

孕期血脂異常

白蕙菁¹ 林偉弘² 林慶齡³ 龔信宗²

¹新竹國泰醫院 內分泌暨新陳代謝科
²國泰綜合醫院 內科部 ³內分泌暨新陳代謝科

摘要

近年來婦女肥胖以及代謝症候群盛行率增加，加上第一次懷孕年齡逐漸往後，在年齡稍長的孕婦合併有高血脂症者並不少見。目前已經知道有肥胖、糖尿病、高血脂等代謝異常的懷孕婦女，會增加生產期間的併發症。而母體的高血脂與早產、胎兒體重過輕或過重，甚至將來長大後罹患心血管疾病的風險都有相關。懷孕期間母體荷爾蒙改變，血脂肪本來就會生理性升高以提供正常胚胎發育，因此孕期血脂異常目前似乎並沒有很明確的定義。孕期嚴重高膽固醇或高三酸甘油脂的案例，多發生於家族性血脂異常的患者。臨床上這些患者在懷孕前，醫師有必要提醒患者相關的風險，提早預防後續造成相關的併發症。同時，高齡懷孕婦女日漸增多，有些婦女早就知道自己有高血脂，甚至有些婦女在受孕前已經在服用降血脂藥物。本篇將討論孕期高血脂對懷孕的影響，以及懷孕併發高血脂症時可能選擇的醫療處置。

關鍵詞：高血脂 (Hyperlipidemia)
懷孕 (Pregnancy)
急性胰臟炎 (Acute pancreatitis)
子癇前症 (Pre-eclampsia)
Statin
PCSK9 inhibitor

前言

大部分血脂用藥在懷孕期間都不建議使用。但是，目前健康檢查普遍，越來越多的婦女在懷孕前就已經知道有高血脂症，甚至有不少孕婦拿著健康檢查的報告前來就診。在台灣，2007年國民健康署完成的三高盛行率調查顯示女性高血脂症盛行率約15.6%，隨年齡增加高血脂發生率隨之增加。近幾年首次懷孕年齡逐年往後，根據內政部統計生育第一胎的孕婦平均年齡由2004年的27.4歲，逐年增加至

2014年的30.5歲；生育第一胎者，30歲以上者佔57.3%。在婦產科就診的女性約有三分之一都存在至少一個心血管疾病的風險因子，尤其是肥胖，台灣從1980到2013年大於20歲的婦女體重過重和肥胖者增加了37%，目前，在台灣，三個人中有一個人是體重過重或肥胖¹。而肥胖的孕婦已經知道會增加妊娠糖尿病、妊娠高血壓、巨嬰(macrosomia)和一些生產併發症的風險。在台灣，孕期以及產後一年內中風的發生率約每10萬個分娩有21.47個案例發生，而如果懷孕時發生子癇前症(pre-eclampsia)，中

風的機會明顯增加²。另一個和高三酸甘油酯相關的是懷孕時發生急性胰臟炎，急性胰臟炎國外報導的發生率多在 0.02% 到 0.1%，健保資料庫統計第一次發生急性胰臟炎國內發生率約 0.036%³。而其中高三酸甘油酯血症造成的約佔 12.3%⁴。這些疾病的發生率雖然不高，但卻能造成母親和胎兒嚴重的後遺症甚至死亡。那麼在懷孕期間如何來定義高血脂症？又如何治療？

孕婦血脂的生理變化

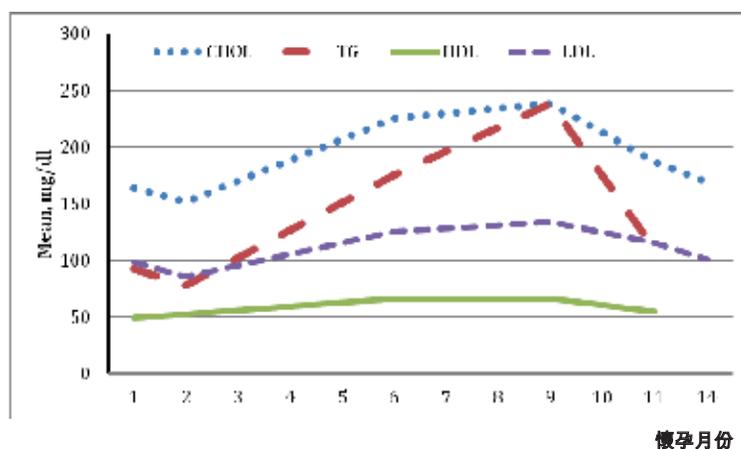
膽固醇是胚胎正常發育所必需的物質，不但參與胎兒細胞膜的 formed 也是胎兒類固醇類荷爾蒙的前驅物質。胎兒的膽固醇的來源一部分是內生性的，來自於卵黃囊或胎盤，另一部分則來自於母親的血液循環。觀察懷孕前一年、孕期以及懷孕後的血脂濃度，發現在懷孕早期，黃體素增加，孕婦的代謝趨向於合成 (anabolic)，伴隨著飲食量增加，增加了脂肪的儲存，因此，受孕後第一個月到懷孕約六週，血脂肪會略微下降 (如附圖一)⁵。到了懷孕中後期，女性荷爾蒙逐漸增加，孕婦的代謝趨向於分解 (catabolic)，用於支撐胎兒的生長。女性荷爾蒙可一方面刺激肝臟極低密度膽固醇 (VLDL) 合成增加並抑制肝臟和脂肪組織中脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase) 的活性，同時肝臟的葡萄糖新生作用 (hepatic gluconeogenesis) 旺盛，使的血液中富含三酸甘油酯的脂蛋白 (包括 VLDL, HDL, LDL 等) 以及葡萄糖都明顯增加。由於

人類胎盤泌乳素 (human placental lactogen) 的增加，促進脂肪組織的脂肪分解 (lipolysis) 使得游離脂肪酸增加，同時孕婦的胰島素阻抗增加，因此，孕婦在空腹時趨向使用酮體 (ketone) 而保留葡萄糖 (glucose) 給胎兒使用。從懷孕第三個月開始，血中脂蛋白逐漸增加，到懷孕末期達到最高點^{6,7}。一般來說，三酸甘油酯到懷孕末期可以增加 2.5 倍，但是很少超過 300mg/dL；相較於低密度膽固醇到懷孕末期可增加 1.5 倍，高密度膽固醇在懷孕中期最高，增加約 1.5 倍，到懷孕末期略降，但仍有約 1.2 倍的增加⁸。

一、孕婦血脂異常的定義

(一) 高膽固醇血症

目前孕婦高膽固醇血症的定義不一，根據過去在 W iznitzer 的研究⁵，在一群正常懷孕的婦女中，最高值不超過 250mg/dL。相對的，在另一群複雜性的懷孕 (complicated pregnancy) 的婦女中發現血中的脂蛋白有同樣的變化 (隨懷孕週數逐漸增加)，但是最高點平均可超過 300mg/dL⁹。有報告指出，孕婦膽固醇高於 300mg/dl，胎兒的主動脈可發現膽固醇沈積¹⁰。因此有人提出所謂的孕婦高於生理性的高膽固醇血症 Maternal supraphysiological hypercholesterolemia (MSPH)，大部分這樣的懷孕婦女在懷孕過程中合併有妊娠糖尿病⁷。根據不同文獻，作者依據他們自己的研究來定義生理性與高於生理性高膽固醇血症的切點，總膽固醇濃度多落在 280~318mg/dl 之間¹¹。



圖一：健康孕婦懷孕前、孕期以及懷孕後血脂濃度變化。

(二) 高三酸甘油血症

孕婦高三酸甘油血症的診斷和沒有懷孕的婦女相同，但可以預期到懷孕末期通常較孕前增加二到四倍。美國內分泌學會在2010年將高三酸甘油血症定義為三酸甘油酯高於150mg/dl，可以分為輕度(150~199mg/dl)，中度(200~999mg/dl)，嚴重(1000~1999mg/dl)以及非常嚴重(>2000mg/dl)的高三酸甘油血症^[12]。當三酸甘油酯高於1000mg/dl，明顯增加急性併發症，包括急性胰臟炎，血液高度粘稠(hyperviscosity syndrome)以及子癩前症。

二、孕婦血脂異常的原因

某些高風險族群，例如：家族性高膽固醇血症、家族性高三酸甘油酯血症或家族性混合性高血脂症以及肥胖¹³ 或者有糖尿病或妊娠糖尿病史者¹⁴，應該在婦女準備懷孕前或者懷孕初期就應該透過篩檢，儘早開始飲食或生活形態的調整。

(一) 家族性高膽固醇血症 (Familial hypercholesterolemia, FH)

表現主要是血中低密度膽固醇濃度過高。是一種自體顯性遺傳的疾病，多由於病患體內負責製造低密度脂蛋白受體(LDL receptor)的基因產生突變(約佔~90%)，解脂蛋白-B(apolipoprotein B)出現基因突變(約~5%)或者proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9)分子出現突變導致過度表現(約1%)而造成。這些患者自出生起，血液中的膽固醇長期偏高，因而使血管動脈硬化加速形成，導致早發性的冠狀動脈心臟病、腦血管疾病、以及周邊血管疾病。目前台灣無確實患者或是家族總數目。根據國外文獻報告，在總人口中約五百人就有一位異型接合子(heterozygous)的家族性高膽固醇血症病人，其實並不少見。同型接合子(homozygous)家族性高膽固醇血症的病患約為百萬分之一的機率。典型異型接合子家族性高膽固醇血症的低密度膽固醇在孩童時期可大於160 mg/dL，成人時多高於190 mg/dL；同型接合子家族性高膽固醇血症者低密度膽固

醇典型可大於500mg/dl¹⁵。

家族性混合性高血脂症：通常合併三酸甘油酯高以及低密度膽固醇偏高，尤其是小且緻密的低密度膽固醇，導致早發性心血管疾病。另外，這樣的患者常合併有其它心血管風險因子，包括中樞型肥胖、高血壓、胰島素阻抗以及葡萄糖耐受不良。這類患者並不少見，約佔人口中約1%。

(二) 高三酸甘油血症

原因可以分為原發性(primary)高三酸甘油酯血症以及次發性(secondary)高三酸甘油酯血症。臨床最常見的原因是次發性的原因，多來自於控制不佳或尚未診斷出來的糖尿病患者；其他非糖尿病相關的原因主要包括甲狀腺低下以及一些會影響三酸甘油酯代謝的藥物例如：精神科、愛滋病用藥、某些非法藥物(例如大麻、cocaine)、酒精、女性荷爾蒙(estrogen, oral contraceptives)、乙型阻斷劑、thiazide類利尿劑、Sertraline、膽酸結合劑、抗癲癇藥物(valproate)及某些免疫抑制藥物(retinoic acid, cyclosporine, tacrolimus)以及類固醇等等。家族性高三酸甘油酯血症是顯性遺傳，大約佔人口中的1%。其血中三酸甘油酯大多在250~1000mg/dl。一般來說並不會增加早發性心血管疾病的風險，除非合併有其它次發性三酸甘油酯增高的原因。在一些妊娠高三酸甘油酯血症案例中，曾報告過數種基因異常的案例，包括有LPL, APO E和APO C2等的基因突變。這些患者可能在孩童時期就已經出現嚴重的高三酸甘油酯血症¹²。

三、孕婦血脂異常的影響

(一) 高膽固醇的影響

孕婦總膽固醇過高(>90%)以及過低(<10%)都發現與早產有關。孕婦膽固醇較高者發生子癩前症的機會為較低者的1.39倍，同時新生兒出生體重比較低膽固醇的孕婦少53g⁵。另一報告中以膽固醇200~239mg/dl為正常，膽固醇高的孕婦早產和新生兒低體重較膽固醇正常的孕婦分別高6.89倍和7.99倍¹⁶。妊娠糖尿

病母親合併高膽固醇血症雖未觀察到與巨嬰症有關，但是在死產 (still birth) 胎兒的解剖中發現合併母親高膽固醇血症的胎兒，動脈內脂肪斑紋 (fatty streak) 的形成比較明顯，估計可能造成胎兒內皮細胞功能異常以及在增加在成年後發生心血管疾病的機會^{10,17}。

在正常膽固醇的婦女，懷孕期間的血脂肪增加並不會影響血管內皮的功能¹⁸，雖然在 Framingham Heart Study 中，發現懷孕大於六次以上的婦女，心血管疾病風險略微增加 (relative risk 1.6 ; 95% CI, 1.1 to 2.2)¹⁹。在家族性高膽固醇血症的孕婦本身，目前還不知道在懷孕期間膽固醇增加對動脈硬化影響程度，如果加上懷孕前停藥，懷孕後哺乳以及多次的懷孕，其影響時間延長，影響程度也不同。有案例報告一位家族性高膽固醇血症婦女在懷孕前三個月停用 statin，懷孕期間低密度脂蛋白膽固醇高達 298mg/dl，在生產後哺乳三個月之後開始使用 statin。15 個月期間頸動脈內中膜層厚度 (intima media thickness, IMT) 增加 0.0625mm；相對於一般家族性高膽固醇血症婦女約只增加 0.0125mm²⁰。

(二) 高三酸甘油脂的影響

懷孕時母體內三酸甘油脂過高 (大於 250mg/dl) 以及懷孕早期身體脂肪過多會增加子癩前症，未來發生妊娠糖尿病，新生兒體重過重 (large for gestational age)，引發早產以及死產的風險。在 Wiznitzer 的研究中懷孕時三酸甘油脂高的孕婦發生妊娠糖尿病以及子癩前症的機率可從 7.2% 上升至 19.8%，其中子癩前症的風險增加 1.87 倍⁵。懷孕時過多的體脂肪 (body fat) 可能增加胎盤中葡萄糖、脂肪、脂肪酸和氨基酸的運送，尤其合併有妊娠糖尿病的婦女更為明顯。這些營養分的運送增加會增加胎兒的脂肪重量 (fat mass)，導致胎兒體重過重甚至巨嬰 (macrosomia)。妊娠糖尿病婦女合併高三酸甘油脂血症和胎兒出現巨嬰症有直接相關性。研究發現新生兒體重過重或是新生兒脂肪體積和妊娠糖尿病婦女血中三酸甘油脂濃度呈正相關^{5,7}。除了新生兒體重的影響，胚胎基因上

的表觀遺傳學或者稱為附基因調控 (Epigenetic effects) 可能影響到幹細胞 (stem cell) 的命運，也可能因此影響子女出生後身體某些物質代謝的過程，增加了長大後肥胖、血糖代謝異常²¹ 以及動脈硬化心血管疾病的風險。¹⁸

(三) 低高密度脂蛋白的影響

懷孕早期有較低的高密度脂蛋白的孕婦，妊娠糖尿病的風險增加。相對的，有較高的高密度脂蛋白的孕婦早產的機會比較低¹³。

四、孕婦血脂異常的處理方式

(一) 高膽固醇血症

孕婦高膽固醇血症以家族性高膽固醇血症最為常見，篩檢的最佳時機為懷孕前或孕期早期。在英國的國家健康與照顧研究院 (NICE) 針對高膽固醇血症育齡期婦女有給予建議，包括 (1) 服用降膽固醇藥物的育齡期婦女都應該告知藥物的風險，必要時使用避孕藥物。(2) statin 類藥物建議在懷孕前三個月停用，若已經懷孕則馬上停用 statin，並告知婦產科醫師密切追蹤。(3) 懷孕期間定期追蹤膽固醇並沒有幫助。(4) 高膽固醇血症婦女應鼓勵哺乳。若家族性高膽固醇血症婦女懷孕以及哺乳時期要降低膽固醇，僅可以使用膽酸結合劑 (bile acid sequestrates)，主要是 Colesevelam (category B)。Mipomersen (category B) 美國食品藥品監督管理局 (FDA) 只核准使用於同型接合子家族性高膽固醇血症患者。新藥 PCSK9 抑制劑在懷孕時期的使用目前尚未有定論。低密度膽固醇分離術 (LDL apheresis) 可考慮使用於同型接合子家族性高膽固醇血症或者異型接合子家族性高膽固醇血症合併動脈硬化性心血管疾病者。同型接合子家族性高膽固醇血症病人若不適合接受低密度脂蛋白膽固醇分離術，則應考慮接受肝臟移植等治療方式。其他大部分的降血脂用藥在懷孕期間，除非必要，否則都不建議使用 (FDA 常見降血脂藥物在懷孕用藥的分類見表一)¹⁵

以下分別介紹降膽固醇藥物在懷孕時期的使用：

1. Statins (category X)

美國食品藥品監督管理局 (FDA) 建議懷孕期間不宜使用 statin，過去的專家意見建議在懷孕前一到三個月停止使用。主要原因是在動物研究中發現親脂性 (lipophilic) Statins 在大劑量下可能引起胎兒缺陷 (birth defect)，包括 lovastatin、fluvastatin、atorvastatin 等在動物中造成骨骼發育異常，但這些動物研究多發生在高劑量，這樣的劑量甚至引起懷孕動物減少進食並造成體重減輕。因此 FDA 將 statin 列為 category X。在 2015 年，Bateman 的團隊分析了 886996 個孕婦 (約佔同時期美國所有出生數的

40%)，其中在第一孕期仍使用 statin 的活產孕婦約有 0.13% (1152 位孕婦)，發現 statin 的使用些微的增加畸形 (malformation) 的風險 (盛行率為 6.34% 相較於沒有使用者的 3.55%；relative risk 為 1.79，95% 信賴區間為 1.43 to 2.23)，但在調整了一些混雜因子 (confounding factor)，例如糖尿病後這些微的風險增加就消失了 (RR 為 1.07，95% 信賴區間 0.85 to 1.37)²¹。因此，這篇研究報告的結論建議服用 statin 的女性，可以使用 statin 到確定懷孕時再停止即可。目前甚至有 2 個研究正在進行，想知道使用親水性 (hydrophilic) Statins 是否可以減低子癩前症的風險。但是要大膽的就建議所有服用 statin 的女性繼續使用到懷孕，還是需要更進一步的研究報告來支持，畢竟是否確定沒有致畸作用在臨床上是不容易準確判斷的。

表一：常見降血脂藥物在 FDA 懷孕用藥安全分級*

降血脂藥物種類或品名	懷孕分級
Statins	X
Lomitapide	X
Fibrates	C
Ezetimibe	C
Niacin	C
Cholestyramine	C
Omega-3 fatty acids	C
Colesevelam	B
Mipomersen	B
Alirocumab	No available data to inform drug-associated risk
Evolocumab	No available data to inform drug-associated risk

A 級：對照組研究在第一孕期沒有致畸形疑慮 (及沒有證據顯示第三孕期使用有風險)，這類藥物對胎兒傷害的可能性最微小。

B 級：動物實驗顯示對胎兒沒有危險性，但未對孕婦或懷孕動物做過對照組研究，無法証實此類藥物對胎兒有傷害。

C 級：動物試驗顯示對胎兒有不良影響，但沒有對孕婦或懷孕動物做過對照組研究。有些藥物尚未有動物或人體相關試驗。只能依照經驗判斷對胎兒的潛在利益大於危險的前提下使用。

D 級：有足夠的證據顯示對胎兒有危險性，但評估此類藥物對孕婦有益，可以不論其胎兒危險性。

X 級：動物或人類試驗均顯示會造成胎兒異常，使用此藥物的風險大過於好處，懷孕不宜使用。

2015 年 6 月 30 日 FDA 改變了藥物在懷孕和哺乳標示規則 (pregnancy and lactation labeling rule, PLLR)，將移除懷孕分級系統，改為僅描述 risk summary, clinical consideration and data，提供完整資訊，由患者和醫師作出適當的用藥選擇。

2. 膽酸結合劑 (bile acid sequestrates)

(1) Colesevelam (category B)：動物實驗中大劑量也沒有發現會傷害胎兒，而且在腸胃道中並不會被吸收，因此不會分泌到乳汁中。

(2) Cholestyramine (category C) 並未發現有增加先天性異常的風險，但因為沒有懷孕相關研究，分級列為 C。

(3) 膽酸結合劑一般約降低低密度膽固醇效果 15%。但使用膽酸結合劑可能進一步惡化三酸甘油酯，並減少脂溶性維生素的吸收，使用同時可能需要補充脂溶性維生素。另外，可能造成便秘而需要合併軟便劑的使用。

3. Mipomersen (category B)

屬於抗表面脂蛋白寡核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide)。使用於同型接合子家族性高膽固醇血症患者。一支 200mg/ml，一週一次，皮下注射，可降低低密度膽固醇約 37%。最常見的副作用是皮膚注射部位有輕中度紅腫反應或注射後出現似流感症狀 (flu-like symptoms)；另外還有肝毒性，禁止使用於中重度肝功能異常或活動性肝臟疾病者，使用期間需定期監測肝功能。動物研究並沒有發現對胎兒有傷害，但因為相關研究不足，婦女使用期

間仍建議應該避孕。目前不知道藥物是否會分泌到乳汁，不建議哺乳期間使用。

4. 低密度脂蛋白膽固醇分離術 (LDL apheresis)

是一種較為積極的家族性高膽固醇血症療法，使用體外循環將含有 apo-B 的脂蛋白自血液循環中移除。有證據顯示低密度脂蛋白膽固醇分離術可以改善孕婦冠狀動脈心臟疾病的預後、粥狀動脈硬化和主動脈纖維化的惡化、內皮細胞功能以及凝血功能，而且已獲得國際上數個治療指引的支持²²。在 2017 年中華民國血脂及動脈硬化學會推出的 2017 年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引中也提及 LDL apheresis 可以考慮使用在同型接合子家族性高膽固醇血症孕婦 LDL ≥ 300 mg/dL 或是已經有心血管疾病史孕婦 LDL-C ≥ 190 mg/dL 的患者²³。

5. Ezetimibe (category C)

動物實驗中，大劑量使用下有致畸胎效應，但研究劑量換算下來為人類日常常用劑量至少 10 倍以上。在老鼠中也發現會經由循環分泌到乳汁中，因此，除非評估使用好處大於風險，否則不建議在懷孕時使用。

6. PCSK-9 抑制劑 (Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin-9 inhibitor)

作用在低密度膽固醇接受器，促使接受器的降解 (degradation)。FDA 在 2015 年 7 月和 8 月各核准一種相關藥物，alirocumab 和 evolocumab，用於使用其他類降血脂藥療效不佳或耐受性不良的患者。使用時需要皮下注射，alirocumab 為每兩週 75mg；evolocumab 為每兩週 140mg 或每月 420mg。目前短期的臨床研究發現 PCSK9 抑制劑降低低密度膽固醇可達近 50%，而且降低心血管疾病風險 (odds ratio for myocardial infarction, 0.49, 95% CI, 0.26~0.93)。2017 年 3 月在發表於 NEJM 的 FOURIER 研究發現使用 Evolocumab 在已經使用 statin 的人身上，明顯減少心血管疾病的風險²⁴。但是在懷孕時期的使用目前尚未有定論。

7. MTP 抑制劑 (Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor), Lomitapide (category X)

MTP 在肝臟細胞可促成三酸甘油脂和 apo-B 結合，形成極低密度脂蛋白膽固醇，使用藥物抑制 MTP 蛋白的活性，可以達到降低 VLDL 及 LDL 的治療效果。用於同型接合子家族性高膽固醇血症，可是臨床安全性以及對後續心血管疾病的預防都尚未確定。

(二) 高三酸甘油脂血症

高三酸甘油脂血症的治療：治療目標要小於 500mg/dl 來預防急性胰臟炎的發生。這樣的患者常常需要醫護人員的團隊合作，包括營養師，婦產科醫師以及新陳代謝科醫師。目前懷孕時高三酸甘油脂的治療多來自於案例報告的經驗。在 Alyse 的 review 中，婦女懷孕前若三酸甘油脂超過 4 mmol/L (355mg/dl)、有家族性高三酸甘油脂血症家族史、有代謝症候群的表徵或者過去有非膽結石相關的胰臟炎病史的孕婦，建議懷孕期間每個月追蹤三酸甘油脂，如果上升大於 10mmol/L (886mg/dl)，應該轉介營養師及新陳代謝科醫師²⁵。急性胰臟炎的發生多發生在第二到第三孕期，其中，有 95% 都發生在第三孕期²⁶。急性胰臟炎的風險在三酸甘油脂大於 1000mg/dl 以及大於 2000mg/dl 時分別是 ~5% 和 10~20%²⁷。

臨床上高三酸甘油脂血症最常見的原因是和控制不佳的糖尿病有關，適量的飲食控制以及運動是必須的，同時血糖必須控制妥當，控制血糖常用藥物大多使用胰島素，口服藥包括 glyburide 和 metformin (category B) 也可以使用，但臨床上，一般還是使用胰島素來控制孕婦的血糖。孕婦高三酸甘油脂血症的治療大多來自於案例報告，以下試著整理孕婦高三酸甘油脂血症相關的處理方式：

1. 極低脂肪飲食和限制單醣類的飲食 (very low-fat, simple carbohydrate-restricted diet)

飲食上，脂肪應限制小於一天總熱量的 20%，有些文獻甚至限制脂肪一天僅能小於 10g。但是若控制太過嚴格，會導致必需脂肪酸

(essential fatty acid, EFA) 缺乏，可能影響胎兒腦部和視力的發育。同時，如果飲食控制嚴格，可能導致孕婦體重減輕，早產等併發症。為了能更好地控制飲食，這些孕婦往往需要反覆短期的住院，並追蹤三酸甘油酯濃度，以確定飲食控制妥當。在三酸甘油酯很高的狀況下，可以禁食而改用 5% 葡萄糖水或靜脈營養注射，碳水化合物經口攝取比經由靜脈注射會增加更多的三酸甘油酯。

2. 降三酸甘油酯藥物¹⁵

降三酸甘油酯藥物都屬於懷孕等級 C，須在謹慎評估過好處與對胎兒可能的風險後，才考慮使用，例如：

(1) Omega-3 fatty acids (category C)：可以增進脂肪酸的氧化並直接活化 LPL，抑制脂肪新生 (lipogenesis)，因此有降三酸甘油酯的功效，大約可降低三酸甘油酯約 25~30%。一般建議可以使用一天 1~4g/d，依照臨床反應再給予調整劑量。但食用後味道不佳而且可能引起打嗝或噁氣等症狀。食用後會分泌至乳汁中，安全性並不清楚。

(2) Gemfibrozil or Fenofibrate (category C)：使用劑量 gemfibrozil 600mg 一天兩次，或 fenofibrate 145~200mg 一天一次。Gemfibrozil 在動物研究中發現孕婦使用後，出生體重略低，有些有骨骼發育異常的報告。Fenofibrates 在動物實驗中，在略高於人類最大劑量的使用下，造成了母親的毒性。過去的許多案例報告，懷孕期間使用 Gemfibrozil 或者 Fenofibrates 都沒有發現胎兒有異常的現象。也是根據過去的案例報導，現在一般建議，Gemfibrozil 在懷孕第三孕程在評估過可能的風險下可以使用^{25,28}。

(3) 中鏈脂肪酸 (Medium-chain triglycerides)：一天 10~30g，中鏈脂肪酸進入人體後直接進到肝臟快速氧化代謝，不會進入乳糜微粒，可以作為部分熱量來源 (8.3kcal/g 相較於碳水化合物和蛋白質 3~4kcal/g)，它下游代謝物乙酰輔酶 (acetyl coenzyme-A)，對於胎兒腦部髓鞘形成有幫助，但有可能造成噁心、嘔吐、腹脹或腹瀉等症狀。

(4) Extended-release niacin (pregnancy category C)：菸鹼酸即維他命 B3，懷孕期間營養建議 niacin 補充量為 18mg/day。但要達到治療作用卻需要大劑量，在一天 500~2000mg/day 的劑量下，可以降低 10~30% 三酸甘油酯，提升 10~40%HDL、並降低 5~20%LDL。這樣高的劑量在懷孕的安全性並不清楚。過去的劑型服用時須慢慢增加劑量，因為一開始服用僅 25mg 就可能出現菸鹼酸潮紅，緩釋型的使用從睡前 500mg 開始同時合併低脂肪的小點心使用，再逐漸增加劑量；劑量較大甚至可能出現噁心嘔吐的現象，另外可能造成肝功能異常，高血糖及高尿酸血症。

(5) 局部塗抹葵花子油 (sunflower oil)：過去有報告塗抹葵花子油，必需脂肪酸會經由皮膚吸收，可以改善必需脂肪酸的缺乏的狀態²⁹。

(6) 肝素 (heparin)：理論上 heparin 可以讓上皮細胞上脂蛋白脂酶釋放出來做用，但這樣的效果是短暫的，數天后，當脂蛋白脂酶消耗掉後，可能導致三酸甘油酯反而上升更高，因此，有些作者並不建議使用這樣的方式來降三酸甘油酯。

(7) Therapeutic plasma exchange：大部分的案例報告使用血漿置換術來治療孕婦高三酸甘油酯血症引起的急性胰臟炎，甚至有不少案例使用反覆的血漿置換來預防急性胰臟炎，大部分對懷孕來說是安全快速的，但時效是很短暫的。如果患者有下列狀況可以考慮使用血漿置換術，包括 (a) 飲食限制和藥物治療效果不佳、(b) 血中三酸甘油酯大於 1000mg/dl、(c) 脂肪酶 (lipase) 大於上限三倍以上、(d) 患者合併低血鈣、(e) 乳酸中毒、(f) 發炎和器官功能異常持續惡化。血漿置換通常在三酸甘油酯降低小於 500mg/dl 即可停止³⁰。

(8) Insulin (category B or sometimes C)：在高血糖狀況下，使用胰島素可以改善 LPL 功能，迅速地降低三酸甘油酯，但這樣的作用也是短暫的。因此，主要用於合併有高血糖的狀況。在沒有高血糖的狀況下，某些作者建議合併 insulin 和 5% 葡萄糖水的使用維持血糖 150~200mg/dl³⁰，來輔助三酸甘油酯的降低。

五、高脂血症婦女哺乳時血脂肪的控制

哺乳可以改善心血管疾病相關的代謝因子，而且在停止哺乳之後，這些代謝因子的改善仍存在，因此，建議高膽固醇血症以及有妊娠糖尿病的婦女儘量哺乳³¹。在 Nurse's Health Study 中有哺乳的女性在六十歲時其心肌梗塞的發生率低 23%。而且在 Women's Health Initiative 觀察性研究中，越早越長期的哺乳的停經後婦女其高血壓、糖尿病、高血脂以及心血管疾病盛行率都較低。^{32,33} 臨床上應轉介營養師諮詢相關飲食，並建議適當運動和減重。家族性高膽固醇血症的患者可考慮接受膽酸結合劑治療，高三酸甘油血症的婦女在哺乳期間的用藥與懷孕時期相同；而且不建議使用口服雌激素避孕藥，可能需考慮其它避孕方式。

六、懷孕時高脂血症的長期併發症

懷孕前高脂血症，肥胖，代謝症候群或者胰島素阻抗以及懷孕時高血壓都對日後心血管疾病發生有很大的影響。懷孕時累積的體重增加以及中年之後體重沒辦法減輕也都是心血管疾病發生的危險因子。懷孕時增加的血脂，特別是三酸甘油酯和它們的代謝產物造成動脈粥狀硬化粒子代謝物，在產後不一定能被清除。懷孕時子癩前症導致的內皮細胞功能異常可能增加孕婦日後心血管疾病的風險³⁴。而且，有許多研究認為有所謂的胎兒發展程序 (developmental programming)，懷孕期間母親的健康和胎兒出生後心血管及代謝疾病的發生有關。

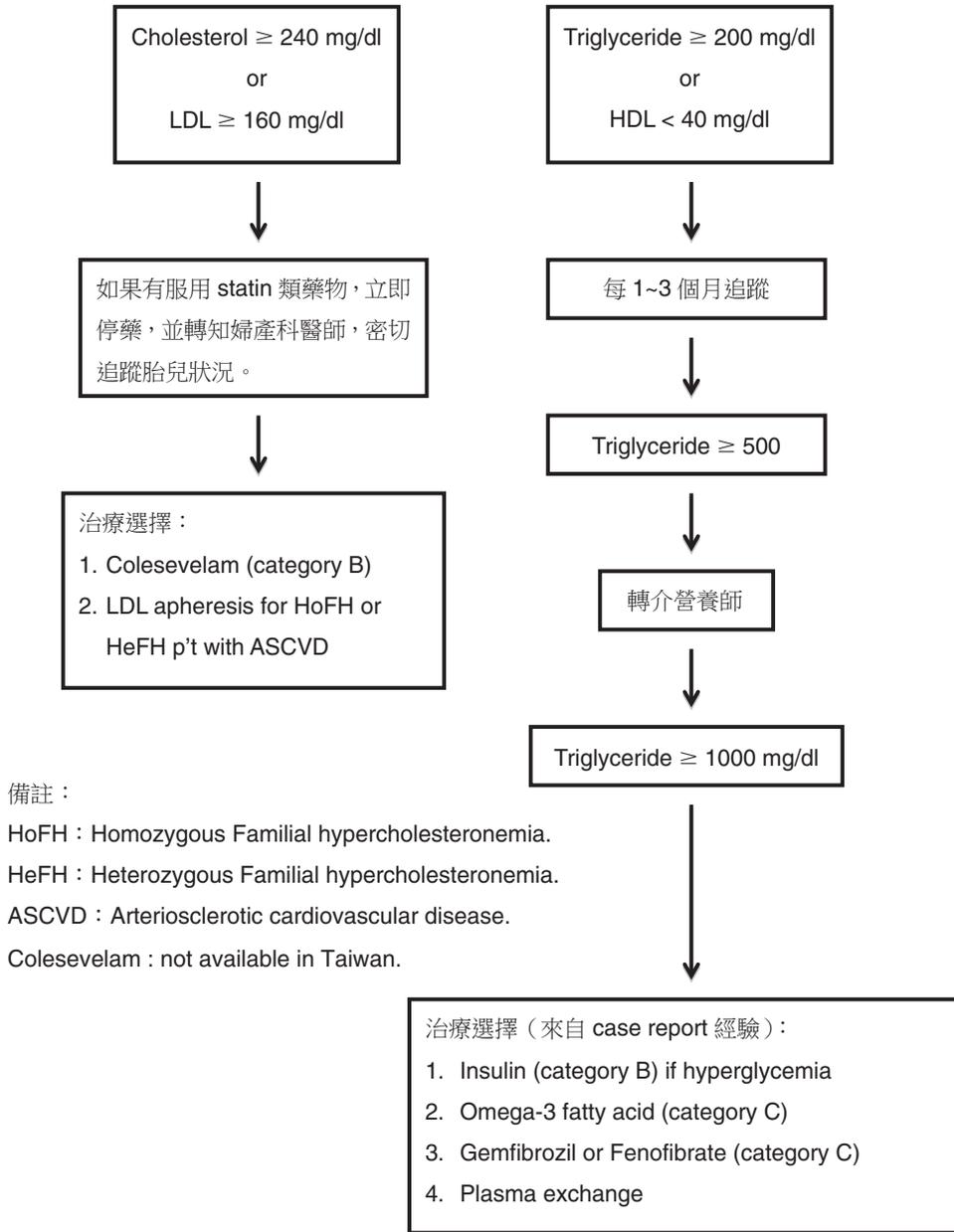
結語

目前孕婦高脂血症的定義並不一致，平常的產前檢查，醫師不會檢查血脂肪，但隨著高齡孕婦越來越多，而大部分的降血脂用藥在懷孕期間，除非必要，都不建議使用，因此某些高風險婦女族群，應該在準備懷孕前或者懷孕初期就應該透過篩檢，儘早開始飲食或生活形態的調整。筆者嘗試整理出孕期高脂血症追蹤治療流程圖 (圖二)。哺乳可以改善心血管疾病相關的代謝因子，因此，建議高脂血症以及有

妊娠糖尿病的婦女儘量哺乳。由於母體的高血脂與早產、胎兒體重過輕或過重甚至子女將來長大後罹患心血管疾病的風險都有相關。如果醫護人員在懷孕前及早給予患者相關衛教，在懷孕期間更重視高血脂和高血糖的治療，必定能避免患者發生孕期的合併症，對孕婦和新生兒未來的健康助益良多。

參考文獻

1. Marie Ng, Tom Fleming, Margaret Robinson, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
2. Tang CH, Wu CS, Lee TH, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. *Stroke* 2009; 40: 1162-8.
3. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of First-Attack Acute Pancreatitis in Taiwan From 2000 Through 2009: A Nationwide Population-Based Study. *Pancreas* 2012; 41: 696-702.
4. Chang MC, Su CH, Sun MS, et al. Etiology of acute pancreatitis—a multi-center study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1655-7.
5. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 482-8.
6. Wild R, Weedin EA, Wilson D. Dyslipidemia in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 55-63
7. Wild R, Weedin EA, Gill EA. Women's Health Considerations for Lipid management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 65-85
8. Knopp RH, Warth MR, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986; 50: 297-317.
9. Potter JM, Macdonald WB. Primary type I hyperlipoproteinemia—a metabolic and family study. *Aust N Z J Med* 1979; 9: 688-93.
10. Napoli C, D'Armiendo FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low-density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-90.
11. Leiva A, Diez de Medina C, Guzman-Gutierrez E, Pardo F, Sobrevia L. Maternal Hypercholesterolemia in Gestational Diabetes and the Association with Placental Endothelial Dysfunction, Gestational Diabetes-Causes, Diagnosis and Treatment, Dr. Luis Sobrevia (Ed.), In Tech, DOI: 10.5772/55297
12. Berqlund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society



圖二：孕期高脂血症追蹤治療流程圖。

clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.

13. .Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela A, Lepsch J, Mendes RH, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG* 2016; 123: 570-8.
14. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122: 643-51
15. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol* 2016; 10: S1-43.
16. Maymunah AO, Kehinde O, Abidove G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Afr Health Sci* 2014; 14: 967-73.
17. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1323275 person years. *BMJ* 2013; 347: f4539.
18. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, et al. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 2006; 70: 768-72.
19. Ness RB, Harris T, Cobb J, et al. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*

- 1993; 328: 1528-33.
20. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA, et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med* 2010; 68: 299-303
 21. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1035.
 22. Anthony Wang, Akshara Richharlya, Shravanthi R, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003294.
 23. YH Li, KC Ueng, JS Jeng, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J of Formosan Medical Association* 2017; 116: 217-48.
 24. MS. Sabatine, RP. Giugliano, AC. Keech, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *NEJM* 2017; 376: 1713-22.
 25. Alyse S. Goldberg and Robert A. Hegele Severe Hypertriglyceridemia in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2589-96.
 26. Chunlan Huang, Jie Liu, Yingying Lu, et al. Clinical Features and Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis During Pregnancy: A Retrospective Study. *J Clin Apheresis* 2016; 31: 571-8.
 27. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an Update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203.
 28. Saadi HF, Kurlander DJ, Erkins JM, Hoogwerf BJ. Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy: treatment with gemfibrozil. *Endoc Pract* 1999; 5: 33-6.
 29. Skolnik P, Eaglstein WH, Ziboh VA. Human Essential Fatty Acid Deficiency Treatment by Topical Application of Linoleic Acid. *Arch Dermatol* 1977; 113: 939-941
 30. N Gupta, S Ahmed, L Shaffer, P Cavens, J Blankstein. Severe Hypertriglyceridemia Induced Pancreatitis in Pregnancy. *Case Repots in Obstetrics and Gynecology* 2014, Article ID 485493, 5 pages
 31. Tone Natland Fagerhaug, Siri Forsmo, Geir Wenberg Jacobsen, et al. A prospective population-based cohort study of lactation and cardiovascular disease mortality: the HUNT study. *BMC Public Health* 2013, 13: 1070.
 32. Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 138.e1-138.e8.
 33. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 974-982.
 34. Charlton F, Tooher J, Rye KA, et al. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 203-12.

Dyslipidemia in Pregnancy

Hui-Ching Pai¹, Wei-Hung Lin², Ching-Ling Lin³, and Shinn-Tzong Gong³

¹*Division of Endocrinology and Metabolism, Hsinchu Cathay General Hospital;*

²*Department of Internal Medicine,* ³*Division of Endocrinology and Metabolism, Cathay General Hospital*

As the age of mother with first pregnancy became older, the prevalence of obesity and metabolic syndrome increases. In such women, hyperlipidemia are not uncommon during pregnancy. The risk of complicated pregnancy as well as the perinatal complications of their offspring increases. For example, hyperlipidemia may increase the risk of preeclampsia and acute pancreatitis during pregnancy. Dyslipidemia in pregnancy also increase the risk of premature birth, fetal underweight or overweight; and the offspring of mother with dyslipidemia in pregnancy have higher risk of cardiovascular diseases when they grew up. Due to the physiological hormonal changes, blood lipid level would raise to support normal embryonic development during pregnancy; so dyslipidemia during pregnancy does not seem to have a very clear definition. However, severe cases of high cholesterol or triglyceride during pregnancy often indicates familial dyslipidemia. Clinically, proper patient education should be implemented before these patients became pregnant; doctors need to remind their patients about the risks, and do early prevention for related complications. At the same time, the increasing number of pregnancy in women with advanced age indicates that some of these women already know that they have hyperlipidemia, and some of them may already been taking lipid-lowering agents before they become pregnant. Most of the cholesterol-lowering drugs should not be used during pregnancy; therefore for obesity, diabetes and/or dyslipidemia pregnant women, diet control, exercise and weight control should be the main mandates. This article will discuss the impact of high blood lipids during pregnancy, and how to manage. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 287-297)