

他汀类调脂药神经肌肉系统不良反应

黄一宁

【关键词】 降血脂药； 肌疾病； 神经系统疾病； 综述

【Key words】 Antilipemic agents; Muscular diseases; Nervous system diseases; Review

Neuromuscular side effects of statins

HUANG Yi-ning

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Email: ynhuang@bjmu.edu.cn)

他汀类调脂药是目前应用最广泛的调脂药物，通过抑制内源性胆固醇合成过程中的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)而发挥药理学作用。他汀类调脂药可以减少心脑血管疾病的风险，目前全球每年约 30×10^6 例患者服用他汀类调脂药，其中约 10% 因神经肌肉系统不良反应而停药^[1]。本文拟对他汀类调脂药的神经肌肉系统不良反应，如肌肉毒性、神经毒性、重症肌无力(MG)等进行简要概述。

一、他汀相关性肌病

文献报道的他汀相关性肌病(SIM)发病率约为 1/1 万^[2]，其定义目前尚存争议，他汀类调脂药说明书中将其定义为服用此类药物后出现肌肉疼痛或肌无力，同时伴血清肌酸激酶(CK)水平超过正常参考值上限 10 倍。他汀相关性肌病发病机制目前尚不十分清楚，可能是由于低胆固醇血症导致的细胞膜受损、蛋白质异戊烯化受到抑制和线粒体功能障碍等原因共同作用所致。其临床表现为^[3]：(1)无症状性血清肌酸激酶水平升高(通常不超过正常参考值上限 5 倍或不超过 1000 IU/L)，且停药后下降。(2)肌肉疼痛但不伴血清肌酸激酶水平升高。(3)持续性肌肉症状(如肌肉疼痛、肌无力)伴血清肌酸激酶水平升高，且停药后症状不缓解。肌肉疼痛是他汀类调脂药最常见的不良反应，有文献报道，约 20% 患者在服用他汀类调脂药过程中可以出现肌肉疼痛^[4]，故肌肉疼痛是他汀类调脂药不耐受的最主

要原因。(4)免疫性坏死性肌病(NAM)，其发病率为 2~3/10 万^[5]，临床主要表现为急性或亚急性发病的对称性近端肌无力，部分可出现肌肉疼痛、关节痛和吞咽困难等；通常血清肌酸激酶水平超过正常参考值上限 10 倍以上，抗 HMGCR 抗体阳性；肌电图呈现肌源性损害；肌肉 MRI 显示肌肉水肿；肌肉组织活检术以肌细胞坏死和再生为主，不伴或仅轻度炎性细胞浸润。(5)横纹肌溶解症，系他汀类调脂药最严重的致死性不良反应，不同种类他汀类调脂药致横纹肌溶解症的发生率不同。美国食品与药品管理局(FDA)1990 年 1 月 1 日—2002 年 3 月 31 日纳入的 3339 例他汀类调脂药相关横纹肌溶解症患者中西立伐他汀致病率高达 56.87%(1899/3339)，其次依次为辛伐他汀 18.33%(612/3339)、阿托伐他汀 11.47%(383/3339)、普伐他汀 7.28%(243/3339)、洛伐他汀 4.40%(147/3339)和氟伐他汀 1.65%(55/3339)；此外，他汀类调脂药相关横纹肌溶解症严重程度与肌肉损伤程度和急性肾功能衰竭相关；该项研究有 226 例患者死亡，病死率高达 6.77%^[6]。

有研究显示，他汀相关性肌病的危险因素包括高龄、女性、体型偏瘦、亚裔人种等(表 1)^[3,7-10]。多种他汀类调脂药如阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀，均经肝微粒体细胞色素 P3A4(CYP3A4)同工酶代谢，故与同样经 CYP3A4 同工酶代谢的药物如唑类抗真菌药、环孢素、大环内酯类抗生素等联合应用时应慎重^[11]，而普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀较少经肝微粒体 CYP3A4 同工酶代谢，与上述药物联合应用发生不良反应风险小。美国食品与药品管理局纳入的 3339 例他汀类调脂药相关横纹肌溶解症患者中 1920 例(57.50%)联合应用影响他汀

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.001

作者单位：100034 北京大学第一医院神经内科，

Email: ynhuang@bjmu.edu.cn

表 1 他汀相关性肌病的危险因素^[3,7-10]**Table 1.** Risk factors for SIM^[3,7-10]

Risk factors
Advanced age (> 80 years old)
Female
Low body mass index
Asian origin
Strenuous exercise
Excess alcohol
Systemic diseases (renal insufficiency, liver disease, hypothyroidism, diabetes)
Family history
Genetic predisposition
Statin overdose and multiple statin preparations
Vitamin D deficiency
Combined use of drugs metabolized by CYP3A4 isoenzyme (azole antifungals, cyclosporine, amiodarone, macrolide antibiotics, fibrate, niacin, non-dihydropyridine calcium channel blockers, protease inhibitors)

类调脂药代谢的药物,其中贝特类调脂药占 38.04% (1270/3339)、地高辛占 5.06% (169/3339)、环孢素和华法林各占 4.13% (138/3339)、大环内酯类抗生素占 3.05% (102/3339)、米贝地尔占 2.04% (68/3339)、唑类抗真菌药占 1.05% (35/3339)^[7]。在遗传易感性方面,目前的研究显示,自限性他汀相关性肌病与有机阴离子转运多肽 1B1 (SLCO1B1) 基因多态性相关^[12],免疫性坏死性肌病特异性抗体抗 HMGR 抗体与人类白细胞抗原 II 类 (HLA-II) 等位基因 DRB1*11:01 密切相关^[13]。维生素 D 缺乏症(血清 25-羟 D₃ 水平低于 80 nmol/L)是免疫性坏死性肌病的危险因素,补充维生素 D 后临床症状有所缓解,但尚无足够证据证实维生素 D 可以预防性治疗免疫性坏死性肌病^[14]。

他汀相关性肌病具有一定的自限性,部分患者他汀类调脂药减量或停药后症状可自行缓解,无症状性血清肌酸激酶水平升高者可暂不停药,但应密切监测临床症状和血清肌酸激酶水平。对于免疫性坏死性肌病患者,除停用他汀类调脂药外,还应予以糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。极少数发生横纹肌溶解症的患者,除进行积极的对症治疗外,必要时还应采取血液透析疗法。

二、他汀类调脂药与周围神经病变

2002 年, Gaist 等^[15]的研究显示,与未服用他汀类调脂药的患者相比,长期(2 年以上)服用他汀类调脂药的患者发生多发性神经病 (polyneuropathy)

的风险增加,临床主要表现为感觉障碍且以轴索损伤为主。尽管该项研究在纳入研究对象时已排除糖尿病、肾功能障碍、酒精滥用等因素,但未排除糖耐量异常等因素,因此其结论有待商榷。此后, Anderson 等^[16]的研究显示,272 例特发性多发性神经病患者与年龄、性别相匹配的无多发性神经病的对照者应用他汀类调脂药的差异并无统计学意义 ($P=0.270$)。而来自澳大利亚的一项流行病学调查研究结果显示,与未服用他汀类调脂药的糖尿病患者相比,服用他汀类调脂药的糖尿病患者发生周围神经病变的风险降低^[17]。因此,他汀类调脂药是否能够引起周围神经病变仍存争议,尚待进一步研究证实。

三、他汀类调脂药其他神经系统不良反应

2000 年, Negevesky 等^[18]报告 1 例服用阿托伐他汀 (10 mg/d) 10 周后出现眼外肌麻痹和血清抗乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体阳性、且停药 10 周后症状改善的患者,提示他汀类调脂药可能诱发重症肌无力。此后有文献陆续报道 6 例服用他汀类调脂药后诱发重症肌无力或症状加重的患者^[19-20],但其发生机制目前尚不清楚,考虑可能与他汀类调脂药调节辅助性 T 细胞 (Th) 亚群比例有关。动物实验显示,一方面,阿托伐他汀可以升高白细胞介素-4、5 和 10 (IL-4、IL-5 和 IL-10) 等细胞因子水平而诱导 Th2 细胞分化;另一方面,阿托伐他汀通过抑制干扰素- γ (IFN- γ) 水平而减少 Th1 细胞分化,而 Th2 细胞可以促进抗体介导的免疫应答反应^[21-23]。积极降低胆固醇预防脑卒中再发研究 (SPARCL) 显示,强化调脂治疗 (阿托伐他汀 80 mg/d) 可以导致脑出血发生率增加^[24]。后续有队列研究显示,他汀类调脂药可以增加脑叶和脑深部微出血的风险^[25]。然而亦有多项临床研究显示,他汀类调脂药与脑出血并无关联性^[26-27],甚至有文献报道,应用他汀类调脂药的脑出血患者 3 个月和 1 年内神经功能恢复更佳^[28]。因此,他汀类调脂药与脑出血的关系尚存争议。

他汀类调脂药广泛应用于高脂血症和缺血性卒中的治疗,因此,临床医师应密切观察可能出现的神经肌肉系统不良反应,若患者出现肌肉疼痛、肌无力、血清肌酸激酶水平升高等症状应考虑他汀相关性肌病的可能,但其病理生理学机制仍未阐明,尚待进一步研究。对于重症肌无力患者,应谨慎服用他汀类调脂药,一旦出现疑似重症肌无力的症状应立即停药。他汀类调脂药是否能够导致周

围神经病变或增加脑出血风险尚无定论,仍待更多的研究加以明确。

参 考 文 献

- [1] Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of statin-induced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*, 2014, 5:128.
- [2] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*, 2006, 97:52-60.
- [3] Argov Z. Statins and the neuromuscular system: a neurologist's perspective. *Eur J Neurol*, 2015, 22:31-36.
- [4] Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17:459-465.
- [5] Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med*, 2016, 374:664-669.
- [6] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin - associated myopathy. *JAMA*, 2003, 289:1681-1690.
- [7] Sivakumar S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med*, 2012, 23:317-324.
- [8] Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*, 2004, 116:408-416.
- [9] Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, Dejongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28:1247-1252.
- [10] Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*, 2014, 113:1765-1771.
- [11] Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10:373-387.
- [12] Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R; SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *N Engl J Med*, 2008, 359:789-799.
- [13] Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, Zachary AA. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti - hydroxymethylglutaryl - coenzyme a reductase - associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64:1233-1237.
- [14] Bell DS. Resolution of statin - induced myalgias by correcting vitamin D deficiency. *South Med J*, 2010, 103:690-692.
- [15] Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*, 2002, 58:1333-1337.
- [16] Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, Weaver AN, Lappe DL, Renlund DG, Pearson RR, Jensen KR, Horne BD. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol*, 2005, 95:1097-1099.
- [17] Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid - lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 2008, 51:562-566.
- [18] Negevesky GJ, Kolsky MP, Lauren R, Yau TH. Reversible atorvastatin - associated external ophthalmoplegia, anti - acetylcholine receptor antibodies, and ataxia. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118:427-428.
- [19] Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85:82-85.
- [20] Gale J, Danesh - Meyer HV. Statins can induce myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:195-197.
- [21] Liu W, Li WM, Gao C, Sun NL. Effects of atorvastatin on the Th1/Th2 polarization of ongoing experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats. *J Autoimmun*, 2005, 25:258-263.
- [22] Dunn SE, Youssef S, Goldstein MJ, Prod'Homme T, Weber MS, Zamvil SS, Steinman L. Isoprenoids determine Th1/Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. *J Exp Med*, 2006, 203:401-412.
- [23] Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, Bravo M, Mitchell DJ, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 2002, 420:78-84.
- [24] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AR 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006, 355:549-559.
- [25] Romero JR, Preis SR, Beiser A, Decarli C, Viswanathan A, Martinez - Ramirez S, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*, 2014, 45:1492-1494.
- [26] Lee JG, Koh SJ, Yoo SY, Yu JR, Lee SA, Koh G, Lee D. Characteristics of subjects with very low serum low - density lipoprotein cholesterol and the risk for intracerebral hemorrhage. *Korean J Intern Med*, 2012, 27:317-326.
- [27] Bustamante A, Montaner J. Statin therapy should not be discontinued in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2013, 44:2060-2061.
- [28] Pan YS, Jing J, Wang YL, Zhao XQ, Song B, Wang WJ, Wang D, Liu GF, Liu LP, Wang CX, Wang YJ; CNSR investigators. Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20:548-555.

(收稿日期:2016-07-12)

下期内容预告 本刊2016年第10期报道专题为神经免疫学基础与临床研究,重点内容包括:特发性炎性肌病进展;特发性炎性肌病诊断发展历程;神经肌肉病临床生物学资源数据库建立及应用;视神经脊髓炎相关抗体;妊娠与视神经脊髓炎;*IL-2R β* 基因多态性与重症肌无力关联性研究;重症肌无力患者血清学标志物检测及临床意义;眼肌型重症肌无力辅助诊断方法对比研究;免疫性坏死性肌病临床特点分析;可缓解和复发的瘤样炎性脱髓鞘病一例