

## 论 著

(临床研究)

## 妊娠合并家族性高胆固醇血症的临床特点分析

吴 曼, 章 琼, 税迎春, 殷晓颖, 吴菲菲

**【摘要】 目的** 分析家族性高胆固醇血症(FH)患者妊娠时的相关临床特点、治疗方案及妊娠结局,提醒产科医师对此病症高度关注,使患者在疾病早期即能够得到积极、系统的治疗,避免产生严重并发症,保障分娩的安全性。 **方法** 对 1 例年龄 33 岁的妊娠合并 FH 的患者进行临床资料、实验室指标及分娩后情况的观察,并复习相关文献。 **结果** 患者专科治疗病情无明显好转转入妇产科限期手术分娩,于 37<sup>+</sup><sub>2</sub> 周行二次子宫下段剖宫产术,术后 24 h 血脂逐步下降,4 d 后出院。 **结论** 妊娠合并 FH 临床上鲜见报道,治疗关键在于早诊断、早治疗,积极降脂预防并发症的发生,适时终止妊娠以获得满意结局。

**【关键词】** 家族性高胆固醇血症;妊娠;血脂;基因突变

**【中图分类号】** R714.25 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)04-0382-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.04.010

## Clinical characteristics of pregnancy complicated with familial hypercholesterolemia

WU Man, ZHANG Qiong, SHUI Ying-chun, YIN Xiao-ying, WU Fei-fei

(Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical features, treatment options and pregnancy outcomes of patients with familial hypercholesterolemia (FH) during pregnancy. In order to avoid the occurrence of serious complications and improve the delivery safety of the disease, obstetricians' awareness and attention to this disease need to be aroused. **Methods** Clinical data, laboratory indicators and delivery of a 33 years old pregnant patient with familial hypercholesterolemia were observed, and relevant literature was reviewed. **Results** After specialized treatment, the condition did not be significantly improved, and she was transferred to our department for surgical delivery within a time limit. The second abdominal and lower uterine cesarean section was performed at 37<sup>+</sup><sub>2</sub> weeks. The blood lipid gradually decreased 24 hours after surgery, and she was discharged after 4 days later. **Conclusion** Pregnancy with familial hypercholesterolemia is rarely reported clinically. The key of treatment lies in early diagnosis, early treatment, active lipid reduction to prevent complications, and timely termination of pregnancy to achieve a satisfactory outcome.

**【Key words】** familial hypercholesterolemia; pregnancy; blood lipid; gene mutation

## 0 引 言

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是常染色体异常造成的代谢紊乱型疾病,即编码载脂蛋白 B(apolipoprotein B, APOB),低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein cholesterol receptor, LDLR),低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1(low

density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LDLRAP1)或前蛋白转化酶枯草杆菌素 9 型(protein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9)等基因变异,进而导致低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)清除障碍,进一步致血浆三酰甘油(TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL-C 激增,患者出现动脉粥样硬化、黄色瘤及其他与高血脂相关的一系列的病症<sup>[1]</sup>。此病较少,合并妊娠的临床病例则更加罕见。我院 2021 年诊治了妊娠合并 FH 的患者 1 例。本文在结合相关文献研究资料的基础上,依据临床特点开展详细

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)妇产科(吴 曼、章 琼、税迎春、殷晓颖、吴菲菲)

通信作者:章 琼, E-mail: wangtiehuaaa@. sina. com

分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者女,33 岁,妊 2 产 1,孕 37<sup>+1</sup> 周,发现 FH 7 年加重半月余入院。患者 10 余年前体检发现 TG 升高,平时约 10~15 mmol/L,无心悸、气短,无头痛、头晕,无恶心、呕吐,不规范低脂饮食,未行药物治疗。于 2014 年首次妊娠时 TC 最高接近 20 mmol/L, TG 接近 40 mmol/L,快速进展为急性重症胰腺炎,在当地医院剖宫产终止妊娠后转入我院普外科治疗并确诊为 FH,杂合子型。即 LDLR (低密度脂蛋白受体) 突变,导致 Liporprotein Lipase 外显子编码区第 904 号与 829 号位基因缺失致病。我院外科给予液体复苏、禁食水、胃肠减压、抗感染、抑制胰酶及胃酸分泌等综合治疗 1 个月后出院。本次妊娠后于孕 31<sup>+</sup> 周出现 TG 及胆固醇的快速升高,2021 年 11 月 13 日 TG 64.4 mmol/L, TC 16.2 mmol/L, LDL-C 6.55 mmol/L,遂再次收入我院普外科治疗。建议行血浆置换,但患者及家属考虑到可能对胎儿产生的影响,未行该项治疗,后遵医嘱规范低脂饮食、增加饮水量等方法饮食调节, TG 一度下降至 20 mmol/L 以下,11 月 26 日发现血脂再次上升, TG 40.4 mmol/L。产前 TC、TG 和 LDL-C 的变化见图 1。考虑到高脂血症对全身器官及胎盘功能的影响于 2021 年 12 月 1 日收住我科。

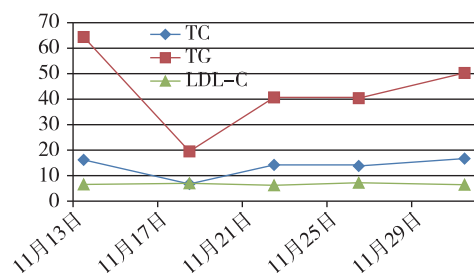


图 1 妊娠合并家族性高胆固醇血症患者产前 TC、TG 和 LDL-C 的变化

**1.2 诊疗经过** 入院相关检查:躯干及四肢皮肤可见黄色瘤,呈点或团状。双肺呼吸音清,无明显啰音,心律 80 次/min,律齐,腹部膨隆如足月,无压痛。心电图:窦性心律,正常心电图。B 超:胎儿双顶径 9.3 cm,股骨长 7.2 cm,头围 32.3 cm,生物物理评分 8 分,脐血流比值 S/D2.2,羊水 9.0 cm,胎心监护无应激试验 (NST) 反应型。入院诊断:妊娠合并 FH,疤痕子宫, G2P1 妊娠 37<sup>+1</sup> 周。入院后静脉血送检标本呈脂血样,实验室检测一度较为困难,后

采用多倍稀释高速离心法测出 TC 13.8 mmol/L, TG 40.4 mmol/L, LDL-C 7.2 mmol/L,凝血酶原时间 47.1 s, D-二聚体 2.05 mg/L,淀粉酶及脂肪酶均正常。考虑到其本身为疤痕子宫患者,已足月,血脂极度升高,是发展为心梗及急性重症胰腺炎的高危因素,应尽快手术终止妊娠。

## 2 结果

通过详细的术前评估,2021 年 12 月 2 日在椎管麻醉下行二次剖宫产术,术中娩 1 女婴, Apgar 评分 10 分,体重 2650 g。术后给予 48 h 禁食禁饮,补液、预防感染及缩宫治疗,给予气压治疗仪理疗预防血栓。手术 24 h 后血脂显著下降,12 月 5 日 TC 9.24 mmol/L, TG 12.11 mmol/L, LDL-C 2.34 mmol/L。12 月 6 日给予出院修养。出院诊断:1. 妊娠合并 FH;2. G2P2 妊娠 37<sup>+2</sup> 周头位;3. 疤痕子宫;4. 单一活产。出院后回访血脂控制稳定,12 月 15 日当地某医院复查 TC 9.57 mmol/L, TG 10.33 mmol/L, LDL-C 2.51 mmol/L。产后 TC、TG 和 LDL-C 的变化见图 2。

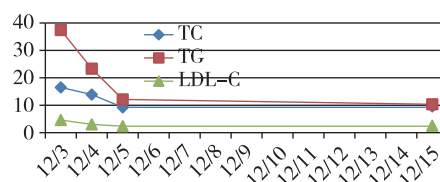


图 2 妊娠合并家族性高胆固醇血症患者产后 TC、TG 和 LDL-C 的变化

## 3 讨论

**3.1 临床特点** FH 临床上根据 LDL-R 基因突变的形式分为两类:杂合类型、纯合类型。第一类发病率相对较高,达 0.2%,而纯合子型 FH 发病率约为 0.001%<sup>[2-3]</sup>。因 LDL-R 基因变异致其功能缺陷引起血浆 LDL 水平升高,脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 缺乏引起 TG 升高,导致高脂血症、动脉粥样硬化、血栓等病症。而高脂血症是引起急性重症胰腺炎的主要病因,病情凶险,孕妇及围产儿死亡率高,国外有文献报道孕妇及围产儿死亡率分别约占 20%、50%<sup>[4]</sup>。

LDL-R 缺陷程度决定了 FH 的临床表现。①高脂血症:患者通常在儿童甚至婴儿时期出现 TC 水平升高<sup>[5-6]</sup>,本例患者为杂合子型,平素血脂为正常

人 2~3 倍,而纯合子型患者约为正常水平的 6~8 倍。②特征性黄色瘤:常见于眼睑内侧、肘部、手背及足跟,为患者体内过多脂肪在皮肤聚集后的表现,大多都是黄色,也呈橘黄色或至深褐红色,有小结节、斑点状或小丘疹状,质地较细腻,主要原因可能是在人体真皮细胞内大量聚集并吞噬空白脂质体中的单核巨噬细胞增殖所致,本例患者有多处黄色瘤。③动脉血管粥样硬化:大量脂质微粒在动脉血管内膜处堆积,导致周围动脉发生粥样硬化,形成慢性早发性心血管疾病,如:动静脉血栓、冠心病、心肌梗死等。④妊娠时加重、分娩后缓解:妊娠期各种激素水平的变化,对脂代谢有明显影响。大量胰岛素、孕激素及皮质醇促进 TG、TC 及血浆脂蛋白的生成和储存,并随孕周的增加而增加,孕晚期到达高峰,形成生理性高脂状态<sup>[7]</sup>。故合并妊娠的 FH 患者在妊娠中晚期脂代谢异常加剧。TC 为非孕时 2~4 倍,形成大量乳糜颗粒,但由于其在体内清除亦较快,禁食 48~72 h 后即可完全清除,终止妊娠后也会使快速下降,故终止妊娠后各项血脂指标逐步下降。⑤合并急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, APiP):当突变的基因引起 LPL 功能不全或者缺乏时 TG 逐步增高,并以乳糜微粒和低密度脂蛋白的形式存在使血液粘滞度随之上升,血液中的脂肪颗粒游离使得胰腺小动脉和微循环发生急性的脂肪栓塞,直接损伤胰腺小血管,产生并释放大量炎性刺激因子最终促发急性重症胰腺炎。血清 TG $\geq 11.3$  mmol/L(肉眼脂血)或者 TG 5.6~11.3 mmol/L,但已呈现乳糜状血清,也需考虑急性胰腺炎的发生<sup>[8-9]</sup>。本例患者病情高峰时血清 TG 远高于 5.6 mmol/L,因此在妊娠合并 FH 时迅速降低血脂至关重要。⑥有家族阳性病史:该患者本人缺失 Lipoprotein Lipase 外显子 2 个基因位,其父缺失 1 个,其母缺失 1 个,其弟缺失 1 个,其姐缺失 2 个,其子缺失 1 个。

**3.2 检测指标** ①致病基因:LDL-R、PCSK9 和(Apo)B 突变基因在临床中比较多见。②血脂升高:我国 FH 患者主要表现为 TC、TG 及 LDL-C 升高。③高脂血症导致血液粘稠度增加,D-二聚体升高。④当发生 APiP 时,TG 水平升高的同时( $\geq 11.3$  mmol/L),脂肪酶及淀粉酶水平大于正常值 3 倍以上,CRP 升高为发生急性胰腺坏死及感染的可靠指标。

**3.3 诊断** 妊娠合并 FH 临床上鲜有报道,其临床诊断标准同非妊娠期诊断标准。国际上 FH 通常多采用英国的 Simon Broome、荷兰脂质临床网(DLCN)标准进行诊断,同时也可采用美国早期诊断早期预防组织(MEDPED)标准以及日本标准进行诊断<sup>[10-11]</sup>。国内关于 FH 诊断标准还未形成统一的意见。《家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识》建议成人符合下列标准中 2 项即可诊断为 FH:①一级亲属中有 FH 或早发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD),特别是冠心病患者;②有黄色瘤或小于 45 岁存在脂性角膜弓;③未接受降脂药物治疗患者血清 LDL-C 水平 $\geq 4.7$  mmol/L<sup>[10]</sup>。随后专家学者又进一步提出诊断的简化标准<sup>[12]</sup>,通过 LDL-C 水平上升、黄色瘤以及基因突变三项指标进行诊断。

**3.4 治疗及预后** 妊娠合并 FH 的病例报道较少,患者在妊娠过程中的相关研究还不够丰富。笔者认为其处理原则取决于病情轻重,是否有产科并发症及胎儿成熟度。包括:(1)孕前进行各项指标评估及生活、饮食方式的干预。低脂饮食,增加饮水量,监测血脂。孕早期一旦出现不适症状、发现动脉粥样硬化体征或胰腺炎症状,虽目前无参考依据,但考虑到中晚期心脏负荷及血脂进一步升高,应尽早终止妊娠。(2)妊娠与高血脂互相影响,控制高脂血症为方案制定的基本项。根据该患者分娩前 TC、TG 及 LDL-C 的变化可见,单纯低脂饮食甚至短时间禁食对降低各项血脂指标有一定效果,但对于妊娠合并 FH 患者需维持整个妊娠期血脂满意有一定困难,特别是当出现急性重症胰腺炎需要快速降脂时单纯饮食干预意义有限,需联合药物治疗,但目前仍没有指南指出妊娠期 FH 降脂治疗方案。临床上非孕患者有应用他汀类药物,肝素、Omega-3 脂肪酸、贝特类、血浆置换方法用于降脂治疗:①他汀类药物美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠评级为 X 级,一般禁用于妊娠期妇女。②低分子肝素可作用于脂蛋白酶(lipoprotein lipase, LPL)而降低外周血中 TC 水平,作用较短暂。胰岛素对 LPL 具有增敏并促进其合成的作用,可单独或与 LMW 联用降脂治疗,但这两种药物均需监测血糖,且为每日注射给药,患者依从性差,而不适合做为门诊或长期使用。③烟酸、Omega-3 脂肪酸 FDA 分级为 C,药效不确切,且需要大剂量(3 g/d)才能有效降脂,一般不推荐使用<sup>[13]</sup>。④贝特类药物 FDA 分级

为 C,其说明书提示孕妇在饮食不能控制血脂时权衡使用,在孕 3 个月前可能造成流产、生长受限、骨骼异常的风险,但也有报道其治疗中未见致畸和胚胎毒性,且取得较好疗效<sup>[14-15]</sup>。故笔者建议对于妊娠超过 3 个月的患者综合评估后,可在患者知情同意后谨慎使用。⑤血浆置换:血浆置换可快速去除血中的 TC 和炎性介质,阻断高血脂的恶性循环,可有效预防病情进展为 APAP。但有研究表明由于妊娠期患者生理变化及各项激素水平的影响,TC 清除率较非孕患者明显下降,治疗中需密切监测 TC 水平<sup>[16]</sup>。考虑到血浆置换不能改变潜在的病理损害,可能存在医源性感染、抗凝剂的使用增加出血风险等使病情变得更加复杂,故临床上应根据胰腺炎严重程度及胎儿成熟度来综合评估血浆置换的必要性。(3)终止妊娠时机及方式的选择。妊娠合并 FH 的风险较高,一旦出现心肌梗死或重症胰腺炎危及母婴生命安全。终止妊娠时机及方式的选择尤为重要,阻断妊娠各种激素对升高血脂的影响,同时也能阻断妊娠引起的病理性改变。但临床实践中个体差异大,干扰较多,难有统一标准。目前学者多一致认为当孕妇有出现下列几种情形时可考虑终止妊娠:有较明显严重的先兆流产史或有早产的征兆;重症胰腺炎;腹腔间隔室综合征;早发型严重心血管疾病或严重多器官功能障碍;胎儿发生宫内呼吸窘迫或死胎;胎儿发育已接近成熟,产后的生存率高。分娩方式建议剖宫产,可迅速娩出胎儿,避免产妇体力消耗,也减少阴道分娩对心血管系统的影响。该名患者终止妊娠后血脂自行下降至非孕水平,母子恢复良好。

总之,FH 是一种非常罕见的显性遗传性疾病,加上孕妇为特殊人群,可能未能充分了解此病的危险性,未能给予正确治疗。早期筛查及治疗 FH 可在很大程度上改善患者预后<sup>[17]</sup>。FH 患者孕前应对自身健康做一个系统检查以综合评估是否可承受妊娠。建议行遗传学筛查,对于遗传风险高的夫妇可通过避孕或人工助孕避免生育患病子女。明确妊娠后孕期给予系统监测和治疗,适当增加产检次数,避免发生严重并发症。产后注意监测感染指标、生化、凝血功能及进一步防治并发症。因此早期诊断,早期干预,加强监测,合理选择终止妊娠的时机是降低孕产妇及围产儿死亡率的关键。

## 【参考文献】

- [1] Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, *et al.* Genetics of familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17 (4): 491.
- [2] Brunzell JO. Disorders of lipoprotein Metabolism//Wyngaarden JB, Smith LHJr, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 19th. Philadelphia:Saunders, 1992:1084-1085.
- [3] Yamamoto A, Kamiya T, Yamamura T, *et al.* Clinical features of familial Hypercholesterolemia [J]. *Arteriosclerosis*, 1989, 9: 166-174.
- [4] Gursoy A, Kulaksizoglu M, Sahinet M, *et al.* Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy [J]. *J Nat Med Assoc*, 2006, 98(4): 655-657.
- [5] Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia [J]. *Med Clin North Am*, 1982, 66: 319-333.
- [6] Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: genetic, biochemical and pathophysiologic considerations [J]. *Ddv Intern Med*, 1975, 20: 273-296.
- [7] 吴菲菲,胡玉丽,吴元赓. 妊娠中期血脂异常与妊娠结局的相关性研究 [J]. *东南国防医药*, 2020, 22(3): 272-276.
- [8] 中华医学会外科学分会一线外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014) [J]. *中华实用外科杂志*, 2015, 35(1): 4-7.
- [9] 李茂琴,史载祥,许继元,等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液透析滤过对高脂血症重型急性胰腺炎的疗效分析 [J/CD]. *中华危重症医学杂志:电子版*, 2016, 9(1): 38-40.
- [10] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 99-103.
- [11] Catapano AL, graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [12] 曹晔莹,孙 获,刘慧慧,等. 关于建立中国家族性高胆固醇血症新简化标准 (CSCFH) 的探索性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(6): 533-538.
- [13] 杨晓佳,赵凯亮,王卫星. 高甘油三酯血症急性胰腺炎的诊治进展 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(12): 1485-1489.
- [14] Huang C, Liu J, Lu Y, *et al.* Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: a retrospective study [J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(6): 571-578.
- [15] 宋硕宁,宋英娜,李乃适. 重度高甘油三酯合并妊娠的临床处理与进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(12): 1639-1642.
- [16] 郭晓芳,尤 勇,朱章华. 高脂血症性重症急性胰腺炎患者血脂水平对血浆置换反应型因素及预后分析 [J]. *医学研究学报*, 2020, 33(4): 399-403.
- [17] Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 152-160.

(收稿日期:2022-04-14; 修回日期:2022-05-22)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)