

## 药源性横纹肌溶解症高危因素研究

姜玲海<sup>1\*</sup>, 张 军<sup>1</sup>, 方忠宏<sup>1#</sup>, 周 泉<sup>2</sup>(1. 复旦大学附属金山医院药剂科, 上海 201508; 2. 上海市食品药品监督管理局金山分局, 上海 200540)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4082-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.17

**摘要** 目的: 研究药源性横纹肌溶解症(RM)发生的因素与规律, 以期避免或减少药源性RM的发生。方法: 检索、筛选中国期刊全文数据库(1975年1月—2014年6月)所有药物所致RM病例。对患者性别、年龄、疾病史、药物使用、联合用药情况和RM的临床表现、出现时间、转归进行统计、分析。结果: 共检索到药源性RM 185例, 61岁及以上者占57.8%, 78.9%由调脂药引起, 其中他汀类占55.7%。74.1%于用药后1月内发生, 86.6%的患者经停药及治疗后1个月内恢复正常, 有4.9%死亡。结论: 高龄、合并多脏器疾病、不合理的联合或超剂量用药均为致RM的高危因素。药物治疗应注重个体化, 精简用药方案, 以避免或减少RM的发生。

**关键词** 横纹肌溶解症; 调节血脂药; 他汀类药; 多系统疾病

### Causative Study of Drug-induced Rhabdomyolysis

JIANG Ling-hai<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>, FANG Zhong-hong<sup>1</sup>, ZHOU Quan<sup>2</sup>(1. Department of Pharmacy, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508; 2. Jinshan Substation, Shanghai Food and Drug Administration, Shanghai 200540)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate and analyze the causative factors and characteristics of drug-induced rhabdomyolysis in China, in order to reduce the incidence of rhabdomyolysis. METHODS: Search all cases of rhabdomyolysis in China Knowledge Resource Integrated Database from Jan 1975 to Jun 2014. Sex, age, disease history, drugs administered, drug combination, clinical presentation and outcome of rhabdomyolysis were censused and analyzed. RESULTS: There were altogether 185 rhabdomyolysis cases reported, of which 57.8% were over 60 years old, 78.9% were induced by lipid regulators, and 55.7% were by statins; 74.1% occurred within 1 month after drug administration, and 86.6% became normal within 1 month when causative drugs discontinued or with treatment; and 4.9% died. CONCLUSIONS: Eldly, complicated with multi-factors, such as multiple organ dysfunction syndrome, irrational drug combination and over-doses, especially with lipid regulators, are important causative factors of rhabdomyolysis. Individualized administration of drugs and prescription as less as possible should be recommended to reduce the incidence of rhabdomyolysis.

**KEYWORDS** Rhabdomyolysis; Lipid regulators; Statins; Multiple organ dysfunction syndrome

梯度浓度的质控样品双份, 均匀随机地分布在未知样品测试顺序中进行测定, 以确定分析结果的可靠性。质控样品的数量按照每个批次样品数量的5%确定, 且质控样品总数不得少于6个。6个质控样品中至少有4个样品的测得浓度与真实值偏差在15%以内, 低浓度点偏差<20%, 最多允许2个不是同一浓度的质控样品结果超限。如果质控样品测定结果不符合上述要求, 则该分析批样品测试结果作废, 需重新分析。

### 3 讨论

根据百草枯的结构特点及化学性质, 采用反相离子对HPLC法测定其血药浓度较为适宜。本试验选用磷酸盐溶液作缓冲液, 庚烷磺酸钠作离子对试剂, 乙腈为有机溶剂, 同时用有机碱三乙胺调节pH。分析结果显示, 百草枯峰形良好, 保留时间适当, 分析过程简单易行。

在样本处理过程中, 本试验采用优化的SPE法, 简便快

捷, 在检测中未见有干扰组分, 且获得了较高的回收率, 精密度及准确度考察结果均显示本方法符合生物样本分析测试的要求, 适用于人血浆中百草枯含量的测定。

### 参考文献

- [1] 王雷, 王本杰, 孔祥麟, 等. 高效液相色谱法测定大鼠血浆中百草枯的含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(4): 623.
- [2] 王朝虹, 王志萍, 何毅, 等. 高效液相色谱法测定生物体液中百草枯[J]. 中国法医学杂志, 2007, 22(6): 388.
- [3] 吴德芹, 张宏文, 曹阳. 高效液相色谱法测定血中百草枯水平的研究进展[J]. 临床合理用药, 2013, 6(6): 6.
- [4] 季兴繁, 邱相军, 王勇. HPLC法检测人血浆中百草枯的浓度[J]. 中国药师, 2012, 15(2): 209.
- [5] 叶仕远, 叶雪梅, 王陈翔, 等. HPLC法测定人血浆中百草枯的血药浓度[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 46.
- [6] 刘菲, 勉丽娜, 张婧, 等. 高效液相色谱法测定植物中的百草枯[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(6): 1 248.

(收稿日期: 2014-12-29 修回日期: 2015-03-31)

(编辑: 李 劲)

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-57039503。E-mail: jlh\_0129@163.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 药源性损害的防治。电话: 021-57039503。E-mail: selfcareno1@163.com

横纹肌溶解症(Rhabdomyolysis, RM)为横纹肌破坏和崩解,致肌红蛋白、肌酸激酶(Creatine kinase, CK)等细胞内的成分进入细胞外液及血液循环,引起人体内环境紊乱和急性肾衰竭。据报道<sup>[1]</sup>,约80%的RM由药物引起。鉴于RM危险性大,笔者总结了药源性RM的发生因素与规律,以期避免或减少药源性RM的发生。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“横纹肌溶解”为主题词检索中国期刊全文数据库(CNKI),检索范围为1975年1月至2014年6月发表的所有文献。

### 1.2 文献纳入及排除标准

(1)文献纳入标准:药物所致;个案或群案病例报告;达到国内外RM诊断标准[出现肌痛或肌无力,CK>10倍正常上限值,伴随尿液检查异常(深棕色尿或发现肌球蛋白)或出现肾功能损害(少尿或血肌酐升高);或CK≥10 000 IU/L,伴随器官功能损害]<sup>[2]</sup>或文献明确证实为RM症;不良反应关联性评价为“可能”、“很可能”或“肯定”。(2)文献排除标准:与RM无关文献;实验研究;综述;非药物所致病例;重复发表文献;不良反应因果关系不明确或难以判断;仅为肌痛或肌炎,未达到国内外RM诊断标准;多个统计字段缺项的文献。初始获取文献1 684篇。剔除:与RM无关213篇,实验、临床试验等研究612篇,综述309篇,非药物所致294篇,重复发表15篇,不良反应因果关系不明确或难以判断2篇,仅为肌痛或肌炎,未达到国内外RM诊断标准42篇,多个统计字段缺项25篇。剩余符合要求的文献共172篇,涉及对象185例。

### 1.3 方法

对患者性别、年龄、疾病史、药物使用、联合用药情况, RM的临床表现、出现时间、转归等进行统计、分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

185例RM中,男性111例(60.0%),女性74例(40.0%),男、女比例为1.5:1。年龄范围为16~90岁,20岁以下者6例(3.2%),21~40岁者30例(16.2%),41~60岁者42例(22.7%),61岁及以上者107例(57.8%)。

原发病情况:心脑血管疾病146例(78.9%),男:女=80:66),其中高脂血症85例、冠心病56例、脑梗死5例。其余包括感染、吸毒、痛风、癫痫、抑郁、胃底静脉曲张出血、失眠等共计39例。

合并疾病:除42例(22.7%)无伴发疾病或未提及外,其余均伴发1种及以上疾病:高血压79例、糖尿病50例、肾病45例、脑梗死26例、感染15例、甲状腺功能异常10例、房颤9例、腺垂体功能减退5例、乙肝3例、椎间盘脱出1例、足癣1例。

存在诱发因素25例:癫痫2例、CK已升高3例、低钾3例、肝病9例(男)、饮酒3例(男)、低体质量2例、运动3例、有RM病史1例。

### 2.2 用药情况

185例RM中,明确为单用药者9例(4.9%),记录联合用药者47例(25.4%),32例(17.3%)存在药物用法用量不合理。给药途径中,口服170例(91.9%),静脉给药12例(6.5%),肌内注射、皮下注射、经皮吸收各1例。引起RM的药品分类及构成比见表1;联合用药统计见表2;药物用法用量不合理统计见

表3。

表1 引起RM的药品分类及构成比

药品类别	例数	构成比, %	药品名称(例数)
调脂药			
他汀类	103	55.7	辛伐他汀(51)、阿托伐他汀(24)、洛伐他汀(10)、氟伐他汀(5)、普伐他汀(4)、瑞舒伐他汀(4)、西立伐他汀(4)、辛伐他汀/依折麦布(1)
贝特类	43	23.2	非诺贝特(32)、苯扎贝特(11)
抗感染药	13	7.0	替比夫定(6)、莫西沙星(2)、左氧氟沙星(1)、伏立康唑(1)、拉米夫定(1)、干扰素 $\alpha$ -2b(1)、螺旋霉素(1)
神经与精神疾病药	7	3.8	苯妥英(1)、劳拉西泮(1)、氯氮平(1)、文拉法辛(1)、舒必利(1)、佐匹克隆(1)、卡马西平(1)
毒麻药	7	3.8	海洛因(7)
消化系统药	4	2.2	垂体内毒素(1)、熊去氧胆酸(1)、甘草锌(1)、复方甘草酸苷(1)
中成药	3	1.6	雷公藤(1)、血脂康(1)、脂必妥(1)
代谢及内分泌系统药	2	1.1	秋水仙碱(2)
其他	2	1.1	七叶皂苷(1)、有机磷农药(1)
抗心律失常药	1	0.5	阿托品(1)
合计	185	100	36种药品

表2 47例RM联合用药统计

药品名称	例数	构成比, %	联用药品名称(例数)
辛伐他汀	22	46.8	非洛地平(1)、胺碘酮(3)、泼尼松(2)、苯海索(1)、环孢素(2)、帕罗西汀(1)、华法林(1)、非诺贝特(1)、伊曲康唑(1)、地高辛(1)、左氧氟沙星(1)、氯吡格雷(1)、红霉素(1)、阿奇霉素(1)、地尔硫卓+氨氯地平(1)、胺碘酮+华法林+非洛地平(1)、胺碘酮+华法林(1)、阿普唑仑+帕罗西汀+华法林(1)
阿托伐他汀	6	12.8	非诺贝特(1)、苯扎贝特(1)、氟康唑(1)、阿奇霉素(1)、莫西沙星(1)、乙哌立松(1)
非诺贝特	4	8.5	普伐他汀(1)、阿司匹林(1)、非甾体(布洛芬、吲哚美辛)(1)、脂必妥(1)
洛伐他汀	3	6.4	考来烯胺(2)、益多脂+非诺贝特(1)
苯扎贝特	1	2.1	呋塞米(1)
伏立康唑	1	2.1	埃索美拉唑(1)
氟伐他汀	1	2.1	非洛地平(1)
干扰素 $\alpha$ -2b	1	2.1	利巴韦林(1)
拉米夫定	1	2.1	阿德福韦酯(1)
普伐他汀	1	2.1	华法林(1)
瑞舒伐他汀	1	2.1	阿奇霉素(1)
替比夫定	1	2.1	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(1)
西立伐他汀	1	2.1	吉非贝齐(1)
辛伐他汀/依折麦布	1	2.1	罗红霉素(1)
熊去氧胆酸	1	2.1	辛伐他汀(1)
血脂康	1	2.1	丙戊酸+氟康唑(1)
合计	47	100	

### 2.3 RM的发生、临床表现与转归

RM的发生时间见表4;RM累及器官/系统及临床表现见表5;RM转归与好转时间见表6。

## 3 讨论

### 3.1 RM的发生机制

RM的发生机制尚不太明确。据报道<sup>[3]</sup>,RM的主因是细胞内游离钙离子( $Ca^{2+}$ )水平升高,致细胞内 $Ca^{2+}$ 增加的原因是能量产生减少和质膜破裂。他汀类药物可通过降低肌膜胆固醇、耗竭异戊间二烯化合物、损伤线粒体功能、抑制泛素或辅酶 $Q_{10}$ 合成、基因中某些蛋白的突变,最终使细胞能量耗竭,钙稳

表3 药物用法用量不合理统计

用法用量	药品名称及(例数)	例数	构成比, %
合理		144	77.8
不合理	超剂量 非诺贝特(10)、辛伐他汀(8)、苯扎贝特(1)、脂必妥(1)、垂体内素(1)、秋水仙碱(1)、七叶皂苷(1)、氯氮平(1)、舒必利(1)、阿托品(1)、雷公藤(1)、佐匹克隆(1)、卡马西平(1)、有机磷农药(1)	30	16.2
	配伍禁忌 辛伐他汀+伊曲康唑(1)、辛伐他汀+红霉素(1)	2	1.1
未记录		9	4.9
合计		185	100.0

表4 RM的发生时间分布

药损出现时间	所有药品, 例	构成比, %	调脂药, 例	构成比, %	抗感染药, 例	构成比, %
<1 d	14	7.6	4	2.7	0	0
2~7 d	55	29.7	42	28.8	4	30.8
8~30 d	68	36.8	62	42.5	2	15.4
1~3月	23	12.4	22	15.1	0	0
3~1年	15	8.1	7	4.8	6	46.1
≥1年	9	4.9	8	5.5	1	7.7
未记录	1	0.5	1	0.7	0	0
合计	185	100	146	100	13	100

表5 RM累及器官/系统及临床表现

RM累及器官/系统及临床表现	例数	构成比, %	RM累及器官/系统及临床表现	例数	构成比, %
肌痛、肌无力	167	90.3	未描述	2	1.1
茶色尿	68	36.8	无不适	1	0.51
肌痛、茶色尿	63	34.0	肝损害*	111	60.0
全身不适	53	28.7	肾损害*	96	51.9
发热	6	3.2	肝、肾损害*	63	34.0
消化系统	5	2.7	心肌损害*	8	4.3
神经系统	2	1.1	多脏器功能衰竭	5	2.7
不能交流	2	1.1	血液系统	2	1.1

注: \*包含多脏器功能衰竭

Note: \* including multiorgan dysfunction

表6 RM临床转归与好转时间

转归	例数	构成比, %	好转时间	例数	构成比, %
好转	171	92.43	2周内	101(2例肝功能未恢复, 8例肾功能未恢复)	59.1
			3~4周	47(8例肾功能未恢复)	27.5
			1月以上	10(1例肾功能未恢复)	5.8
			未记录	13	7.6
死亡	9	4.9			
未记录	5	2.7			
合计	185	100			

态破坏而致RM<sup>[4]</sup>。贝特类药物作用于线粒体某些环节,如上调PKD4基因表达,加快脂肪酸利用、耗竭细胞能量、增加细胞膜的通透性及不稳定性,使细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高致肌毒性<sup>[5-6]</sup>。替比夫定相关性肌病的发生则可能与其线粒体毒性有关<sup>[7]</sup>。严重的低血钾症也可致RM:低钾时,肌肉持续收缩,能量生成减少,最终致肌肉缺血坏死。一些引起低钾的药物如甘草制剂、胺碘酮,若长期服用,或与肌毒性药物同服时,应注意血钾水平的监测。

### 3.2 RM相关因素

本研究中,药源性RM的男、女比例为1.5:1,尽管曾有报

道无性别差异<sup>[8]</sup>,或女性发生率高于男性<sup>[9-10]</sup>。这可能与78.9%的病例原发病为心脑血管疾病,男性心脑血管疾病患病率高于女性,且男性患者中有肝病和酗酒史的比例较高有关<sup>[11]</sup>。从年龄看, >40岁者占80.5%, >60岁者占57.8%。提示RM与年龄及脏器等功能的变化有关:随年龄增长,肝、肾、免疫等各项机能均减退,血浆蛋白减少,肝药酶合成减少,药物在体内的药动学和药效学发生改变,药物清除能力下降<sup>[12]</sup>。而且,随年龄增长,患病率、用药率也增加,对药物的敏感性亦增加<sup>[13]</sup>。

表1显示,78.9%RM由服用调脂药引起。血脂异常本身就是一种与年龄相关的退行性疾病<sup>[14]</sup>。除22.7%发生RM患者无伴发疾病外,其余均伴发1种及以上疾病:高血压、糖尿病、肾病、脑梗死、感染、甲状腺功能异常、腺垂体功能减退等。部分还有癫痫、低钾、肝病、饮酒、运动及用药前CK已升高、有RM病史等危险因素<sup>[15-16]</sup>。因此,对于高龄、多系统疾病患者应尽量减少用药。

引起RM的药品中,羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(简称他汀类)为55.7%、苯氧芳酸类(简称贝特类)为23.2%。这可能与其已被各指南明确作为一级或二级预防用药<sup>[17-19]</sup>有关。他汀类中,除了2001年因致480多人发生致死性RM而退市的西立伐他汀<sup>[20]</sup>外,辛伐他汀发生RM最多,氟伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀最少,阿托伐他汀、洛伐他汀居中。其原因可能与辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀均主要通过最为常见的细胞色素P<sub>450</sub>酶(CYP)3A4代谢有关。据美国加州Hoffman教授对同一时间段他汀处方量及发生RM的统计<sup>[21]</sup>;瑞舒伐他汀的RM风险显著高于其他他汀类,为阿托伐他汀的5倍。美国FDA药物评价中心主任Galson SK建议将其撤出市场。本研究中瑞舒伐他汀RM发生率较低,可能与其国内较晚上市,使用剂量较国外低有关。其次为抗感染药占7.0%,以替比夫定最为显著,2010年国家食品药品监督管理局(CFDA)就曾提醒高度关注其所引起的RM<sup>[22]</sup>。其他致RM的有神经系统用药、毒麻药等,多由中毒引起。

据报道<sup>[23]</sup>,两种药物合用者药物相互作用发生率为5.6%,5种药物合用者为50%,而8种药物合用者为100%。本文统计显示,有4.9%明确为单用,25.4%记录为联合用药,而多数病例合并多系统疾病肯定存在联合用药,但报告文献中并未记录。说明目前我国不良反应报告或相关病例报告资料调查不全面、书写不规范,提示国内不良反应报告亟待规范,相关专业杂志编辑都需要严格把好不良反应报告的质量关,保证发表的报告更具价值。在有记录的联合用药中,辛伐他汀占近一半,其次为阿托伐他汀、洛伐他汀、非诺贝特等。

辛伐他汀、非诺贝特等均主要经CYP3A4同工酶代谢,常用药物如环孢素A、大环内酯类抗菌药物、克拉霉素、咪唑类抗真菌药、钙通道阻滞药、地高辛等均通过相同途径代谢,当与上述药物合用时,由于竞争作用,可使他汀类药物生物转化减慢,易发生不良反应。胺碘酮、西咪替丁、红霉素可使CYP3A4活性降低,也会增加不良反应<sup>[24]</sup>。除了药物代谢酶,干扰负责他汀类药物肝摄取和排泄的转运蛋白的药物也影响他汀类药物的药动学,有发生肌病的风险。有机阴离子转运多肽(OATP)1B1(基因名SLCOB1)不同程度介导所有他汀类药物的肝摄取和转运,蛋白P-gp和乳癌耐药蛋白(BCRP,基因名ABCG2)涉及大多数他汀类药物由肝细胞向胆汁转运<sup>[25]</sup>;利福平、环孢素、吉非贝齐以及大环内酯抗菌药物等均可通过抑制相应转运蛋白影响他汀类的代谢<sup>[26]</sup>。CFDA曾警示<sup>[27]</sup>:辛伐他

汀与胺碘酮联合或高剂量使用增加RM发生风险,并建议与胺碘酮合用不超过20 mg。加拿大和美国FDA则分别给出更为详细的辛伐他汀联合用药的建议<sup>[27-28]</sup>。他汀类和贝特类联合使用时肌毒性明显上升,据一项多中心的统计资料显示<sup>[8]</sup>,肌肉毒性单用他汀类发生率为0.44/10 000人/年,单用贝特类为2.82/10 000人/年,二者合用时提高至5.95/10 000人/年。这可能与贝特类药物抑制他汀类代谢有关,包括酶代谢、葡萄糖醛酸化及 $\beta$ -氧化代谢等<sup>[29]</sup>。也可能与两类药物抑制肌肉细胞分化的协同作用有关<sup>[30-31]</sup>。目前,非诺贝特被认为是贝特类中肌毒性风险最小,且与他汀相互作用最少的一种,在联合用药时建议注意剂量调整与肌毒性监测。

RM患者中,除9例未记录药物用法外,32例(17.3%)为不合理用药,其中30例超剂量使用,2例存在配伍禁忌。超量最多的是非诺贝特,其次为辛伐他汀。非诺贝特的 $t_{1/2}$ 约20 h,国外常规剂量为67 mg/d,每4~8周增加剂量,直至最大剂量201 mg/d<sup>[32]</sup>。说明书中微粒化和普通非诺贝特的剂量分别为200 mg, qd和100 mg, tid,维持量0.1 g,每日1~2次,肾功能不全及老年患者用药应减量。在10例非诺贝特致RM者中,每日服600、300 mg各2例,400 mg 6例,肾功能不全及老年患者分别各占50%,明显高于说明书的推荐。超过50%的辛伐他汀致RM者,其剂量>40 mg。辛伐他汀致RM的风险与剂量存在依赖性已在SEARCH研究中证实<sup>[33]</sup>,且与辛伐他汀相关肌病的遗传易感性有关。辛伐他汀不能与伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素、泰利霉素、HIV蛋白酶抑制剂、奈法唑酮联合使用<sup>[27]</sup>,本检查文献中2例正是辛伐他汀与伊曲康唑、红霉素联用而使辛伐他汀血药浓度升高所致。

### 3.3 RM发生时间与转归

表4显示,用药1月内致RM占74.1%,调脂药74.0%于1月内发生,喹诺酮类抗感染药均在1周内发生,替比夫定则在3月~1年内发生。60%RM患者出现肝损害,51.9%出现肾损害,5例发展为多脏器功能衰竭。所有患者经停药、水化、碱化尿液等治疗后,除5例未记录转归外,9例死亡(4.9%),其中6例为服用他汀类调脂药的70岁以上患者,占有他汀致RM的5.82%。此外,有2例为服用替比夫定者,占有抗病毒药致RM的25%。抗病毒药致RM者死亡率高于服用他汀类者,可能与抗病毒药致RM病例较少,且此类患者即使发生药品不良反应也不能停用相关药物,只能改用其他抗病毒药有关。发生RM中,171例好转(92.4%),其中86.6%的患者在1月内完全恢复(个别肾功能未恢复)。因为RM患者即使经过治疗仍有较高死亡率,部分患者还可致肾功能永久损伤,需要透析维持,建议老年患者,特别是多药合用时,应充分评估,精简用药,调整药物用法并注意CK、肾功能等的监测。

### 3.4 临床用药建议

鉴于RM可产生严重的不良后果,临床应对致RM药物,尤其是调脂药高度警惕,用药前详问疾病史,根据个体特征合理选药、调整剂量、精简用药,尽可能避免联合用药并行安全用药教育,定期监测CK、肝、肾功能等生化指标,以保证患者用药安全。

### 参考文献

[1] 蒋虹.51例药源性横纹肌溶解症回顾性分析[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(4):429.  
[2] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid

Association statin safety assessment task force[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):89C.

[3] 章梅华,卢晓阳,杨志海,等.横纹肌溶解症及其发病机制研究进展[J].中华急诊医学杂志,2010,19(11):1226.  
[4] Sakamoto K, Kimura J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 123(4):289.  
[5] 赵艳,朴莉花,吴坤.苯扎贝特通过过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 信号途径对人横纹肌RD细胞的毒性作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2010,24(4):298.  
[6] 李芳,俸灵林,阎超.非诺贝特制剂研究进展[J].世界临床药物,2011,32(9):552.  
[7] Xu H, Wang Z, Zheng L, et al. Lamivudine/telbivudine-associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(11):999.  
[8] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs[J]. *Jama*, 2004, 292(21):2585.  
[9] Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28124.  
[10] Chatzizisis YS, Koskinas KC, 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(3):171.  
[11] 苏前.他汀类药物致肌病[J].柳州医学,2009,22(1):58.  
[12] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1):6.  
[13] ElDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly[J]. *Am J Ther*, 2007, 14(5):488.  
[14] 曾婷婷.190例他汀类降脂药品不良反应病例分析[J].中国药物警戒,2013,10(2):96.  
[15] 刘培景,佟婉红,杨莉.他汀类与核苷类药物所致横纹肌溶解症及其防治[J].药品评价,2012,9(20):38.  
[16] 沈江华.辛伐他汀导致肌病及防治[J].中国药学杂志,2012,47(21):1763.  
[17] 霍勇,葛均波,韩雅玲,等.急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2014(1):4.  
[18] 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识组.他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识[J].中国卒中杂志,2013,8(7):565.  
[19] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127:1.  
[20] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(7):539.

# 我院262例药品不良反应报告分析

李 勇\*,朱丽莎(南充市中心医院/川北医学院第二临床学院西药剂科,四川南充 637000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4086-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.18

**摘要** 目的:了解我院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:对2013—2014年我院上报的262例ADR报告数据进行总结、分析。结果:262例ADR中,ADR发生最多的人群为60岁以上的老年患者,占46.56%;静脉滴注239例,占91.22%;抗感染药引发的ADR 97例,占37.02%,其中头孢菌素有48例,占49.48%;皮肤及附件损害病例最多,有96例,占36.64%。262例ADR患者及时停药好转的有132例(占50.38%),未出现药物后遗症或死亡病例。结论:掌握ADR发生的特点及规律,有助于减少或避免ADR重复发生。

**关键词** 药品不良反应;报告;分析

## Analysis of 262 Cases of ADR in Our Hospital

LI Yong, ZHU Li-sha (Dept. of Pharmacy, Nanchong Central Hospital/Second Clinical Pharmacy College of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR in our hospital, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 262 ADR reports of the hospital during 2013-2014 were summarized and analyzed. RESULTS: Among 262 cases of ADR, most of ADR occurred in elderly patients aged above 60 years old, accounting for 46.56%. 239 cases were induced by intravenous drip, accounting for 91.22%; anti-infective drugs induced 97 cases of ADR, accounting for 37.02%, among them there were 48 cases of cephalosporin-induced ADR, accounting for 49.48% (total 97 cases); most of them were lesion of skin and its appendants, being 96 cases and accounting for 36.64%. Among 262 cases, 132 cases were improved after drug withdrawal (50.38%); no drug sequelae or death cases was found. CONCLUSIONS: To master the characteristics and regularity of ADR contribute to reduce and avoid the repeat of ADR.

**KEYWORDS** ADR; Report; Analysis

- [21] Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, *et al.* A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42 866.
- [22] 国家食品药品监督管理局提醒高度关注拉米夫定和替比夫定引起的横纹肌溶解[J]. *抗感染药学*, 2010, 7(3): 222.
- [23] Pirmohamed M. Pharmacogenetics of idiosyncratic adverse drug reactions[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2010 (196): 477.
- [24] Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(1): 117.
- [25] Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect[J]. *Cardiol Rev*, 2008, 16(4): 205.
- [26] 孙忠实. 关于他汀类药物若干争议的思考: 从临床药理学角度诠释[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2014, 14(2): 97.
- [27] 国家食品药品监督管理局. 警惕辛伐他汀与胺碘酮联合使用或高剂量使用增加横纹肌溶解发生风险[J]. *中国执业药师*, 2010, 12(1): 13.
- [28] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 加拿大发布针对辛伐他汀增加肌病风险新的安全推荐剂量[EB/OL]. (2013-01-8) [2014-11-06]. [http://www.cdr.gov.cn/yx-aqjs/gj/201301/t20130108\\_5306.html](http://www.cdr.gov.cn/yx-aqjs/gj/201301/t20130108_5306.html).
- [29] Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, *et al.* Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(3): 1 042.
- [30] Mermelstein CS, Portillo DM, Mendes FA, *et al.* Wnt/beta-catenin pathway activation and myogenic differentiation are induced by cholesterol depletion[J]. *Differentiation*, 2007, 75(3): 184.
- [31] Liu A, Yang J, Huang X, *et al.* Relaxation of rat thoracic aorta by fibrate drugs correlates with their potency to disturb intracellular calcium of VSMCs[J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56(3/4): 168.
- [32] Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent[J]. *Ann Pharmacother*, 1999, 33(10): 1 083.
- [33] Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, *et al.* Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12, 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 753): 1 658.

\*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0817-2258854。E-mail:793316951@qq.com

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-07-29)

(编辑:李 劲)