

非诺贝特致原发性胆汁淤积性胆管炎患者横纹肌溶解1例

王银君¹, 项立¹, 闫兴超²

¹深圳市龙岗区人民医院消化内科, 广东 深圳

²龙岗区吉祥商贸社区党支部, 广东 深圳

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月6日

摘要

一例原发性胆汁淤积性胆管炎患者服用非诺贝特后出现横纹肌溶解综合征、急性肾功能不全。本文从非诺贝特的适应症、不良反应及横纹肌溶解综合征的临床表现、生化检查及诊断等方面进行阐述, 希望更多临床医生对非诺贝特的不良反应——横纹肌溶解综合征有进一步认识, 在临床工作中多加注意。

关键词

非诺贝特, 原发性胆汁淤积性胆管炎, 横纹肌溶解症, 急性肾功能不全

Rhabdomyolysis in a Patient with Primary Cholestatic Cholangitis Induced by Fenofibrate: A Case Report

Yinjun Wang¹, Li Xiang¹, Xingchao Yan²

¹Department of Gastroenterology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen Guangdong

²Longgang District Auspicious Business Community Party Branch, Shenzhen Guangdong

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 6th, 2024

Abstract

A patient with primary cholestatic cholangitis developed rhabdomyolysis syndrome and acute renal insufficiency after taking fenofibrate. In this paper, the indications, adverse reactions of fenofibrate and clinical manifestations, biochemical examination and diagnosis of rhabdomyolysis

syndrome were discussed. It is hoped that more clinicians will have a further understanding of the adverse reaction of fenofibrate—rhabdomyolysis syndrome and pay more attention in clinical work.

Keywords

Fenofibrate, Primary Cholestatic Cholangitis, Rhabdomyolysis, Acute Renal Insufficiency

Copyright © 2024 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

非诺贝特为第三代苯氧芳酸类调血脂药物，是氯贝丁酯衍生物[1]。它主要是抑制 HMG-CoA 还原酶，显著降低高脂血症患者血中甘油三酯、降低总胆固醇，降低低密度脂蛋白，还使载脂蛋白 AI 和 AII 生成增加，从而为增高高密度脂蛋白胆固醇量起到降脂作用。本品主要适应症为治疗成人饮食控制效果不理想的高脂血症，降低甘油三酯及降低混合型高脂血症中胆固醇的含量[2]。本品还有降低高尿酸血症患者的血尿酸水平作用[3]；此外，有研究显示，非诺贝特在改善心肌纤维化、左心室肥大导致的舒张性心功能不全以及心肌炎症反应有显著效果[4]。还有研究显示本品用于治疗伴有 2 型糖尿病的高脂血症效果好[5]。

非诺贝特主要不良反应：胃肠道不良反应包括腹部不适、腹泻、便秘最常见；皮疹；神经系统不良反应包括乏力、头痛、性欲丧失、眩晕、失眠等。比较罕见的不良反应是引起肌炎和横纹肌溶解综合征。发生横纹肌溶解时，主要表现为肌痛合并血肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿，并可导致肾衰。

现将一例原发性胆汁淤积性胆管炎患者服用非诺贝特后出现横纹肌溶解、肾功能不全的病例汇报如下。

2. 病例资料

患者中年女性，慢性病程，反复发作。因“发现肝功能异常 5 年，再发 8 天，乏力 2 天”入院。患者 5 年前在外院因“肝功能异常”就诊，完善检查显示抗线粒体抗体阳性，行肝穿刺活检检查显示非化脓破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏改变，因此诊断为原发性胆汁淤积性胆管炎，外院予熊去氧胆酸长期治疗。后患者间断因肝功能异常反复就诊不同医院。此次入院前 4 天因“肝功能异常 4 天”就诊我科。患者既往体健。否认高血压病、糖尿病、冠心病、肾脏病等慢性病史，否认“乙肝、丙肝、肺结核”等传染病史，否认嗜酒史。否认外伤、输血史等。入院后完善检查，ALP 606 U/L，ALT 102 U/L，AST 75 U/L，排查后考虑诊断仍为原发性胆汁淤积性胆管炎，考虑患者肝功能反复异常，服用熊去氧胆酸效果欠佳，结合 2018 年自然杂志发表的对于熊去氧胆酸治疗原发性胆汁淤积性胆管炎效果不佳患者换用苯扎贝特效果显著的报道[6]及 2021 年原发性胆汁淤积性胆管炎临床指南[7]，管床医生给予患者非诺贝特胶囊 200 mg 口服 qd 治疗，4 天后患者出院时复查肝功能 ALP 245 U/L，余正常，肾功能、电解质正常范围；2 天前患者出现全身乏力，尿少，双下肢无力，双下肢肌肉酸痛；就诊急诊，查：电解质五项：血钾 5.44 mmol/L，余大致正常；肾功能：尿素 29.19 mmol/L，肌酐 281 umol/l，尿酸 792 umol/L。肝功能六项：AST 116 U/L，ALT 41 U/L，余大致正常。入院查凝血功能七项：抗凝血酶 III 61.00%，纤维蛋白原 1.91 g/L，凝血酶原

活动度 62.0%，国际标准化比率(INR) 1.37，凝血酶原时间 17.1 秒，凝血酶时间 21.5 秒，D-二聚体 1.93 ug/ml；生化全套组合：估算肾小球滤过率 17 ml/min，球蛋白 44.6 g/L，肌酸激酶 2089 U/L，钾 5.79 mmol/L， α -羟丁酸脱氢酶 353 U/L，肌酸激酶同工酶 89.15 ug/L，胆碱酯酶 3104 U/L，血清同型半胱氨酸 49.3 umol/L，白蛋白 38.2 g/L，尿素 29.26 mmol/L，二氧化碳 17.4 mmol/L，肌酐 257 umol/L，尿酸 810 umol/L，乳酸脱氢酶 425 U/L，前白蛋白 0.090 g/L；血清肌红蛋白测定：1612.00 ng/ml；肝功能：AST 176.2 U/L，ALT 65.9 U/L，ALP 137 U/L。

结合相关检查及病史，目前诊断为：1、原发性胆汁淤积性胆管炎；2、肾功能不全；3、横纹肌溶解。治疗给予补液扩容、水化、降血钾、维持内环境稳定、护肝、碱化尿液、利尿等对症治疗，入院 20 小时补液量 2800 ml 左右，尿量 1350 ml，患者还有进食进水，未统计；入院第二天复查血电解质五项+肾功能三项：尿素 19.23 mmol/L，尿酸 447 umol/L，总钙 1.97 mmol/L，肌酐 126 umol/L，钾 4.22 mmol/L；第二天继续补液量 3000 ml 左右，患者尿量在逐渐增多，达 2250 ml/天；入院第三天，患者肌痛缓解，尿量正常，复查肌红蛋白、肌酸激酶及肝功能、肾功能较前好转；入院第四天患者要求出院。出院后第三天在门诊复查电解质五项 + 肾功能三项：尿素 15.11 mmol/L，尿酸 406 umol/L，肌酐 89 umol/L，钾 4.51 mmol/L；血清肌红蛋白测定：肌红蛋白 210.00 ng/ml；肝功能基本正常；患者症状完全缓解。

3. 讨论

横纹肌溶解综合征是指影响横纹肌细胞膜、膜通道及其能量供应的多种遗传性或获得性疾病导致的横纹肌损伤，细胞膜完整性破坏，细胞内肌红蛋白、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、电解质等小分子物质漏出细胞外液及血循环，导致急性肾功能不全甚至衰竭及代谢紊乱的一组临床综合征。横纹肌的病因复杂，常见的有过量运动、肌肉挤压伤、缺血、代谢紊乱(低钾血症、甲状腺功能减退)、高热和低热体温、药物、毒物、自身免疫、感染等。病理生理学机制主要有缺血损伤和 ATP 耗竭、肌浆网钙调节受损、组织氧化应激等。其中肌红蛋白对于肾脏的直接损伤是导致急性肾衰竭。其病理为肾小管堵塞、氧化损伤、肾缺血等导致肾小管坏死[8] [9]。横纹肌溶解综合征主要临床表现为肌肉疼痛、压痛、肿胀及无力等，累及肾脏时出现茶色或红葡萄酒色尿，少尿、无尿及氮质血症等。肌酸激酶、肌红蛋白水平测定是横纹肌溶解综合征最重要的检查。大部分患者的肌酸激酶水平会明显升高，但目前无明确诊断标准，通常采用大于正常值上限的 5 倍作为标准[10]。

原发性胆汁淤积性胆管炎为原因不明、慢性进行性胆汁淤积性肝病，可能与自身免疫有关。常与类风湿性关节炎等自身免疫性疾病并存，多见于中年妇女，起病隐袭，少部分患者可无任何症状，等发现时已到肝硬化阶段。该病患者皮肤、巩膜黄染，皮肤瘙痒，肝、脾肿大，无压痛。当明显出现症状时，诊断不难，但此时病情已到晚期，故早期诊断是决定治疗成败的关键。早起发现时治疗首选熊去氧胆酸促进胆汁排泄，细胞保护及免疫调节等，需要长期服用。如服用过程中发现症状反复发作，效果欠佳时，可加用非诺贝特等药物治疗[11]。

有资料显示，有低蛋白血症者服用非诺贝特更容易发生横纹肌溶解症[12]。此患者原发性胆汁淤积性胆管炎反复出现肝功能异常，低蛋白血症，肝脏合成白蛋白能力差，有一定的影响因素。患者服药前肝功能、肾功能基本正常，之前从未服用非诺贝特，之前无类似横纹肌溶解病史，服用非诺贝特 6 天后即出现明显肌痛，双下肢无力，少尿，血钾升高，肌酸激酶、肌红蛋白、尿素、肌酐明显升高，虽然未进行肌肉活检，但患者所有指标均符合 2022 版横纹肌溶解指南标准[10]，考虑诊断横纹肌溶解明确。正常情况下非诺贝特用于高脂血症，横纹肌溶解不良反应罕见。也有病例报道非诺贝特治疗高脂血症出现横纹肌溶解症发现在肾功能不全患者[13]、糖尿病患者[14]及垂体前叶功能低减患者[15]。而此例患者有明确的原发性胆汁淤积性胆管炎病史 5 年，肝脏功能较差，服用非诺贝特后即出现横纹肌溶解。

贝特类降脂药用于治疗原发性胆汁淤积性胆管炎仍处于临床试用阶段，且未写入说明书适应症内，服药前一定要注意不良反应，警惕肌酸激酶升高及肌酐升高的风险，充分评估患者肾脏功能，使用过程中密切观察不良反应，警惕横纹肌溶解和肾损害的发生。

参考文献

- [1] 颜光美, 等. 药理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 228-229.
- [2] 王辰, 王建安. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1133.
- [3] 韩燕娴, 李志家, 等. 联用非诺贝特和苯溴马隆治疗高尿酸血症的效果研讨[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(5): 158-159.
- [4] 张志明, 孙中华. 非诺贝特治疗老年慢性心力衰竭 16 例[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14): 2782-2783.
- [5] Keating, G.M. and Croom, K.F. (2007) A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *ADIS Drug Evaluation*, **67**, 121-153. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00013>
- [6] Jansen, P.L.M. (2018) New Therapies Target the Toxic Consequences of Cholestatic Liver Disease. *Review*, **12**, 277-285. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1424538>
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021) [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(8): 709-715.
- [8] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 2917.
- [9] 秦雪花, 叶朝阳. 横纹肌溶解综合征的诊疗进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2020, 18(1): 6-10.
- [10] Kodadek, L., et al. (2021) Rhabdomyolysis: An American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, **7**, 1-7. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2021-000836>
- [11] 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [12] 宋岩, 李翼军, 李学义, 等. 非诺贝特单独治疗引起横纹肌溶解症临床及治疗 1 例报道[J]. 中国血液净化, 2008, 7(1): 55-56.
- [13] 周蓉, 张芸, 冯雪芳. 非诺贝特致慢性肾脏病患者急性横纹肌溶解症 4 例临床分析[J]. 中国血液净化, 2010, 9(2): 116.
- [14] 张淑兰, 等. 非诺贝特致 2 型糖尿病肾病患者横纹肌溶解及肝损害 1 例[J]. 甘肃医药, 2021, 40(9): 860-861.
- [15] 冯小萌, 徐援. 垂体前叶功能低减患者使用非诺贝特致横纹肌溶解症一例[J]. 中国全科医学, 2010, 13(8): 904-905.