·病例报告·

# 阿托伐他汀钙致老年患者局部疼痛伴肿胀1例

苏 竹[1,2],刘 旭[1,3],徐 勇[1],金荣杰[1],李玉峰[1*]
([1]解放军总医院心血管内科,北京 100084;[2]稷山正身医院心血管内科,运城 043200;[3]武警总医院药剂科,北京 100069)

【关键词】 阿托伐他汀钙;肌痛;局部肿胀;老年人
【中图分类号】 R592 【文献标识码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.033

## 1 病例资料

患者男性,86岁,主因"反复胸闷、气短20年,加重4 h"于2016年7月5日入院。既往高血压病,慢性阻塞性肺疾病,前列腺癌术后,陈旧性脑梗死,高脂血症,胸腺瘤放疗术后病史。吸烟10余年,现已戒烟20年。心绞痛初期间断服用阿司匹林、辛伐他汀、硫酸氢氯吡格雷、单硝酸异山梨酯等药物,症状仍反复发作且有加重趋势。

入院后拟调整用药。冠脉造影检查提示三支病变合并闭塞病变和微小血管弥漫性病变,进行手术介入治疗的可行性极小,患者也坚决拒绝。血脂化验结果显示低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)为2.1~2.4 mmol/L,仍未达标(<1.8 mmol/L),故降低血脂的方案由单用辛伐他汀改为阿托伐他汀钙+依折麦布,以降低LDL-C,从而减少冠心病的危险因素。给予内科保守治疗,用药方案具体如表1所示。

经过上述治疗后,患者心绞痛症状逐渐缓解(图1)。但2016年8月11日出现右下肢腘窝约18 cm范围内的肌肉疼痛、肿胀,局部皮肤温度不高、无发红。测得双侧大腿最宽处周径(腘窝上14 cm处)左侧40 cm,右侧35 cm。为分析患者局部肌肉肿胀的原因,请风湿科及骨科会诊,意见如下:予以血常规、血沉、凝血常规、风湿系列、自身抗体谱11项、肿瘤标志物、肌酸激酶(creatine kinase,CK)、腹腔淋巴结、双侧髂静脉、双下肢动静脉超声等相关检查,结果均未发现明显异常。双侧股骨正侧位X线片示右侧软组织内条状致密影。床旁右侧大腿软组织超声示右大腿中下段皮下脂肪层增厚,厚度约0.9 cm,水肿待除外;右大腿中下部肌层内可见不规则低回声区,范围约3.6 cm×0.7 cm。对症给予青鹏软膏、红花油、红药贴膏等局部涂抹、敷贴。

2016年8月17日,肌肉局部症状未见明显缓解,考虑肌肿胀可能是由阿托伐他汀钙引起,停用该药,期间并未调整其他用药。停药后患者自觉局部肌肉肿胀和疼痛逐渐缓解。反复测量双侧大腿周径,并观察周径变化差值,8月26日双侧差值恢复正常(表2)。8月25日对患者行他汀类药物基因检测,结果提示:*SLCO1B1* 388A>G,GG纯合突变型;*SLCO1B1* 521T>C,TT野生型;*APOE* 526C>T,CC野生型;*APOE* 388 T>C,TC杂合突变型;*SLCO1B1*基因型:*1b/*1b;*APOE*基因型:E3/E4。

## 2 讨 论

他汀类药物在心血管疾病的一级预防和二级预防中有明显益处[1]。随着此类药物的广泛应用,其肌毒性等不良反应也相继被报道,而有关肌肉肿胀的不良反应却少有报道。他汀类发生肌病的相关机制可能是药物抑制胆固醇合成,导

**表1 用药方案**

Table 1 Administration schedule

| Item | Dosage and administration | Duration |
|---|---|---|
| Aspirin | 100 mg, qd, P.O | 2016-07-05 to 2016-08-26 |
| Ticagrelor | 90 mg, bid, P.O | 2016-07-11 to 2016-08-26 |
| Atorvastatin calcium | 20 mg, qd, O.N | 2016-07-20 to 2016-08-17 |
| Ezetimibe | 10 mg, qd, P.O | 2016-08-04 to 2016-08-26 |
| Isosorbide mononitrate | 40 mg, qd, P.O | 2016-07-05 to 2016-08-26 |
| Trimetazidine dihydrochloride | 20 mg, tid, P.O | 2016-07-05 to 2016-08-26 |
| Bisoprolol fumarate | 2.5 mg, O.M and 5 mg, O.N | 2016-07-05 to 2016-08-26 |
| Telmisartan | 40 mg, qd, P.O | 2016-07-29 to 2016-08-26 |
| Nicorandil | 5 mg, tid, P.O | 2016-07-05 to 2016-08-26 |
| Low molecular weight heparin | 2500 IU, bid, ih | 2016-08-09 to 2016-08-23 |

**收稿日期**:2016-09-09;**修回日期**:2016-11-01
**基金项目**:农村常见病规范化治疗和临床路径研究课题(2012BAJ18B01)
**通信作者**:李玉峰,E-mail:853290982@qq.com

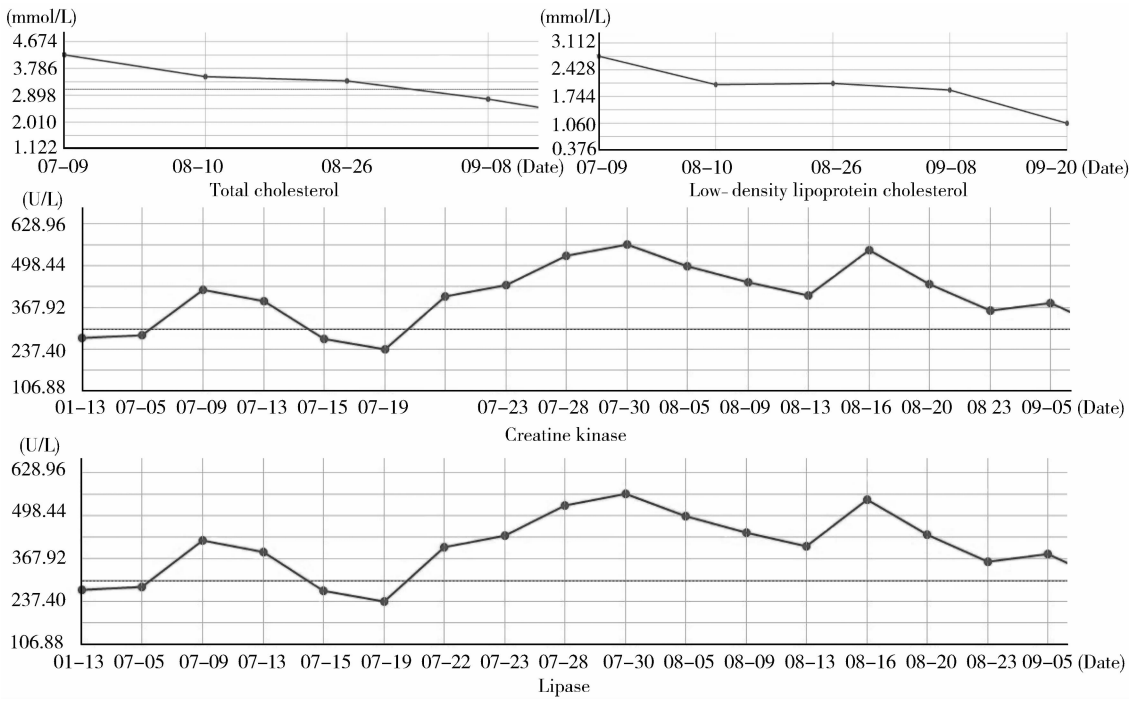



**图1 血生化检查指标变化趋势图**

Figure1 Trend diagram of blood biochemical indices in 2016

**表2 双侧大腿周径变化**

Table 2 Change of circumference of thighs (cm)

| Date | Right | Left | Difference |
|---|---|---|---|
| 2016-08-19 | 40.0 | 35.0 | 5.0 |
| 2016-08-20 | 39.3 | 35.0 | 4.3 |
| 2016-08-21 | 38.0 | 34.0 | 4.0 |
| 2016-08-22 | 36.8 | 35.0 | 1.8 |
| 2016-08-23 | 36.6 | 35.0 | 1.6 |
| 2016-08-24 | 36.5 | 34.0 | 2.5 |
| 2016-08-26 | 35.0 | 34.0 | 1.0 |

致肌细胞膜合成代谢障碍。他汀类还可使泛癸利酮(辅酶Q10)降低,导致肌细胞线粒体紊乱,引起细胞内钙超载、直接抑制肌再生等,最终导致肌病的发生。

一般来说,他汀类药物肌毒性的发生率与剂量呈正相关,临床表现为肌痛、肌触痛、肌无力、跛行,严重者可引起横纹肌溶解症(肌溶解)。肌痛是指肌肉疼痛或无力,无CK升高。肌炎是指有肌肉症状并伴CK升高,常高于正常上限10倍。若出现肌炎后继续用药,则可进展为肌溶解,这是他汀类药物最严重的罕见并发症[2]。较轻程度的肌病更常见,高达5%的患者可能存在肌痛[3]。据报道[1],约0.3%~33.0%的患者存在肌损伤的症状(主要表现为局部或全身部位肌痛),但CK却无明显升高。

血管神经性水肿[4]多与自主神经功能障碍、过敏反应和遗传性因素有关。青年多见,发病前有周身不适、寒战或发热等前驱症状。发作性起病,多有缓解期,缓解期多无相关临床表现。此症状与本患者症状不符。床旁B超排除了肢体静脉血栓、静脉炎、象皮腿等局部静脉、淋巴回流受阻或毛细血管通透性增加引起的外周水肿。考虑本例为药物导致的局部水肿。阿托伐他汀钙口服吸收迅速,1~2 h达血药峰浓度,消除半衰期为14 h,其对羟甲基戊二酸辅酶A还原酶抑制活性的半衰期为20~30 h。该患者出现的肌痛和肿胀在停药约24 h后得以逐渐缓解,这与阿托伐他汀钙引起的不良反应具有合理时间关系,故考虑肌肿胀可能是由阿托伐他汀钙引起。

目前针对他汀类药物基因型的研究表明,影响该类药物不良反应及药效较多的是*SLCO1B1*和*APOE*基因。在他汀类药物代谢中,由*SLCO1B1*基因编码的有机阴离子转运多肽(OATP1B1)负责将血液中的他汀转移至肝脏中代谢,转化为有活性的物质。研究表明*SLCO1B1*基因具有遗传多态性,其中388A>G、521T>C是两种常见的单核苷酸多态性,可以形成4种单倍型:*SLCO1B1**1a、*SLCO1B1**1b、*SLCO1B1**5和*SLCO1B1**15。突变的*SLCO1B1*基因引起编码的OATP1B1转运活力减弱,表现为肝脏摄取他汀能力降低,引起他汀类药物血药浓度上升,从而增加患者横纹肌溶解症或肌病的风险[5,6]。人类*APOE*基因被认为是高脂血症及动脉粥样硬化性血管病的易感候选基因。该基因定于19号染色体上,主要有两种单核苷酸多态性:526C>T和388T>C,可形成3种单倍型:*APOE3*、*APOE2*和*APOE4*。APOE基因型主要与他汀类药物的降脂疗效有一定的关系。据文献报道,APOE4携带者患冠心病的风险相较*APOE3*基因携带者要高40%,并且他汀类药物对APOE4携带者疗效往往不佳,而对*APOE2*基因携带者的降脂作用最强。该患者*SLCO1B1*基因型:*1b/*1b,*APOE*基因型:E3/E4。根据相关研究[7]分析:该患者服用他汀类药物导致肌病和肌溶解风险较低,可使用常规剂量,且对他汀类药物降脂效果差。但是,本例患者在停用阿托伐他汀钙后,肌肉肿胀和疼痛均得以缓解,提示临床中他汀易感基因检测只是一个参考意见,要结合患者的综合情况进行个体化分析。

尽管目前阿托伐他汀钙的二级预防效果明确,但其不良反应却是不容忽视的,尤其对于以下人群:老年人、合并多系统疾病者、慢性肾功能不全者和糖尿病患者。对于此类患者,在临床工作中应提高警惕性,定期监测肝肾功能,以及时发现各种不良反应[8]。同时应坚持个体化治疗原则,权衡利弊,使患者的临床获益最大化。

**【参考文献】**


[1] 邹育海, 林朴卿, 徐 琳, 等. 他汀类药物诱发非肌酸肌酶升高型肌损伤的临床分析[J]. 世界中医药, 2015, 10(A01): 38. DOI: 1673-7202(2015)01-0038-01.
Zou YH, Lin PQ, Xu L, *et al*. Clinical analysis of non-creatine kinase elevated type of muscle damage induced by statins[J]. World Chin Med, 2015, 10(A01): 38. DOI: 1673-7202(2015)01-0038-01.

[2] 聂文彬. 阿托伐他汀钙致横纹肌溶解 1 例[J]. 医药导报, 2012, 31(6): 819 - 820. DOI: 1004-0781(2012)06-0819-02.
Nie WB. Atorvastatin calcium induced rhabdomyolysis: one case report[J]. Herald Med, 2012, 31(6): 819 - 820. DOI: 1004-0781(2012)06-0819-02.

[3] 陈清杰. 他汀类药物不良反应的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(2): 279 - 283. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2013.02.032.
Chen QJ. Research progress in statins adverse reaction[J]. Adv Cardiovas Dis, 2013, 34(2): 279 - 283. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2013.02.032.

[4] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版集团, 2009: 88.
Committee of Experts on Rational Use of Drugs in the Ministry of Health. Guide of Clinical Medication Use for Chinese Physician and Pharmacists[M]. Chongqing: Chongqing Publishing Group, 2009: 88.

[5] Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL, *et al*. *SLCO1B1* genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(6): 695 - 701. DOI: 10.1038/clpt.2013.161.

[6] Stewart A. *SLCO1B1* polymorphisms and statin-induced myopathy[J]. PLoS Curr, 2013, pii: ecurrents. DOI: 10.1371/currents.eogt.d21e7f0c58463571bb0d9d3a19b82203.

[7] Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, *et al*. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(1): 112 - 117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57.

[8] 张明明, 任文林. 阿托伐他汀致横纹肌溶解症 1 例引发的思考[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(8): 631 - 632. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00161.
Zhang MM, Ren WL. Atorvastatin-induced rhabdomyolysis: report of one case[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(8): 631 - 632. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00161.


(编辑: 吕青远)

·消 息·

# 《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。


地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010 - 66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn