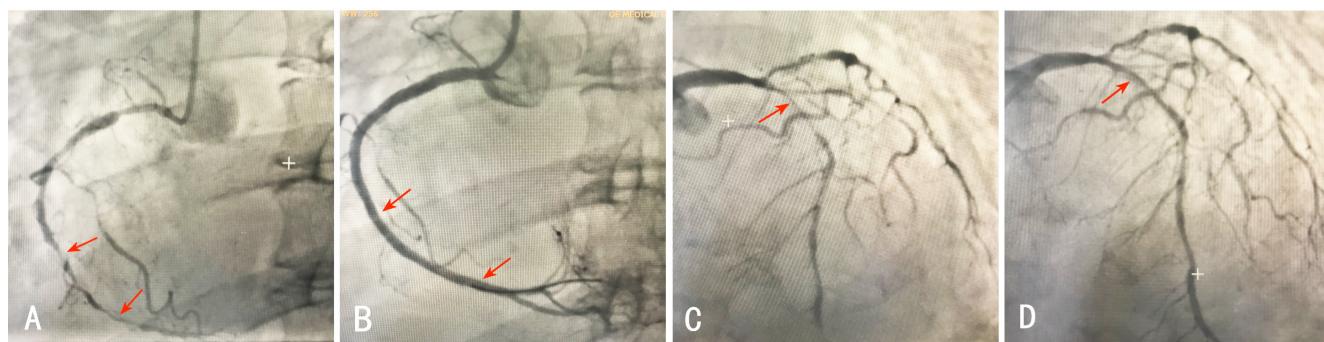
2.1 RM的诊断 RM是由于各种原因导致的横纹肌细胞破坏和溶解,细胞内物质如MYO、CK、电解质等大量释放入血、漏至细胞外液,导致严重内环境紊乱、急性肾功能损伤等组织器官功能损伤的临床综合征。RM的主要临床特征为急性肌痛、肌无力、肌肉“注水感”、恶心、酱油色尿,血清CK水平明显升高、血液和尿液中MYO阳性、LDH及转氨酶水平升

表1 患者住院期间实验室检查指标变化

Table 1 Changes of laboratory examination indexes of the patient during hospitalization

时间	Cr (μmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	MYO (μg/L)	LDH (U/L)	TnI (μg/L)	hs-cTnT (ng/L)	BNP (ng/L)	NT-proBNP (ng/L)
入院第1天	44	3.42	64	17	-	204	-	580.4	-	7 443
入院第6天	100	3.15	102	20	-	317	2.16	-	2 570	15 451
入院第7天	154	5.02	132	28	> 500	437	1.63	-	3 580	-
入院第8天	131	4.29	261	30	> 500	380	0.54	-	1 940	-
入院第10天	58	3.52	1 734	62	> 500	359	0.26	-	1 500	-
入院第12天	198	7.01	42 487	356	3 000	1 205	1.57	904.1	4 320	32 865
入院第13天	238	8.08	47 795	438	-	1 338	-	-	-	-

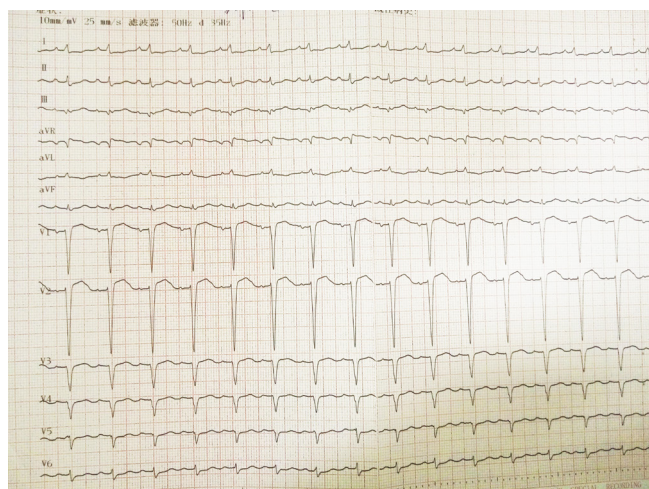
注:Cr=肌酐,CK=肌酸激酶,CK-MB=肌酸激酶同工酶,MYO=肌红蛋白,LDH=乳酸脱氢酶,TnI=肌钙蛋白I,hs-cTnT=超敏心肌肌钙蛋白T,BNP=脑钠肽,NT-proBNP=氨基末端脑钠肽前体;-为无相关数据



注：A 为支架植入前右冠状动脉（RCA）中远段狭窄 99%，远段 TIMI 血流分级为 1~2 级（箭头所指处）；B 为支架植入后 RCA TIMI 血流分级为 3 级（箭头所指处）；C 为球囊扩张前左前降支（LAD）近中段弥漫病变，最严重部位狭窄 90%~95% 并钙化（箭头所指处）；D 为球囊扩张后 LAD TIMI 血流分级为 2 级（箭头所指处）

图 2 患者冠状动脉造影检查结果

Figure 2 Coronary angiography results of the patient



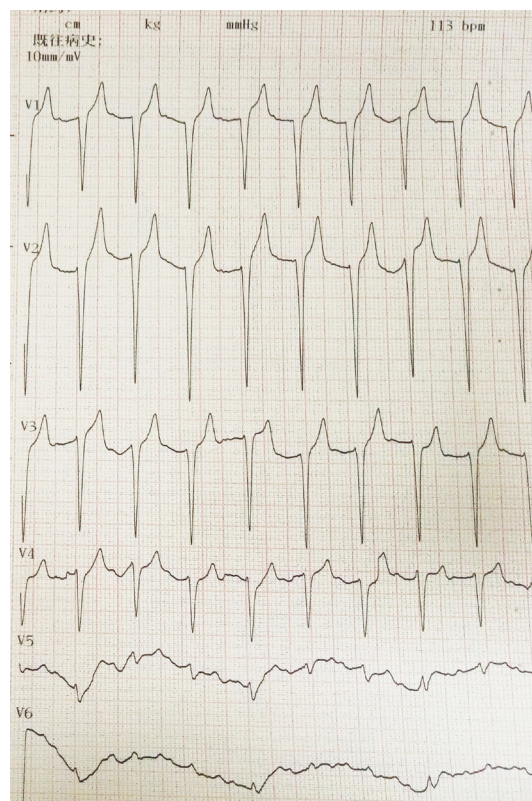
注：窦性心律，广泛导联 QRS 波异常及损伤性 ST-T 段改变

图 1 入院第 1 天患者心电图检查结果

Figure 1 The results of ECG examination results of the patient on the 1st day

高^[2-3]。目前，RM 的诊断依据主要如下：（1）临床症状（三联征）：肌痛、肌无力、尿色异常；（2）血清 CK 水平超过参考范围上限值 10 倍；（3）肌电图显示肌源性损伤；（4）肌肉活检提示非特异性炎症表现；（5）血液和尿液中 MYO 明显升高；符合（1）（2）项即可诊断为 RM^[4]。RM 的常见病因有直接创伤、药物过量及大量饮酒、剧烈运动、外科手术、急性心肌损伤、重症感染（如病毒性肌炎）、急性一氧化碳中毒、高热等^[3, 5]。本例患者入院前后规律口服阿托伐他汀钙片（20 mg/晚），住院期间患者使用左氧氟沙星治疗 4 d，入院第 10 天出现下肢肌肉酸痛、乏力，第 12 天左右出现少尿，CK 持续升高至 42 487 U/L，且伴 CK-MB、MYO 持续升高及血 K⁺、血清 Cr 水平明显升高，经冠状动脉介入治疗后心脏血管狭窄程度较前明显减轻，心电图无新发 AMI 或心肌损伤加重的证据，排除其他病因，考虑为阿托伐他汀致 RM 并 ARF，而左氧氟沙星加速了该进程。

2.2 他汀类药物致 RM 的相关机制 SAMS 是他汀类药物使用过程中较常见的不良反应，其中 RM 是罕见、严重的 SAMS



注：显示高血钾样高尖 T 波

图 3 入院第 13 天胸前导联心电图检查结果

Figure 3 The results of precordial lead ECG examination of the patient on the 13th day

类型。目前，他汀类药物致肌肉损伤的机制尚不完全明确，主要认为他汀类药物使辅酶 Q10 缺乏，导致线粒体功能障碍，抑制细胞代谢并诱导糖酵解和氧化骨骼肌凋亡^[6-7]；再者，他汀类药物发挥调脂作用的同时还可影响细胞膜胆固醇的合成，影响肌细胞膜的稳定性；另外，他汀类药物还可引起细胞内钙超载^[8]。以上作用导致肌细胞泵功能障碍（钠-钾-ATP 酶泵、钙-ATP 酶泵），Na⁺、Ca²⁺ 大量内流，细胞内高钠可促使水分进入肌细胞，破坏细胞结构；细胞内 Ca²⁺ 水平升高

可导致 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶和磷脂酶活性增加, 进而导致细胞膜溶解^[3, 8]。若骨骼肌细胞结构完整性被严重破坏或细胞内能量供应持续不足, 则最终进展成横纹肌坏死、溶解, 导致细胞内一系列物质释放、漏入循环, 进而引起电解质紊乱、急性肾功能损伤、代谢性酸中毒、休克等致命性并发症。

2.3 他汀类药物致 RM 的易感因素 临床上, 虽然他汀类药物致 RM 的发生率较低, 但致死风险很高, 尤其是 RM 并发 ARF 患者, 因此早期识别 RM 的潜在易感因素并及时干预至关重要。他汀类药物致 RM 的易感因素较多, 如高龄、体型瘦弱、多系统疾病, 如心血管疾病、肝肾功能损伤、糖尿病、甲状腺功能减退等; 他汀类药物用量过大; 联合应用抑制细胞色素 P450 酶活性的药物, 如环孢素、克拉霉素、红霉素、酮康唑、维拉帕米、胺碘酮等^[9-11]; 长期大剂量应用贝特类药物等调脂药物^[12]; 某些特殊状态, 如严重感染、围术期、大量饮酒、剧烈运动^[13-16]。另有研究发现, 遗传因素也在 SAMS 发生中起重要作用, 如 *SLCO1B1* 和 *ABCB1* 基因突变与 SAMS 发生有关^[17]。本例患者为老年女性, 体型瘦弱, 合并心肌梗死、心功能不全、糖尿病, 且治疗期间因发生下尿路感染而应用左氧氟沙星抗感染治疗, 上述因素均会增加患者 RM 发生风险, 尤其是左氧氟沙星, 无疑是 RM 发生、发展的关键“诱导剂”。

值得注意的是, 临床上存在药物-药物相互作用 (drug-drug interactions, DDI), 即联合应用其他药物可能会促进他汀类药物相关肌肉毒性的发生。目前, 多数研究认为 DDI 与细胞色素 P450 酶和 P-糖蛋白有关^[18-19]。众所周知, 他汀类药物如阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀是通过细胞色素 P450 酶进行代谢, 因此应用他汀类药物的同时增加抑制细胞色素 P450 酶活性的药物会增加肝肾功能不全患者 RM 发生风险^[11]。有研究发现, 他汀类药物和大环内酯类药物之间存在相互作用, 其机制是大环内酯类化合物对细胞色素 P450 同工酶和 *OAT1B* 转运蛋白具有抑制作用, 进而导致他汀类药物暴露增加, 当患者存在其他危险因素 (如高龄、心血管疾病、肾脏损伤) 时可能导致他汀类药物相关肌肉毒性进展^[10]。目前, 替格瑞洛是广泛用于急性冠脉综合征患者的一种新型抗血小板药物, 其在细胞色素 P450 3A4 代谢时与他汀类药物竞争可导致他汀类药物滞留, 进而导致 RM 和 ARF^[20]。目前, 国内外有极少数左氧氟沙星单独或联合应用他汀类药物致 RM 的病例报道^[21-23], 左氧氟沙星致 RM 的机制尚不清楚, 推测可能与血管渗透性增加和局部水肿有关。阿托伐他汀与左氧氟沙星联用会增加肌肉毒性风险, 根据药代动力学研究, 左氧氟沙星可能阻断阿托伐他汀的正常代谢, 其机制类似于 DDI: 两者均是 P-糖蛋白的底物药物, 左氧氟沙星通过细胞色素 P450 1A2 代谢, 可抑制细胞色素 P450 同工酶, 减慢阿托伐他汀代谢, 使他汀类药物暴露增加, 进而增加 RM 风险^[19, 22]。研究表明, 他汀类药物致 RM 的风险不同, 如辛伐他汀和西立伐他汀致 RM 的风险较高, 阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀和氟伐他汀致 RM 的风险较低^[3]。因此, 临床上针对使用他汀类药物治疗的患者应谨慎联合应用经细胞色素 P450 酶系代谢的抗生素, 尤其是合并 RM 其他危险因素的老年患者, 不能忽视药物之间相互作用并注意调整用药剂量。

2.4 他汀类药物致 RM 的治疗 临床上针对应用他汀类药物治疗的患者, 如患者开始出现乏力、肌痛等轻微肌肉不适症状时应注意辨别是否为 SAMA 的征兆, 可更换调脂药物或减少他汀类药物用量; 但若患者已经有肌病进展趋势, 则应及时停用他汀类药物, 同时避免其他危险因素, 如剧烈运动、联用抑制细胞色素 P450 同工酶的药物或肾毒性药物等。密切观察肌肉症状有无进展、监测血清 CK、Cr、MYO 水平, 适当予以补液、利尿以预防 RM 发生。如怀疑患者发生 RM, 则最重要的治疗目标是避免并发急性肾损伤 (AKI)。一旦确诊为药源性 RM, 则应立即停药去除诱因及危险因素, 给予充分液体复苏、碱化尿液、增加尿量, 应用辅酶 Q10 及保肝治疗^[3, 24]; 如出现持续性少尿、Cr 持续升高, 或并发心功能不全、严重电解质紊乱 (难治性高钾血症)、酸中毒, 则应及时进行间歇性血液透析治疗, 甚至进行持续性肾脏替代治疗^[13, 25]。本例患者发现 RM 并发 AKI 时出现少尿、严重高钾血症, 血清 CK、MYO 水平明显升高, 且患者还合并严重心功能不全、肝功能异常, 因此立即行血液净化治疗是必要选择。但本例患者病情进展迅速, 持续性血液净化治疗也未能避免其发生多器官功能衰竭而死亡。此外, AMI 本身就会导致 CK 等指标升高, 这也在一定程度上影响了 RM 的及时诊断。

2.5 RM 并发 ARF 的相关机制 ARF 是 RM 最严重并可危及生命的并发症, 据估计 10%~40% 的 RM 患者可并发 ARF, 而超过 15% 的 ARF 患者病因为 RM^[3]。分析 RM 并发 ARF 的机制可能如下: RM 促使肌细胞内 CK、MYO、LDH、 K^{+} 等内容物漏入血液循环及细胞外液, 而 MYO 可对肾小管产生直接毒性作用; MYO 管型堵塞肾小管并引起肾血管收缩、肾血流灌注不足, 进而引起 AKI^[25-26]; 此外, MYO 分解产物亚铁血红素可诱发氧自由基生成, 导致肾小管上皮过氧化损伤, 肌肉损伤、坏死使有效血容量减少, 进而加重肾功能损伤^[25]。本例患者未检测尿液 MYO 水平, 但血清 MYO 水平持续高于参考范围, 且其升高较 CK 升高发生更早, 可能对 RM 早期发现具有一定指导意义。

3 小结

在他汀类药物治疗过程中, 如患者出现肌肉酸痛、乏力、尿色异常等症状, 应警惕他汀类药物诱发肌病的可能, 特别是伴有多种易感因素的老年患者, 应密切观察并及早发现轻型肌病, 密切监测患者肝肾功能及血清 CK、电解质水平; 此外, 还应尽量避免联合应用左氧氟沙星 (口服或静脉滴注) 等氟喹诺酮类抗生素, 注意调整用药剂量。一旦发生 RM 应立即停药, 监测 CK、MYO、血 K^{+} 等指标, 早期给予补液、碱化尿液、保肝、补充辅酶 Q10 等治疗以预防 AKI 发生, 必要时进行透析治疗。再者, 他汀类药物与其他多种药物联合应用时应注意 DDI, 临床医生应做到早期预防、早期发现、及时停药、综合治疗, 以避免他汀类药物致 RM 并 ARF 的发生。

作者贡献: 赵丹莉进行文章的构思与设计, 文献及资料收集、整理, 撰写论文; 王宪沛进行论文的可行性分析及英文的修订, 并对文章整体负责、监督管理; 高传玉负责文章的质量控制及审校; 晏娟娟进行病例资料收集、图表制作。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 890-894.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.002.
- [2] TOURNADRE A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis [J]. Joint Bone Spine, 2020, 87(1): 37-42.DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.01.018.
- [3] TORRES P A, HELMSTETTER J A, KAYE A M, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Ochsner J, 2015, 15(1): 58-69.
- [4] SAEED S, YOUSEFIFARD M, HASHEMI B, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(2): 153-161.DOI: 10.1007/s10157-015-1204-1.
- [5] ALAYGUT D, BAYRAM M T, KASAP B, et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood [J]. World J Clin Pediatr, 2017, 6(4): 161-168.DOI: 10.5409/wjcp.v6.i4.161.
- [6] BOUITBIR J, SANVEE G M, PANAJATOVIC M V, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms [J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104201.DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.010.
- [7] SINGH F, ZOLL J, DUTHALER U, et al. PGC-1 β modulates statin-associated myotoxicity in mice [J]. Arch Toxicol, 2019, 93(2): 487-504.DOI: 10.1007/s00204-018-2369-7.
- [8] HILTON-JONES D. Statin-related myopathies [J]. Pract Neurol, 2018, 18(2): 97-105.DOI: 10.1136/practneurol-2017-001738.
- [9] RYAN D, CHAD T, BRYAN H, et al. Statin coadministration increases the risk of daptomycin-associated myopathy [J]. Clin Infect Dis, 2018, 3(suppl_1): 1810.DOI: 10.1093/ofid/ofw172.1358.
- [10] ABU MELLAL A, HUSSAIN N, SAID A S. 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.DOI: 10.2147/term.s214938.
- [11] LI S Z, YU Y Q, JIN Z P, et al. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions causing atorvastatin-induced rhabdomyolysis using physiologically based pharmacokinetic modelling [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 119: 109416.DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109416.
- [12] WATANABE K, ODA S, MATSUBARA A, et al. Establishment and characterization of a mouse model of rhabdomyolysis by coadministration of statin and fibrate [J]. Toxicol Lett, 2019, 307: 49-58.DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.03.001.
- [13] CHATZIZISIS Y S, KOSKINAS K C, MISIRLI G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment [J]. Drug Saf, 2010, 33: 171-187.DOI: 10.2165/11319380-000000000-00000.
- [14] NGUYEN K A, LI L, LU D S, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(9): 1099-1109.DOI: 10.1007/s00228-018-2482-9.
- [15] HASHIGUCHI M, HAKAMATA J, SHIMIZU M, et al. Risk factors for rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors identified using a postmarketing surveillance database in Japan [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(7): 310-320.DOI: 10.5414/cp203237.
- [16] BERENT T, BERENT R, STEINER S, et al. Statin-induced muscular side effects at rest and exercise—an anatomical mapping [J]. Atheroscler Suppl, 2019, 40: 73-78.DOI: 10.1016/j.atherosclerossup.2019.08.026.
- [17] ZHANG L M, LV H, ZHANG Q, et al. Association of SLC01B1 and ABCB1 genetic variants with atorvastatin-induced myopathy in patients with acute ischemic stroke [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25: 1663-1670.DOI: 10.2174/1381612825666190705204614.
- [18] AKAMINE Y, YASUI-FURUKORI N, UNO T. Drug-drug interactions of P-gp substrates unrelated to CYP metabolism [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(2): 124-129.DOI: 10.2174/1389200219666181003142036.
- [19] GALLO P, DE VINCENTIS A, PEDONE C, et al. Drug-drug interactions involving CYP3A4 and P-glycoprotein in hospitalized elderly patients [J]. Eur J Intern Med, 2019, 65: 51-57.DOI: 10.1016/j.ejim.2019.05.002.
- [20] THEETHA KARIYANNA P, HASEEB S, SINGH CHOWDHURY Y, et al. Ticagrelor and statin interaction induces rhabdomyolysis and acute renal failure: case reports and scoping review [J]. Am J Med Case Rep, 2019, 7(12): 337-341.DOI: 10.12691/ajmcr-7-12-9.
- [21] JOHN F, OLURONBI R, PITCHUMONI C S. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis: a case report [J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 235.DOI: 10.1186/s13256-016-1004-6.
- [22] 周长凯, 高静, 邢晓敏, 等. 左氧氟沙星注射液联用阿托伐他汀钙片致横纹肌溶解症1例 [J]. 中国药物警戒, 2019, 16(5): 315-317.DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2019.05.014.
- [23] PAPAROUPA M, PIETRZAK S, GILLISSEN A. Acute rhabdomyolysis associated with coadministration of levofloxacin and simvastatin in a patient with normal renal function [J]. Case Rep Med, 2014, 2014: 562929.DOI: 10.1155/2014/562929.
- [24] DEROSA G, D'ANGELO A, MAFFIOLI P. Coenzyme Q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3647-3655.DOI: 10.2147/dddt.s223153.
- [25] ESPOSITO P, ESTIENNE L, SERPIERI N, et al. Rhabdomyolysis-associated acute kidney injury [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): A12-14.DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.009.
- [26] PANIZO N, RUBIO-NAVARRO A, AMARO-VILLALOBOS J M, et al. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury [J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(5): 520-532.DOI: 10.1159/000368528.

(收稿日期: 2020-10-16; 修回日期: 2020-12-18)

(本文编辑: 谢武英)