

非创伤性横纹肌溶解症的病因及发病机制

金朝² 综述 蒲传强¹ 审校

1. 中国人民解放军总医院, 北京市 100853

2. 南开大学医学院, 天津市 300071

摘要:横纹肌溶解症(RM)是一种由多种病因导致的横纹肌破坏和崩解,使细胞内容物(各种酶和电解质)释放入细胞外液及血液循环,引发一系列临床症状的综合征。其非创伤性病因多种多样,包括药物、中毒、感染、温度过高、肌肉缺血、结缔组织病等,且发病机制各不相同,但最后都有一个共同的通路,即肌细胞供能衰竭。

关键词:非创伤性横纹肌溶解症;病因;发病机制;临床表现;治疗

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)按病因一般分为创伤性和非创伤性,前者主要见于外科,其发病机制很明确;而后者常发生在内科,其发生率至少是前者的5倍,且发生的形式多样,病因众多,部分病例发病机制仍不清楚。近年来,国内外关于非创性RM的病因及发病机制的研究有不少

进展,现就其病因和可能的发病机制作一概述。

1 病因及发病机制

1.1 药物

Melli等^[1]对475例RM病人进行研究发现,药物是最常见病因,已报道的药物有150余种,其种类及举例见表1^[2-5]。

表1 引起RM的常见药物种类及举例

种类	举例
降脂药物	他汀类药物洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、西伐他汀和贝特类药物安妥明、苯扎贝特、吉非罗齐
抗精神病药和抗抑郁药	阿米替林、奥氮平、多虑平、氟西汀、氟哌丁醇、碳酸锂、奋乃静、异丙嗪、氯丙嗪、氯磺必利
物质滥用	海洛因、可卡因、苯丙胺、美沙酮
抗炎药	两性霉素B、托达霉素、红霉素、异烟肼、伊曲康唑、甲氧苄氨嘧啶
镇静催眠药	苯二氮革类、安定、硝西泮、氟硝西泮、劳拉西泮、三唑仑、巴比妥类药物
抗组胺药	苯海拉明、抗敏安
核苷类抗病毒药	替比夫定、拉米夫定、齐多夫定
其他	硫唑嘌呤、氟烷、奎尼西、拉氧头孢、心得平、扑热息痛、青霉胺片、水杨酸盐、琥珀酰胆碱、茶碱、特布他林和利尿剂等

1.1.1 降脂药物 他汀类药物通过阻断催化胆固醇合成的限速酶降低胆固醇的浓度^[2]。在服用他汀类药物者中,5%会出现肌肉症状,发生严重肌病的风险不到0.1%,如果出现肌酸激酶(CK)升至正常上限的5倍应停止用药^[4,6,7]。每种他汀药引起RM的风险是不同的,阿托伐他汀最常见,其次是瑞舒伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀^[1]。他汀药导致RM的危险因素包括剂量大、高龄、女性、肝肾功能不全、甲状腺功能减退、糖尿病和其他伴随治疗,如贝特类药物、环孢霉素、大环内酯类抗生素、华法林和地高辛等^[3,6-8]。

他汀类药物导致RM的机制多种多样,最公认的学说认为其抑制辅酶Q10的产生,而辅酶Q10在线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的产生中扮演重要角色,他汀药通过减少ATP的产生导致细胞死亡;另一个学说认为他汀药通过减少胆固醇的合成,使细胞膜胆固醇含量降低,影响细胞膜的流动性,导致细胞丧失完整性;也有实验证明他汀类药物能增加蛋白的酪氨酸磷酸化作用,使细胞死亡;此外,线粒体和脂质膜抗氧化、线粒体ATP辅因子等也是可能的原因^[24,9]。

在贝特类药物中,吉非罗齐最易引起RM,其次

收稿日期:2012-12-24;修回日期:2013-03-11

作者简介:金朝(1987-),女,南开大学医学院七年制硕士,目前在301医院实习。主要从事神经肌肉病的研究。

通讯作者:蒲传强(1958-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肌病、脑血管病、血脑屏障等的研究。邮箱:pucq30128@yahoo.com.cn。

是苯扎贝特、非诺贝特、环丙贝特和安妥明,且58%是与他汀类药物联合应用导致的^[10]。吉非罗齐与他汀药有共同的代谢通路,即通过糖酯化酶进行代谢,从而抑制了他汀药的糖酯化作用,使其肌毒性的作用增加,此外,肾功能衰竭、与秋水仙碱、布洛芬、吡哌美辛或华法林合用发生RM的风险增加^[2,10,11]。贝特类药物导致RM的机制仍不清楚,首先贝特类药物对肌肉有直接的毒性作用;其次能恶化潜在的线粒体肌病^[2,10,11]。

1.1.2 抗精神病药 抗精神病药物如氨磺必利是选择性多巴胺受体激动剂,可引起恶性综合征(NMS),其机制主要包括两方面:一方面与下丘脑的多巴胺受体拮抗,产生热量、导致高热;另一方面对肌细胞膜产生直接毒性作用,使肌浆网的钙离子释放增加,而NMS可导致RM(机制见下文)^[12]。此外,有些抗精神病药物如奥氮平,不引起NMS,奥氮平是5-羟色胺2A受体抑制剂,5-羟色胺可通过被动扩散聚集在骨骼肌,而5-羟色胺有肌毒性,可导致RM^[13,14]。

1.1.3 物质滥用 物质滥用通过几个机制导致RM,以可卡因为例,动脉长时间收缩导致肌肉缺血、急性RM;另外,大剂量的可卡因有直接的毒性作用,导致急性骨骼肌纤维变性;可卡因也能通过肌肉的剧烈活动、高热、意识丧失时肢体受压导致的缺氧、低血容量导致RM^[2,3,9,15]。

1.1.4 镇静催眠药 此类药物可以抑制中枢神经系统,且病人长时间制动体位和肌肉压迫,使肌肉缺氧和肌细胞破坏^[9]。

1.1.5 抗组胺药 抗组胺药导致RM的机制尚不明确,首先其对肌肉有直接的毒性作用,损害肌细胞膜,其次抗组胺药抑制中枢神经系统,患者长时间昏迷导致肌肉压迫缺血,除此之外,代谢异常导致的低血钾也是其中一个机制^[16]。

1.1.6 核苷类似物 核苷类抗病毒药可引起RM,其中以替比夫定最为常见,替比夫定是一种新合成的胸腺嘧啶核苷类似物,国内于2006年10月开始上市,具有较强的抗乙型肝炎病毒复制活性^[17,18]。然而,随着治疗病例数的增加出现肌病的不良反应逐渐增多,而RM为其较为严重的不良反应,与干扰素联合应用时更多见^[5,17,18]。其发病机制尚不清楚,可能与线粒体能量代谢障碍有关^[17,19]。

1.2 中毒

包括酒精中毒、毒素(毒蛇咬伤、蜜蜂蜇伤、蜘蛛叮咬)、严重CO中毒、有机磷农药中毒、食用蘑菇、鹤鹑等^[2,4,9]。

酒精可通过几个机制联合作用导致RM:酒精中毒后患者长时间制动体位,肢体受压迫导致肌肉缺氧;酒精对肌肉有直接的毒性作用,可以破坏肌细胞膜;此外,在酗酒病人的肌肉中有微小的或超微结构的紊乱,伴随着肌肉营养不良和电解质异常,如低钙血症、低钾血症和低磷血症^[2,6,9]。也有的文献指出,酒精中毒导致的RM可能与基因有关^[20]。慢性酒精中毒有很多危险因素,包括癫痫、谵妄、营养不良继发的电解质紊乱等^[2]。

1.2.1 酒精 酒精可通过几个机制联合作用导致RM:酒精中毒后患者长时间制动体位,肢体受压迫导致肌肉缺氧;酒精对肌肉有直接的毒性作用,可以破坏肌细胞膜;此外,在酗酒病人的肌肉中有微小的或超微结构的紊乱,伴随着肌肉营养不良和电解质异常,如低钙血症、低钾血症和低磷血症^[2,6,9]。也有的文献指出,酒精中毒导致的RM可能与基因有关^[20]。慢性酒精中毒有很多危险因素,包括癫痫、谵妄、营养不良继发的电解质紊乱等^[2]。

1.2.2 毒蛇咬伤 蛇毒不仅可以对肌肉产生直接毒性作用,而且增加毛细血管通透性,使肢体水肿、组织间隙内容物增加、组织低灌注,导致组织缺血,损伤肌细胞^[21]。

1.2.3 CO中毒 CO中毒后,受害者处于昏迷状态,肌肉长时间受压迫,且血液中CO与血红蛋白结合,阻止氧气与其结合,引起肌肉缺氧,这两个因素共同导致RM^[2,9]。

1.3 感染

1.3.1 病毒感染 在病毒感染导致的RM中,流感病毒A和B最常见,其次为HIV和柯萨奇病毒,其他病毒包括E-B病毒、埃可病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、副流感病毒和水痘病毒等^[2,4,6,9]。流感病毒可直接侵袭肌肉组织,而病毒感染所产生的毒素的广泛作用也可导致RM^[6,10]。在RM中HIV感染的例子较前增多,其危险因素包括齐多夫定、毒品和酒精中毒,HIV相关的RM由免疫介导的损伤引起^[6]。

1.3.2 细菌感染 导致RM的细菌多种多样,Singh等^[11]报道了60例细菌感染导致的RM,其中以军团菌属、弗朗西斯氏菌属、肺炎链球菌属、沙门氏菌属最常见。细菌感染时由于脓毒症、脱水、酸中毒等可引起组织缺氧,而且一些细菌(链球菌、沙门氏菌和金黄色葡萄球菌)可直接攻击骨骼肌细胞,特定的细菌如杆菌属,能产生毒素,损伤肌细胞,除此之外,内毒素引起的蛋白水解、溶酶体的激活及高热损伤也是可能的机制^[6,9,11,20]。

1.4 体温过高

过热的原因包括中暑、NMS和恶性高热^[11]。中暑引起RM机制为高热、脱水和肌肉过度活动的联合作用^[11]。继发于NMS的RM群体相对较大,由

于高热、过量出汗,会出现低钾血症,进一步损伤肌肉^[1,11]。恶性高热最常见于常染色体显性遗传,在全身麻醉,尤其在氟烷单独使用、与琥珀酰胆碱或其他去极化肌松剂联合应用时可发生,其易感人群可能为杜氏肌营养不良(DMD)、肉毒碱酰基转移酶(CPTII)缺乏、中央核肌病、RYR1 基因突变(管聚集肌病)和低钾性周期性麻痹等,其中 RYR1 基因突变在恶性高热家族中高达 50%^[11,20]。其机制为肌浆网钙离子通道缺陷,使肌浆游离钙离子突然升高,导致肌肉持续收缩^[11]。

1.5 高强度活动

高强度的体育运动(马拉松、运动员训练)、严重的肌张力障碍和癫痫持续状态等都可导致 RM,运动的时间越长越剧烈,发生 RM 的可能性越大^[9]。首先,肌肉过度活动导致 ATP 的产生小于消耗,最终耗尽了细胞的能量,使细胞膜破坏;其次,运动时能量用于热量的消散,导致组织和肌肉缺氧;大量出汗会导致低钾血症,妨碍肌肉组织中钾离子介导的血管收缩,使局部缺血,这三个因素共同作用导致 RM^[4,6,9,11]。

1.6 肌肉缺血

肌肉缺血妨碍细胞氧输送,从而限制了 ATP 的产生,如果剥夺氧持续很久,可能导致肌细胞坏死^[9]。肌肉缺血可能来自局部原因也可能来自全身原因:局部原因包括血管受压迫(止血带、穿紧身衣、术中夹住血管)、栓塞、骨筋膜室综合征等;全身原因包括低血压和休克状态^[9]。

1.7 电解质和内分泌的紊乱

严重的电解质紊乱,包括低钠血症、低钾血症和低磷血症、尤其是高钠血症,可导致 RM,其机制可能是 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 功能障碍导致的细胞膜破坏^[3,9,11]。内分泌紊乱,甲减或甲亢、糖尿病酮症酸中毒和糖尿病非酮症性高渗性昏迷、嗜铬细胞瘤等都可导致 RM。细胞内钠离子浓度升高、钙离子浓度升高、低钾和低磷都是可能的病因^[4,9]。

1.8 遗传疾病

RM 的一个特殊原因是遗传疾病,共同特点是葡萄糖、糖原、脂质或核苷代谢缺陷导致的肌肉能量传递衰竭,包括糖原累积病、先天性磷酸果糖激酶缺乏、CPTII、线粒体脂肪酸代谢中 β 氧化和其他酶的紊乱等^[3,4,9,11,20]。在一项针对 27 个特发性肌红蛋白尿病人的研究中,肌肉病理三分之一呈现出特定的酶缺陷,CPTII 最常见,其次为糖原累积

病^[20]。Figarella-Branger 等^[20]研究了复发性 RM 与潜在的肌营养不良之间的关系,他们认为确定的临床特征(男性,小于 30 岁,运动后肌红蛋白尿发作)和生化特征(静息状态下 CK 升高)需做肌肉活检寻找异常肌营养不良蛋白(抗肌萎缩蛋白 C 端、N 端和杆状端)的表达。

1.9 结缔组织病

结缔组织病,例如多发性肌炎、皮炎、干燥综合征和 Sjögren's 综合征等可引起 RM^[3,9,22]。Melli 等^[1]研究发现,在 204 例 RM 病人中有 27 例是由多发性肌炎引起的。

1.10 特发性横纹肌溶解症

复发性 RM 和肌红蛋白尿无论在成人还是儿童都没有确定的病因,考虑可能为免疫介导的肌病^[20]。根据诱因是运动还是感染分为两种:第一种发生于轻度运动后,男性易患;第二种发生于轻度感染后,患病率没有性别差异^[20]。肌活检病理是非特异性的,从严重肌病到轻度异常,病理示肌纤维有脂质沉积的增加,有脂质沉积性肌病或异常线粒体的特征^[20]。Black 等^[23]对 25 例 RM 的病人进行研究,有 1 例为特发性 RM,发生率为 4%。

尽管各种非创伤病因所致 RM 的发病机制多种多样,最后都有一个共同通路,即肌细胞供能衰竭。一方面,肌细胞的损伤引起一系列病理性细胞内反应,细胞外基质中的钙离子通过受损伤的肌细胞膜渗入到细胞内;另一方面,肌细胞供能衰竭损害了 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ 和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ 的功能,使细胞内 Ca^{2+} 持续升高,这两者共同作用,使细胞内钙超载,从而导致细胞膜失去完整性,结果会刺激中性粒细胞,释放炎性物质、激活 Ca^{2+} 依赖的中性蛋白酶和磷脂酶 A2 以及氧自由基的产生,导致细胞膜降解;同时钙超载会引起病理性的肌红蛋白和肌动蛋白间相互作用,导致纤维、骨骼肌细胞、膜蛋白的破坏和纤维内溶酶体的降解以及细胞持续地收缩和能量耗竭,最终导致细胞死亡,大量的 K^+ 、磷酸酶、乳酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶等释放入循环系统,导致高钾血症、高磷血症、代谢性酸中毒和弥散性血管内凝血(DIC)。CK 和肌红蛋白也会增高,它们可作为诊断的标志物之一^[24,9,24,25]。

2 临床表现

临床表现分为骨骼肌的症状、系统症状和并发

症。RM经典的三联征包括肌痛、肌无力和深色尿,然而只有不到10%的人会出现经典的三联征,深色尿可能是最初症状,颜色可以从淡粉色到茶色到深黑色^[2,3,9,20]。系统症状包括乏力、发热、腹部疼痛、恶心、呕吐、心动过速等,偶尔会出现精神症状^[2,3,9]。并发症可分为早期和晚期并发症:早期并发症包括高钾血症、低钙血症、心律失常和心跳骤停,晚期并发症包括骨筋膜室综合征、ARF和DIC^[3]。

3 治疗

治疗主要包括积极的液体复苏、去除病因和并发症的防治^[9]。在入院前就应积极输入大量液体,可应用葡萄糖或降钾树脂防止高钾血症、甘露醇利尿和碳酸氢钠碱化尿液,必要时行筋膜切开术减轻骨筋膜室内压力^[2,3,7,9]。

参 考 文 献

[1] Melli G, Chaudhry V, Comblath DR. Rhabdomyolysis an evaluation of 475 hospital patients. *Medline*, 2005, 84(6): 377-385.

[2] Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: history background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(6): 749-756.

[3] Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an review for clinicians. *Critical Care*, 2005, 9(2): 158-169.

[4] Luck RP, Verbin S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatric Emergency Care*, 2008, 24(4): 262-268.

[5] 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. *药物与临床*, 2012, 9(20): 38-41.

[6] Harriston A. A review of rhabdomyolysis. *Dimens Crit Care Nurs*, 2004, 23(4): 155-161.

[7] Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*, 2007, 2(9): 210-218.

[8] 谢院生,陈香美.加深对横纹肌溶解症的认识. *军医进修学院学报*, 2008, 29(6): 447-448.

[9] Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of literature. *J Med*, 2009, 9(67): 272-284.

[10] Wu JY, Song Y, Li H, et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(9): 1169-1174.

[11] Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2005, 27(1): 39-48.

[12] Ursini F, Succurro E, Grembiale A, et al. Acute rhabdomyolysis during treatment with amisulpride and metformin. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(3): 321-322.

[13] Karakaya P, Yis U, Kurul SH, et al. Rhabdomyolysis associated with olanzapine treatment in a child with autism. *Pediatr Emerg Care*, 2010, 26(1): 41-42.

[14] Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic Drug Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 15(4): 395-405.

[15] Nancy E. Drug-and toxin-induced rhabdomyolysis. *Emerg Nurs*, 2009, 35(5): 481-482.

[16] Khosla U, Ruel KS, Hunt DP. Antihistamine-induced Rhabdomyolysis. *South Med J*, 2003, 96(10): 1023-1027.

[17] 张雪松,金瑞.替比夫定单用及与阿德福韦或干扰素联用出现肌病的初步观察. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(3): 180-183.

[18] 彩红,谢俊强,黄建华.替比夫定与干扰素联用致乳酸性酸中毒并横纹肌溶解症. *中国新药杂志*, 2013, 22(4): 492-494.

[19] Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *J Viral Hepat*, 2011, 18: 892-896.

[20] Warren JD, Blumbers PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*, 2002, 25(2): 332-347.

[21] Denis D, Lamireau T, Llanas B. Rhabdomyolysis in European viper bite. *Acta Paediatr*, 1998, 87: 1013-1015.

[22] 唐吉刚,曹秉振.横纹肌溶解症及其研究进展. *实用医药杂志*, 2011, 28(10): 937-939.

[23] Black C, Jick H. Etiology and frequency of rhabdomyolysis. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(12): 1524-1526.

[24] Childs SG. Rhabdomyolysis. *Orthop Nurs*, 2005, 24(6): 443-447.

[25] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 62-72.