

他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用药

陈 焱, 李 清

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81973401)

作者单位: 410008 长沙,中南大学湘雅医院临床药理研究所(陈 焱,李 清); 410008 长沙,中南大学湘雅医学检验所(陈 焱)

作者简介: 陈 焱(1990-),女,工程博士在读,研究方向:生物与医药。E-mail: ttfxy@126.com

通信作者: 李 清(1978-),女,博士学位,教授,博士研究生导师,研究方向: 糖脂代谢疾病的机制、高血压药物微生物组以及宫颈癌早筛标志物等相关研究。E-mail: liqing9251026@csu.edu.cn



李 清,教授,博士研究生导师,中南大学湘雅医院临床药理研究所副所长,中南大学湘雅医学检验所副所长。2010—2015 年美国马里兰大学巴尔的摩药学院博士后。参与我国第一张“高血压个体化用药基因诊断芯片”的研发,获得 2018 年国家科技进步奖二等奖,2019 年湖南省医学十大临床创新技术奖。主要从事糖脂代谢疾病的机制、高血压药物微生物组以及宫颈癌早筛标志物等相关研究。作为项目负责人已完成国家自然科学基金面上项目一项,国家自然科学基金青年项目一项,湖南省自然科学基金项目一项,湖南省教育厅重点实验室开放基金项目一项。作为项目骨干成员已完成国家科技重大专项子课题一项,国家自然科学基金面上项目一项。

目前作为项目负责人正承担一项国家自然科学基金面上项目。以第一作者或通信作者在国际知名 SCI 期刊上发表论文 19 篇,合作发表 SCI 论文 30 余篇;参编国内外专著 2 部。

[摘要] 他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石,在国内外动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)防控中具有重要作用,然而临床常出现他汀类药物诱导的肌毒性现象,表现为轻微的肌痛到罕见的严重的横纹肌溶解,导致患者使用的依从性降低,增加心血管疾病的医疗负担。如何最大化地发挥他汀类药物的降脂作用,同时降低肌毒性不良反应的发生,是临床讨论的热点和重点。他汀类药物诱导肌毒性的机制可能包括他汀类药物在肌细胞中蓄积的药代动力学条件和有利于他汀类药物诱导肌毒性的肌细胞条件两方面。他汀类药物诱导肌毒性的风险因素分为非遗传因素和遗传因素。非遗传因素包括高龄、体重指数较低、多系统疾病等;遗传因素包括影响他汀类药物暴露的 *SLCO1B1*、*ABCG2*、*ABCB1* 等基因多态性,其中 *SLCO1B1* 多态性的影响最显著。因此,将基因检测引入临床,结合其他风险因素,可以更好地规避不良反应,合理使用他汀类药物。

[关键词] 他汀类药物; 肌毒性; 遗传因素; 合理用药

[中图分类号] R 969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)10-0964-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.03

Statin-induced myotoxicity and clinical rational drug use CHEN Yan, LI Qing. Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; Xiangya Medical Laboratory, Central South University, Changsha 410008, China

[Abstract] Statins are the cornerstone of drug treatment of dyslipidemia and play an important role in the prevention and control of atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD) globally. However, statins often induce muscle toxicity in clinic, ranging from mild myalgia to rare severe rhabdomyolysis, which leads to the reduction of patients' compliance and increases the medical burden of cardiovascular diseases. The hot spot and the focus of the clinical discussion are how to maximize the lipid-lowering effect of statins and reduce the occurrence of myotoxic adverse effects. The mechanisms of myotoxicity induced by statins may include two aspects: the pharmacokinetic conditions resulting in statins accumulation in the myocytes and the myocyte conditions favouring statin-induced myotoxicity. The risk factors of statin-induced myotoxicity can be classified into non-genetic factors and genetic factors. Non-genetic factors include

advanced age, low body mass index, multisystem diseases, etc. Genetic factors include *SLCO1B1*, *ABCG2*, *ABCB1* gene polymorphisms that affect statins exposure, among which *SLCO1B1* gene polymorphism has the most significant effect. Therefore, the introduction of gene detection into clinical practice, combined with other risk factors, can better avoid adverse reactions and use statins reasonably.

[Key words] Statins; Muscle toxicity; Genetic factor; Rational drug use

随着社会经济的发展,国民生活方式和饮食结构等方面的改变,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加,将导致心血管疾病事件持续增加^[1]。以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或总胆固醇(total cholesterol, TC)为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素。研究表明降低 LDL-C 水平,可显著减少 ASCVD 的发病及死亡风险^[2]。因此,有效控制血脂异常,对 ASCVD 防控具有重要意义。他汀类药物是广泛应用于临床的降胆固醇类药物,通过抑制胆固醇合成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶,减少胆固醇的合成,可以显著降低 TC 和 LDL-C 水平,降低血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平,同时轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。他汀类药物除了能够降低胆固醇,还有抗炎、抗氧化、免疫调节、抑制血小板活化以及增加斑块稳定性等作用。他汀类药物自问世以来,多项临床研究表明其在降低各类高危人群心血管疾病的发病率和死亡率方面具有显著的临床疗效,在 ASCVD 防治上具有里程碑式的意义^[3-7]。目前他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石,不仅是治疗高胆固醇血症的一线药物,也是心脑血管病一级和二级预防中最重要的药物之一。尽管如此,仍有部分患者使用他汀类药物后存在不耐受的情况。他汀类药物诱导的肌毒性是其在临床使用中较为常见的不良反应,症状从轻微肌痛到明显的肌肉损伤(横纹肌溶解)。例如,2001 年西立伐他汀因横纹肌溶解被迫撤出市场。临床上他汀类药物诱导严重不良反应的情况相对少见,但因其临床适应证患者群体数量庞大,造成不良反应的绝对数量相对较多。部分患者因轻微或中度的肌肉症状选择停止使用他汀类药物治疗,药物使用的依从性降低,一定程度上可能增加心血管疾病的医疗负担。因此本文对他汀类药物诱导肌毒性的概况以及如何合理用药进行整理和阐述,以指导临床医师更加合理地应用他汀类药物。

1 他汀类药物诱导的肌毒性

临床上常用的他汀类药物包括阿托伐他汀、瑞

舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀等,每种药物具有特异的药物动力学特征,一般情况下临床医师会根据患者的实际情况选择相应的药物进行治疗。尽管如此,临床上仍经常出现患者服用他汀类药物后因肌肉疼痛等副作用而停止用药的情况。

1.1 他汀类药物诱导肌毒性的分类 他汀类药物诱导的肌毒性称为他汀类药物相关的肌毒性(statin-related myotoxicity, SRM),也可称为他汀类药物相关的肌肉事件(statin-associated muscle events, SAMEs)。SRM 表型多样,在不同的研究中标准不尽相同,2014 年有研究将 SRM 表型标准化分成 7 类,包括 SRM0、SRM1、SRM2、SRM3、SRM4、SRM5 及 SRM6(见表 1)^[8]。不良反应的症状或实验室检查结果确定,均与他汀类药物治疗时间相关,而且 SRM 的症状在他汀类药物停药后可逆。虽然 SRM 分类可以帮助各项研究标准化,但它们在临床实践中作为诊断标准的意义可能不大。

表 1 他汀类药物相关的肌毒性表型分类 ^[8]		
SRM 分类	表型	定义
SRM0	肌酸激酶(creatinine kinase, CK)升高 < 4 倍正常上限	无肌肉症状
SRM1	肌痛(耐受)	肌肉症状且 CK 未升高
SRM2	肌痛(不耐受)	肌肉症状且 CK 升高 < 4 倍正常上限
SRM3	肌病	4 倍正常上限 < CK 升高 < 10 倍正常上限
SRM4	严重的肌病	10 倍正常上限 < CK 升高 < 50 倍正常上限,肌肉症状
SRM5	横纹肌溶解	CK 升高 > 10 倍正常上限、肌肉症状和肾损坏,或 CK > 50 倍正常上限
SRM6	自身免疫介导的坏死性肌病	抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 抗体, HMGCR 在肌肉活检组织中表达

1.2 他汀类药物诱导肌毒性的机制 他汀类药物诱导的肌毒性与药物的类型及剂量大小均有关系,剂量越大,发生肌毒性的风险越高。有研究^[9]发现相比每日使用 80 mg 辛伐他汀,每日使用 20 mg 辛伐他汀所引起的肌毒性风险显著降低,使用 80 mg 辛伐他汀患者共计 6 031 例,其中肌病 135 例(横纹肌溶

解7例)。观察预测肌肉风险(prediction of muscular risk in observational conditions, PRIMO)研究^[10]比较大剂量他汀类药物(阿托伐他汀、辛伐他汀和氟伐他汀)的疗效,在对他汀类药物诱导的肌毒性的分析显示,氟伐他汀治疗后肌肉不良反应的发生率最低,仅为5.1%;而接受高剂量辛伐他汀的患者发生率最高,占18.2%。对于他汀类药物诱导的肌毒性的病理生理机制目前尚无定论。推测他汀类药物诱导肌毒性的作用机制有两个相互依赖的条件:一是他汀类药物在肌细胞中蓄积的药代动力学条件,临床和其他非临床因素导致他汀类药物全身暴露增加,使得骨骼肌中他汀类药物暴露增加;二是有利于他汀类药物诱导肌毒性的肌细胞条件。

1.2.1 他汀类药物在肌细胞中蓄积的药代动力学条件 他汀类药物一旦进入体内,药物以酸或内酯的形式到达肝脏并进入肝细胞,抑制 HMG-CoA 还原酶,随后被代谢。未进入肝脏的他汀类药物将进入体循环并分布在许多组织中,其中包括肌肉。在肝细胞中,他汀类药物的主要流入转运蛋白是有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporting polypeptides 1B1, OATP1B1) 和 OATP1B3。他汀类药物通过代谢酶进行生物转化。例如细胞色素 P450 酶 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A4,大多数代谢物具有活性并有助于抑制 HMG-CoA 还原酶。他汀类药物和代谢物通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合盒超家族的外排膜转运蛋白从肝细胞中去除,外排转运蛋白主要是乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药 1 (multidrug resistance 1, MDR1)。肝内流膜转运蛋白(OATP1B1)活性降低、参与其生物转化的酶活性降低或肝外流膜转运蛋白(BCRP 和 MDR1)活性降低的情况下,血液和肝外器官中他汀类药物的浓度可能会增加^[11],他汀类药物暴露增加,患者发生肌肉不良反应的风险增加。

1.2.2 有利于他汀类药物诱导肌毒性的肌细胞条件 受试者在接受他汀类药物治疗后,尽管未显示肌肉不良反应,但受试者的骨骼肌活检结果显示肌肉结构的完整性被破坏,其特征为纤维降解、肿胀、空泡化、T 管崩解和 Z-线偏离^[12]。使用高剂量(80 mg/d)辛伐他汀治疗的患者中,辛伐他汀导致肌肉泛醌浓度显著降低 30%,呼吸链 II、III 和 IV 复合体与柠檬酸合成酶的活性降低^[13],这是线粒体功能障碍的标志。然而每天使用 40 mg 的阿托伐他汀的患者,其肌肉的线粒体功能不受影响^[13]。在接受他汀类药物治

疗后,发生肌肉不良反应的患者中,肌肉活检发现线粒体功能降低,伴随着 ATP 产生减少、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生过多和细胞凋亡。肌浆 Ca^{2+} 浓度发生改变,转录因子过氧化物酶体-增殖物激活受体辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、PGC-1 β 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)表达下调^[14],抗凋亡的因子 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达下调^[15]。容易发生他汀类药物诱导肌毒性的可能条件包括线粒体损伤、线粒体呼吸链中断、ATP 产生减少、ROS 增加、细胞色素 C 和 Ca^{2+} 释放。他汀类药物在其代谢途径的早期阶段通过抑制 HMG-CoA 还原酶阻断了胆固醇的合成,导致重要的代谢产物减少,如泛醌或辅酶 Q10^[16],可能对肌肉产生间接的作用。临床上患者可能存在多种条件或诱因才会出现他汀类药物诱导的肌毒性,出现相关不良反应时需综合考虑。

1.3 反安慰剂效应(nocebo effect) 在 2014 年一项针对他汀类药物与安慰剂进行盲法随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)中发现,在报告的症状中,仅一小部分症状的确是由他汀类药物引起的,而且几乎所有的症状在服用安慰剂时都会发生。通常归因于他汀类药物的副作用(例如肌病、疲劳、肌肉疼痛、横纹肌溶解或 CK 升高 > 10 倍正常上限)在他汀类药物组中并不比在安慰剂组中更常见^[17]。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏结局试验降血脂组(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm, ASCOT-LLA)试验^[18]研究发现在试验盲法阶段,安慰剂组和阿托伐他汀组之间发生肌肉相关不良反应事件没有明显差异,而在开放标签阶段,使用阿托伐他汀组患者的肌肉相关不良反应事件报告数明显增加。这一观察结果与反安慰剂效应一致,主观不良反应事件的发生更有可能归因于患者自身认为会引起某些特定副作用的某种治疗,简而言之,患者因对治疗方法持有负面联想,而导致副作用发生。为了更好地解释前述研究结果,研究人员^[19]采用“N 对 1”的设计,让每位患者以自己作为对照进行研究,患者需要每天报告相关不良反应症状的程度(0 ~ 100 分),如果症状严重到患者无法耐受,当月可以停药,该实验设计在一定程度上能够反映临床用药的实际情况。结果发现患者在服用他汀类药物时出现的症状,有 90% 也出现在服用安慰剂药片时。上述的结果表明,大多数与他汀类药物相关的不良反应事件与药物的使用没有因果关系,

这有助于减少公众对他汀类药物的疑虑。尽管他汀类药物的使用存在反安慰剂效应,但临床上仍需谨慎对待药物诱导的不良反应。

2 他汀类药物诱导肌毒性风险因素

他汀类药物诱导肌毒性的风险因素可以分为非遗传因素和遗传因素,包括高龄、体重指数较低、*SLCO1B1* 基因多态性、常见肌病(如风湿性多发性肌痛症、多系统疾病等)、饮酒、创伤、过度体力活动、围手术期、剂量过大和药物相互作用等。

2.1 非遗传因素 人体肌肉中他汀类药物浓度增加,发生肌肉症状的可能随之增加,因此他汀类药物的血药浓度增加或身体肌肉质量减少是患者发生他汀类药物诱导肌毒性的风险因素,比如高龄^[20]、体重指数较低、使用剂量过大^[21]。甲状腺功能减退症患者对他汀类药物的代谢作用降低,体内药物水平增加,使得发生他汀类药物诱导肌毒性的风险增加。可能对肌肉产生毒性作用的物质,如酒精,其摄入量(男性 ≥ 30 g/d,女性 ≥ 20 g/d)也是出现肌肉不良反应的独立因素^[22],建议患者服用他汀类药物期间减少酒精摄入。剧烈运动或者过度的体力活动也可能导致他汀类药物诱导的肌毒性。药物相互作用可能占他汀类药物诱导肌毒性的近 50%,大多数相互作用发生于膜载体 BCRP、MDR1 和 OATP1B1 以及细胞色素 P450(例如 CYP3A4)^[23],贝特类药物与他汀类药物合用,肌病发生的风险可能增加^[24],因此在开具他汀类药物处方时,必须考虑伴随用药。对于影响他汀类药物血药浓度的非遗传因素,患者使用时应考虑低至中等强度的他汀类药物治疗。对于药物相互作用的风险因素,尽量避开同时使用。此外,他汀类药物抑制 HMG-CoA 还原酶将减少 7-脱氢胆固醇(维生素 D 的前体)的合成,由于维生素 D 缺乏症患者出现近端肌痛和疲劳,因此推测维生素 D 血浆浓度低的患者出现肌病风险可能较高。在服用他汀类药物诱导肌病且缺乏维生素 D 的患者中,给予高剂量的维生素 D(50 000 IU/周)可改善肌痛^[25]。

2.2 遗传因素 他汀类药物的主要流入转运蛋白 OATP1B1,由 *SLCO1B1* 基因编码;外排转运蛋白 BCRP 和 MDR1,分别由 *ABCG2* 基因和 *ABCB1* 基因编码。研究较多的变异包括 *SLCO1B1* 基因(c. 521T > C)、*ABCB1* 基因(c. 1236C > T、c. 2677G > T 和 c. 3435C > T)及 *ABCG2* 基因(c. 421C > A),上述基因变异会使对应的转运蛋白活性降低,从而可能增加血液和肝外器官中他汀类药物的浓度^[11]。研究最多、证据最充分的是内流膜转运蛋白 OATP1B1。OATP1B1 在许

多内源性 & 外源性物质的肝吸收和清除中发挥重要作用,包括胆汁酸、甲状腺激素和甲氨蝶呤等,还可以运输他汀类药物,包括阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀。OATP1B1 的编码基因 *SLCO1B1*,其基因多态性可以改变药物的血浆浓度。近年来研究多集中在 c. 521T > C 位点与他汀类药物诱导肌毒性之间的相关性。*SLCO1B1* c. 521T > C(*SLCO1B1* *5, rs4149056)第 174 位发生丙氨酸替代,导致转运体活性降低,使他汀类药物的血浆浓度升高,减弱药物降低 LDL-C 的效果。*SLCO1B1* 521T > C 有 TT(野生型)、TC(杂合突变)、CC(纯合突变)三种基因型。血浆药物浓度、*SLCO1B1* 基因多态性与他汀类药物所致肌毒性有很大关系。有研究显示 175 例每天接受 80 mg 辛伐他汀治疗的患者,*SLCO1B1* 521C 携带者发生他汀类药物所致肌病概率更高,TC 和 CC 基因型患他汀类药物所致肌病的风险分别为野生型患者的 4.5 倍和 16.9 倍;而每天接受 40 mg 辛伐他汀治疗的患者,TC 和 CC 基因型患他汀类药物所致肌病的风险分别为野生型的 2.6 倍和 5.2 倍^[21]。临床药物基因组学实施联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)指南指出 *SLCO1B1* 基因 *5 或 *15 多态性导致编码肝脏阴离子转运蛋白 OATP1B1 的活性降低,阻碍辛伐他汀从血浆向肝脏转运,增加辛伐他汀的暴露,导致患者发生肌病的风险增加^[26]。2018 年基因型指导他汀类药物治疗(genotype informed statin therapy, GIST)研究探索 *SLCO1B1* 基因检测对改善有他汀类药物肌肉不良反应病史患者重启他汀类药物治疗的依从性和疗效的影响,结果显示与常规治疗组相比,接受 *SLCO1B1* 基因检测指导的 GIST 组的他汀类药物处方更多(55.4% vs 38.0%, $P = 0.04$)^[27]。2020 年一项随机临床试验研究 *SLCO1B1* 基因检测对预防 ASCVD 有效性(检测 LDL-C)的影响,研究表明 *SLCO1B1* 基因检测结果不会影响初级的 ASCVD 预防,并且能够避免医师为有他汀类药物诱导的肌毒性遗传风险的患者开具辛伐他汀处方^[28]。

3 合理用药

中国患者使用中等强度剂量他汀类药物治疗,LDL-C 达标率高。与欧洲患者相比,使用同等剂量他汀类药物治疗时,中国患者不良反应的发生率是欧洲人群的 10 倍。迄今为止,最大规模的涉及中国患者他汀类药物治疗的研究是心脏保护研究 2-治疗高密度脂蛋白以降低心血管事件发生率(heart protection study 2-treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events, HPS2-THRIVE)的研究^[29]。

该研究共入选患者 10 932 例,在他汀类药物治疗期,服用 40 mg 辛伐他汀的中国患者 LDL-C 值降到 1.6 mmol/L 的人数占 73.6%,需辛伐他汀联合依折麦布者仅占 26.4%,而欧洲患者需服用辛伐他汀联合依折麦布的人数占 62.8%;他汀类药物治疗导入期后,中国患者的平均 TC 和 LDL-C 水平 $[(3.14 \pm 0.54) \text{ mmol/L}, (1.51 \pm 0.41) \text{ mmol/L}]$ 低于欧洲患者 $[(3.45 \pm 0.55) \text{ mmol/L}, (1.74 \pm 0.43) \text{ mmol/L}]$,在接受他汀类药物治疗阶段的不良反应发生率也高于欧洲人群患者。HPS2-THRIVE 结果提示中国患者达到同样 LDL-C 目标所需他汀类药物剂量低于欧洲患者,对同等剂量他汀类药物的耐受性较差。他汀类药物是胆固醇合成的限速酶,是目前研究证据最充分的降脂药物。研究^[30]表明他汀类药物降低 LDL-C 的程度与他汀类药物的剂量不具有线性量效关系,而是存在“6 原则”,即他汀类药物剂量每增加 1 倍,LDL-C 的降低幅度仅为 6%,而剂量加倍不会显著改善临床效果,反而增加不良反应风险,使得患者使用药物的依从性降低。在 HPS2-THRIVE 研究入组时,51.5% 的中国患者未使用他汀类药物,而 96.2% 的欧洲患者正在使用他汀类药物;已坚持使用他汀类药物 ≥ 3 年的患者比例,欧洲患者为 70.3%,中国患者仅为 8.9%。

4 小结

临床使用他汀类药物时应关注其诱导的肌毒性,肌毒性产生的风险因素包括非遗传性因素和遗传性因素两类。对于尚未开始使用他汀类药物治疗的患者,建议服用他汀类药物之前应评估患者使用他汀类药物治疗的必要性,以及更改生活方式获益的可能性。如需使用他汀类药物(如辛伐他汀),建议医师在评估非遗传因素的基础上,在用药前对患者进行 *SLCO1B1* 基因检测,降低患者使用他汀类药物发生肌病的风险。对于已使用他汀类药物治疗的患者,发生肌毒性不良反应并伴有 CK 升高者,应停用他汀类药物,经仔细评估,确认肌毒性与他汀类药物之间的因果关系,识别并消除潜在的诱因。在重新评估风险和获益后,应进一步决定是否继续服用他汀类药物,一般情况下可选择减少剂量或换用另一种他汀类药物。如果患者对他汀类药物不耐受或使用低剂量他汀类药物后 LDL-C 不达标,则考虑应用其他药物治疗,如胆固醇吸收抑制剂依折麦布、胆酸螯合剂等。

参考文献

[1] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China;

Markov model and risk factor scenario projections from the Coronary Heart Disease Policy Model-China[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010,3(3):243-352.

- [2] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016,316(12):1289-1297.
- [3] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)[J]. *Lancet*, 1994,344(8934):1383-1389.
- [4] Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels[J]. *N Engl J Med*, 1998,339(19):1349-1357.
- [5] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002,287(24):3215-3222.
- [6] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002,360(9326):7-22.
- [7] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006,295(13):1556-1565.
- [8] Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014,96(4):470-476.
- [9] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, 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(9753):1658-1669.
- [10] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005,19(6):403-414.
- [11] du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: mechanism of action[J]. *Pharmacol Ther*, 2017,175:1-16.
- [12] Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia[J]. *J Pathol*, 2006,210(1):94-102.
- [13] Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005,78(1):60-68.
- [14] Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a ‘mitohormesis’ mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1[J]. *Eur Heart J*, 2012,33(11):1397-1407.
- [15] Bouitbir J, Singh F, Charles AL, et al. Statins trigger mitochondrial

- reactive oxygen species-induced apoptosis in glycolytic skeletal muscle [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016,24(2):84–98.
- [16] Brown AJ, Ikonen E, Olkkonen VM. Cholesterol precursors: more than mere markers of biosynthesis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(2):133–139.
- [17] Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014,21(4):464–474.
- [18] Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm(ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase[J]. *Lancet*, 2017,389(10088):2473–2481.
- [19] Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects[J]. *N Engl J Med*, 2020,383(22):2182–2184.
- [20] Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007,16(3):352–358.
- [21] SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(8):789–799.
- [22] Pedro-Botet J, Millán Núñez-Cortés J, Chillarón JJ, et al. Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions: data from the DAMA study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016,15(12):1583–1587.
- [23] Bellosto S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012,11(6):933–946.
- [24] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs[J]. *JAMA*, 2004,292(21):2585–2590.
- [25] Linde R, Peng L, Desai M, et al. The role of vitamin D and SLC01B1*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias[J]. *Dermatoendocrinol*, 2010,2(2):77–84.
- [26] Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014,96(4):423–428.
- [27] Peyser B, Perry EP, Singh K, et al. Effects of delivering SLC01B1 pharmacogenetic information in randomized trial and observational settings[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018,11(9):e002228.
- [28] Vassy JL, Gaziano JM, Green RC, et al. Effect of pharmacogenetic testing for statin myopathy risk vs usual care on blood cholesterol: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020,3(12):e2027092.
- [29] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment[J]. *Eur Heart J*, 2013,34(17):1279–1291.
- [30] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014,233(2):707–712.
- [收稿日期 2021-09-30][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

陈 焱,李 清. 他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用药[J]. 中国临床新医学, 2021,14(10):964–969.