

· 临床论著 ·

HBV 感染与妊娠期急性脂肪肝的相关性研究

曹秀贞 张丽菊 易为 刘敏

【摘要】目的 探讨 HBV 感染对妊娠期急性脂肪肝 (AFLP) 的发生率及妊娠结局的影响。**方法** 采用回顾性调查方法对 HBV 感染的 AFLP 孕妇 9 例和无 HBV 感染的 AFLP 孕妇 42 例进行对比分析, 采用 t 检验和 χ^2 检验进行统计学分析, 观察 HBV 感染对妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 发生率及妊娠结局的影响。**结果** 伴有 HBV 感染的 AFLP 孕妇发生率显著高于一般人群, 且其发病时间显著早于无 HBV 感染的 AFLP 患者, 两者差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05); 伴 HBV 感染的 AFLP 孕妇早产发生率、新生儿窒息率、产后出血发生率均显著高于无 HBV 感染的 AFLP 孕妇, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** HBV 感染可使 AFLP 的发生率增高, 易引起早产、新生儿窒息率及产后出血率增高, 应加强对该类患者的孕产期监护和治疗, 以保证母婴的健康和安全。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 感染; 妊娠; 妊娠期急性脂肪肝

Evaluation of the relationship between hepatitis B virus infection and acute fatty liver of pregnancy
CAO Xiuzhen, ZHANG Liju, YI Wei, LIU Min. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: ZAHNG Liju, Email: bjdtzlj@sina.com

【Abstract】Objective To explore the incidence and influence of HBV infection on the pregnancy outcome of patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP). **Methods** By using review investigation, 9 cases of pregnant women suffered from AFLP with HBV infection and 42 cases of AFLP without HBV infection were compared and analyzed, t test and χ^2 test were used for statistical analysis. The incidence and pregnancy outcome of AFLP between the two groups were observed. **Results** The incidence of AFLP was higher in pregnant women who were infected by HBV than those without HBV infection ($P < 0.05$), the onset time was earlier in the infected patients than those without HBV infection ($P < 0.05$), the incidence of premature delivery, neonatal asphyxia and postpartum bleeding were also higher in HBV infection patients than those without HBV infection ($P < 0.05$). **Conclusions** HBV infection could increase the incidence of AFLP, premature delivery and postpartum bleeding. Monitoring and treatment of perinatal complications of AFLP should be strengthened for patients with HBV infection.

【Key words】 Hepatitis B virus; Infection; Pregnancy; Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)

我国 HBsAg 检出率高达 10%^[1], 无症状 HBV 感染者超过 1.2 亿^[2], 孕妇合并乙型肝炎病毒感染较常见, 孕妇 HBV 感染的发生率约为 5.9% ~ 19.0%^[3]。妊娠期急性脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP), 又称妊娠特发性脂肪肝, 易发生于妊娠晚期, 起病急、病情凶险, 母婴病死率高、预后差。有关 HBV 感染与妊娠期急性脂肪肝发病关系的研究甚少, 为进一步探讨 HBV 感染对妊娠期急性脂肪肝的发生率及妊娠结局的影响, 本研究进行了 HBV 感染与 AFLP 的相关性探讨, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取 1996 年 1 月至 2012 年 12 月于本院产科分娩住院的孕产妇共 19 628 例, 选取其中 51 例 AFLP 患者, 19 628 例患者中 HBV 感染 16 535 例 (84.2%), 其中 AFLP 患者 9 例 (0.05%), 年龄 19 ~ 41 岁, 平均年龄 (27.13 ± 2.43) 岁; 选取无 HBV 感染的孕妇共 3 093 例, 其中 AFLP 患者 42 例, 年龄 20 ~ 43 岁, 平均年龄 (28.56 ± 1.87) 岁, 两组患者年龄差异无统计学意义 ($t = 1.98$, $P > 0.05$)。后者均为外院转院至本院患者, 其中产后转至本院者 8 例。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.017

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院妇产科

通讯作者: 张丽菊, Email: bjdtzlj@sina.com

二、研究方法

1. 乙型肝炎病毒表面标志物及肝功能检测:

乙型肝炎病毒表面标志物及血生化检查均于首都医科大学附属北京地坛医院实验室完成,乙型肝炎病毒表面标志物的检测运用微粒子法,采用雅培i2000全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司),诊断标准:bHBsAg < 0.05 mIU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mIU/ml, bHBeAb > 1.0 S/CO, bHBcAb > 1.0 S/CO为阴性。肝功能检测使用日立7600-020自动生化分析仪,WAHO试剂盒,采用酶学和动力学化学法检测。诊断标准:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)正常值均为0~40 U/L。

2. 妊娠期急性脂肪肝的诊断:诊断标准及方法:AFLP诊断根据《中华妇产科学》第2版中的诊断标准^[4],但HBV表面抗原阳性者并不被排除在诊断范围外。所选HBV感染的孕妇甲型肝炎、丙型肝炎和戊型肝炎病毒感染检测均为阴性,并排除其他的肝胆疾病。

3. 产后出血的诊断:产后出血的诊断及失血量的测定参照第6版《妇产科学》^[5],出血量测量以容器法及称重法记录胎儿娩出后孕妇24 h内出血量,出血量> 500 L定义为产后出血。

三、统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件进行数据分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、HBV感染对AFLP发生率的影响

19 628例孕妇中AFLP患者51例,HBV感染者16 535例,其中AFLP患者9例,发生率5.4/万(9/16 535),无HBV感染者3 093例,其中AFLP患者42例,发生率135.8/万(42/3 093)。后者显著高于前者,与本院主要收治肝病患者有关,42例无HBV感染的AFLP患者均为外院发现肝功能异常转至本院的患者,故二者未行统计学处理。

二、HBV感染对AFLP孕妇肝功能及其发病时间的影响

本研究结果显示,HBV感染的AFLP患者与无HBV感染的患者肝功能(ALT、AST和TBil)改变差异无统计学意义($P > 0.05$);而有HBV感染的AFLP患者发病时间显著早于无HBV感染的AFLP患者,分别为(34.2±1.6)周和(36.4±1.9)周,差异具有统计学意义($t = 3.24$, $P < 0.05$),见表1。

三、HBV感染对AFLP孕妇新生儿及产后出血的影响

本研究结果显示。伴HBV感染的AFLP孕妇及无HBV感染的AFLP孕妇新生儿窒息率分别为55.6%和16.7%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.22$, $P < 0.05$)。且前者的早产发生率较后者显著增高,分别为66.7%和52.4%($\chi^2 = 7.97$, $P < 0.05$)。伴HBV感染的AFLP孕妇产后出血发生率显著高于无HBV感染的AFLP孕妇,出血率分别为77.8%和38.1%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.69$, $P < 0.05$),见表2。

讨 论

妊娠期急性脂肪肝(AFLP)又称妊娠特发性脂肪肝。该病于1934年由Stander及Cadden首先提出,1940年Sheehan做了充分的描述,命名本病为妊娠期急性黄色肝萎缩,随着对疾病的进一步认识,1956年Moore将本病命名为妊娠期急性脂肪肝。国外报道妊娠急性脂肪肝发病率为1/0.7万到1/1.6万^[6],国内为1/1.3万~1/100万^[4]。近年来随着对该病的进一步认识及诊治水平提高,AFLP发生率有所增加,母婴病死率由75%和85%,降至18%和23%^[7],最近,一项前瞻性研究提出了AFLP的诊断标准^[8],已不再对肝炎血清学检查作出要求。本研究发现HBV携带患者亦可并发妊娠期急性脂肪肝,与上述相符。9例HBV表面抗原阳性的AFLP患者,但其临床症状及实验室、超声等方面诊断妊娠期急性脂肪肝明确,而肝炎诊断居次位。Rosa等^[9]回顾性分析了2 211例AFLP患者,发现HBV携带者更易

表1 有无HBV感染的AFLP孕妇肝功能指标和发病时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)	发病时间(周)
HBV (+)	9	343.3 ± 75.6	273.2 ± 65.7	185.5 ± 35.6	34.2 ± 1.6
HBV (-)	42	289.7 ± 86.3	230.1 ± 58.3	167.3 ± 29.5	36.4 ± 1.9
t		1.72	1.97	1.63	3.24
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

表2 有无HBV感染的AFLP孕妇新生儿和产后出血的比较[例(%)]

组别	例数	新生儿窒息	早产	产后出血
HBV (+)	9	5 (55.6)	6 (66.7)	7 (77.8)
HBV (-)	42	7 (16.7)	22 (52.4)	16 (38.1)
χ^2		6.22	7.97	4.69
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05

发生AFLP。本研究发现51例中有9例HBV表面抗原阳性,HBV感染孕妇AFLP发病率为5.4/万,高于上述一般人群^[4,6],与Rosa等^[9]研究相符。有学者认为某些后天获得的因素,如感染等易诱发AFLP,可能与此有关。本文无HBV感染的孕妇AFLP发病率为151.9/万,显著高于既往研究,与本院系专科医院,主要收治肝病患者,AFLP患者转入本院有关。

AFLP的病因尚不明确,有学者提出本病发生于妊娠28~40周^[10-11],多见于妊娠35~36周,且只有终止妊娠才有痊愈的希望,故推测与妊娠引起的体内激素变化有关。妊娠期肾上腺皮质激素、去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素、生长激素及雌激素等明显增加,使脂肪酸代谢发生障碍,致使游离脂肪酸增加,并随妊娠后期激素的增加而加重,游离脂肪酸堆积在肝、肾、胰以及脑细胞等其他脏器,造成多脏器损害,此为妊娠期急性脂肪肝发病的内因,在此基础上若有感染等诱因,则极易诱发妊娠期急性脂肪肝。而HBV感染者,虽然无明显临床症状,肝功能正常,但实际若行肝组织活检结果显示肝组织正常者仅占10%,灶性炎症和非特异性反应炎症高达45%^[12]。影响了妊娠过程的正常发展,为AFLP的发生提供了有利的环境。加重了本病对妊娠的影响。本研究显示,伴有HBV感染的AFLP孕妇组其起病时间、早产发生率、新生儿窒息率均显著高于无HBV感染的AFLP孕妇组,产后出血率易显著提高。

AFLP临床表现多样,早期可无症状或出现非特异性症状,如不适、疲劳、头痛、厌食、恶心、呕吐,易被忽视。在大多数患者恶心、呕吐和喜食凉食是最重要的症状。有些患者出现烦渴及上腹部疼痛,有的在发病初期就出现较特异的症状,包括进行性加重的黄疸及出血性疾病。很多患者常在诊断后病情迅速恶化。AFLP的确定诊断依靠肝脏病理,但由于AFLP均伴有明显的凝血功能异常和重度黄疸,肝组织穿刺有一定的危险和困难,故实用性不大。超声检查只有当脂肪堆积占肝脏的20%以上时超声下才有异常图象,故AFLP的诊断主要依靠临床诊断。AFLP临床表现和肝功能检查结果易与肝炎混淆,既往AFLP诊断排除肝炎病原学阳性患者,因此,在HBV感染合并AFLP时易导致误诊或漏诊,延误早期治疗。

妊娠急性脂肪肝往往在短期内出现多脏器功能障碍,其临床表现和肝功能检查酷似重症肝炎。妊娠重症肝炎患者肝功能明显异常,血清转氨酶显著升高(1 000 U/L),白细胞计数正常,低血糖不常见,肾功能衰竭出现较晚,血尿酸不高,但肝昏

迷较明显,影像学检查多有肝脏缩小表现,肝组织学检查见肝细胞广泛坏死,肝小叶结构破坏。肝炎病毒血清学检查阳性。AFLP患者早期伴凝血功能障碍,患者有症状前2~3周常有纤维蛋白原下降,凝血酶原时间延长,肾功能受损,尤以早期尿酸升高为主,转氨酶轻中度升高。在二者鉴别诊断困难时,动态监测凝血功能及肝、肾功能,做到AFLP早期诊断、早期治疗,更利于母婴预后。AFLP迄今尚无产前康复的先例^[4],多数患者的肝功能在产后迅速改善,且只有终止妊娠才开始改善,因此,一旦高度怀疑或确诊AFLP,不论病情轻重,病程早晚,应立即终止妊娠可使母儿存活率显著提高。Reyes等^[13]认为AFLP发病3 d内给予诊治,患者100%能存活,预后好,病程10 d以上1/3患者为疾病晚期,30%分娩当日或次日死亡,预后差。

上述研究表明,HBV感染的孕妇其AFLP的发生率显著增加,并且可造成不良妊娠结局。因此,HBV感染孕妇更应加强产检,定期监测肝、肾功能及凝血功能等检查,重视患者主诉,注意有无乏力、烦渴,恶心、呕吐、喜食凉食及上腹不适等消化道症状,警惕AFLP发生,并与妊娠合并重症肝炎、妊娠期肝内胆汁淤积症等鉴别、早诊断,尽快终止妊娠,多学科综合治疗,降低母婴病死率,保障母婴安全。

参 考 文 献

- 1 王季午,戴自英,彭文伟主编.传染病学[M].3版.上海:上海科学技术出版社,1998:246-256.
- 2 黄醒华.必须重视妊娠合并病毒性肝炎[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20(2):4-6.
- 3 Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, et al. Viral hepatitis during pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet,2001,72(2):103-108.
- 4 曹泽毅主编.中华妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2004:546-547.
- 5 乐杰主编.妇产科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2005:224-225.
- 6 Chnq CL, Morqan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales[J]. Gut,2002,51(6):876-880.
- 7 Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy[J]. Can J Gastroenterol,2006,20(1):25-30.
- 8 Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK[J]. Gut,2008,57(7):951-956.
- 9 Rosa H, Sherrie S, Beat e D, et al. A population based study of acute fatty liver of pregnancy incidence and maternal and neonatal outcomes[J]. Am J Obst Gynecol,2003,189(6):147-148.
- 10 Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy[J]. N Engl J Med,1996,335(8):569-576.
- 11 Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation[J]. Hepatology,1990,11(1):59-64.
- 12 骆抗先主编.乙型肝炎基础和临床.北京:人民卫生出版社,1997:237-250.
- 13 Reyes H, Sandoval L, Weinstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients[J]. Gut,1994,35(1):101-106.

(收稿日期:2013-12-17)

(本文编辑:孙荣华)