

幼儿脂蛋白脂酶缺乏症伴胰腺炎 1 例治疗及随访

王屹^{1*}, 李楠^{1,2*}, 梁学军¹, 丁圆¹, 曹冰燕¹, 巩纯秀¹

1. 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌与遗传代谢科, 国家儿童医学中心, 北京 100045;

2. 北京市房山区妇幼保健院儿科

关键词: 脂蛋白脂酶缺乏症; 胰腺炎; 幼儿

中图分类号: R725

文献标识码: C

文章编号: 1008-6579(2025)03-0345-04

doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0917

1 病例资料

患儿,男,2岁1月,因“发现血脂升高2月余”于2023年4月于首都医科大学附属北京儿童医院就诊。因拟行“右侧腹股沟区斜疝”手术,于当地医院住院抽血发现为乳糜状血,血脂检查提示血甘油三酯(triglyceride, TG)23.11mmol/L(参考范围0.4~1.7mmol/L),总胆固醇6.04mmol/L(参考范围1.8~5.2mmol/L),予“清淡饮食”观察,2月后复查血乳糜状, TG水平仍明显升高16.41mmol/L,给予无脂饮食治疗,3d后复查血TG降至7.21mmol/L,总胆固醇2.89mmol/L。见表1。患儿系G2P1,足月剖宫产,出生体重3.5kg,出生史、喂养史无特殊,智力及大运动发育均正常,平素饮食正常,无高脂饮食偏好。家族成员中,患儿奶奶30岁左右诊断“高血压、高血脂”,60岁发生“心梗”,予置入心脏支架治疗;患儿姥爷50岁左右发现“高血压、高血脂”,50余岁发生“心梗”,予置入心脏支架治疗;患儿母亲血TG2.2mmol/L,稍高。体格检查:身高87cm(Z值为-0.50),体重10.5kg(Z值为-1.77),体质指数(body mass index, BMI)13.87kg/m²(Z值为-2.25)。精神反应可,无特殊面容,全身皮肤未见黄色瘤,肝肋下未触及,脾肋下2cm,心、肺、神经及泌尿生殖系统查体未见明显异常。入院后查血常规、电解质、肝肾功均未见异常。腹部超声示脾大,脾脏厚2.7cm,肋下2cm,实质回声均匀。心脏超声、颈动脉、双肾动脉及腹主动脉均未见异常,血管壁不厚,弹性好;睾丸超声显示双侧睾丸微石症。全外显子基因检测提示脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)基因复合杂合变异,父源c.1060_1061del(p. Ser354Ter),ACMG评级

为疑似致病性变异,母源c.725G>A(p. Gly242Glu),ACMG评级为疑似致病变异。见图1。

治疗过程:给予脱脂奶200mL/d,同时添加小佰太能配方(58%脂肪来源于中链TG)400mL/d, Omega-3脂肪酸2g/d口服,能量摄入1100~1200kCal/d。治疗3个月患儿血TG维持在4.19~5.41mmol/L。3个月后续未继续严格控制饮食。2岁6个月时复查TG再次升高达18.89mmol/L,建议住院进一步调整治疗,家长拒绝,未定期监测血脂。3岁时,患儿因“呕吐、腹痛、发热”于本院急诊就诊时查血TG18.89mmol/L,同时脂肪酶144.9U/L(参考范围0~39U/L)。腹部超声提示胰腺尾部肿胀,厚约2.3cm,部分实质回声减低,轮廓欠清,周围软组织、脾肾间隙筋膜软组织肿胀渗出,结肠脾曲肠壁增厚,浆膜层渗出伴周围系膜增厚;肺部CT显示肺内间实质病变,左侧胸腔积液。诊断:急性重症胰腺炎伴多浆膜腔积液。住院给予生长抑素、乌司他丁治疗1周胰腺炎缓解,继续低脂饮食,血TG水平控制在4.74~6.08mmol/L。住院期间为进一步降低TG水平,曾予口服苯扎贝特50mg/d,1~2次/d,口服治疗20d,血TG水平从6.95mmol/L降至6.08mmol/L,极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)治疗前后均为2.76mmol/L。后患儿因间断恶心、呕吐胃肠道反应,不能耐受而停用苯扎贝特。目前低脂饮食治疗(碳水化合物55%~60%,蛋白质25%~30%,脂肪10%~15%,添加98%高MCT奶粉,热量每日1200kCal/d),末次随访患儿3岁2个月,身高94cm(Z值为-1.17),体重13.5kg(Z值为-1.00),BMI15.28kg/m²(Z值为-0.24),血TG4.18mmol/L。

基金项目: 中国儿童生长发育学术交流专项基金(Z-2019-41-2101-01)

作者简介: 王屹(1986—),女,主治医师,博士研究生,主要研究方向为儿童内分泌遗传代谢专业;李楠(1990—),女,主治医师,本科学历,主要研究方向为儿童性早熟。

通信作者: 巩纯秀, E-mail: chunxiugong@sina.com

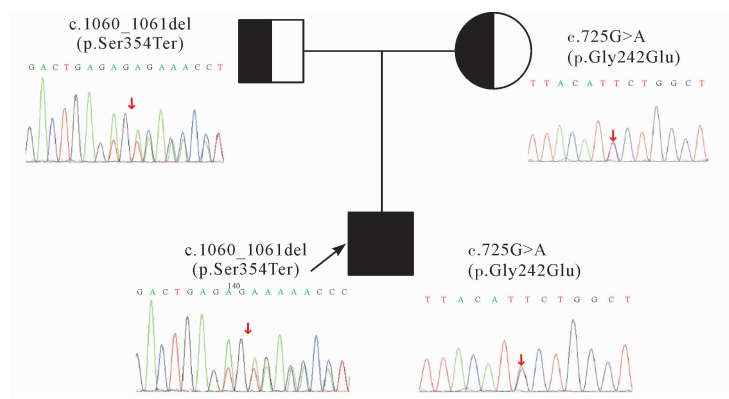
注: * 共同第一作者。

表 1 患儿临床及生化表现

Tab. 1 Clinical and biochemical manifestations of patient

项目	年龄								参考范围
	2 岁 1 月	2 岁 1 月	2 岁 4 月	2 岁 6 月	2 岁 6 月	2 岁 9 月	2 岁 10 月	3 岁 2 月	
临床表现	乳糜血	—	—	乳糜血	—	急性胰腺炎	—	—	
身高(cm)	87		88	89		90.5		94	
体重(kg)	10.5		11.1	11.5		12.0		13.5	
TG(mmol/L)	16.41	7.21	4.19	18.89	11.2	18.89	6.08	4.18	0.4~1.7
胆固醇(mmol/L)	4.37	2.89	2.48	4.15	2.82	5.45	3.72	2.41	1.7~5.2
HDL-C(mmol/L)	0.32	0.33	0.35	0.34	0.29	0.42	0.38	0.52	1~1.55
LDL-C(mmol/L)	1.9	1.27	1.43	1.69	1.3	2.16	2.31	0.78	0~3.36
VLDL-C(mmol/L)	3.28	1.44	0.84	3.78	2.24	8.59	2.76		0~0.77
载脂蛋白 A1(g/L)		0.61			0.44	0.42		0.52	1~1.6
载脂蛋白 B(g/L)		0.61			0.66	2.16		0.55	0.8~0.9

注:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。甘油三酯(TG),极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-D)。



注:患儿 *LPL* 基因存在 c.1060_1061del 杂合变异,来源于父亲, c.725G>A 杂合变异,来源于母亲。

图 1 患儿及父母 *LPL* 基因测序结果Fig. 1 *LPL* gene sequencing of the family

2 讨论

2.1 脂蛋白脂酶缺乏症的病因 家族性高乳糜微粒血症(familial chylomicronemia syndrome, FCS)是一组遗传性疾病,与脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)及其辅助蛋白载脂蛋白 C-II (apolipoprotein C2, ApoC2)、载脂蛋白 A5 (apolipoprotein A5, APOA5)、脂酶成熟因子 1(lipase maturation factor 1, LMF1)和甘油磷酸肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1(glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1)等基因变异有关^[1]。LPL 是将乳糜微粒中的 TG 和 VLDL-C 水解为游离脂肪酸的关键酶, LPL 缺失使乳糜微粒在血浆中大量积聚,从而导致高乳糜微粒血症^[2]。

脂蛋白脂酶缺乏症(lipoprotein lipase deficiency, LLD)又称家族性高乳糜微粒血症 1 型(FCSI),是由 *LPL* 基因纯合或复合杂合变异导致的常染色体隐性遗传性疾病(MIM # 238600)。LPL 是脂肪

细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、巨噬细胞等实质细胞合成和分泌的一种糖蛋白,活性 LPL 以同源二聚体形式存在,催化乳糜微粒和极低密度脂蛋白核心的 TG 分解为脂肪酸和单酸甘油酯^[2]。当 *LPL* 基因发生变异时, LPL 的活性降低或丧失,导致 TG 大量积累,从而引发高 TG 血症、乳糜血症和其他并发症^[3]。本病于 1973 年首次报道^[4],全球患病率不详,既往报道估计约为 1/10⁶^[5]。

2.2 脂蛋白脂酶缺乏症的临床特点 LLD 的临床表现无特异性,多于儿童期起病,亦有新生儿期发病的报道^[6]。明显升高的空腹血 TG 水平(未治疗情况下通常 >11.3 mmol/L)是本病的主要实验室检测特征,临床表现包括乳糜血、腹痛、皮肤黄色瘤、肝脾肿大、高脂血症性视网膜病变(lipemia retinalis)以及急性胰腺炎发作^[3,5]。其中反复发作的胰腺炎严重影响患者生存质量。文献报道 TG 水平高于 1 000 mg/dL (11.3 mmol/L)时,胰腺炎风险约为 5%,当 TG 水平高于 2 000 mg/dL (22.6 mmol/L)时,胰腺炎风险达 10%~20%^[7]。本例患儿病初血脂虽未控制但

无明显临床症状,随着病程延长,TG 水平持续升高,幼儿期出现重症胰腺炎。患儿血 TG 持续升高达 10mmol/L 以上,提示临床严重程度与血 TG 水平密切相关。因此,早诊断和有效治疗对于改善 LLD 患者的预后具有重要意义,但由于婴幼儿饮食治疗依从性差,治疗药物的匮乏是目前面临的困境。

2.3 脂蛋白脂酶缺乏症的治疗 传统治疗高 TG 血症的药物,如他汀类药物、贝特类药物和 ω -3 脂肪酸等特殊情况下可以用于儿童,但通常不足以充分降低 LLD 患者血 TG 浓度^[8]。本患儿住院期间曾予苯扎贝特治疗,血脂水平无明显下降,与既往报道结果一致^[9]。饮食治疗仍是目前 LLD 的一线治疗方法,可有效降低血 TG 及 VLDL 水平,并可逆转视网膜病变及有效预防胰腺炎的发生,长期观察可维持儿童正常体格生长^[3,10]。但是,包括 LLD 在内的 FCS 的长期特殊饮食管理存在对患者生活质量及心理状况的负面影响^[11]。儿童患者对特殊饮食模式的依从性差。本文患者病初通过饮食干预,血 TG 水平在数天内即明显下降,然而随时间推移患者血 TG 水平波动性升高,并引发了重症胰腺炎。

ApoC3 和血管生成素样 3(Angiopoietin-like 3, ANGPTL3)是目前治疗高甘油三酯血脂的两个新靶点。ApoC3 是一种含 79 个氨基酸的糖蛋白,是机体重要的脂蛋白调节因子,主要分布在 VLDL、乳糜微粒和高密度脂蛋白中,是 LPL 的天然抑制剂,被认为是降脂药研发的新靶点。反义寡核苷酸药物通过抑制 mRNA 翻译从而阻断 ApoC3 的合成,降低 TG 水平。Waylivra(volanesorsen)是一种反义寡核苷酸(ASO)ApoC3 抑制剂,可减少肝脏 ApoC3 的产生,已在多个国家批准用于 FCS 治疗,该药可降低近 70%~80% TG 水平,FCS 患者胰腺炎事件和入院率可减少 30%~50%^[12]。其 ApoC3 靶向药也进入临床试验阶段,其中 Arrowhead Pharmaceuticals 在 2024 年宣布 plogasiran 在 FCS 患者中的关键性 III 期临床试验 PALISADE 结果,数据显示,该药可降低患者中位 TG 水平约 80%,最大降低幅度达 99%^[13]。

ANGPTL3 作为降脂治疗靶点的临床研究也逐渐增多。ANGPTL3 蛋白通过抑制 LPL 和内皮脂肪酶调节脂质代谢^[14]。2017 年一项研究发现 ANGPTL3 功能失活突变携带者的 TG、HDL-C 和 LDL-C 水平低于非携带者,同时患冠状动脉疾病的风险比非携带者低 41%^[15]。Evinacumab 是一种全人源靶向 ANGPTL3 的 IgG4 亚型的单克隆抗体,能结合并阻断 ANGPTL3 作用达到降低血脂作用,

该药目前已在欧盟、英国和美国获得批准用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症。临床试验结果显示 Evinacumab 可降低杂合 LPL 基因致病变异患者 64.8% 血 TG 水平^[16],尚无 Evinacumab 预防急性胰腺炎发生率的相关临床数据。Vupanorsen 是一种 RNAi 治疗药物,可抑制肝脏中 ANGPTL3 mRNA 的表达,临床试验结果显示在高 TG 血症患者中 Vupanorsen 可降低 53% TG 浓度,但较高剂量的 Vupanorsen 可引起丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高,以及非酒精性脂肪肝^[17]。

Alipogene tiparvovec 是一种腺相关病毒-1 载体,含有功能增强的变体 LPL S447X,提高患者 LPL 的正常功能,降低血 TG 水平,可将胰腺炎事件减少 30%~50%^[18]。2012 年,Alipogene tiparvovec 用于治疗 LLD 在欧洲获批上市,但因商业原因停用。其它针对 FCS 的基因治疗正在研究中,有望为患者带来更为有效的治疗手段。LLD 的诊断和治疗仍面临诸多挑战。首先,LLD 罕见性和隐匿性起病方式,容易导致漏诊或误诊。其次,长期严格的低脂饮食是目前治疗的主要方法,但特殊饮食模式的实施仍面临挑战,长期的低脂饮食对儿童的发育影响亦缺乏足够的证据。再次,儿童患者的心理和社会支持问题也不容忽视。最后,新药物的开发和应用,对于儿童这个特殊群体,还存在安全性/有效性等相关问题。因此,儿童期 LLD 的诊断和治疗需要多学科参与和长期管理,包括儿科、营养学、心理学、遗传学等多学科的合作。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists[J]. Endocr Pract, 2018, 24(8): 756-763.
- [2] Moon JH, Kim K, Choi SH. Lipoprotein lipase: Is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2022, 37(4): 575-586.
- [3] Kuthirolly S, Yesodharan D, Radhakrishnan N, et al. Lipoprotein lipase deficiency[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(2): 147-153.
- [4] Schreibman PH, Arons DL, Saudek CD, et al. Abnormal lipoprotein lipase in familial exogenous hypertriglyceridemia[J]. J Clin Invest, 1973, 52(8): 2074-2082.
- [5] Gagné C, Brun LD, Julien P, et al. Primary lipoprotein-lipase-activity deficiency: Clinical investigation of a French Canadian population[J]. CMAJ, 1989, 140(4): 405-411.
- [6] Wu YQ, Hu YY, Li GN. Rare novel LPL mutations are associated with neonatal onset lipoprotein lipase(LPL) deficiency in two cases[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 414.
- [7] Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute

- pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(5):795-800.
- [8] Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in drug treatment of severe hypertriglyceridemia[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(10):701-709.
- [9] Xia Y, Zheng W, Du T, et al. Clinical profile, genetic spectrum and therapy evaluation of 19 Chinese pediatric patients with lipoprotein lipase deficiency[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(6):808-817.
- [10] Aljouda L, Nagy L, Schulze A. Long-term treatment of lipoprotein lipase deficiency with medium-chain triglyceride-enriched diet: A case series [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16):3535.
- [11] Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(4):898-907. e2.
- [12] Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6):531-542.
- [13] Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2):127-137.
- [14] Ng DS. Evolving ANGPTL-based lipid-lowering strategies and beyond[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2021, 2(4):271-272.
- [15] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):211-221.
- [16] Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: A phase 2 randomized trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3):729-737.
- [17] Gaudet D, Karwowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40):3936-3945.
- [18] Watanabe N, Yano K, Tsuyuki K, et al. Re-examination of regulatory opinions in Europe: Possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2015, 2:14066.
- 收稿日期:2024-08-04 修回日期:2024-12-11 本文编辑:李少闻

(上接第 344 页)

- [15] Campbell SK. Functional movement assessment with the Test of Infant Motor Performance[J]. *J Perinatol*, 2021, 41(10):2385-2394.
- [16] 赵娜, 骆雄飞, 苏志超, 等. 美国物理治疗协会 2018 年《先天性肌性斜颈的循证医学指南》解读——早期识别、分级与治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2):221-223.
- Zhao N, Luo XF, Su ZC, et al. Interpretation of the 2018 Evidence Based Medicine Guidelines for Congenital Muscular Torticollis by the American Physical Therapy Association - Early identification, grading, and treatment[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2020, 35(2):221-223. (in Chinese)
- [17] Pietruszewski L, Moore-Clingenpeel M, Moellering G, et al. Predictive value of the test of infant motor performance and the Hammersmith infant neurological examination for cerebral palsy in infants [J]. *Early Hum Dev*, 2022, 174:105665.
- [18] 王成举, 胡斌, 屈福祥, 等. 婴儿运动表现测试在早产儿运动评估中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(7):744-747.
- Wang CJ, Hu B, Qu FX, et al. The application of infant motor performance testing in premature infant motor assessment[J]. *Chin J Child Health Care*, 2020, 28(7):744-747. (in Chinese)
- [19] Song S, Hwang W, Lee S. Effect of physical therapy intervention on thickness and ratio of the sternocleidomastoid muscle and head rotation angle in infants with congenital muscular torticollis: A randomized clinical trial (CONSORT)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(33):e26998.
- [20] Ellwood J, Draper-Rodi J, Carnes D. The effectiveness and safety of conservative interventions for positional plagiocephaly and congenital muscular torticollis: A synthesis of systematic reviews and guidance[J]. *Chiropr Man Therap*, 2020, 28(1):31.
- 收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-07-30 本文编辑:李少闻