

跟腱病的药物相关性危险因素的研究进展

于长鸿, 王继宏*

内蒙古医科大学第二附属医院手足显微外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘要

跟腱作为人体最强、最大、最厚的肌腱, 也是人体使用最频繁的肌腱, 病变概率相较其他肌腱更大, 也更易被察觉。在诱发患者跟腱病(Achilles tendinopathy, AT)的众多危险因素中, 药物因素的危险相关性被人们大大地低估了, 结合我们目前搜集到的众多临床案例报告, 有三种药物被频繁、集中地提及。根据现有研究, 喹诺酮类药物和长期糖皮质激素治疗被认为是诱发跟腱病的主要药物危险因素, 而他汀类药物的相关性则次之, 但同样在文献中被广泛讨论。人们在日常生活及临床治疗中对这些广泛使用药物的这种潜在的严重不良反应的认识不足, 因此, 对药物相关性跟腱病的回顾应是及时的。药物性跟腱病变的具体病理生理机制目前仍未确定, 但已证实的危险因素已被确定, 如年龄超过60岁、肥胖以及几种药物联合使用时毒性作用的增强。出现症状的平均时间从喹诺酮类药物的几天到他汀类药物的几个月, 长期糖皮质激素治疗的几年不等。本文在对药物相关性跟腱病的诱因、发病机制等方面研究进展进行综述, 以期望为临床同仁们的合理用药提供参考, 降低药物相关性跟腱损伤的风险。

关键词

药物性跟腱病, 跟腱病, 跟腱损伤

Advances in the Study of Drug-Related Risk Factors for Achilles Tendinopathy

Changhong Yu, Jihong Wang*

Department of Hand and Foot Microsurgery, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

As the strongest, largest, and most frequently engaged tendon in the human body, the Achilles

*通讯作者。

文章引用: 于长鸿, 王继宏. 跟腱病的药物相关性危险因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2594-2602.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551656

tendon demonstrates a higher susceptibility to pathological changes compared to other tendons, rendering its disorders more clinically detectable. Among the diverse risk factors for Achilles tendinopathy (AT), medication-related risks remain critically underrecognized. Drawing on the numerous clinical case reports we have collected so far, three medications have been frequently and consistently mentioned. According to current research, quinolones and long-term glucocorticoid therapy are recognized as the primary pharmacological risk factors for Achilles tendinopathy, while statins demonstrate a secondary but still extensively discussed association in the literature. There is a general lack of awareness regarding the potential serious adverse effects of these widely used medications in both daily life and clinical treatment. Therefore, a timely review of drug-induced tendinopathy is essential. The specific pathophysiological mechanisms of drug-induced tendinopathy remain undetermined, but established risk factors have been identified, such as age over 60, obesity, and enhanced toxicity when several medications are used in combination. The average time from medication use to symptom onset ranges from a few days for quinolones to several months for statins, and even several years for long-term corticosteroid therapy. This article reviews the recent progress in research on the etiology and pathogenesis of drug-induced tendinopathy, with the hope of providing a reference for rational drug use among clinical practitioners and reducing the risk of drug-induced tendon injury.

Keywords

Drug-Induced Achilles Tendinopathy, Achilles Tendinopathy, Tendon Injury

Copyright © 2025 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. 跟腱病的概念

跟腱病是一种常见的运动损伤,常表现为跟腱的疼痛、性能下降及跟腱周围的肿胀,一般涉及跟腱及其周围结构的病理改变。这种疾病通常由于长期过度使用、短时间运动强度过大或不当的运动技巧导致。目前跟腱病作为一种囊括不同跟腱病理的包罗万象的术语,是纯粹的临床定义,指跟腱的任何疼痛或功能受限,而不再一定与潜在的结构异常相关联。常见的几种跟腱病理形式如(1)跟腱炎:跟腱炎症反应过程导致跟腱的病理改变。(2)跟腱变性:跟腱没有组织学上的炎症迹象而发生了退行性变化,表现为跟腱的胶原纤维组织紊乱、分离,受累部位还伴有坏死、钙化和新生血管形成。(3)腱鞘旁炎:跟腱运动与其表面结构(如骨骼)不断摩擦引起腱鞘炎症反应[1]。跟腱病本质上是一种失败的愈合反应,伴有肌腱细胞的随意增殖、胶原纤维破坏以及非胶原基质的增加[2]。

2. 跟腱病的临床表现

跟腱病的发病率根据其运动的剧烈程度有较为显著的差异,普通人群跟腱病发病率为1.7%,而职业运动员的AT发病率则显著提高,根据搜集到的3924例运动员数据分别为田径15.3%,手球26.6%,足球33.1%,五人足球36.2%,曲棍球64.4%,篮球69.9%[3]。患者跟腱病的确诊大多可通过其主观病史及客观临床试验来获得。患者本身通常会表现出跟骨止点或跟骨止点上方2~6 cm的区域疼痛,典型症状是跟腱局部压痛、肿胀,跟腱增厚,以及较正常时负重和活动的部分受限。跟腱僵硬疼痛通常于晨起后第一步和活动开始时出现,活动后缓解。慢性跟腱病患者也会出现休息时疼痛[4]。除了触诊跟腱这种具有广泛一致性的临床检查,许多特异性评估试验也在临床诊断中起到重要的辅助作用,较为常见的包括负重活动(跳跃和单腿踮起脚尖站立)时的跟腱疼痛。更为特异性的检查为“痛弧征”和伦敦皇家医院检查。

当触诊确定的肿胀区域随踝关节的跖屈和背伸活动而移动时, 则认为痛弧征阳性。当踝关节背伸时可触到的跟腱疼痛时, 则认为伦敦皇家医院检查阳性[5]。

3. 跟腱病的影像学表现

由于跟腱的结构异常与疼痛的相关性较差, 故疼痛中的跟腱行影像学检查时通常是正常的[1], 因此其对跟腱病的诊断和预后几乎没有作用, 当诊断不明确或排除其他鉴别诊断时应行影像学检查, 影像学对于识别跟腱周围病理, 确认跟腱断裂, 对病变跟腱的分期可能有所帮助, 所有影像学发现都应根据临床表现进行解释[6]。

3.1. 标准 X 线片

跟腱病行 X 线检查的主要用途在于消除潜在的骨损伤。被具有相同衰减系数的组织(即肌肉)包围的跟腱在标准 X 光片上通常是不可见的, 但在跟腱存在钙化性病变的情况下可以较为清楚的显露钙化位置。男性跟腱的正常厚度为 5.8 mm, 女性为 5.5 mm, 若 X 线显示后侧软组织影较正常增宽, 可提示跟腱增厚[7]。

3.2. 多普勒超声

超声检查因其低廉的成本和较高的性价比已成为研究跟腱异常的基石。超声检查不仅可以提供跟腱的纤维结构信息, 且对比磁共振成像(MRI)可以进行动态检测[3], 同时可以在评估期间进行注射, 这对跟腱病的诊断和治疗都很有用[1]。在张力作用下, 正常跟腱呈高回声纤维状结构, 平行边缘划分清楚, 平行纤维排列的丧失暗示跟腱病变的存在。纤维错位可能是局灶性病变, 在肌腱内可见低回声区; 或整体呈纺锤形增厚的跟腱。彩色多普勒超声可显示跟腱异常区域血管化增加。超声的动态操作检查对于跟腱难以区分全厚度撕裂和部分厚度撕裂的情况非常有帮助[8]。

3.3. 核磁共振成像(MRI)

使用任何序列都无法使正常跟腱产生 MRI 信号, 局灶性跟腱病变 MRI 表现为局灶性跟腱形状改变, 矢状面呈纺锤状, 轴向面呈圆形; 整体性跟腱病变将出现跟腱结构的改变, 其边缘不再平行, 在矢状面整体呈现纺锤形, 在轴向面呈现卵圆形。全厚度跟腱撕裂表现为跟腱间隙被血肿填充, 图像上呈异常信号区。部分厚度的跟腱撕裂的诊断相对复杂, 可有不同的影像学表现: (1) T2 图像上高信号的增厚。(2) 信号强度接近正常的跟腱变薄、变长。(3) 轴向面的跟腱纤维部分中断。核磁共振成像的好处在于, 图像可以由接诊的临床医生仔细检查。这对手术计划来说非常重要[8]。

3.4. 计算机断层扫描(CT)

CT 断层扫描对检查肌腱没有用处。通过注射碘化造影剂使肌腱鞘变得不透明的计算机断层扫描摄影实际上已被放弃。

4. 跟腱病的致病因素

跟腱病变的危险因素可以分为外部的和内在的危险因素。内在危险因素包括机体自身的和生物力学的, 机体自身危险因素常见有: 年龄增大、男性、更年期、遗传因素、全身疾病如炎症和自身免疫病、糖尿病(2 型)、过度肥胖和高脂血症[9][10]。跟腱病的生物力学危险因素主要受足部姿势、柔韧性、神经肌肉能力影响, 常见包括足背屈范围有限、跑步时足侧倾增加、足底屈肌无力、足内翻、高弓足。外部风险因素是指那些在环境中(如低温)或个人外部的因素, 通常是最容易改变的。跟腱所受负荷的强度与时间与跟腱病的发展之间存在着明显的关联, 如冲刺、跳跃、改变方向、攀登、大量重复的脚踝运动[6]。目前

发现,应用喹诺酮类抗生素、糖皮质激素及其他几类药物治疗后,跟腱可发生病理性改变,导致跟腱病,增加了跟腱损伤的风险。

5. 跟腱病常见相关性药物

随着药物的广泛运用及临床越来越多的案例反馈,药物作为跟腱病发病一类危险因素应被予以更多关注,药物引起的跟腱损伤虽然相对少见但其相关性却愈发明确,因此在临床上不应被忽视。目前发现,药物相关性跟腱病与3种药物的应用有明确的关系:喹诺酮类抗生素、长期应用糖皮质激素、他汀类药物;且多种药物覆盖使用后将大大提高跟腱病的发病率,与不使用他汀类药物和糖皮质激素的氟喹诺酮类药物患者的跟腱病发生率相比,使用这三种药物中的任何一种的患者的跟腱病发生率都在10倍以上[11]。当停止服用药物或者更换其他药物后,跟腱病的症状通常可以得到缓解。药物相关性跟腱病的具体病理生理机制尚存争议,但其危险因素的地位已被明确。

5.1. 喹诺酮类抗生素

喹诺酮类抗生素是针对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的广谱抗菌药物。喹诺酮类药物分为四代,第三代和第四代喹诺酮类药物,因为化学结构中含氟,故又被称为氟喹诺酮类药物。氟喹诺酮类药物在临床上广泛用于治疗各种细菌感染,还用于治疗支原体、衣原体感染和结核病[12]。氟喹诺酮类药物包括第三代喹诺酮类的诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、培氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、司帕沙星等。20世纪90年代后期至今,新研制的第四代喹诺酮类药物包括莫西沙星、加替沙星、吉米沙星、加雷沙星等,都属于氟喹诺酮类药物。在细菌中,氟喹诺酮类药物选择性地抑制拓扑异构酶 II 连接酶结构域,导致DNA断裂。喹诺酮类药物上市近20年后,于20世纪80年代报道了第一例因喹诺酮类药物引起的肌腱病变。喹诺酮类药物的肌腱毒性是一类效应,即与该合成抗菌素家族的所有成员都存在[13]。

肌腱病变是喹诺酮类药物明确的一类副作用,在接受喹诺酮类药物治疗的患者中,估计发病率为0.5%至2%[14]。研究发现环丙沙星与跟腱炎的相关性最强,而左氧氟沙星与跟腱断裂的相关性最强。口服氟喹诺酮类药物引起跟腱病信号强度要高于静脉给药。跟腱病致死率以环丙沙星最高,以莫西沙星最低[15]。喹诺酮引起的肌腱病变通常是急性事件(有2例报告在第一次给药后几小时内),跟腱是最常见的受累部位(89.8%),双侧受累病例比例更是达到44.3%。超过40%的喹诺酮类药物引起的跟腱病变会导致跟腱断裂。断裂通常发生在治疗的前两周内,但也有病例报告在喹诺酮类药物停止治疗后长达6个月出现[16]。

5.2. 糖皮质激素

糖皮质激素类药物作为临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂,常见的有泼尼松、甲泼尼松、倍他米松、丙酸倍氯米松、泼尼松龙、氢化可的松、地塞米松等。其虽具有抗病毒、抗炎、抗休克、非特异性抑制免疫及退热等多种作用,但在某些情况下可对跟腱造成严重不良影响。

长期应用糖皮质激素可导致药物相关性跟腱病是公认的,其发病率尚不明确,通常出现在口服或吸入给药3个月或更长时间后,特别是在合并自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)的情况下。在一项针对慢性呼吸系统疾病患者吸入糖皮质激素导致跟腱断裂的10年回顾性研究中,从开始治疗到跟腱断裂的平均时间为4年[17]。

除此之外反复局部注射糖皮质激素(常见地塞米松、曲安奈德、甲泼尼松、氢化可的松)也可发生跟腱断裂,一般发生于注射后2~6周[18]。跟腱主要是由胶原蛋白构成的,即使可以拉伸,损伤也是很常见的。跟腱损伤的愈合通常分为3个重叠的阶段,炎症期在损伤时开始并持续数天,而增殖和重塑期则持

续较长时间。损伤后, 炎症必须消除跟腱才能开始再生[19]。故临床常用糖皮质激素消除炎症同时缓解疼痛。有实验将动物跟腱造模在醋酸甲泼尼龙溶液中孵育 3 至 7 天后, 发现超过 60% 的胶原纤维表现出抗拉强度下降[20], 这些数据提示患者在激素局部注射后应休息几周, 以避免对已经受损的跟腱施加过大的负荷导致撕裂。虽然跟腱病是非常常见的软组织疾病, 但少有强有力的证据来指导跟腱病的治疗。已有动物实验研究分组为大鼠跟腱注射曲安奈德和强的松龙, 一周后进行跟腱组织学分析显示, 与对照组相比, 皮质类固醇组生物力学强度明显下降, 曲安奈德组的最大失效负荷从 30.3 N 降低到 17.4 N (降低 42%), 强的松龙组的最大失效负荷为 22.4 N (降低 25%)。曲安奈德组和强的松龙组的肌腱刚度值也分别下降了 39% 和 16% [8]。然而目前糖皮质激素注射仍然被认为是成功治疗这些病变不可或缺的一部分, 尽管它们的适应症、有效性和使用时机一直受到质疑, 使用它们的生物学原理也存在争议。当下人们普遍意识到跟腱病是过度使用后的一种异常表现, 它们被认为不是由炎症引起的, 而是以血管成纤维细胞增生为特征[21]。如果是这样, 在治疗中使用强效抗炎剂是不合理的。最值得注意的是, 同时使用氟喹诺酮类药物和皮质类固醇的患者跟腱断裂的风险将大大提高: 与未使用任何一种药物的患者相比, 同时使用氟喹诺酮类药物的患者跟腱断裂的风险增加了近 11 倍[22]。

5.3. 他汀类药物

他汀类药物是一种抑制 HMG-CoA 还原酶的降胆固醇药物, 这是治疗高脂血症最常见的一类药物, 可以减少肝脏中胆固醇的合成, 并已被广泛用于预防与血脂升高和动脉粥样硬化病变相关的心血管事件的发生[23]。然而, 近年来的研究显示, 他汀类药物可能会对肌骨骼造成严重不良影响, 特别是与跟腱病变和跟腱断裂相关的病例。这些副作用往往未被报告给药物监管中心, 导致他汀类药物的使用者和开处方者对相关风险认识不足。目前已知会引起潜在严重肌肉副作用(肌腱病和横纹肌溶解)[24]。第一批病例是在 21 世纪初报告的, 距离第一批他汀类药物上市已有十多年。肌腱病变是他汀类药物的一类效应。从他汀类药物开始使用到肌腱损伤的平均时间为 10 个月。肌腱病变占 65.6%, 肌腱断裂占 34.4%。其中跟腱受累患者最多(52.1%的病例), 通常是单侧(58.7%的病例) [8], 年龄较大、已有跟腱病变和剧烈运动会增加他汀类药物引起跟腱损伤的风险。另一个危险因素是与他汀类药物单独治疗相比, 同时使用喹诺酮类药物治疗[25]。

有研究随访了一位 44 岁的家族性高胆固醇血症的患者, 在他十九年间的他汀类药物治疗历程中经历了包括跟腱在内的多次肌腱断裂, 其中跟腱更是在其用药的第 15 和第 17 年发生了两次断裂, 而当其停用他汀类药物后, 五年内没有再发生过任何肌腱损伤, 患者本身并无任何其他危险因素, 如糖尿病, 慢性肾病, 甲旁亢, 痛风或联用其他药物如喹诺酮类、皮质类固醇, 且患者平时正常活动不从事任何可能使他有创伤性或过度使用跟腱导致损伤风险的活动[26]。

他汀类药物对跟腱结构的影响已在动物模型中进行了详细研究。常见他汀类药物如阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀等常见他汀类药物的长期服用可使大鼠跟腱胶原纤维排列出现紊乱, 生物力学性能受损, 从而使跟腱更易发生断裂。且日常剂量越高则对跟腱产生的影响越明显[27] [28]。

6. 药物相关性跟腱病的发病机制

药物诱导的跟腱病变的潜在机制尚不完全清楚, 但根据目前检索文献, 目前几类临床常见药物的使用损伤跟腱导致药物相关性跟腱病的发生机制可作如下总结。

6.1. 喹诺酮类抗生素

喹诺酮类抗生素可以通过抑制直接参与 DNA 复制和细胞分裂的拓扑异构酶 II, 导致 mtDNA 正向超

旋积累, 阻断其自身复制和转录来阻止跟腱的细胞增殖。以与跟腱病相关的最常见的氟喹诺酮类抗生素环丙沙星为例, 观察在环丙沙星处理后的跟腱细胞可发现其增殖过程中有丝分裂发生阻滞, 表现为染色体错位和双极纺锤体形成不良, 同时细胞周期蛋白 B、细胞周期蛋白依赖性激酶-1 (CDK-1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(CHK-1)下调和 polo 样激酶 1 (PLK-1)的上调或许进一步解释了有丝分裂过程阻滞的原因[29]。

喹诺酮类抗生素对跟腱存在直接毒性作用。喹诺酮类抗生素可抑制成纤维细胞增殖和基质合成, 增强基质金属蛋白酶(MMP-2)的表达, 导致 I 型胶原蛋白(约占正常跟腱成分 90%)降解增加。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)由五组内多肽酶组成, 每组都与降解细胞外基质的能力有关, 是一种有效的蛋白聚糖降解酶, 在降解胶原蛋白和分解其他结构成分(如蛋白聚糖、层粘连蛋白、明胶和纤维连接蛋白)中起重要作用[8]。MMP-2 需要三价、二价阳离子(如镁离子)才能发挥作用[30], 喹诺酮类抗生素与镁离子发生螯合直接对跟腱组织产生毒性作用, 诱导跟腱损伤。研究表明, 口服喹诺酮类抗生素可使大鼠跟腱出现水肿和单核细胞浸润, 不规则排列的胶原纤维束彼此分离, 成纤维细胞部分胞核破碎, 还可显著降低兔跟腱的细胞活力、线粒体活性和编码基质成分 mRNA 转录水平。(11)喹诺酮类抗生素还可能通过刺激一氧化氮(NO)和氧自由基(ROS)等组织损伤物质局部释放, 氧化应激、直接毒性等引起跟腱的退行性改变和细胞凋亡[31] [32]。

环丙沙星为代表的喹诺酮类抗生素以剂量依赖的方式对细胞扩散有显著抑制作用, 推测其作用机制是抑制细胞运动正向调节因子粘着斑激酶(FAK)磷酸化, 抑制跟腱修复和损伤反应所需的肌腱细胞迁移, 从而对跟腱愈合产生负面影响[33]。

6.2. 糖皮质激素

目前就剂量和持续时间而言, 系统性皮质类固醇治疗和局部皮质类固醇治疗在多大程度上对跟腱有潜在危害, 还没有得到彻底地研究。从作者的观点看, 皮质类固醇本身可能会损害跟腱。已有动物实验研究表明, 分别注射曲安奈德和强的松龙一周后的跟腱组织学分析显示, 与对照组相比, 皮质类固醇组的胶原蛋白衰减明显, MMP-3 表达增加, 凋亡细胞增多。同时体外细胞实验发现地塞米松可显著降低跟腱细胞活力, 抑制细胞增殖, 减少胶原合成, 并伴有活性氧的活化, 诱导跟腱细胞的衰老和凋亡[8]。

另有研究表明, 活动能力降低或炎症可能为病变跟腱提供了一种“保护机制”, 而类固醇抗炎的治疗作用消除了这一机制, 这也可能是跟腱断裂发生率增加的原因[1]。这些结果可能导致跟腱内平衡的改变, 解释了皮质类固醇治疗后出现跟腱退行性病变甚至断裂的机制。

6.3. 他汀类药物

他汀类药物对羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)转化为甲羟戊二酸(胆固醇合成途径中的一个限速步骤)的抑制作用可引起跟腱病, 这一过程减少了辅酶 Q10 (CoQ10)的产生, 辅酶 Q10 是电子传递链中的一个重要元素, 最终损害了跟腱细胞的能量产生。线粒体功能障碍、遗传易感性和基因表达的改变也可能在发病机制中起作用[34]。

细胞外基质(ECM)主要由跟腱细胞合成的 I 型胶原组成, 其形成高度定向的胶原纤维, 排列成束状, 此种排列赋予了跟腱强度和抵抗力[27]。基质金属蛋白酶是 ECM 重塑时起重要作用的酶。这些酶的水平在跟腱愈合过程中发生改变, 许多作者强调了他汀类药物在跟腱病中下调基质金属蛋白酶活性的作用是因为胆固醇生物合成的中间体甲羟戊酸是焦磷酸法呢酯(FPP)和香叶基香叶基焦磷酸(GGPP)的前体, 是几种细胞蛋白如 Ras、Rho、Rab、蛋白激酶 B (Rac)和层粘连蛋白(LN)翻译后修饰所必需的。香叶基香叶基焦磷酸的减少抑制了 RhoA 激酶信号通路, 该途径参与基质金属蛋白酶(如 MMP-9)的表达。MMP (如

MMP-2 和 MMP-9)是降解变性胶原所需的胶原酶。在跟腱修复过程中, 变性胶原必须被降解, 他汀类药物可能因此对肌腱重塑产生有害影响, RhoA 水平的下降影响人跟腱细胞中I型胶原和III型胶原 mRNA 的表达, 从而导致生成的内皮细胞完整性受损[26]。他汀类药物对这一过程的抑制导致这些酶的水平失衡, 损害 ECM。在长期他汀类药物治疗过程中, MMP 可能会持续下调, 从而影响跟腱组织重塑, 导致跟腱病变[23]。

他汀类药物还可通过抑制跟腱细胞增殖导致跟腱病的发展。他汀类药物会下调细胞周期调节蛋白的表达, 如细胞周期蛋白 A2、细胞周期蛋白 E1 和细胞周期蛋白依赖激酶 cdk1、cdk-2。这导致细胞周期阻滞于 G1/S 转变, 阻碍跟腱细胞增殖, 而这对跟腱的愈合至关重要。GGPP 和甲羟戊酸的补充可以逆转他汀类药物对细胞周期调节蛋白的影响[35]。

此外, 一项用不同剂量的他汀类药物培养的人原代跟腱细胞的研究表明, 短期暴露于洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀会损害人跟腱细胞的迁移[36]。其机制可能为通过诱导细胞骨架变化使细胞变圆, 从而细胞间接触和单位密度减小, 导致跟腱细胞的间隙连接通信受损, 最终抑制跟腱细胞迁移。

7. 结语

喹诺酮类药物、他汀类药物和糖皮质激素等是临床广泛使用的治疗药物, 但许多人对其诱发跟腱毒性的潜在认识往往不足。因此, 临床大夫在用药时, 特别是有危险因素的患者服用一种以上能够诱导跟腱毒性的药物特别是用药方案中包含喹诺酮类抗生素时, 一定要密切关注患者的跟腱状况。尽量在用药前做好预防, 使用药效相同的其他类药物, 如果不得不使用这些抗生素时, 则应解释其不良反应, 为患者做好宣教并密切观察患者有无相关症状, 出现跟腱病变相关的症状和体征后应立即停药, 避免药物相关性跟腱病的进展和加重。

参考文献

- [1] Ahmad, Z., Parkar, A., Shepherd, J. and Rushton, N. (2019) Revolving Doors of Tendinopathy: Definition, Pathogenesis and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, **96**, 94-101. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136786>
- [2] Skjong, C.C., Meininger, A.K. and Ho, S.S.W. (2012) Tendinopathy Treatment: Where Is the Evidence? *Clinics in Sports Medicine*, **31**, 329-350. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2011.11.003>
- [3] Morvan, G., Vuillemin-Bodaghi, V., Mathieu, P., Wybier, M. and Busson, J. (2007) Imagerie normale et pathologique du système suro-achilléo-plantaire propulseur du pied. *Journal de Radiologie*, **88**, 143-154. [https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89802-7](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89802-7)
- [4] 杨逸明, 马睿辰, 温博智, 等. 跟腱病研究现状[J]. 国际骨科学杂志, 2023, 44(6): 362-366+391.
- [5] Matthews, W., Ellis, R., Furness, J. and Hing, W.A. (2021) The Clinical Diagnosis of Achilles Tendinopathy: A Scoping Review. *PeerJ*, **9**, e12166. <https://doi.org/10.7717/peerj.12166>
- [6] Cardoso, T.B., Pizzari, T., Kinsella, R., Hope, D. and Cook, J.L. (2019) Current Trends in Tendinopathy Management. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **33**, 122-140. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.001>
- [7] Taylor, B., Cheema, A. and Soslowky, L. (2017) Tendon Pathology in Hypercholesterolemia and Familial Hypercholesterolemia. *Current Rheumatology Reports*, **19**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0704-2>
- [8] Muto, T., Kokubu, T., Mifune, Y., Inui, A., Harada, Y., Yoshifumi, et al. (2014) Temporary Inductions of Matrix Metalloprotease-3 (MMP-3) Expression and Cell Apoptosis Are Associated with Tendon Degeneration or Rupture after Corticosteroid Injection. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 1297-1304. <https://doi.org/10.1002/jor.22681>
- [9] Abate, M., Schiavone, C., Salini, V. and Andia, I. (2013) Occurrence of Tendon Pathologies in Metabolic Disorders. *Rheumatology*, **52**, 599-608. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes395>
- [10] Li, H. and Hua, Y. (2016) Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed Research International*, **2016**, Article 6492597. <https://doi.org/10.1155/2016/6492597>
- [11] Chang, C., Chien, W., Hsu, W., Chiao, H., Chung, C., Tzeng, Y., et al. (2022) *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 814333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.814333>

- [12] Chinen, T., Sasabuchi, Y., Matsui, H. and Yasunaga, H. (2021) Association between Third-Generation Fluoroquinolones and Achilles Tendon Rupture: A Self-Controlled Case Series Analysis. *The Annals of Family Medicine*, **19**, 212-216. <https://doi.org/10.1370/afm.2673>
- [13] Knobloch, K. (2016) Drug-Induced Tendon Disorders. In: Ackermann, P. and Hart, D., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 229-238. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33943-6_22
- [14] Mandell, L. and Tillotson, G. (2002) Safety of Fluoroquinolones: An Update. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, **13**, 54-61. <https://doi.org/10.1155/2002/864789>
- [15] Vanhoenacker, F.M. (2023) Top 15 Musculoskeletal Lesions in the Aging Recreational Sporter: A Pictorial Review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **13**, 7552-7571. <https://doi.org/10.21037/qims-22-1294>
- [16] Khaliq, Y. and Zhanel, G.G. (2003) Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*, **36**, 1404-1410. <https://doi.org/10.1086/375078>
- [17] Kao, N.L., Moy, J.N. and Richmond, G.W. (1992) Achilles Tendon Rupture: An Underrated Complication of Corticosteroid Treatment. *Thorax*, **47**, 484. <https://doi.org/10.1136/thx.47.6.484-b>
- [18] Kearney, R.S., Parsons, N., Metcalfe, D. and Costa, M.L. (2015) Injection Therapies for Achilles Tendinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, Cd010960. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010960.pub2>
- [19] Dietrich-Zagonel, F., Aspenberg, P. and Eliasson, P. (2022) Dexamethasone Enhances Achilles Tendon Healing in an Animal Injury Model, and the Effects Are Dependent on Dose, Administration Time, and Mechanical Loading Stimulation. *The American Journal of Sports Medicine*, **50**, 1306-1316. <https://doi.org/10.1177/03635465221077101>
- [20] Kennedy, J.C. and Willis, R.B. (1976) The Effects of Local Steroid Injections on Tendons: A Biomechanical and Microscopic Correlative Study. *The American Journal of Sports Medicine*, **4**, 11-21. <https://doi.org/10.1177/036354657600400103>
- [21] Dean, B.J.F., Lostis, E., Oakley, T., Rombach, I., Morrey, M.E. and Carr, A.J. (2014) The Risks and Benefits of Glucocorticoid Treatment for Tendinopathy: A Systematic Review of the Effects of Local Glucocorticoid on Tendon. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **43**, 570-576. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.006>
- [22] Persson, R. and Jick, S. (2019) Clinical Implications of the Association between Fluoroquinolones and Tendon Rupture: The Magnitude of the Effect with and without Corticosteroids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **85**, 949-959. <https://doi.org/10.1111/bcp.13879>
- [23] Oliveira, L.P., Vieira, C.P., Marques, P.P. and Pimentel, E.R. (2017) Do Different Tendons Exhibit the Same Response Following Chronic Exposure to Statins? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **95**, 333-339. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0133>
- [24] Hayem, G. (2002) Statins and Muscles: What Price Glory? *Joint Bone Spine*, **69**, 249-251. [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(02\)00389-5](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(02)00389-5)
- [25] Marie, I. and Noblet, C. (2009) Tendinopathies iatrogènes: Après les fluoroquinolones... les statines! *La Revue de Médecine Interne*, **30**, 307-310. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.12.004>
- [26] Gowdar, S.D. and Thompson, P.D. (2020) Multiple Tendon Ruptures Associated with Statin Therapy. *Journal of Clinical Lipidology*, **14**, 189-191. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.12.001>
- [27] de Oliveira, L.P., Vieira, C.P., Guerra, F.D., Almeida, M.S. and Pimentel, E.R. (2015) Structural and Biomechanical Changes in the Achilles Tendon after Chronic Treatment with Statins. *Food and Chemical Toxicology*, **77**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.12.014>
- [28] Kearns, M.C. and Singh, V.K. (2016) Bilateral Patellar Tendon Rupture Associated with Statin Use. *Journal of Surgical Case Reports*, **2016**, rjw072. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw072>
- [29] Tsai, W.C. and Yang, Y.M. (2011) Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy. *Chang Gung Medical Journal*, **34**, 461-467.
- [30] Sendzik, J., Lode, H. and Stahlmann, R. (2009) Quinolone-Induced Arthropathy: An Update Focusing on New Mechanistic and Clinical Data. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **33**, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.004>
- [31] Hori, K., Yamakawa, K., Yoshida, N., Ohnishi, K. and Kawakami, J. (2012) Detection of Fluoroquinolone-Induced Tendon Disorders Using a Hospital Database in Japan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **21**, 886-889. <https://doi.org/10.1002/pds.3285>
- [32] Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., Lode, H. and Stahlmann, R. (2010) Synergistic Effects of Dexamethasone and Quinolones on Human-Derived Tendon Cells. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **35**, 366-374. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.009>
- [33] Bisaccia, D.R., Aicale, R., Tarantino, D., Peretti, G.M. and Maffulli, N. (2019) Biological and Chemical Changes in Fluoroquinolone-Associated Tendinopathies: A Systematic Review. *British Medical Bulletin*, **130**, 39-49.

- <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz006>
- [34] Cano Cevallos, E.J., Shaikh, D.H., Gonzalez, J., Sanchez, W. and Patel, M. (2019) Tendon Rupture Associated with Concomitant Simvastatin and Gemfibrozil Use: Biological and Pharmacokinetic Implications. *Clinical Case Reports*, **7**, 1919-1922. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2387>
 - [35] Tsai, W., Yu, T., Lin, L., Cheng, M., Chen, C. and Pang, J.S. (2015) Prevention of Simvastatin-Induced Inhibition of Tendon Cell Proliferation and Cell Cycle Progression by Geranylgeranyl Pyrophosphate. *Toxicological Sciences*, **149**, 326-334. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv239>
 - [36] Kuzma-Kuzniarska, M., Cornell, H.R., Moneke, M.C., Carr, A.J. and Hulley, P.A. (2015) Lovastatin-Mediated Changes in Human Tendon Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **230**, 2543-2551. <https://doi.org/10.1002/jcp.25010>