

1例重度妊娠期肝内胆汁淤积综合征伴严重高脂血症患者的药物治疗与监护



陈悦¹, 朱喜梅², 杨彩华¹

1. 南方医科大学南方医院临床药学中心 (广州 510515)
2. 南方医科大学南方医院白云分院 (广州 510080)

【摘要】 本文报道临床药师参与 1 例重度妊娠期肝内胆汁淤积综合征伴严重高脂血症患者的药物治疗过程。患者入院时三酰甘油 $37.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胆固醇 $15.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆汁酸 $64.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 急性胰腺炎、胎死宫内等妊娠合并症风险明显升高。如何同时保障用药的安全性及有效性是该患者治疗的重点和难点。临床药师建议采用熊去氧胆酸联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸降胆汁酸治疗, 同时加用非诺贝特联合依折麦布降血脂治疗。调整后, 三酰甘油、胆固醇、胆汁酸水平分别降至 $11.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $5.94 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $49.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 患者病情稳定, 最终取得良好的分娩结局。临床药师对该孕妇进行了全程个体化药学监护, 协助临床医师科学、合理地制定药物治疗方案。本文可为类似复杂孕产妇的诊疗提供参考。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积综合征; 高脂血症; 临床药师; 药学监护

Pharmacotherapy and monitoring of a patient with severe hyperlipidemia concomitant severe intrahepatic cholestasis of pregnancy

CHEN Yue¹, ZHU Ximei², YANG Caihua¹

1. Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
 2. Baiyun Branch, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510080, China
- Corresponding author: YANG Caihua, Email: xiaoyang856@163.com

【Abstract】 The article describes the involvement of a clinical pharmacist in the pharmacotherapeutic process of a patient with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy concomitant severe hyperlipidemia. Upon admission, the patient presented with triglyceride levels as high as $37.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, cholesterol levels of $15.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and total bile acid levels elevated to $64.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, indicating a significantly increased risk of complications such as acute pancreatitis and intrauterine fetal demise. How to ensure the safety and efficacy of the medication at the same time is a major challenge in the treatment of this patient. The clinical pharmacist recommended a treatment regimen comprising ursodeoxycholic acid in combination with ademetionine 1,4-butanedisulfonate to lower bile acid levels, alongside fenofibrate combined with ezetimibe to manage hyperlipidemia. After adjustment, triglycerides, cholesterol, and bile acid levels decreasing to $11.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $5.94 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and $49.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202402007

基金项目: 中国药学会科技开发中心项目 [CMEI2022KPYJ (ZAMM) 00601]; 南方医科大学大学生创新创业研究项目 (2023YYDC028)

通信作者: 杨彩华, 硕士, 主管药师, Email: xiaoyang856@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

respectively. The patient's condition was stable, ultimately resulting in a favorable childbirth outcome. The clinical pharmacist provided personalized pharmaceutical care throughout the patient's treatment, and assisted the clinician to formulate a medication plan in a scientific and rational manner. This article can be served as a reference for the diagnosis and treatment of similar complex obstetric patients.

【Keywords】 Intrahepatic cholestasis syndrome of pregnancy; Hyperlipidemia; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

妊娠期妇女常伴随生理性血脂升高,健康孕中晚期妇女血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平可升高40%~50%,三酰甘油(triglyceride, TG)水平可达孕前2~3倍,以供应胎儿脂质营养,支持其生长发育^[1-2]。但过高的血脂水平可能诱发急性胰腺炎、妊娠期糖尿病等多种并发症,对孕妇及胎儿的健康造成威胁。研究^[3]发现, TG水平 $> 11.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $22.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者中,急性胰腺炎的发病率分别为5%和10%~20%。妊娠期肝内胆汁淤积综合征(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期特有的肝病形式,患者肝功能受损可加重脂类代谢异常,增加胎儿宫内缺氧、早产、羊水粪染、胎儿窘迫等严重并发症的风险,严重者可危及母婴生命,因此妊娠期针对高脂血症和ICP的治疗十分重要^[4]。由于妊娠期高脂血症的治疗指征与降脂目标尚未统一,目前仍缺乏相关循证医学证据和诊疗指南规范,同时多数调脂药物在孕期使用的安全性仍存在争议,如何正确规范定义和管理妊娠期高脂血症并合理选择药物是临床医师和药师面临的一大难题。

本文报道1例重度ICP伴严重高脂血症患者的治疗经过。临床药师结合相关指南与文献,帮助妊娠期ICP伴高脂血症患者安全有效地选择调脂药物与降胆汁酸药物并提供指导,降低了不良妊娠结局的发生风险,促进临床用药安全、有效。本研究已获得患者书面知情同意。

1 病例资料

1.1 患者基本情况

患者,女,30岁,初产妇,身体质量指数 $26.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。因“停经34⁺⁵周,发现胆汁酸升高20天”于2023年5月28日收入南方医科大学南方医院(以下简称“我院”)。患者怀

孕后在外院规律产检,孕8周生化检查示: TG $13.64 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆固醇(total cholesterol, TC) $5.67 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,未行特殊处理。孕32⁺²周查总胆汁酸(total bile acid, TBA) $99.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;肝胆超声示:肝实质回声稍致密。患者未诉皮肤瘙痒、恶心、呕吐等不适,遵医嘱服用熊去氧胆酸胶囊250 mg, po, q6h降胆汁酸治疗。孕33⁺²周TBA $41.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,孕34⁺⁴周胎心监测提示无刺激试验(non-stress test, NST)可疑型,转诊至我院。入院诊断:①ICP(重度);②妊娠合并高脂血症;③高危妊娠监督(孕1产0,妊娠34⁺⁵周,头位)。

1.2 诊疗过程

5月28日,生化检查示:TBA $29.10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TC $15.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG $37.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $0.34 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $0.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;血常规、肝肾功能未见异常。彩超示:肝稍大,肝实质回声细密,肝内胆管显露,胆囊壁毛糙,胆囊腔内胆汁淤积。临床医师初始给予熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)胶囊250 mg, po, bid联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 g, ivd, qd降胆汁酸治疗,地塞米松注射液促胎肺成熟,依诺肝素钠预防血栓治疗,低盐低脂低胆固醇饮食。6月1日复查, TBA $64.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TC $10.85 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG $15.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $4.85 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师会诊建议予依折麦布片10 mg, po, qd联合非诺贝特胶囊0.2 g, po, qd降血脂,双歧三联活菌片1 g, po, bid调节菌群,促进胆汁酸代谢。临床医师采纳并执行该方案,余治疗同前。6月4日, TBA $54.10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TC $9.32 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG $13.51 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $4.39 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血脂水平较前下降,继续当前治疗。6月8日, TBA $49.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TC $7.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG $11.94 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C

3.38 mmol · L⁻¹，各项指标较前进一步改善。6 月 12 日，TBA 61.00 μmol · L⁻¹，TC 5.94 mmol · L⁻¹，TG 11.10 mmol · L⁻¹，LDL-C 2.89 mmol · L⁻¹。TBA 较前有上升趋势。6 月 15 日，患者孕 37⁺2 周已足月，考虑存在重度 ICP，故行剖宫产术终止妊娠，娩出 1 名健康婴儿，新生儿情况良好。产后继续给予熊去氧胆酸胶囊降胆汁酸，依折麦布片联

合非诺贝特胶囊降脂治疗，用法用量同前。6 月 16 日，TBA 13.00 μmol · L⁻¹，TC 5.97 mmol · L⁻¹，TG 6.74 mmol · L⁻¹，LDL-C 3.56 mmol · L⁻¹。后续患者情况良好，6 月 21 日予带依折麦布 10 mg，po，qd 联合非诺贝特 0.2 g，po，qd 出院。患者住院期间 TBA 及 TG、TC、LDL-C 等指标变化如图 1 所示。

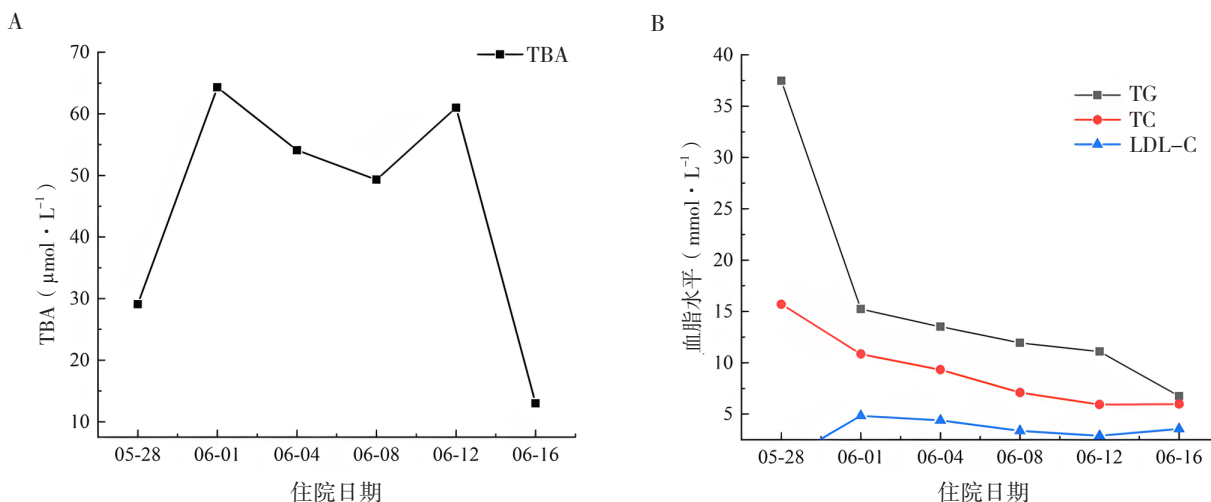


图1 患者住院期间总胆汁酸与血脂指标变化情况

Figure 1. Changes in total bile acids and blood lipid parameters during hospitalization

注：A. 总胆汁酸；B. 三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等血脂指标。

2 讨论

2.1 ICP伴严重高脂血症降胆汁酸药物治疗方案分析

血清 TBA 水平是诊断 ICP 最敏感的生化指标，正常妊娠期女性的 TBA 参考范围为 0~14 μmol · L⁻¹。本例患者入院后 TBA 最高达 64.30 μmol · L⁻¹，罹患子痫前期、妊娠期糖尿病等并发症的风险较高，降胆汁酸治疗需求迫切。

UDCA 是目前治疗 ICP 的首选药物，包括美国母胎医学会 (Society of Maternal-Fetal Medicine, SMFM) 在内的 6 个国家指南均推荐将其作为治疗 ICP 的一线药物，主要用于改善母体症状和生化检查结果^[5-6]。对于重度 ICP 患者，中高剂量的 UDCA (20~25 mg · kg⁻¹) 可以刺激胎儿胆汁酸经胎盘消除，且被证实安全性良好，通常在治疗 3~4 周后可见生化指标的明显改善。同时，S-腺苷蛋氨酸也因其可以提高肝组织中法尼脂受体的表达，促进胆汁排泄，有效缓解胆汁淤积并改善妊娠结局而常用作 ICP 临床二线用药及

联合治疗^[5]。因此本例患者入院后给予 UDCA 联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗，但由于患者处于治疗初期，UDCA 暂未发挥最佳疗效，故患者 TBA 水平仍不稳定。

妊娠期高 TG 血症是孕中、晚期诱发 ICP 的重要因素，贝特类药物是 UDCA 单药难治性 ICP 患者的治疗选择之一。一项非诺贝特联合 UDCA 治疗 ICP 的病例报道^[7]提示两者联用有效改善了 ICP 引起的瘙痒症状，并有一定的安全性。同时，非诺贝特与 UDCA 联合治疗还可明显改善患者的血生化指标^[8]。入院第 5 日临床药师参与会诊后，建议在现有治疗方案的基础上加用非诺贝特治疗，并合用双歧三联活菌片调节菌群，促进胆汁酸代谢，四者可以在降低患者胆汁酸方面发挥协同作用，同时显著改善患者血脂水平，降低 ICP 引起瘙痒等症状的风险。方案调整后，患者 TBA 水平得到良好控制，妊娠期间未出现瘙痒等 ICP 加重的症状表现，未出现胰腺炎等妊娠并发症，产后胎儿情况良好，表明联合药物治疗方案有效且安全性良好。

2.2 妊娠期调脂药物治疗方案分析

妊娠期高脂血症的定义、治疗指征及降脂目标目前尚未统一,仍存在争议,多参照成人高脂血症的治疗原则。《中国血脂管理指南(2023年)》^[1]中指出健康成人血脂合适水平为TG < 2.3 mmol·L⁻¹、TC < 6.2 mmol·L⁻¹、LDL-C < 4.1 mmol·L⁻¹。国内学者分析900余名孕妇妊娠期血脂水平与不良妊娠结局间的关联,认为妊娠中晚期TG每升高1 mmol·L⁻¹,ICP、妊娠期糖尿病、子痫前期的发生风险均会增高,建议孕晚期血脂水平临界值设定为TG ≤ 3.177 mmol·L⁻¹、LDL-C ≤ 2.415 mmol·L⁻¹^[9]。本例患者入院时TG达37.47 mmol·L⁻¹,TC 15.70 mmol·L⁻¹,显著高于文献、指南参考值,降脂治疗需求迫切。针对该患者,如何同时保障用药的安全性及有效性是降脂治疗的重难点所在。

目前临床成人常用调脂药物包括降低胆固醇为主的他汀类、胆固醇吸收抑制剂、普罗布考、胆汁酸螯合剂和部分单克隆抗体如阿利西尤单抗,以及降低TG为主的贝特类、烟酸类和Omega-3脂肪酸^[10-12]。《中国血脂管理指南(2023年)》^[1]中推荐对妊娠期严重高TG血症(>5.6 mmol·L⁻¹)患者可考虑使用高纯度Omega-3脂肪酸和贝特类药物治疗。然而,考虑到妊娠期患者个体状态、妊娠周期、血脂水平等基本情况各不相同,临床选择调脂药物时仍应针对患者具体情况慎重决定。

长期以来,他汀类药物因其潜在的致畸作用被禁用于妊娠期女性。然而2021年美国食品药品监督管理局(FDA)提出取消他汀类药物“妊娠期X类”标签,多项关于孕妇使用他汀类药物的观察性研究均未发现药物相关的重大出生缺陷^[13]。以普伐他汀为代表的新一代他汀类药物具有不易透过胎盘屏障、致畸性低的特点,拥有良好的孕期应用前景。但由于其仍存在增加早产和低出生体重的风险,并且尚缺乏充分的循证证据以证明其安全性。

非诺贝特通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体α,在体内被水解为活性代谢物,具有良好降脂作用。虽研究有限,但目前已有的妊娠期间使用贝特类药物的数据^[14]表明即使在孕早期使用也具有一定的安全性。一项病例报告^[14]显示自胚胎受精至妊娠8周时持续暴露于非诺贝特未观察

到对胎儿发育产生有害影响。美国心脏协会建议TG > 500 mg·dL⁻¹的妊娠中晚期孕妇可使用非诺贝特以降低急性胰腺炎风险^[15]。文献^[16-18]报道证实非诺贝特可用于治疗妊娠晚期高脂血症相关性胰腺炎,贝特类药物可有效降低妊娠期高脂血症患者血脂水平且安全性可观^[19-20]。基于上述循证医学证据,临床药师考虑首选非诺贝特为本例患者进行降脂治疗的药物。

Omega-3脂肪酸具有降低血清TG水平的作用,作为孕妇在妊娠期间需要常规补充摄入的多不饱和脂肪酸之一,其安全性较高。然而,既往临床实践中多认为Omega-3脂肪酸降低血清TG水平的效果有限且所需时间较长。考虑到本病例患者TG水平较高,故仅考虑作为现有治疗方案效果不佳时补充联合使用。

依折麦布通过减少小肠对胆固醇吸收和降低胆汁中胆固醇的重吸收,可明显降低血浆胆固醇水平。研究^[21-22]证实,依折麦布可使LDL-C水平降低17%,常与他汀或贝特类药物联合用于治疗成人高脂血症。多项研究^[23-25]显示依折麦布联合非诺贝特治疗高脂血症,降低血清LDL-C和TG水平效果显著且长期安全性良好。然而使用PubMed数据库检索依折麦布妊娠期使用的安全性相关文献,结果相关循证证据并不充分,目前尚不能证明其安全性。动物研究^[26]显示,依折麦布可穿过胎盘,大剂量下胎儿骨骼发育异常的发生率稍有增加。因此,在妊娠期女性中使用依折麦布应格外谨慎。由于胚胎在孕20周时骨骼及其中骨髓均已形成并发育至成熟水平,考虑本例孕晚期患者使用依折麦布对胎儿骨骼发育影响较小。

此外,考虑到非诺贝特治疗起效时间通常在2周左右,本例患者血清TG 37.47 mmol·L⁻¹,TC 15.70 mmol·L⁻¹,诱发妊娠期高TG性急性胰腺炎风险较高,降脂需求迫切,单独使用非诺贝特降脂效果较慢,故临床药师建议采用联合用药治疗。患者就诊时妊娠34⁺⁵周,已过药物对胎儿致畸高风险期,胎儿骨骼及骨髓已发育至成熟水平,此时应用依折麦布对胎儿发育影响较小。同时考虑到他汀类药物孕妇禁用,胆酸螯合剂、Omega-3脂肪酸与烟酸类药物降脂效果欠佳,故临床药师建议选用非诺贝特联合依折麦布治疗,结果疗效显著,最终取得良好分娩结局。

2.3 用药监护及患者宣教

在患者治疗过程中, 临床药师密切关注患者是否出现 ICP 相关症状, 如皮肤瘙痒、黄疸、皮肤抓痕等, 同时定期监测淀粉酶、白细胞计数、中性粒细胞计数比例等胰腺炎相关指标变化, 以评估药物降胆汁酸治疗效果。重点监护患者肝胆情况、胃肠道功能及睡眠情况, 告知患者服药期间若出现恶心、呕吐、睡眠不佳等情况, 需及时告知临床医师或药师, 以便调整用药剂量。患者出院后继续服用非诺贝特和依折麦布, 临床药师对患者及其家属进行用药教育, 建议 1 周后门诊随访评估疗效, 监测肝功能、胆汁酸水平及血脂情况。考虑调脂药物都是哺乳期禁用或安全性未知的药物, 故建议患者暂停哺乳。日常生活中清淡、低脂饮食, 并进行适量运动。

2.4 小结

临床药师通过全程参与 1 例重度 ICP 伴严重高脂血症患者的药物治疗过程, 结合患者病情分析用药利弊, 给予用药建议与指导, 使患者血脂水平明显改善、病情逐渐稳定, 最终获得良好妊娠结局, 在患者的诊疗过程中发挥了积极作用。临床药师通过对患者病情进行个体化分析, 最终确定治疗用药, 有效提升了患者诊治期间用药的安全性及有效性, 降低妊娠期合并症的发生, 保障母婴健康。

参考文献

- 1 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255. [Chinese guidelines for lipid management (2023)][J]. Chinese Journal of Cardiology, 2023, 51(3): 221-255.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- 2 Zhu Y, Zhu H, Dang Q, et al. Changes in serum TG levels during pregnancy and their association with postpartum hypertriglyceridemia: a population-based prospective cohort study[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 119. DOI: 10.1186/s12944-021-01549-y.
- 3 李蕾, 何文华, 吕农华. 高甘油三酯血症性胰腺炎的降脂治疗进展[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(21): 1619-1622. [Li L, He WH, Lyu NH. Advances in lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(21): 1619-1622.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201015-02843.
- 4 段润滋, 王慧, 白新久, 等. 妊娠期高脂血症与妊娠结局的研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(18): 62-65. [Duan RZ, Wang H, Bai XJ, et al. Research progress of hyperlipidemia in pregnancy and pregnancy outcome[J]. China Medicine and Pharmacy, 2022, 12(18): 62-65.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.18.016.
- 5 Lee RH, Mara G, Metz TD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224: B2-B9. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.002.
- 6 Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1361. DOI: 10.3390/jcm9051361.
- 7 Grady J, Clifford C, Treadwell MC, et al. Use of fenofibrate for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Hepatol, 2023, 79: e84-e86. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.014.
- 8 国家感染性疾病临床医学研究中心. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识(2021 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(6): 401-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2021.06.001.
- 9 Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16: 60. DOI: 10.1186/s12884-016-0852-9.
- 10 林晓虹, 王冬昱, 沈丽霞, 等. 普伐他汀在孕期应用的现状及前景[J]. 中华围产医学杂志, 2023, 26: 696-700. [Lin XH, Wang DY, Shen LX, et al. Current status and prospect of pravastatin application in pregnancy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2023, 26(8): 696-700.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20221226-01053.
- 11 周建成, 季春梅, 房文通, 等. 阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1388-1400. [Zhou JC, Ji CM, Fang WT, et al. Alirocumab in the treatment of hypercholesterolemia: a rapid health technology assessment[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(12): 1388-1400.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312009.
- 12 王倩, 王声祥, 李岑, 等. 阿格列汀对 2 型糖尿病患者血脂水平影响的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 516-520. [Wang Q, Wang SX, Li Q, et al. Effects of alogliptin on blood lipid level of patients

- with type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(8): 516–520. DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.004](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.004).
- 13 Mauricio R, Khera A. Statin use in pregnancy: is it time for a paradigm shift?[J]. Circulation, 2022, 145: 496–498. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058983](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058983).
- 14 Sunman H, Canpolat U, Sahiner L, et al. Use of fenofibrate during the first trimester of unplanned pregnancy in a patient with hypertriglyceridemia[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46: e5. DOI: [10.1345/aph.1Q626](https://doi.org/10.1345/aph.1Q626).
- 15 Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141: e884–e903. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000772](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000772).
- 16 Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate[J]. Obstet Gynecol, 2011, 117: 517–519. DOI: [10.1097/AOG.0b013e31820755b5](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820755b5).
- 17 Raed A, Waleed MA, Najla S, et al. Acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia during pregnancy[J]. J Diabetes Endocrine Practice, 2022, 5: 119–121. DOI: [10.1055/s-0042-1757702](https://doi.org/10.1055/s-0042-1757702).
- 18 Keller D, Hardin EM, Nagula SV, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: a case report[J]. Cureus J Med Science, 2022, 14(8): e28273. DOI: [10.7759/cureus.28273](https://doi.org/10.7759/cureus.28273).
- 19 Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): 2589–2596. DOI: [10.1210/jc.2012-1250](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1250).
- 20 Cheng DC, Ma J, Kuang MH, et al. Insulin management for hypertriglyceridemia in pregnancy[J]. Maternal-Fetal Medicine, 2023, 5(1): 47–50. DOI: [10.1097/FM9.000000000000175](https://doi.org/10.1097/FM9.000000000000175).
- 21 Witting C, Devarreddy A, Rodriguez F. Review of lipid-lowering therapy in women from reproductive to postmenopausal years[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(5): 183. DOI: [10.31083/j.rcm2305183](https://doi.org/10.31083/j.rcm2305183).
- 22 Patel J, Sheehan V, Gurk-Turner C. Ezetimibe (Zetia): a new type of lipid-lowering agent[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2003, 16(3): 354–358. DOI: [10.1080/08998280.2003.11927928](https://doi.org/10.1080/08998280.2003.11927928).
- 23 Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia[J]. Eur Heart J, 2005, 26(9): 897–905. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi231](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi231).
- 24 McKenney JM, Farnier M, Lo K, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8): 1584–1587. DOI: [10.1016/j.jacc.2005.11.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.072).
- 25 Oikawa S, Yamashita S, Nakaya N, et al. Efficacy and safety of long-term coadministration of fenofibrate and ezetimibe in patients with combined hyperlipidemia: results of the EFECTL study[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(1): 77–94. DOI: [10.5551/jat.35626](https://doi.org/10.5551/jat.35626).
- 26 Lewek J, Banach M. Dyslipidemia management in pregnancy: why is it not covered in the guidelines?[J]. Curr Atheroscler Rep, 2022, 24(7): 547–556. DOI: [10.1007/s11883-022-01030-w](https://doi.org/10.1007/s11883-022-01030-w).

收稿日期: 2024年02月04日 修回日期: 2024年03月29日
本文编辑: 周璐敏 杨燕