

红曲片致高龄患者横纹肌溶解症1例

孙浩栋^{1,2}, 宋建广², 曹丙峰^{2*}

¹潍坊医学院研究生院, 山东 潍坊

²青岛大学附属威海市中心医院心血管内科, 山东 威海

收稿日期: 2022年11月7日; 录用日期: 2022年12月1日; 发布日期: 2022年12月12日

摘要

目的: 探索红曲制品导致横纹肌溶解的诊治经验。方法: 总结威海市中心医院心血管内科2021年6月收治的1例高龄患者服用红曲制品导致横纹肌溶解的诊疗方案。患者因四肢肌肉疼痛、茶色尿5 d入院, 入院当天门诊生化检查示肌酸激酶: 33,257 U/L, 结合患者临床表现即可诊断为横纹肌溶解, 后给予水化、碱化、保肝等处理, 结果: 患者经治疗后肌酸激酶迅速降低, 肌肉酸痛症状也明显减轻, 治疗10 d时患者肌酸激酶已降至正常范围, 各生化指标基本正常。已无明显不适感后出院。结论: 诊断为横纹肌溶解症后, 立即解除致病因素和积极水化、碱化成为治疗的关键。

关键词

红曲片, 高龄, 横纹肌溶解症

A Case of Rhabdomyolysis in Elderly Patients Caused by Monascus Piece

Haodong Sun^{1,2}, Jianguang Song², Bingfeng Cao^{2*}

¹Graduate School of Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Department of Cardiovascular Medicine, Weihai Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Weihai Shandong

Received: Nov. 7th, 2022; accepted: Dec. 1st, 2022; published: Dec. 12th, 2022

Abstract

Objective: To explore the diagnosis and treatment experience of rhabdomyolysis caused by monascus products. **Methods:** The diagnosis and treatment plan of rhabdomyolysis caused by taking

*通讯作者。

monascus products in an elderly patient admitted to the Cardiovascular Department of Weihai Central Hospital in June 2021 was summarized. The patient was admitted to the hospital due to limb muscle pain and brown urine for 5 days. On the day of admission, the biochemical examination in the outpatient department showed that creatine kinase was 33,257 U/L. Combined with the patient's clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolysis, the patient was given hydration, alkalization, liver protection and other treatments. Results: The patient's creatine kinase rapidly decreased after treatment, and the symptoms of muscle soreness were also significantly alleviated. After 10 days of treatment, the patient's creatine kinase had fallen to the normal range, and all biochemical indicators were basically normal. He was discharged after no obvious discomfort. Conclusion: After diagnosis of rhabdomyolysis, the key to treatment is to immediately remove the pathogenic factors and actively hydrate and alkalize.

Keywords

Monascus Piece, Old Age, Rhabdomyolysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

横纹肌溶解综合症是指各种原因造成横纹肌的崩解破坏,使得肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、肌红蛋白(Myoglobin, MYO)等细胞成分释放至细胞外液及血液循环中,引起机体内环境紊乱甚至多脏器功能障碍的一组临床综合症[1]。临床上引起横纹肌溶解的因素众多,其中以药物相关因素居首位[2],其他因素还包括创伤挤压、感染、高强度运动、吸毒、酗酒等。众多药物因素中以他汀类调脂药最常见,包括辛伐他汀、阿托伐他汀及瑞舒伐他汀等,目前应用的红曲制剂脂必妥、血脂康胶囊等药物和红曲片、血康胶囊等保健品主要是基于红曲中的他汀类成分从而起到调脂效果,而且红曲制品相比于他汀类药物可以显著降低不良反应的发生[3],现有少量关于红曲单药制品导致横纹肌溶解的个案报道[4] [5],笔者旨在通过报告1例红曲片导致高龄患者横纹肌溶解病人的诊治过程,为临床诊疗提供经验。

2. 临床资料

2.1. 病例概况

患者男,80岁,既往结肠腺瘤、内痔、颈腰椎间盘突出、慢性阻塞性肺病(现未服用药物)。2021年5月中旬自服“红曲片3g一天两次”(说明书规范用药)1周余,无明显不适,家属考虑其为保健品后,劝其停药。患者2021年6月17日感四肢肌肉酸痛,未诊治,后病情加重,于2021年6月22日入威海市中心医院,入院时感周身肌肉撕裂样疼痛,乏力,食欲不振,伴茶色尿,查体:体温36.0℃,脉搏79次/分,呼吸18次/分,血压135/76 mmHg,神志清楚,精神正常,全身皮肤粘膜无黄染,无皮疹、皮下出血,全身浅表淋巴结未触及肿大。心肺查体(-),腹部无压痛、无反跳痛,腹部无包块,肝脾未触及,肾区无叩痛,四肢肌力、肌张力正常,病理征阴性,双下肢无水肿。门诊检查:肌酸激酶:33,257 U/L、谷草转氨酶:1154 U/L、肌酸激酶同工酶:798.9 U/L、羟丁酸脱氢酶:2511 U/L、乳酸脱氢酶:2532 U/L。血常规:白细胞:12.93 × 10⁹/L、血红蛋白153 g/L、血小板:294 × 10⁹/L。肌钙蛋白T:0.056 ng/mL。心电图示:窦性心律,初步诊断为:转氨酶心肌酶升高原因待查,药物性肝损害?横纹肌溶解症?颈腰椎间盘突出,慢性阻塞性肺病,结肠腺瘤,内痔。

2.2. 诊疗经过

根据横纹肌溶解症诊断标准(存在肌肉无力症状, 实验室检查 CK \geq 1000 U/L, 或者 CK \geq 正常值上限 5 倍) [6], 追问病史和完善相关化验检查排除其他原因导致的化验结果异常和肌肉酸痛等表现, 入院后即可确诊为横纹肌溶解症。立即予水化治疗(先以生理盐水为主, 后加用葡萄糖盐水), 碱化, 甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液(200 ml 静脉点滴 qd)、头孢派酮钠舒巴坦钠、辅酶 Q10 (10 mg tid)等药物治疗。第二天患者稍感心前区疼痛, 与活动无关, 3~5 分钟自行好转, cTnT 升高, 行心电图检查未见明显异常, 给予患者加用单硝酸异山梨酯 10 mg bid, 后再未出现胸部不适症状。治疗 7 d 时患者肌酸激酶迅速降低, 肌肉酸痛症状也明显减轻, 治疗 10 d 时患者肌酸激酶已降至正常范围, 各生化指标基本正常。已无明显不适感, 通知出院。治疗前后各项指标见表 1, 肌酸激酶变化趋势见图 1。

Table 1. Changes of each indicator before and after treatment

表 1. 治疗前后各项指标的变化情况

时间	CK U/L	Myo ug/mL	CK-MB U/L	ALT U/L	AST U/L	LDH U/L	HBDH U/L	cTnT ng/mL	BNP pg/mL
2021.6.22 门诊	33,257		798.9		1154	2532	2511	0.056	
2021.6.23	31,885	3452	703.1	774	924	2620	2465	0.057	232.1
2021.6.25	27,467	2878	334.0	583	788	2139	2075		
2021.6.29	510	593	20.7	228	80	1030	999		593.0
2021.7.2	155	74	21.3	56	42	344	358	0.043	

注: CK 为肌酸激酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, ALT 为谷丙转氨酶, AST 为谷草转氨酶, HBDH 为乳酸脱氢酶, HBDH 为羟丁酸脱氢酶, cTnT 为肌酐蛋白 T, BNP 为脑钠肽。

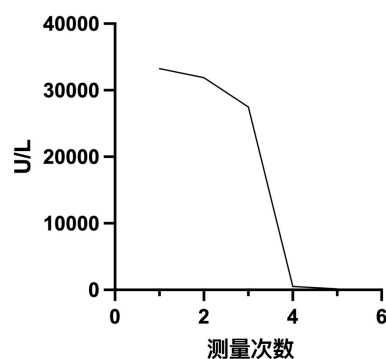


Figure 1. Change trend of creatine kinase in this patient

图 1. 该患者肌酸激酶变化趋势

2.3. 结果

出院 2 月后随访, 一般情况好, 无肌肉酸痛、周身乏力等症状, 门诊行肌酸激酶等血液检查均在正常范围内, 出院后未再服用调脂药, 症状未复发。

2.4. 病例特点

该患者老年男性, 平日未服用其他药物, 自述为“降血脂”服用“河南沃康药业红曲饮片”1 周余(该

红曲片经河南省食品药品检验所鉴定符合红曲药材质量检验规定,未检出桔青霉素,开环洛伐他汀总量大于0.30%),患者出现周身肌肉酸痛、茶色尿等横纹肌溶解症表现,考虑为老年男性,近期未有创伤挤压伤、无法行剧烈运动,入院后行甲状腺功能、血糖指标、肿瘤标志物、免疫补体等化验检查未见明显异常,排创伤、肿瘤、高强度运动等因素导致的横纹肌溶解,患者入院时白细胞升高,但行胸部CT、肝胆胰脾泌尿系彩超均未见明显感染表现,考虑为肌损伤引起炎症反应吸收,不存在感染诱因,最终诊断为服用红曲片出现肌肉不良反应,导致横纹肌溶解,后规范治疗,立即对症水化、碱化、保肝、抗感染等治疗,症状迅速恢复,10d后肌酸激酶恢复正常,周身无明显不适后出院。

3. 讨论

3.1. 红曲成分及作用

红曲作为一味传统的药食两用的中药,味甘,性温,归肝、脾、胃、大肠经,具有活血祛瘀、健脾消食、和胃止痛的功效,其中含有的他汀类、麦角甾醇、亚油酸、红曲色素等成分,具有调节血脂、降压、降血糖、抗肿瘤、抗炎等药理作用[7],但在目前的药理研究中,仅有其降血脂的作用机理相对明确,其他药理作用多在动物研究所得出,需大量临床数据支持。从红曲中分离得到的莫纳可林类化合物是主要的调脂物质,其结构与人体内的3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)相似,而HMG-CoA还原酶是胆固醇合成过程中的限速酶。莫纳可林类化合物可与HMG-CoA还原酶产生竞争性抑制,从而阻止或减少内源性胆固醇的合成,达到降低血脂的目的[8],且其治疗高脂血症的安全性和耐受性优于他汀类药物,能够显著降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白水平,同时增加血清高密度脂蛋白水平[9],后者可明显降低心血管不良事件的发生率。

3.2. 红曲制品导致横纹肌溶解的机制

红曲中的他汀成分可耗竭异戊间二烯化合物,后者可以抑制胆固醇、CoQ10的合成,CoQ10是线粒体呼吸链中电子传递的必须辅酶,胆固醇的合成减少可直接抑制线粒体呼吸链中复合体I和复合体III,故胆固醇及CoQ10的合成减少可能会损害线粒体氧化呼吸及ATP的产生,使肌浆内乳酸含量增高,从而导致肌无力、肌痛等症状。同时诱导肌细胞肌浆网和线粒体中 Ca^{2+} 外泄,诱导肌细胞凋亡,进而导致肌坏死[9]。激活泛素-蛋白酶体系统,使控制蛋白质水解的泛素连接酶MAFbx(Ubiquitin Ligase MuRF1,肌萎缩f-box蛋白)/MuRF1(Muscle Ring Finger 1,肌环指蛋白1)合成增多,蛋白质降解引起肌肉损伤,严重者导致横纹肌溶解[10]。

3.3. 横纹肌溶解综合症的治疗

首先是病因治疗,如解除创伤挤压因素、控制感染、停用致病药物等,其次是横纹肌溶解本身的治疗,血容量减少是横纹肌溶解症患者肾功能衰竭主要的原因,因此早期大量静脉补液是治疗横纹肌溶解症公认的治疗措施[11]。保证尿液pH大于6.5可以减少肌红蛋白对肾小管的毒性[12],但必须在大量补液及有尿的前提下进行,因此应用碳酸氢钠碱化尿液可以减少肾脏毒性代谢产物,最后是并发症的治疗,发生横纹肌溶解的患者常合并高钾血症、代谢性酸中毒、急性少尿性肾功能衰竭,应行血液净化及对症治疗,降低病死率。

4. 总结

横纹肌溶解综合症是由物理、化学或中毒损伤等因素导致肌细胞破坏,胞内成分入血,而引起内环境紊乱甚至急性肾功能衰竭的一组临床综合症,药物因素是最常见的非物理致病因素,在众多药物因素

中, 他汀类药物最为常见。西药他汀类药物对血脂异常有着确切疗效, 能够稳定和逆转动脉粥样硬化斑块, 已成为防治心脑血管疾病重要的一线 and 二线用药[13], 但同时存在着肝肾、肌肉损害等不良反应, 服用他汀类药物导致横纹肌溶解的概率约为万分之一, 但服药期间出现肌肉乏力等不良症状时, 仍不容忽视, 可能会影响到患者的生活质量。红曲被称为“中药他汀”, 其中含有天然他汀(含量最高的是洛伐他汀), 是合成众多他汀类药物的中间体, 有着很高的药用价值, 与化学合成的他汀类药物相比, 红曲降脂作用更强, 胃肠道不适等不良反应更少, 被大众所接受[14], 给他汀不耐受的高脂血症患者带来了福音。但使用调脂药物时仍然需要根据患者年龄、有无其他系统疾病等, 结合是否与高风险药物联合用药、服用剂量等情况, 在服药之前对患者进行药物指导, 建议患者如果出现肌肉酸痛、周身无力、腹痛、尿色深时, 在病情允许情况下, 减少剂量或暂停服用调脂药物, 及时就医, 行肌酸激酶、肌红蛋白、血肌酐、转氨酶等指标检查, 一经确认或高度怀疑横纹肌溶解, 应找出可疑药物并立即停止用药, 积极水化、碱化等治疗手段, 然后根据患者个体情况再决定开始药物治疗的时间。

参考文献

- [1] 陈斌专, 王妍春. 横纹肌溶解综合症的研究进展[J]. 分子影像学杂志, 2017, 40(4): 474-477.
- [2] 陈茜, 吴岳桐, 赵华平, 孙钊, 刘建中, 曹国颖. 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] Anagnostis, P., Paschou, S.A., Goulis, D.G., Athyros, V.G. and Karagiannis, A. (2018) Dietary Management of Dyslipidaemias. Is There Any Evidence for Cardiovascular Benefit? *Maturitas*, **108**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.011>
- [4] 郭丽珍, 蒋建清. 脂必妥致横纹肌溶解及急性肾衰 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2002(6): 334.
- [5] 李杰, 黄淑田. 血脂康致高龄病人横纹肌溶解症 1 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7): 890-891.
- [6] Stahl, K., Rastelli, E. and Schoser, B. (2020) A Systematic Review on the Definition of Rhabdomyolysis. *Journal of Neurology*, **267**, 877-882. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09185-4>
- [7] 周香珍, 林书发, 何书华. 红曲药理学评价研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 936-941.
- [8] 郑云燕, 李应东. 红曲制剂治疗高脂血症的临床研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7(9): 36-37.
- [9] 何瑞, 徐志猛, 王来, 李萍, 闻晓东. 他汀相关肌肉症状的研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(4): 303-312.
- [10] Sacheck, J.M., Hyatt, J.P., Raffaello, A., et al. (2007) Rapid Disuse and Denervation Atrophy Involve Transcriptional Changes Similar to Those of Muscle Wasting during Systemic Diseases. *The FASEB Journal*, **21**, 140-155. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6604com>
- [11] Petejova, N. and Martinek, A. (2014) Acute Kidney Injury Due to Rhabdomyolysis and Renal Replacement Therapy: A Critical Review. *Critical Care*, **18**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/cc13897>
- [12] 唐吉刚, 曹秉振. 横纹肌溶解症及其研究进展[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(10): 937-939.
- [13] Wallach-Kildemoes, H., Stovring, H., Holme Hansen, E., Howse, K. and Pétursson, H. (2016) Statin Prescribing According to Gender, Age and Indication: What about the Benefit-Risk Balance? *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, **22**, 235-246. <https://doi.org/10.1111/jep.12462>
- [14] 赵宇红, 许丹焰, 赵水平, 黄艳红. 中药他汀类药物的研究进展[J]. 长治医学院学报, 2011, 25(1): 74-77.