

血浆置换治疗家族性高胆固醇血症伴黄瘤病 1 例并文献复习

杨旭¹ 张瑚敏¹ 熊杰¹ 陈涛²

雅安市人民医院¹ 输血科;² 检验科, 四川雅安 625000

关键词 家族性高胆固醇血症; 黄瘤病; 总胆固醇; 血浆置换治疗

中图分类号 R541 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240323

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一种常染色体显性遗传病, 发病呈家族聚集性, 血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平明显增高, 动脉硬化性心血管疾病发生早、进展快。FH 患者早期可无症状, 多数患者出现皮肤/腱黄瘤和脂性角膜弓等症状, 少数患者表现出主动脉瓣叶、主动脉根部以及其他动脉钙化、主动脉瓣狭窄等。本文回顾性分析 1 例 FH 患者的诊治经过, 明确血浆置换在 FH 治疗中的重要价值。

患者女, 25 岁, 因“反复胸闷 1 年余, 加重 1 个月”就诊于雅安市人民医院。7 岁时开始出现手指关节皮肤黄色瘤, 后黄色瘤逐渐增多, 现双侧手指关节、腕关节、双肘关节、双足关节、双膝关节周围均可见黄色瘤, 黄色瘤无瘙痒, 无红肿疼痛, 见图 1、2, 双眼未见脂性角膜弓。成长期间, 间断进行过降血脂药物和血液透析治疗, 但效果均不佳, 未行血浆置换治疗。



图 1 手关节皮肤黄瘤



图 2 踝关节皮肤黄瘤

患者入院实验室检查: 白细胞计数 (WBC) $7.16 \times 10^9/L$,

血红蛋白 (HGB) $134 g/L$, 红细胞压积 (HCT) 40%, 血小板计数 (PLT) $329 \times 10^9/L$ 。血浆总胆固醇 (THOL) $15.31 mmol/L$, 血浆甘油三酯 (TG) $2.1 mmol/L$, 血浆 LDL-C $12.14 mmol/L$, 血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $0.70 mmol/L$ 。其它相关辅助检查: 双侧颈总动脉和颈内动脉有粥样硬化斑块形成且左侧颈内动脉显示中-重度狭窄; 左侧椎动脉内经偏细, 血流充盈差, 闭塞可能; 双侧锁骨下动脉流速增高, 血管内透声差, 不排除粥样硬化斑块导致管腔变窄。心脏彩色多普勒超声示: ①心脏左右心房和左右心室大小均正常; ②左室壁增厚; ③主动脉窦管连接部及峡部缩窄, 升主动脉及主动脉弓发育较差; ④二尖瓣轻度反流; ⑤心功能正常。心脏冠状动脉造影示: 右侧冠状动脉开口狭窄, 狭窄程度约 85% ~ 95%, 近端血管弥漫性狭窄约 75% ~ 85%, 中段血管弥漫性狭窄约 75% ~ 85%, 远端血管弥漫性狭窄约 65% ~ 75%, 心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 3 级。左室后支血管和前降支近段处的血管回旋支近段均可见中重度狭窄。基因检查示: 受检者在低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDL-R) 基因上发生 c. 1048C > T 纯合突变, 见图 3。

患者 FH 同时伴发黄瘤病的诊断比较明确, 入院后即服

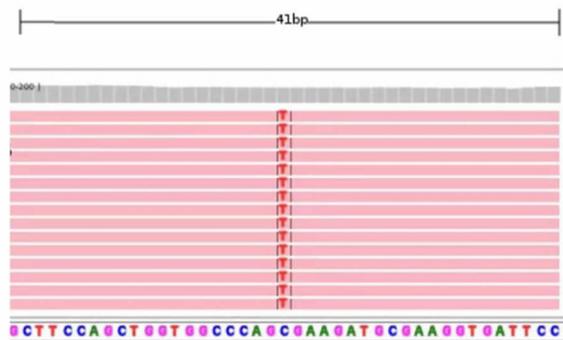


图 3 患者基因突变检测结果

用他汀类降脂药治疗, 入院第 2 天进行血浆置换治疗。血浆置换前根据患者体重和 HCT 计算血浆置换量, 公式: 置换血浆量 = $(1 - HCT) \times 0.065 \times \text{体重 (公斤)} \times 1000^{[1]}$, 患者体重 60Kg, HCT 40%, 约需置换 2 400 mL 血浆量。采用南格尔

NGL3 000 血细胞成份分离机仪器行血浆置换治疗,一次性耗材为 2 000 IH,采血前安装一次性管路并选择患者一侧手臂前正中静脉或贵要静脉穿刺建立采血通道,此管路为单针模式,采血管路先采血,分离出一个循环的血浆量后再用此通道回输红细胞,再进行下一个采集循环,直至采到需去除的血浆量。选择另一侧手臂小静脉穿刺,建立留置针输液通道,回输晶体液、胶体液及血浆。管路抗凝采用枸橼酸钠抗凝剂(acid-citrate-dextrose formula A, ACD-A),因抗凝剂可能导致低钙血症,可在治疗前、中、后各阶段口服 10% 葡萄糖酸钙液体 20 mL,若治疗时出现口周麻木等症状,则在治疗中或后期静脉输注 0.9% 生理盐水 100 mL 和 10% 葡萄糖酸钙液体 30 mL 混合液进行常规补钙。因患者既往对血浆轻度过敏,置换液选用 500 mL 生理盐水、500 mL 新鲜冰冻血浆、1 300 mL 羟乙基淀粉,输注血浆前静脉推入 5 mg 地塞米松抗过敏。患者置换过程中用心电监护仪器和袖带血压计全程监测,整个过程无低血压、心率增快、血浆过敏等并发症。患者入院第 3 天,血脂 THOL 11.14 mmol/L, LDL-C 8.33 mmol/L, 置换后血脂下降明显,见表 1。患者入院第 3 天行颈内动脉支架植入术,术后恢复好;入院第 4 天再行血浆置换治疗;入院第 5 天复查血脂 THOL 7.34 mmol/L, LDL-C 4.15 mmol/L。住院 6 d 后出院,出院时临床症状和体征改善明显,遂决定口服降血脂药及定期来医院行血浆置换治疗。

表 1 血浆置换前、后血脂水平比较 (mmol/L)

指标	置换前	置换 1 次后	置换 2 次后	治疗后下降百分比 (%)
THOL	15.31	11.14	7.34	52.1
TG	1.20	0.97	0.73	39.2
HDL-C	0.70	0.69	0.67	4.3
LDL-C	12.14	8.33	4.15	65.8

讨论 FH 是临床上比较罕见的疾病,它的遗传方式为常染色体显性遗传,分类为杂合子型(heterozygote FH, HeFH)和纯合子型(homozygote FH, HoFH), HeFH 和 HoFH 分别的发病率为 0.2% 和 0.0001%^[2],这种疾病与 LDL-R 基因突变有一定的联系^[3]。至目前,这种受体基因突变已达 2 000 多种。目前也有关于载脂蛋白 B-100 基因^[4]及枯草溶菌素相关转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin kexin/type 9, PCSK9) 基因^[5]等突变的案例,这些突变也会导致 FH 的临床表现。FH 的诊断目前没有统一标准。根据中国人血浆中 LDL-C 水平和 FH 临床表现,成人符合下列标准中的 2 项即可诊断为 FH^[6]:①患者血浆 LDL-C 水平 ≥ 4.7 mmol/L 且从未服用降脂类药物;②年龄 < 45 岁就存在皮肤或肌腱黄色瘤且眼部角膜周缘形成脂性角膜弓;③一级亲属中有 FH 病症或早发心血管动脉硬化性疾病,尤其与冠心病有关。儿童 FH 的诊断标准^[5,7]为:未经治疗患者血浆 LDL-C 水平 ≥ 3.6 mmol/L 且三代直系亲属中有 FH 患者或早发动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者。实验室血浆检测到 LDL-R、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, Apo B)、PCSK9 和 LDL-R 衔接蛋白 1 (low-density

lipoprotein receptor adapter protein 1, LDLRAP1) 基因突变者也可诊断为 FH。本例患者治疗前 LDL-C 水平高达 12.14 mmol/L, 7 岁时开始出现手指关节皮肤黄色瘤,随年龄增长逐渐增多,外周血管超声、心脏超声检查均呈现典型的冠心病改变,检出 LDL-R 基因突变,故诊断 FH 明确。基因突变中, FH 病因主要是由于 LDL-R 突变所致,病症原因主要是肝细胞膜 LDL-R 缺少,数量不足或功能低下, LDL-C 清除减少了,血浆中 THOL 逐渐增高。因长期高血脂覆着在血管内膜上,血流速度相应减慢,造成部分血管舒张功能相应下降,主动脉和冠状动脉等各个动脉内膜随之增厚,继而狭窄,出现动脉粥样硬化斑块,类脂质物质沉积在关节处形成黄色瘤^[8]。患者自述儿童时无心累、气促等临床症状,仅见皮肤和肌腱少量黄色瘤覆盖,主动脉瓣区可能会闻及心脏杂音。成年后,黄色瘤累及范围增多,尤其好发于足跟、足柘、肘、手背肌腱、眼睑内侧部等处。黄色瘤无痛、无痒,患者可忍受多年。但随着疾病发展,由于各个冠状动脉发生了粥样硬化病变,血流量减少,患者常以心绞痛、胸闷为主要症状就诊^[9]。因血脂长期处于高水平且患者未规律性服用降血脂药物,导致各个动脉出现狭窄,各个瓣膜出现增厚,最终形成冠心病和心脏瓣膜病^[10,11]。HeFH 患者冠心病风险比正常人高出 16 倍^[12],部分 FH 患者从未就诊,也未进行相关治疗,患冠心病的风险很高^[13], HoFH 患者情况更严重,若未经治疗导致动脉狭窄程度严重,常因动脉粥样硬化性心脏病于 30 岁前死亡,须尽早治疗^[14]。FH 疾病的早期治疗很重要。FH 的相应治疗原则包括规律性药物治疗,定期血浆置换及改变生活方式等。生活方式在饮食上以健康科学为主,低脂饮食,戒烟、限酒,坚持中等强度体育锻炼,维持合适体重^[15]。

血浆置换法可去除体循环中致病介质,以及各种代谢毒素和过量的细胞因子^[16]。目前,生活方式的改善、他汀类药物联合血浆置换疗法、肝脏移植等是治疗 FH 的重要方法^[17-19]。FH 患者对降脂药物的效果不一,部分药物存在潜在的肝毒性风险^[20], HeFH 的疗效比较好, HoFH 对现有的降脂药物反应不佳,为达到降脂效果,需定期行血浆置换治疗。去除脂蛋白是目前治疗 FH 最有效的方法,血浆置换治疗越早疗效越好,可减少动脉粥样硬化的发生,减少动脉狭窄并发症。按疗程治疗可大幅度降低 THOL, 1 个疗程为 2 次左右血浆置换,最好间隔 3 ~ 5 d,在长期按时治疗下,皮肤黄色瘤可出现消退的情况,治疗期间联合他汀类和依折麦布等药物,可让血脂保持低水平。间隔 2 ~ 3 个月后再根据血浆胆固醇水平再行血浆置换,长期坚持,患者预后好^[21]。

参考文献

- 傅芳婷. 血浆置换理论与实践[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 31-35.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2013, 34(45): 3478-90a.

- 2150-2156.
- 5 刘开祥,吴岚. 脑出血急性期外周血白细胞升高与其预后关系的探讨 [J]. 华夏医学,2000,(3):259-260.
 - 6 郑丽,刘明,孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析 [J]. 中国药房,2022,33(20):2519-2523.
 - 7 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [J]. *Lancet*,2017,390(10106):1996-2011.
 - 8 Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome [J]. *Allergol Int*, 2016, 65(1):74-81.
 - 9 Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*,2010,5:39.
 - 10 Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *JAMA Dermatol*,2017,153(12):1344.
 - 11 Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures [J]. *Adv Ther*,2017,34(6):1235-1244.
 - 12 Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients [J]. *Br J Dermatol*,2020,182(4):916-926.
 - 13 Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study [J]. *Int J Dermatol*,2019,58(11):1293-1299.
 - 14 兰媛媛,路晓钦. β -内酰胺酶抑制剂复合制剂4917例不良反应报告分析 [J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(7):564-568.
 - 15 彭莉,潘春勤,王莉,等. 尿毒症血液透析患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2、转录因子 κ B水平与脂代谢相关 [J]. 内科急危重症杂志,2023,29(4):324-325,336.
 - 16 金仁华,沈骁,孙加奎,等. 脓毒症急性肾损伤的肾脏替代治疗 [J]. 内科急危重症杂志,2022,28(5):404-408.

(2022-08-31 收稿 2024-02-06 修回)

(上接第283页)

- 3 Sinan ÜY, Sansoy V. Ailevi hiperkolesterolemi; epidemiyoloji genetik tani ve tarama familial hypercholesterolemia; epidemiology genetics diagnosis and screening [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*,2014,2:1-9.
- 4 Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects [J]. *Atherosclerosis*,2015,238(2):264-270.
- 5 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.
- 6 何艳屏. 儿童多发性结节性黄瘤病并家族性高胆固醇血症1例 [J]. 黑龙江医药,2020,33(1):203-205.
- 7 沈天舟,胡利娟,江龙. 儿童和青少年家族性高胆固醇血症的诊疗进展 [J]. 中国心血管杂志,2023,28(2):184-188.
- 8 Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia; treatment and management strategies [J]. *Vasc Health Risk Manag*,2010,6:1079-1088.
- 9 Al Montasir A, Sadik MH. Acute myocardial infarction in a 28 year man with familial hypercholesterolemia [J]. *Indian J Med Sci*,2012,66(3-4):78-81.
- 10 Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia; too late and too little [J]. *Circulation*,2016,134(10):710-712.
- 11 Auckle R, Su B, Li H, et al. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction; prevalence lipid management and 1-year follow-up [J]. *PLoS One*, 2017,12(10):e0186815.
- 12 Jetty V, Glueck CJ, Lee K, et al. Eligibility for alirocumab or evolocumab treatment in 1090 hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL despite maximal-tolerated LDL-cholesterol-lowering therapy [J]. *Vasc Health Risk Manag*,2017,13:247-253.
- 13 曹珊,周桂芝. IIb型家族性高胆固醇血症性黄瘤病一例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(10):661-662.
- 14 Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017 [J]. *J Atheroscler Thromb*,2018,25(8):751-770.
- 15 杨恩普,刘曦,邓辉胜. 家族性高胆固醇血症的治疗研究现状及进展 [J]. 重庆医学,2023,52(8):1230-1235,1241.
- 16 王彩翌,崔渤莉,李田兰,等. 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征1例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):77-79.
- 17 Matzkies FK, Bahner U, Teschner M, et al. Efficiency of 1-year treatment with fluvastatin in hyperlipidemic patients with nephrotic syndrome [J]. *Am J Nephrol*,1999,19(4):492-494.
- 18 Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, et al. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group [J]. *Kidney Int Suppl*,1999,71:S113-S116.
- 19 黄浩敏,蔡高军. 家族性高胆固醇血症药物治疗新进展 [J]. 心血管病学进展,2021,42(5):411-416.
- 20 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia; new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*,2014,35(32):2146-2157.
- 21 Moyle M, Tate B. Homozygous familial hypercholesterolemia presenting with cutaneous xanthomas; response to liver transplantation [J]. *Australas J Dermatol*,2004,45(4):226-228.

(2022-10-31 收稿 2024-01-27 修回)