

瑞舒伐他汀钙片致颞下颌关节脱位1例

陈集志¹, 李博涵², 夏国际³



1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院药剂科 (南昌 330002)
2. 南昌大学医学院临床医学系 (南昌 330031)
3. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院呼吸内科 (南昌 330002)

【摘要】 1例50岁女性患者因体检发现双侧颈动脉硬化并右侧斑块形成, 予瑞舒伐他汀钙片(20 mg, po, qn)治疗25 d后患者出现颞下颌关节脱位, 给予手法复位后继续用药, 再次发生不良反应。既往患者身体健康, 无外伤史及口腔科相关疾病史, 无药物过敏史, 发病时患者未大声张口, 无外力因素影响, 用药期间未联合使用其他药物, 药品不良反应关联性评价结果为“很可能”。给予手法复位等治疗后随访3个月, 患者未再出现颞下颌关节脱位。提示临床使用瑞舒伐他汀时应注意加强用药观察。

【关键词】 瑞舒伐他汀钙; 颞下颌关节脱位; 药品不良反应

A case of temporomandibular joint dislocation caused by rosuvastatin calcium tablets

CHEN Jizhi¹, LI Bohan², XIA Guoji³

1. Department of Pharmacy, the 908th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Nanchang 330002, China

2. Department of Clinical Medicine, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330031, China

3. Department of Respiratory Medicine, the 908th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Nanchang 330002, China

Corresponding author: CHEN Jizhi, Email: chenjizhi0823@126.com

【Abstract】 A 50-year-old female presented with bilateral cervical arteriosclerosis and right-sided plaque formation, after 25 d of treatment with rosuvastatin calcium tablets (20 mg, po, qn), the patient developed temporomandibular joint dislocation, the adverse reactions occurred again after giving manipulative repositioning. The patients were healthy, had no history of trauma and related diseases in stomatology, no history of drug allergy, patients did not open their mouth loudly at the onset of the disease, no external factors affecting the use of drugs during the combined use of other drugs. It was considered "very likely" that the dislocation of the jaw joint was caused by rosuvastatin calcium tablets. The patients were followed up for 3 months after the treatment of manipulative repositioning and other treatments, did not have any further dislocation of the temporomandibular joint dislocation. It is suggested that when using rosuvastatin calcium in clinical practice, attention should be paid to strengthening drug observation to ensure drug safety.

【Keywords】Rosuvastatin calcium tablets; Temporomandibular joint dislocation; Adverse drug reactions

颞下颌关节脱位是口腔科常见疾病之一，临床主要表现为半张口位、流口水、言语困难、关节区疼痛、唾液分泌增加等，其发生后会对患者生活、工作和心理健康造成严重影响^[1-3]。引起颞下颌关节脱位的原因多种多样，患者年龄、打哈欠、过度张口是发生颞下颌关节脱位的危险因素^[4]，而车祸或者外力撞击、气管插管及癫痫等因素也可以引起颞下颌关节脱位。药物所致颞下颌关节脱位比较少见，但也有部分文献报道^[5-7]。本文报道 1 例瑞舒伐他汀钙片致颞下颌关节脱位的病例，希望引起临床重视，为临床安全用药提供参考。本研究经我院医学伦理委员会审批通过（批件编号：908YY20230310），并已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者，女，50 岁，体重 55 kg，身高 162 cm。患者因体检发现双侧颈动脉硬化并右侧斑块形成，于 2022 年 3 月 1 日到中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院（以下简称“我院”）内分泌门诊就诊。体检报告单中血生化检查示：总胆固醇（TC） $6.64 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，三酰甘油（TG） $1.52 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C） $1.08 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C） $4.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；丙氨酸氨基转移酶（ALT） $28 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $33 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。肾功能、血常规、甲状腺功能、凝血功能、电解质、空腹血糖、糖化血红蛋白等均未见明显异常。颈部血管彩超示：双侧颈动脉硬化并右侧斑块形成，其余未见明显异常。患者既往身体健康，否认冠心病、高血压、糖尿病等慢性疾病病史，否认结核等传染病史，否认手术史及输血史，否认口腔科相关疾病史和药物过敏史，已绝经 3 年，有饮酒嗜好，每周饮 150~200 mL 白酒，无吸烟嗜好。临床诊断：①高脂血症；②右侧颈动脉斑块。给予瑞舒伐他汀钙片（山德士制药有限公司，规格：10 mg/片，批号：157255）20 mg，po，qn，同时建议患者加强生活方式干预。用药期间患者未联用其他药物，但偶有饮酒。3 月 26 日晨 8:10 左右，患者突然出现不能闭口，牙齿不能咬合，当时未引起重视，当日下午患者因说话困难、无

法吞咽、口水外流超过 1 h 来到我院口腔科就诊。体检：T $36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ，P 78 次/min，R 18 次/min，BP 115/76 mmHg；精神尚可，神志清楚，呈开口状态不能闭合，牙齿外露，颞颌关节窝凹陷，可触及下颌关节突出，无颌面部骨折，临床诊断为双侧颞下颌关节脱位。临床医师立即给予手法复位，复位成功后患者下颌活动正常。当晚患者因个人原因忘记服用瑞舒伐他汀钙片。3 月 28 日和 29 日患者晚睡前均正常服用瑞舒伐他汀钙片，3 月 30 日晨 7:10 起床后再次出现双侧颞下颌关节脱位，再次到我院口腔科就诊。结合患者情况再次给予颞下颌关节手法复位，临床医师考虑颞下颌关节脱位系瑞舒伐他汀钙片所致，建议患者停用该药，继续观察，避免再次复发。患者遵医嘱停药后未再出现上述症状。4 月 10 日患者无明显异常，来我院复查血常规、肝肾功能、心肌酶谱等指标，结果：TC $5.40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，TG $1.48 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，LDL-C $2.86 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，ALT $40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST $45 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，乳酸脱氢酶 $36 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，磷酸肌酸激酶 $129 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，磷酸肌酸激酶同工酶 $41 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。心血管内科医师根据患者目前病情及检查结果，提示血脂相关指标较前有一定下降，但 LDL-C 水平仍较高，建议服用小剂量他汀类药物，可更换阿托伐他汀钙片 10 mg，po，qn 或匹伐他汀钙片 1 mg，po，qn 治疗，同时继续观察。患者因担心再次出现颞下颌关节脱位，拒绝使用他汀类药物，继续加强生活方式干预，动态观察。3 个月后再随访，患者情况较好，未再服用他汀类药物，也未再出现颞下颌关节脱位。

2 讨论

2.1 瑞舒伐他汀钙片致不良反应关联性评价

本例患者既往身体健康，因高脂血症合并右侧颈动脉斑块服用瑞舒伐他汀钙片，未联用其他药物，连续规律用药 25 d 后出现颞下颌关节脱位，继续使用瑞舒伐他汀钙片再次出现颞下颌关节脱位，停用该药并给予对症治疗后患者症状缓解，后未再次使用该药，患者也未再出现颞下颌关节脱位，说明发生颞下颌关节脱位与服用瑞舒伐他

汀钙片有明显的时间关联性。患者否认手术史、输血史和外伤史，否认口腔科相关疾病史及外力撞击等意外状况，无药物过敏史，发病时患者未大声张口，故可排除患者疾病及外力等因素所致。综合上述分析，根据我国药品不良反应关联性评

价标准^[8]，同时采用 Naranjo's 评估量表^[9]进行关联性评分（见表1），评分为8分，提示该不良反应与瑞舒伐他汀钙片关联性评价为“很可能”，故该患者出现颞下颌关节脱位很可能为瑞舒伐他汀钙片所致。

表1 瑞舒伐他汀钙片致颞下颌关节脱位的Naranjo's评估量表

Table 1. Naranjo's assessment scale for temporomandibular joint dislocation caused by rosuvastatin calcium tablets

评价标准	是否符合	评分
1.该不良反应发生之前是否有总结性报告	否	0
2.该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	是	2
3.停用该药物或使用其他拮抗剂，不良反应是否改善	是	1
4.再次使用该药物，不良反应是否再次出现	是	2
5.是否存在其他原因引起不良反应	是	2
6.给予安慰剂，不良反应是否再次出现	未知	0
7.血药浓度是否为中毒浓度	未知	0
8.不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关	未知	0
9.患者之前使用该药物类似的药物是否发生不良反应	否	0
10.经过客观检查，该不良反应是否被证实	是	1
总分		8

2.2 瑞舒伐他汀钙片致颞下颌关节脱位的机制推测

瑞舒伐他汀钙是一种选择性3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶（HMG-CoA）还原酶抑制剂，属强效他汀类药物，不仅可以有效降低患者的胆固醇，还具有逆转斑块、抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能及免疫调节等多方面作用，在临床中应用广泛，主要用于降血脂、稳定斑块。其常见不良反应有胃肠道反应、皮疹、头痛等^[10]。也有少数患者出现骨骼肌相关的不良反应^[11]，临床表现为肌肉疼痛、无力伴有CK升高等骨骼肌损伤症状，严重时可发生横纹肌溶解症。文献^[12-17]报道该药还可引起发热、神经系统反应、骨骼肌、关节和骨骼异常等。瑞舒伐他汀钙片说明书未明确提到出现颞下颌关节脱位，查阅相关文献资料未发现有关报道，提示该不良反应为瑞舒伐他汀钙新的不良反应，故予报道，以引起临床重视。目前认为颞下颌关节脱位与关节结节形态、翼外肌亢进、关节囊及周围组织松弛等有关^[11]，对于颞下颌关节脱位的治疗方法多种多样，其最佳治疗方法尚未达成共识，大多数学者建议首选保守治疗，急性脱位通常采用手法复位，为了减轻患

者的恐惧和疼痛，可在局麻下或镇静下进行，从而减轻患者的痛苦，恢复关节正常功能，减少并发症，避免再次复发。该患者发生颞下颌关节脱位可能由于起始使用瑞舒伐他汀钙片剂量较大，且患者长期饮酒，可能与阻断脑内多巴胺受体有关，也可能与女性患者绝经后体内激素水平变化有关，具体发病原因有待临床进一步研究。

2.3 用药建议

瑞舒伐他汀属于亲水性他汀类药物，也是预防心脑血管疾病和动脉硬化的常用药物，在一些高危人群中，如糖尿病患者、高血压患者、冠心病患者、颈动脉斑块患者等，服用瑞舒伐他汀等他汀类药物可能会起到较好防治作用，降低相关疾病的风险，并且在全球范围内用药安全性和有效性得到广泛的认可和应用，一般常用剂量为每日1次，每次5~10 mg，中国人对瑞舒伐他汀的耐受性差，其在中国人人群的最大剂量为每日20 mg。瑞舒伐他汀是细胞色素P450代谢的弱底物，主要是通过CYP2C9同工酶代谢，通过检测SLCO1B1和ABCG2表型基因，可以更好地指导瑞舒伐他汀用药剂量，有研究^[18]显示SLCO1B1与ABCG2或CYP2C9基因型的特定组合可能对

他汀类药物（如瑞舒伐他汀）的药动力学特性产生叠加效应，因此临床在使用瑞舒伐他汀前可以联合参考多个基因型能更好地指导患者用药。因此，临床医师常会根据患者血脂水平、危险因素等情况来制定个体化用药方案，后期根据监测血脂水平变化情况进行调整，用药期间需关注患者临床症状、药物相互及不良反应情况。对于初次使用或大剂量使用患者，除观察患者是否出现乏力、肌痛等症状外，建议患者定期检测血液中的肌酸激酶水平、肝功能、血脂指标、血常规等，对长期饮酒的患者使用瑞舒伐他汀钙需定期监测肝功能，同时需注意观察是否有颞下颌关节脱位，用药期间如果出现不适，及时咨询药师或医师，必要时到医院就诊。正确使用和合理调整瑞舒伐他汀钙片的剂量，并结合生活方式干预，是降低血脂水平，预防和控制相关疾病的重要手段。

2.4 小结

引起颞下颌关节脱位的病因可能多种多样，但对于药物所致的颞下颌关节脱位临床需重视，认真客观地采集患者的病史资料，明确用药前后患者临床症状的变化情况，及时处理，同时临床药师及医师应加大患者用药安全监测与宣教工作，确保患者用药安全、有效。

参考文献

- 1 陈萍, 俞律峰, 邹德荣. 颞下颌关节脱位保守治疗与手术治疗的研究进展 [J]. 口腔材料器械杂志, 2022, 31(3): 205–209. [Chen P, Yu LF, Zou DR. Research progress in conservative and surgical treatment of temporomandibular joint dislocation[J]. Chinese Journal of Dental Materials and Devices, 2022, 31(3): 205–209.] DOI: 10.11752/j.kqcl.2022.03.10.
- 2 宋昊天, 杨驰. 45 例复发性颞下颌关节前脱位的分类及治疗探讨 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(4): 352–355. [Song HT, Yang C. Classification and treatment for recurrent anterior dislocation of temporomandibular joint on 45 cases[J]. China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2019, 17(4): 352–355.] DOI: 10.19438/j.cjoms.2019.04.015.
- 3 张建全, 高丽荣, 聂廷洪, 等. 口腔急诊颞下颌关节脱位临床特点及分析 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(16): 2896–2897. [Zhang JQ, Gao LR, Nie TH, et al. Clinical characteristics and analysis of temporomandibular joint dislocation in oral emergency[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2021, 34(16): 2896–2897.] DOI: 10.19381/j.issn.1001–7585.2021.16.075.
- 4 孙磊, 包博, 牛忠英, 等. 口腔急诊颞下颌关节脱位发病特点及相关因素分析 [J]. 口腔颌面修复学杂志, 2016, 17(2): 74–77. [Sun L, Bao B, Niu ZY, et al. Clinical characteristics and analysis of temporomandibular joint dislocation in oral emergency[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2016, 17(2): 74–77.] DOI: 10.3969/j.issn.1009–3761.2016.02.003.
- 5 胡凤霞, 时平, 王月平, 等. 甲氧氯普胺过量致颞下颌关节脱位 2 例 [J]. 医药导报, 2000, 19(6): 610. [Hu FX, Shi P, Wang YP, et al. Dislocation of temporomandibular joint caused by excessive metoclopramide[J]. Herald of Medicine, 2016, 17(2): 74–77.] DOI: 10.3870/j.issn.1004–0781.2000.06.099.
- 6 陈玉社, 公丕欣. 普瑞博思引起反复颞下颌关节脱位 1 例报告 [J]. 泰山医学院学报, 2001, 22(2): 91. [Chen YS, Gong PX. Recurrent dislocation of temporomandibular joint caused by prepuisid report of 1 case[J]. Ningxia Medical Journal, 2001, 22(2): 91.] DOI: 10.3969/j.issn.1004–7115.2001.02.049.
- 7 林常红. 局麻药中毒抽搐引起颞下颌关节脱位 1 例 [J]. 宁夏医学杂志, 2004, 26(8): 496. [Lin CH. Dislocation of temporomandibular joint caused by local anesthetic intoxication and convulsion in 1 case[J]. Ningxia Medical Journal, 2004, 26(8): 496.] DOI: 10.3969/j.issn.1001–5949.2004.08.043.
- 8 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 (国家药监局 2018 年第 131 号) [EB/OL]. (2018–12–21) [2023–02–01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- 9 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239–245.] DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 10 王富收. 瑞舒伐他汀钙的不良反应及合理应对 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(19): 102–105. [Wang FS. The adverse effects of calcium rosuvastatin and appropriate responses[J]. China Health Standard Management, 2016, 7(19): 102–105.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–9316.2016.19.071.
- 11 刘淑芳, 张青山, 金仲品. 他汀类调脂药的肌溶解

- 作用 1 例报告 [J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(5): 274-275. [Liu SF, Zhang QS, Jin ZP. A case report of myolysis induced by statins[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2003, 12(5): 274-275.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-0698.2003.05.020.
- 12 庞广杰, 王金鹏, 李俊, 等. 瑞舒伐他汀致发热不良反应 1 例 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(5): 531. [Pang GJ, Wang JP, Li J, et al. Fever due to rosuvastatin in 1 case[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2013, 5(5): 531.] DOI: 10.3969/j.1674-4055.2013.05.35.
- 13 李晋, 赵树进. 他汀类药物致转氨酶升高 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(9): 573-574. [Li J, Zhao SJ. One case of high level of glutamic-pyruvic transaminase induced by statins[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2011, 8(9): 573-574.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2011.09.023.
- 14 高千秋, 张浩嘉. 302 例他汀类药物相关肌肉系统损害的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(8): 476-480. [Gao QQ, Zhang HJ. Literature analysis of 302 cases of statin-related muscle system damage[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2018, 15(8): 476-480.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.08.007.
- 15 袁亚辉, 雷招宝. 瑞舒伐他汀致不良反应 41 例国内外病例报告分析 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1294-1298. [Yuan YH, Lei ZB. Analysis of 41 cases of adverse drug reactions induced by rosuvastatin[J]. Anti-infective Pharmacy, 2016, 13(6): 1294-1298.] DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2016.06-027.
- 16 吴玉怀, 张传林, 刘建平. 他汀类药物与脊柱骨折相关关系的 Meta 分析 [J]. 当代护士, 2019, 26(10): 31-35. [Wu YH, Zhang CL, Liu JP. Meta-analysis of the association between statins and spinal fractures[J]. Modern Nurse, 2019, 3726(10): 31-35.] DOI: CNKI:SUN:DDHZ.0.2019-10-011.
- 17 陈崇泽, 陈代星, 陈孝伟. 瑞舒伐他汀致不良反应文献回顾分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 572-575. [Chen CZ, Chen DX, Chen XW. Literature review of adverse drug reactions induced by rosuvastatin[J]. Drug Evaluation Studies, 2014, 37(6): 572-575.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.024.
- 18 朱扬媚, 曹建刚, 周玉生. 基因检测在降脂药物个体化治疗中的应用 [J]. 中国药房, 2023, 34(9): 1147-1152. [Zhu YM, Cao JG, Zhou YS. Application of gene detection in individualized treatment of lipid lowering drugs[J]. China Pharmacy, 2023, 34(9): 1147-1152.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.23.

收稿日期: 2022 年 08 月 07 日 修回日期: 2023 年 09 月 14 日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏