

家族性高胆固醇血症青少年早发冠心病 3 例

李 萍, 吴延庆, 程晓曙, 苏 海, 胡建新, 徐劲松, 吴清华, 姜醒华, 徐莹莹
(南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 早发冠心病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

冠心病随着年龄增加罹患风险增加,过去常被认为是老年性疾病,近年来,随着生活条件的提高和生活方式的改变,发病年龄有年轻化趋势,但多数病人均伴有肥胖、高血压、吸烟、糖尿病或家族史等危险因素。无上述因素的青少年发病仍属少见,家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是非常值得重视的原因之一,本文报道 3 例。

1 病例报道

病例一:26 岁女性患者,反复心前区闷痛 6 年,再发胸闷 20 天于 2008 年 6 月 23 日入院。5 年前患者曾在我院行冠状动脉造影术,示冠状动脉左主干 70% 狭窄,左、右冠状动脉不同程度弥漫性病变,有右至左侧枝循环;心脏彩超示心尖部膨隆,室壁偏薄,运动减弱,主动脉右冠瓣根部钙化并主动脉口偏窄,左心房内径 37 mm,左心室偏大,舒张期末内径(LVEDD)54 mm,左心室收缩期末内径(LVESD)38 mm,左心室射血分数(LVEF)56%;血总胆固醇(TC)13.2 mmol/L(正常值 <5.2 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇(LDL)11.9 mmol/L(正常值 <3.12 mmol/L),甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)正常,给予硝酸异山梨酯、美托洛尔、拜阿司匹林、氟伐他汀数月后,即自行停药,平时反复发作上述症状,本次入院前 20 天足月剖宫产后,活动耐量明显下降、气促,伴腹胀、恶心并多次呕吐胃内容物,纳差而入我院。体检:血压 98/60 mmHg,体型偏瘦,双手指缝间、双肘部、双大腿根部及骶部大小不等黄色脂肪瘤,双下肺均闻及少许湿性罗音,心

界向左下扩大,心率 110 次/分,律齐,有奔马律,心尖部闻及收缩期 2/6 级吹风样杂音,腹平软,肝肋下约 5 cm,质中,双下肢中度水肿。心脏彩超比 5 年前明显扩大且损害加重:左心房内径 41 mm,LVEDD 64 mm,LVESD 53 mm,LVEF 31%,肺动脉内径 26 mm;并显示主动脉多发粥样斑块形成并主动脉狭窄,以主动脉根部(瓣上)为主;二尖瓣后瓣腱索断裂并中度关闭不全;肺动脉高压。复查血脂 TC 11.45 mmol/L、LDL 9.9 mmol/L、HDL 0.4 mmol/L、载脂蛋白 B(ApoB)2.16 g/L(正常值 0.6~1.1 g/L),TG 和载脂蛋白 A(ApoA)正常;心肌酶和肌钙蛋白 I 升高(6.31 μg/L),临床诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性冠状动脉综合征、心功能 4 级,给予抗凝、抗血小板、改善心肌供血、减轻心脏负荷等治疗,病情一度缓解,2008 年 7 月 8 日晨起小便时突然心搏骤停,经心肺复苏等一系列治疗无效,患者死亡。

病例二:17 岁男性患者,发现多发黄色瘤 13 年,血脂升高 2 年余于 2008 年 8 月 7 日住院。患者 4 岁洗澡时无意中发现双侧臀部黄色斑丘疹样皮肤异常,天热时局部瘙痒,平时无自觉症状,曾多次至多家医院诊治,均以“皮肤病”给予治疗,效果差,且逐渐出现双侧眼裂外侧、肘关节、膝关节处“黄色斑丘疹”,无任何其它症状,2 年前查血脂发现“TC、LDL 极高(具体不详)”,给予“血脂康胶囊”治疗,去年 2 月在我院复查血脂示 TC 17.7 mmol/L、LDL 16.28 mmol/L、ApoB 4.34 g/L、Lp(a)62.3 mg/dL(正常值 0~30 mg/dL),HDL 和 TG 正常,给予氟伐他汀 40mg 每日一次治疗。体查:眼角、肘部、膝

[收稿日期] 2011-03-17

[作者简介] 李萍,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。主要从事高血压和动脉硬化相关性疾病及心律失常的研究,E-mail 为 libingsvdnev@163.com。吴延庆,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事冠心病基础及临床研究。程晓曙,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事冠心病及缺血性心肌保护研究。

盖、臀部见大小不等黄色脂肪瘤(图1),双侧颈动脉处闻及3/6级吹风样收缩期杂音。复查血脂TC 16.91 mmol/L、LDLC 16.36 mmol/L、ApoA 0.59 g/L(正常值:0.87 g/L)、ApoB 3.25 g/L、Lp(a) 49 mg/dL, HDLC、TG 正常。颈动脉彩色多普勒示双侧颈动脉粥样斑块形成,运动平板心电图阴性(V4~V6 ST压低<0.5 mV)。吸取病例一的诊治经验,本患者有异常增高的血TC和LDLC,外周动脉(颈动脉)明显的粥样硬化斑块,给予冠状动脉造影,结果提示冠状动脉左前降支的第一对角支处95%狭窄(图2)、回旋支中段见粥样斑块,诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病,鉴于患者从无胸闷、痛症状,给予依那普利、美托洛尔、拜阿司匹林、并将氟伐他汀40 mg 每日一次改为阿托伐他汀(立普妥)40 mg 每日一次进行正规二级预防,嘱坚持使用并定期复查。



图1. 臀部大小不等黄色脂肪瘤
Figure 1. Yellow lipoma in Hip



图2. 冠状动脉左前降支的第一对角支处95%狭窄
Figure 2. The first diagonal branch of left anterior descending artery stenosis 95%

病例三:21岁男性患者,胸闷、气促2年余,发现血脂升高1年于2009年11月19日入院。2008年3月曾在江西赣州某县人民医院就诊,检查发现血脂升高(具体不详),给予辛伐他汀40 mg 每天一次,3个月后复查血脂稍有下降,但此后多次复查血脂又升高。体查:双手背指间及双侧臀部皮肤可见

小片状脂肪瘤样突起,心界不大,心率80次/分,律齐,主动脉瓣第一听诊区闻及3/6级收缩期吹风样杂音,向颈部传导,查血脂TC 16.86 mmol/L、LDLC 15.03 mmol/L、HDLC 2.70 mmol/L、TG 1.99 mmol/L;颈动脉彩色多普勒示双侧颈总动脉内膜中膜厚度明显增厚,右侧颈总动脉分叉处后壁及右侧颈内动脉近段前壁多发性粥样斑块;运动平板心电图检查报告可疑阳性;冠状动脉造影检查示左冠状动脉前降支开口处、近段、中段弥漫性狭窄,中段于第一间隔支发出后狭窄最重达85%,第一间隔支开口狭窄50%,第二对角支开口处、近段、中段弥漫性病变,回旋支开口狭窄50%,中段不规则病变,狭窄最重达90%(图3),右冠状动脉全程弥漫性病变,中段于第一转折处次全闭塞,后三叉前狭窄50%,左心室后降支近段闭塞。予以支架置入术治疗。术后常规抗凝、抗血小板、调脂治疗;经用阿托伐他汀(立普妥)80 mg 治疗2个月复查血脂见TC 15.69 mmol/L、LDLC 14.74 mmol/L,效果欠理想,鉴于目前在FH治疗用药中已有的安全性和有效性的证据^[1],予以密切观察下进行上述大剂量他汀联合胆固醇吸收抑制剂依洛麦布双重调脂治疗。



图3. 左冠状动脉回旋支中段狭窄90%
Figure 3. The middle of the left coronary circumflex artery stenosis 90%

进一步进行上述3例患者的家系调查,3例患者家族其他成员均无黄色瘤病史。病例一家系成员血脂情况不详。病例二父亲和姐姐血脂均有异常,和患者本人一样,表现为TC和LDLC明显增高;母亲血脂正常。病例三父亲TC和LDLC明显增高,但母亲和姐姐正常,患者本人育有一儿,仅10个月,查TC高达7.13 mmol/L,LDLC 4.98 mmol/L,鉴于年龄太小,暂未用他汀类药物,建议半年后复查并随诊。

2 讨 论

冠心病的发病多见于中老年患者,通常少见于青年人,从病理学上讲,冠状血管的动脉硬化过程实际上始于幼时。研究显示即便在儿童和青年人,动脉粥样硬化损害的程度亦与血浆中的低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)呈正比,而与高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)呈反比,同时 FH 可以明显促进儿童动脉粥样硬化的进程^[2]。FH 是一种常染色体显性遗传性疾病,其发病机制是肝细胞膜表面特异性的 LDL 受体缺如或异常,使肝脏对血循环中 LDLC 的清除能力下降,造成 TC 和 LDLC 水平升高。FH 又分杂合子和纯合子两种类型,本文报道 3 例青少年患者,临床共同特点均显示有显著高 TC 血症和高 LDLC 血症以及皮肤黄色瘤,后者多出现于肘、膝、臀部、足跟、手背、眼睑等易摩擦的部位,且在 20 岁左右甚至更早出现临床严重的冠状动脉病变乃至严重的缺血性心脏病变,上述情况,提示很可能为纯合子 FH。3 例患者的家系调查显示高胆固醇血症呈垂直传代(从父到子),提示符合常染色体显性遗传特性,确切的临床类型有赖家系遗传学分析。由于罹患者群可自幼异常,多数患者因明显的皮肤脂质斑或脂肪瘤而就诊于皮肤科或普外科,而上述科室尤其是对青少年又很少进行血脂检查,使早期易被忽视或漏诊,即使进行了血脂检查发现有异常增高的血 TC 和 LDLC,也常仅仅给予单纯降胆固醇药物治疗。事实上该类患者常伴有自幼形成的动脉粥样病变,可累及冠状动脉、颈动脉或其它大中动脉。深入对 FH 发病的认识,细致的体格检查、心电图负荷试验,并建议即使无临床症状,仍有必要常规冠状动脉造影检查;值得注意的是,对于后 2 例患者,虽然出院后一直给予强化的他汀(阿托伐他汀)治疗,目前随访均超过 1 年,且病例三还联用胆固醇吸收抑制剂依则麦布,尽管 2 例病例皮肤黄色瘤均见缩小,但复查血 TC 和 LDLC 下降幅度均不甚理想。

正如本文观察的结果,已有研究显示他汀类治疗对降低 FH 患者的 TC 和 LDLC 作用并不确切^[3],但亦有临床研究显示长期调脂的策略对该类患冠心病事件的一级预防仍然有效^[4,5],且在儿童和青少年杂合子 FH 中使用他汀治疗同样安全并有效^[6,7],基于此,美国儿科研究院(American Academy of Pediatrics)修订有关推荐将他汀作为一线药物治疗,而且药物治疗从 8 岁起即可使用^[8],尽管有关争议从未停息^[9],至少对于本篇的病例二和病例三,使用他汀的紧迫性无疑远远超过可能出现的药物副

作用,实际上,经过一年多的临床随访检查,2 例患者均未观察到任何药物的副作用发生。对于药物治疗无效的严重患者,尤其是纯合子 FH,国外还有报道采用血浆透析或体外肝磷脂沉淀透析,同时结合上述药物治疗;此外尚有报道通过肝移植成功治疗 FH 等。

通过复习本篇中 3 例患者,加强对 FH 的认识,了解冠心病发病的特殊人群,完善相关检查,及早明确病情,防止漏诊或忽视严重影响患者生存的并发症,尽早规范的药物治疗,对于类似本文病例二和病例三患者,通过二级预防,以期尽量减少心血管事件的发生,具有重要的临床意义。

此外,从遗传流行病学角度,还有必要对患者家系进行遗传学调查。早期发现潜在的异常,指导其家系中异常基因携带者的膳食和婚配,以尽量减少携带者的发病并避免纯合子 FH 患儿的出生,对社会和家庭更具有重要的现实意义。

[参考文献]

[1] Mohammad Hassan Nemati, Behrooz Astaneh. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 1 079-088.

[2] Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group [J]. JAMA, 1990, 264: 3 018-024.

[3] Forster LF, Stewart G, Bedford D, et al. Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates [J]. Atherosclerosis, 2002, 164 (1): 129-145.

[4] Miida T, Nakamura Y, Okada M. Development of coronary atherosclerosis in a symptomatic heterozygous patients with familial hypercholesterolemia [J]. J Cardiol, 1996, 28 (2): 71-77.

[5] Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, et al. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 1 023-037.

[6] de Jongh S, Lilien MR, opt Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 2 117-121.

[7] Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia [J]. JAMA, 2004, 292: 331-337.

[8] Daniel SR, Greer FR. Committee on Nutrition: lipid screening and cardiovascular health in childhood [J]. Pediatrics, 2008, 122: 198-208.

[9] de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins-the controversy surrounding pharmacologic treatment of children [J]. N Eng J Med, 2008, 359: 1 309-312.

(此文编辑 许雪梅)