

贝特类抗动脉粥样硬化药物肌肉毒性研究进展

王丽娜¹, 潘家琪¹, 刘爱明^{1*}, 杨菊林², 芦超越¹, 陈柳君¹ (1.宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2.宁波天一职业技术学院, 浙江 宁波 315100)

摘要: 贝特类药物是临床广泛应用的降脂药, 因其显著降低甘油三酯水平, 常被用于治疗高甘油三酯血症和混合型高脂血症, 从而实现抗动脉粥样硬化和预防心血管事件的目的。大量研究报告表明, 临床应用贝特类药物能够导致以横纹肌溶解症为代表的肌肉毒性, 严重者甚至死亡。本文对贝特类药物肌肉毒性机制的研究进展作以综述, 为指导临床用药和毒性机制研究提供参考。

关键词: 贝特类; 吉非罗齐; 肌肉毒性; 横纹肌溶解症; 动脉粥样硬化

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2012)06-0490-05

Research Progress of Myotoxicity Caused by Anti-atherosclerotic Fibrates

WANG Li'na¹, PAN Jiaqi¹, LIU Aiming^{1*}, YANG Julin², LU Chaoyue¹, CHEN Liujun¹ (1. Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2. Ningbo College of Health Sciences, Ningbo 315100, China)

ABSTRACT: Fibrates are a group of agents commonly prescribed for dyslipidemia to prevent atherosclerosis and cardiovascular events in clinic by their action to lower triglyceride. Their indications include hypertriglyceridemia and mixed hyperlipidemia. However, they have been widely reported to cause myotoxicity, including typical fetal rhabdomyolysis. Here, we comprehensively reviewed research progress of myotoxicity caused by fibrates, to help reduce clinical risk and lay a good basis for mechanism investigation.

KEY WORDS: fibrates; gemfibrozil; myotoxicity; rhabdomyolysis; atherosclerosis

贝特类抗动脉粥样硬化药物, 即苯氧芳酸类降脂药, 临床上主要用于治疗高甘油三酯血症和混合型高脂血症。该类物质是过氧化物酶增殖体激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的激活剂, PPAR α 被激活后与顺式维甲酸受体(retinoic X receptor, RXR)结合为异源二聚体, 通过PPAR α -RXR二聚体的介导, 增强脂肪酸 β 氧化相关酶的基因转录和表达, 以及脂蛋白脂酶的活性, 使脂蛋白分解加速。除了上述机制外, 贝特类降脂药还能通过减少动脉粥样硬化性炎症、防止血液凝固、促进血栓溶解等调脂外的途径发挥抗动脉粥样硬化作用^[2-3]。

他汀类药物自上世纪90年代上市以来, 已有包括肌肉毒性在内的大量不良反应报道, 且学者们对其进行了深入而广泛的研究; 然而, 贝特类药物虽然已经临床应用40余年, 由于广泛认为其临床用药安全有效, 人们对毒性问题的关注相对

较少。然而临床实践表明, 使用贝特类药物会导致肌肉毒性, 当它们与他汀类药物联合应用时肌肉毒性的发生率则会大大增加, 这种肌肉毒性的持续发展可能导致致命的横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RD)。由于以吉非罗齐(gemfibrozil, GEM)为代表的贝特类药物和西立伐他汀(cerivastatin)联合用药导致了大量死亡病例的发生, 近年来贝特类药物肌肉毒性日益成为学者关注的毒理学热点问题之一^[5-6]; 贝特类药物和他汀类药物联合用药时肌肉毒性风险增加也成为临床医生处方用药的顾忌。本文对贝特类药物肌肉毒性的临床和实验研究进展作以综述, 为其临床安全应用提供参考。

1 贝特类药物肌肉毒性的临床特征

长期使用贝特类药物能够引起肌肉毒性。肌肉毒性按症状从轻到重依次是肌肉的虚弱无力、疼痛、触痛、以致有潜在生命危险的RD^[7]。各种

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y2110016); 宁波市自然科学基金(2010A610069, 2011A610059)

作者简介: 王丽娜, 女 Tel: (0574)87601611 E-mail: lina87423007@126.com *通信作者: 刘爱明, 男, 博士, 讲师 Tel: (0574)87609608 E-mail: liuaiming@nbu.edu.cn

贝特类药物均可引发肌肉毒性, 而年龄高者、女性、肾功能衰竭患者、糖尿病患者、甲状腺功能退化患者等都是发生肌肉毒性的风险因素^[8]。临床实践中, 当肌酸激酶(creatinekinase, CK)水平高于正常上限的 10 倍时, 就应当警戒可能会发生肌肉毒性^[9]。一旦真正发生了肌肉毒性, 肌酸激酶水平将远超过上述变化范围。贝特类药物引起肌肉毒性呈现剂量依赖性, 引发的多数肌肉毒性是可逆的。当发生这种可逆性的肌肉毒性时, 如果能够立即停药, 肌肉毒性可以逆转; 但当发生 RD 时, 则几乎是不可逆的。RD 通常局部表现为急性肌肉疼痛、肌肉痉挛、肌肉水肿, 触诊肌肉有“注水感”, 全身表现可有恶心呕吐等^[10]。因肌细胞溶解释放大量的肌红蛋白经肾脏排泄, 极易形成管型并阻塞肾小管, 加上其他毒性物质的综合作用, 约有 1/3 的病例会发生急性肾功能衰竭, 临床表现为酱油色尿, 并且早期可能伴发高钾血症、高尿酸血症和高磷酸血症^[11]。而 RD 所致的肾功能衰竭并发低钙血症较其他类型肾功能衰竭更为明显, 病情发展后期甚至可能发生高钙血症, 而这些并发症都会使 RD 对患者的生命造成严重的威胁。

2 贝特类药物临床肌肉毒性的流行病学

有学者对 3 546 名单独使用贝特类药物进行治疗的患者展开为期一年的跟踪调查中, 有一位患者发生了 RD^[8]。较早的调查报道认为, 各种贝特类药物导致肌肉毒性的发生率基本相似, 且所有使用贝特类药物的患者中, 发生肌肉毒性的概率只有 1%~2%^[12]。不同的贝特类药物联合应用也能导致肌肉毒性。非诺贝特与其他贝特类药物(如苯扎贝特, 氯贝特和吉非罗齐)联合应用时, 可以引起可逆性的 CK 水平升高。用非诺贝特干预糖尿病时, CK 水平升高的平均百分比为 12%(0.88~0.99 mg·dL⁻¹), 此时若立即停药, CK 水平又会恢复至正常^[13]。

他汀类药物与贝特类药物在药效和治疗上具有互补性, 因而常将两者联合用药以取得更佳临床效果^[14]。根据 1998—2001 年 11 家合作中心的 25.25 万使用降血脂药物的患者的统计资料, 共有 24 例患者发生 RD 而入院治疗; 其中单独使用阿托伐他汀、普伐他汀或辛伐他汀的发生率为 0.44/10 000 人年, 单独使用西立伐他汀的发生率升高至 5.34/10 000 人年。贝特类单独用药的发生率为 2.82; 阿托伐他汀、普伐他汀、或辛伐他汀

与贝特类药物联合用药的肌肉毒性发生率提高至 5.98/10 000 人年, 而西立伐他汀与贝特类药物联合应用的发生率高达 1 035/10 000 人年。在发生 RD 的 24 例患者中, 平均用药时间为 160 d, 平均年龄为 64.6 岁, 男女患者约 1:1, 因此很难说这种肌肉毒性是急性毒性或亚急性毒性, 并且这种毒性似乎更多发生于高龄人群, 没有性别选择性^[15]。

另一份报告根据截至 2001 年 7 月向美国 FDA 报告的 RD 死亡率和药物上市后总的处方量进行计算, 洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、弗伐他汀、阿托伐他汀等的 100 000 处方量死亡率均不超过 0.2, 而西立伐他汀的发生率为 3.16。排除联合用药导致的死亡病例, 西立伐他汀单独用药导致的肌肉毒性死亡发生率为 1.9, 约为其它他汀类药物的 10~50 倍。根据 1980 年到 2005 年的统计, 使用他汀类 RD 的发生率为 3.4/100 000, 其中死亡 10%; 当合用 GEM 时, 发生率增加 10 倍^[16]。

可见贝特类药物无论单独使用还是与他汀类药物联合应用, 均可导致肌肉毒性发生。不同的贝特类药物肌肉毒性风险又有较大差别; 目前比较公认的是, 无论单独用药还是联合用药, 非诺贝特的肌肉毒性风险是最低的, 而 GEM 的肌肉毒性是最高的。

3 贝特类药物肌肉毒性体外研究

在大鼠骨骼肌细胞匀浆中, 多个贝特类药物通过不同的分子机制(其中包括抑制呼吸链的作用)导致线粒体功能障碍, 其中非诺贝特主要抑制呼吸链复合物 I 的功能^[17]。虽然这一作用可能与他汀类药物对细胞呼吸功能障碍存在协同作用, 从而对临床毒性的系统作用进行解释, 但贝特类药物对呼吸功能的干预作用并没有得到充分的重视和更加深入的研究。

骨骼肌组织的再生和修复对于维持骨骼肌的正常生理功能是极其重要的。病理性刺激和毒性刺激能加强这两个过程。新生肌纤维的形成和功能性收缩小体的重建包括成肌细胞的活化, 增殖, 分化和细胞融合等环节。一旦这些环节受到影响, 就会阻碍肌肉组织的正常再生和修复, 这些都可能引发肌肉毒性^[18]。研究表明胞内钙信号在肌肉细胞的分化过程中发挥了重要作用, 扰动正常胞浆内钙水平可能导致肌肉毒性发生。C2C12 成肌细胞中, 不同作用机制的[Ca²⁺]通道阻滞剂都能使胞内[Ca²⁺]减少, 结果成肌细胞向成熟肌管的分化

被抑制。在离体的骨骼肌纤维中, 氯贝特酸被检测到能够导致钙离子从肌浆网和内质网中释放^[19]; L6 成肌细胞中, 由于氯贝特能够持续升高胞浆 $[Ca^{2+}]$ 水平, 导致细胞凋亡发生^[18]。

就凋亡导致肌肉毒性的观点而言, 在人胚胎的横纹肌肉瘤细胞中, 苯扎贝特作为 PPAR α 的激活剂可能通过凋亡介导了肌肉毒性。300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 1 000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苯扎贝特在 mRNA 水平上引起 PPAR α 的上调(其变化是正常时的 2 到 3 倍), 并诱发丙酮酸脱氢酶激酶 4 的显著减少, 同时也引起典型的因为 PPAR α 激活剂阻碍 Akt 磷酸化的细胞凋亡。在正常情况下, 随着磷酸肌醇激酶 3 在大量的生长因子受体信号介导的级联反应中激活, Akt 会随着细胞的生存和增殖被激活, 以抵制细胞凋亡的发生。因此, 当 Akt 磷酸化受阻后, 凋亡的肌肉细胞数量远远超过正常凋亡水平^[20]。然而另有报道认为, 当 L6 成肌细胞暴露在浓度为 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 GEM 下 48 h 后, TUNEL 染色显著增加, 但 Caspase3/7 的活性并不受影响, 因此作者认为, GEM 导致的肌肉毒性可能不是由细胞凋亡介导的。

本课题组的研究表明 20~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 GEM 能够对 L6 成肌细胞胞浆内钙进行双相调节, 浓度低于 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 胞浆内钙瞬间上升并很快恢复正常, 当暴露浓度达到或超过 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的时候, 细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的浓度就会持续降低。GEM 对于 L6 成肌细胞分化的抑制作用也表现为剂量依赖性, 而这种抑制在药物浓度为 200~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时几乎达到最大效应, 这与 GEM 对胞浆内钙的双相扰动似乎存在某种内在联系。然而当 GEM 的浓度为 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 细胞毒性以及细胞的凋亡表现得却并不明显, 说明诱导凋亡在肌肉毒性发生中可能不是决定因素, 这一结果佐证了前述文献结论^[5]。基于胞浆钙离子作为第二信使的广泛作用和细胞分化在肌肉组织修复中的重要作用, 贝特类药物阻滞钙离子通道降低胞浆钙离子抑制成肌细胞分化可能对肌肉毒性的发生具有重要的贡献。

4 贝特类药物肌肉毒性体内研究

很多学者选择大鼠进行了贝特类药物肌肉毒性研究。研究认为不同的肌肉组织对贝特类药物肌肉毒性的敏感性不同, 因而肌肉毒性的发生部位相对分散。有人曾经以氯贝特 500 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量对大鼠灌胃给药, 持续时间 14 d, 结果大

鼠的比目鱼肌和膈肌发生了形态学变化, 而其股二头肌和阔筋膜张肌并未发生变化。所有应用了氯贝特的动物, 比目鱼肌都发生了形态学改变, 主要表现为肌纤维空泡、降解和白细胞浸润^[21]。而西立伐他汀主要诱导 II 型阔筋膜张肌的肌肉形态改变。另外研究多认为他汀类药物导致的肌肉毒性多发于腓肠肌等快肌, 并多为非炎症性病变^[22-23]。可见, 氯贝特和西立伐他汀对不同肌肉的敏感性和肌纤维的选择性不同, 而贝特类药物与他汀类药物肌肉毒性的微观表现不完全相同。

用非诺贝特对 SD 大鼠灌胃给药 28 d, 实验结束后采用联合组学技术对血液标本和肌肉标本进行的分析提示了众多相关标志物的存在, 但报告内容仅限于短篇报道, 对于毒性终点、生化特征、联合组学结果等都没有详细表述^[24]。本课题组以 GEM 为模型药物在 SD 大鼠中进行的毒性研究表明, 12 只大鼠中仅有 2 只大鼠的肌酸激酶和肌红蛋白升高后很快即恢复正常, 且没有任何的异常行为表现, 重复实验中也没有发现更有价值的信息, 这一结果提示大鼠对肌肉毒性可能有快速耐受, 也可能啮齿类动物对肌肉毒性作用并不敏感^[25]。

非人灵长类动物模型从遗传、生理、生化、形态、行为等都与人类具有极高的相似性, 在动物模型、药理实验等方面都具有重要的应用价值。早期以恒河猴为动物模型进行的 GEM 毒理学研究中, 以 300 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药, 持续 3 个月的实验没有发现 GEM 可导致恒河猴发生肌肉毒性^[26]。本课题组近期以食蟹猴作为动物模型进行 GEM 肌肉毒性研究, 在 3 个周期(剂量分别为 600, 600, 300 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)的实验中, 通过 CK 和肌红蛋白的检测, 以及行为学观察, 6 只食蟹猴中, 每个周期都有 2 只发生毒性, 而且毒性的发生并没有个体选择性, 3 周期实验中共有 4 只食蟹猴发生过肌肉毒性。该结果不但说明了食蟹猴作为肌肉毒性动物模型的高敏感性、高重复性, 也说明 GEM 导致的肌肉毒性与遗传变异背景关系不大^[6]。

既往的研究表明 PPAR α 激动剂均可以导致过氧化物酶体的增值, 长期使用这些激动剂可以在大小鼠导致肝癌毒性^[27-28]; 但临床应用几十年的历史从未有与服用贝特类药物相关的肝癌病例的报道, 因此认为过氧化物酶体增值和肝癌毒性在啮齿类动物和灵长类动物之间存在种属差异^[27]。鉴于动物体内实验中实验动物对贝特类药物的肌肉

毒性反应的不同表现，并考虑到贝特类药物肝癌毒性的种属差异，其肌肉毒性是否具有种属差异是毒性机制研究中值得关注的问题。

5 药物相互作用对贝特类药物肌肉毒性的贡献

由于贝特类和他汀类药物临床联合应用及其肌肉毒性的协同作用，学者更多的关注了两类药物的相互作用在肌肉毒性发生中的角色。体外实验中，GEM 可以轻度抑制辛伐他汀和阿托伐他汀通过 CYP3A4 的氧化代谢，并强烈抑制葡萄糖醛酸连接酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGT)1A1、1A3 介导的二相代谢。进一步的研究认为 GEM 的代谢物 GEM-1-O-glu 能够强烈抑制 CYP2C8 对西立伐他汀的代谢，对其二相代谢酶 CYP3A4 只能轻度抑制。由于该代谢物在肝脏中具有较高的浓度，且其在血浆中的浓度高于原型药物本身，因此代谢产物 GEM-1-O-glu 对 CYP2C8 的抑制是导致临床药物代谢性相互作用的主要原因。除了代谢水平存在相互作用外，在药物的生物转运环节也存在相互作用的机制。GEM 及其葡萄糖醛酸代谢物 GEM-1-O-glu 也能够明显抑制有机阴离子转运蛋白 2(organic anion transporting polypeptide 2, OATP2)介导的肝细胞对西立伐他汀的摄取，其结果是导致西立伐他汀生物转化减慢，系统暴露水平增加，毒性风险也就增加^[29-30]。

这些复杂的药物相互作用导致临床用药中明显的药代动力学相互作用。在随机双盲交叉临床试验中，GEM 600 mg·kg⁻¹，bid 给予健康志愿者 3 d 后给予辛伐他汀，结果相对于安慰剂组，辛伐他汀原型药物浓度增加 35%，代谢产物辛伐他汀酸的浓度则增加了 185%，半衰期分别延长了 74%，51%，辛伐他汀酸的峰浓度增加了 112%^[31]。若 GEM 给药 3 d 后给予西立伐他汀，则西立伐他汀药物原型的 AUC 和 C_{max} 分别增加 559%和 307%，其内酯代谢物和 M-1 代谢物 AUC 分别增加 440%，435%^[32]。与普伐他汀相互作用的试验中，GEM 给药 3 d 后，普伐他汀的 AUC 增加 102%，肾清除率由 25 L·h⁻¹下降至 14 L·h⁻¹^[33]。与 GEM 相反，非诺贝特对辛伐他汀酸的所有代谢通路仅有微弱的作用；健康志愿者进行的非诺贝特和普伐他汀相互作用试验中，联合用药对双方的主要药动学参数都没有影响。可见贝特类对他汀类药物的抑制活性差异与其临床肌肉毒性风险一致。

体内体外实验都表明，从药代动力学的角度，

贝特类药物和他汀类药物存在广泛的药物相互作用的基础，并导致临床暴露水平的增加。这种药代动力学的相互作用可以部分解释它们联合应用时肌肉毒性高发的事实，但仍然不能排除两种药物药效动力学相互作用^[32]。

6 讨论

综上所述，贝特类药物无论单独应用还是与他汀类药物联合应用均可以导致肌肉毒性，严重的可以发生横纹肌溶解并导致死亡。同为肌肉毒性，但两类药物的肌肉毒性并不完全相同，尚无证据表明其毒性发生机制的关系。在目前临床应用的贝特类药物中，较多的观点认为非诺贝特的肌肉毒性风险最小，而 GEM 的肌肉毒性风险最大，该毒性风险强弱关系具有一定的药代动力学相互作用基础。

贝特类药物的毒性问题目前多集中于其致癌毒性的种属差异，对其肌肉毒性的作用机制的系统研究刚刚起步，但已经获得的结果为进一步的研究提供了重要的契机。虽然有可靠的实验证据表明药代动力学的相互作用对贝特类药物与他汀类药物联合用药的肌肉毒性风险产生了贡献，但对贝特类药物本身的肌肉毒性机制并未见重要的指导价值。基于 GEM 对胞浆内钙扰动和胞内钙信号的广泛作用，肌肉毒性风险最大的 GEM 对肌肉细胞分化、凋亡等功能的异常调控可能是深入研究其肌肉毒性机制的重要契机；而在其体内实验动物模型的选择方面，虽然没有确定的结论，药效动力学的潜在种属差异是值得关注的重要问题。

REFERENCES

- [1] FAZIO S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy [J]. Clin Ther, 2008, 30(2): 294-306.
- [2] DURRINGTON PN, MACKNESS MI, BHATNAGAR D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia [J]. Atherosclerosis, 1998, 138(1): 217-225.
- [3] HAN S, QUON M J, KOH K K. Beneficial vascular and metabolic effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators [J]. Hypertension, 2005, 46(5): 1086-1092.
- [4] GINSBERG H N, ZHANG Y L, HERNANDEZ-ONO A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia [J]. Obesity (Silver Spring), 2006, 14(Suppl 1): 41S-49S.
- [5] LIU A, YANG J, GONZALEZ FJ, et al. Biphasic regulation of intracellular calcium by gemfibrozil contributes to inhibiting L6 myoblast differentiation: implications for clinical myotoxicity [J]. Chem Res Toxicol, 2011, 24(2): 229-237.

- [6] LIU A, XIE S, SUN H, et al. Myotoxicity of gemfibrozil in cynomolgus monkey model and its relationship to pharmacokinetic properties [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 235(3): 287-295.
- [7] MARON D J, FAZIO S, LINTON M F. Current perspectives on statins [J]. *Circulation*, 2000, 101(2): 207-213.
- [8] MCCLURE D L, VALUCK R J, GLANZ M, et al. Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population [J]. *J Clin Epidemiol*, 2007, 60(8): 812-818.
- [9] HODEL C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 128(1-3): 159-168.
- [10] NAUSS M D, SCHMIDT EL, PANCIOLI A M. Viral myositis leading to rhabdomyolysis: a case report and literature review [J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(3): 372 e375-372 e376.
- [11] WARREN J D, BLUMBERGS P C, THOMPSON P D. Rhabdomyolysis: a review [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 25(3): 332-347.
- [12] POGSON G W, KINDRED L H, CARPER B G. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(7): 1146.
- [13] DAVIDSON M H, ARMANI A, MCKENNEY J M, et al. Safety considerations with fibrate therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 3C-18C.
- [14] JACOBSON T A, ARMANI A, MCKENNEY J M, et al. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 47C-55C.
- [15] GRAHAM D J, STAFFA J A, SHATIN D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs [J]. *Jama*, 2004, 292(21): 2585-2590.
- [16] LAW M, RUDNICKA AR. Statin safety: a systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 52C-60C.
- [17] BRUNMAIR B, LEST A, STANIEK K, et al. Fenofibrate impairs rat mitochondrial function by inhibition of respiratory complex I [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1): 109-114.
- [18] MATZNO S, YASUDA S, KITADA Y, et al. Clofibrate-induced apoptosis is mediated by Ca²⁺-dependent caspase-12 activation [J]. *Life Sci*, 2006, 78(16): 1892-1899.
- [19] IKEMOTO T, ENDO M. Properties of Ca²⁺ release induced by clofibric acid from the sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle fibres [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(4): 719-728.
- [20] ZHAO Y, OKUYAMA M, HASHIMOTO H, et al. Bezafibrate induces myotoxicity in human rhabdomyosarcoma cells via peroxisome proliferator-activated receptor alpha signaling [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(1): 154-159.
- [21] OKADA M, INOUE Y, UBE M, et al. Skeletal muscle susceptibility to clofibrate induction of lesions in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 517-520.
- [22] WACLAWIK A J, LINDAL S, ENGEL A G. Experimental lovastatin myopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993, 52(5): 542-549.
- [23] MASTERS B A, PALMOSKI M J, FLINT O P, et al. *In vitro* myotoxicity of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, pravastatin, lovastatin, and simvastatin, using neonatal rat skeletal myocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, 131(1): 163-174.
- [24] PLASTERER T H T, DAMIAN D, OKADA M, et al. Biological pathways and plasma biomarkers for muscle toxicity induced by a PPAR α agonist, fenofibrate [J]. *Toxicological Letter*, 2007, 172(S): 54.
- [25] LIU A, YANG J, ZHAO X, et al. Induction of P450 3A1/2 and 2C6 by gemfibrozil in Sprague-Dawley rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(1): 157-164.
- [26] KURTZ S M, FITZGERALD J E, FISKEN R A, et al. Toxicological studies on gemfibrozil [J]. *Proc R Soc Med*, 1976, 69(Suppl 2): 15-23.
- [27] BENTLEY P, CALDER I, ELCOMBE C, et al. Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans [J]. *Food Chem Toxicol*, 1993, 31(11): 857-907.
- [28] RAO M S, REDDY J K. Peroxisome proliferation and hepatocarcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 1987, 8(5): 631-636.
- [29] SHITARA Y, HIRANO M, SATO H, et al. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1: SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1): 228-236.
- [30] OGILVIE B W, ZHANG D, LI W, et al. Glucuronidation converts gemfibrozil to a potent, metabolism-dependent inhibitor of CYP2C8: implications for drug-drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(1): 191-197.
- [31] BACKMAN J T, KYRKLUND C, KIVISTO K T, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(2): 122-129.
- [32] BACKMAN J T, KYRKLUND C, NEUVONEN M, et al. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(6): 685-691.
- [33] KYRKLUND C, BACKMAN J T, NEUVONEN M, et al. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(6): 538-544.