

## · 临床论著 ·

# 妊娠期乙型肝炎病毒及妊娠急性脂肪肝相关 肝功能衰竭患者的临床分析

付丽华 易为 伊诺 康晓迪 蒋红丽 刘敏

**【摘要】目的** 探讨妊娠期乙型肝炎病毒及妊娠急性脂肪肝相关肝功能衰竭的鉴别, 以及不同的产科处理要点。**方法** 选取2009年1月至2014年10月首都医科大学附属北京地坛医院收治的妊娠期肝功能衰竭病例共11例的临床资料进行回顾性分析。根据不同病因, 分为两组, 即乙型肝炎病毒组(HBV组, 6例)及妊娠急性脂肪肝组(AFLP组, 5例), 分别对两组患者分娩前ALT、AST、TBil、DBil、UA、Cr、BUN和CHE水平进行比较。**结果** 11例肝功能衰竭患者均有明显不适症状; HBV组与AFLP组比较, 尿酸( $t=5.536$ ,  $P=0.001$ )和肌酐( $t=3.392$ ,  $P=0.012$ )水平差异均具有统计学意义。**结论** 尿酸和肌酐的指标值可作为区别乙型肝炎病毒相关的妊娠期肝功能衰竭与妊娠急性脂肪肝相关的肝功能衰竭的依据。尽早明确肝功能衰竭的病因, 根据病因选择不同的产科处理模式, 配合多学科综合救治, 成为改善母婴预后的关键。

**【关键词】** 肝功能衰竭; 脂肪肝, 急性, 妊娠; 肝炎病毒, 乙型; 肌酐; 尿酸

**Clinical analysis of hepatitis B virus during pregnancy and acute fatty liver of pregnancy related to liver failure** Fu Lihua, Yi Wei, Yi Nuo, Kang Xiaodi, Jiang Hongli, Liu Min. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: Liu Min, Email: liuminss@sina.com

**【Abstract】Objective** To explore the identification of the hepatitis B virus during pregnancy and acute fatty liver of pregnancy related to liver failure, and the main points of different obstetric treatments. **Methods** From January 2009 to October 2014, the data of 11 pregnancy cases with liver failure in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were analyzed, retrospectively. According to the different causes, cases were divided into two groups: HBV group (5 cases) and AFLP group (6 cases). The levels of ALT, AST, TBil, DBil, UA, Cr, BUN and CHE of the two groups before delivery were compared, respectively. **Results** Total of 11 cases with liver failure had obvious symptoms. In the comparison of group HBV and group AFLP, the levels of uric acid ( $t=5.536$ ,  $P=0.001$ ) and creatinine ( $t=3.392$ ,  $P=0.012$ ) were both with significant differences. **Conclusions** Uric acid and creatinine index could be used as the difference between liver failure caused by viral hepatitis, and liver failure caused by acute fatty liver of pregnancy. Clear the cause of hepatic failure as soon as possible, the different choice of the mode of obstetrical treatment based on the cause, Cooperate with multi-disciplinary comprehensive treatment, becomes the key to improving the prognosis of maternal and infant.

**【Key words】** Liver failure; Acute fatty liver of pregnancy; Hepatitis B virus; Creatinine; Uric Acid

妊娠期肝功能衰竭是罕见的产科严重并发症, 病情凶险, 母婴病死率极高。肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群<sup>[1]</sup>。目前, 尚无有效治疗手

段, 早期诊断, 多学科综合治疗对于降低母婴病死率有重要意义。收集首都医科大学附属北京地坛医院2009年1月至2014年10月收治的妊娠期发生肝功能衰竭的患者共11例, 总结其疾病特点, 以利于妊娠期肝功能衰竭的识别及治疗, 报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

2009年1月至2014年10月, 首都医科大学附

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.021

基金项目: 北京市科委基金项目(No. D121100003912001)

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: 刘敏, Email: liuminss@sina.com

属北京地坛医院收治的妊娠期肝功能衰竭患者共11例。其中,妊娠合并乙型肝炎病毒性导致的肝功能衰竭6例,妊娠急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)导致的5例。根据不同病因,分为两组,妊娠期乙型肝炎病毒导致的肝功能衰竭为乙型肝炎病毒性组(HBV组),妊娠急性脂肪肝导致的肝功能衰竭为妊娠急性脂肪肝组(AFLP组)。采用回顾性病历分析方式,收孕产妇的基本信息、临床资料和实验室检查数据,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)和胆碱酯酶(CHE)等水平。

## 二、诊断标准

肝功能衰竭诊断根据中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组编写的肝功能衰竭诊治指南(2012年版)的诊断标准<sup>[1]</sup>。

## 三、病原学检查

患者入院后给予相关病原学检查,包括抗-HAV、抗-HCV、抗-HEV、HBV表面标志物、梅毒、抗-HIV、自身免疫性肝病系列、抗-EBV-IgM以及抗-巨细胞病毒(抗-CMV-IgM)。

## 四、统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。患者的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素、尿素氮、肌酐、尿酸和胆碱酯酶

等为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床资料

根据病历资料,可见妊娠期肝功能衰竭的发生多数来自乙型肝炎病毒感染,其次为妊娠急性脂肪肝。这些肝功能衰竭患者前期均有明显不适的症状,HBV组多数患者表现为乏力、纳差及尿黄等不适,AFLP组多数表现为食欲差、恶心、呕吐及喜食冷饮等不适;HBV导致的肝功能衰竭可发生于妊娠各期,AFLP主要为孕晚期;HBV组孕中期发生2例肝功能衰竭,1例胎死宫内,另1例因为发现胎儿水肿导致引产。1例孕晚期病例新生儿重度窒息。婴儿预后很不好。AFLP组1例婴儿重度窒息,其余婴儿预后较好。HBV组分娩的多为女性婴儿,AFLP组男性居多,详见表1~2。

### 二、HBV组与AFLP组比较情况

根据导致肝功能衰竭的不同原因,分为HBV组及AFLP组,对两组患者分娩前ALT、AST、TBil、DBil、UA、Cr、BUN和CHE的水平进行比较,发现HBV组尿酸为 $(110.24 \pm 60.60) \mu\text{mol/L}$ ,AFLP组为 $(467.28 \pm 112.97) \mu\text{mol/L}$ ,两组比较差异具有统计学意义( $P = 0.001$ ),HBV组肌酐为 $(59.94 \pm 12.28) \mu\text{mol/L}$ ,妊娠急性脂肪肝为 $(190.14 \pm$

表1 HBV组病例的一般资料

编号	年龄(岁)	孕周	病毒感染	孕妇结局	Apgar 评分	住院时间(d)	不适症状	出现症状时间(d)	胎儿性别
1	43	27+4	HBV	存活	0	79	乏力,纳差	10	女
2	31	32	HBV	存活	8-9-9	38	乏力	10+	女
3	36	28+4	HBV	存活	0	33	乏力,纳差	30+	女
4	25	33+4	HBV	存活	9-9-10	13	乏力	4~5	女
5	25	31	HBV	存活	3-8-8	31	乏力	2	女
6	19	10+	HBV	存活	0	26	乏力、恶心	6	不详

表2 AFLP组病例的一般资料

编号	年龄(岁)	孕周	病毒感染	孕妇结局	Apgar 评分	住院时间(d)	不适症状	出现症状时间(d)	胎儿性别
1	27	34	无	存活	3-6-8	20	恶心、呕吐,纳差,喜冷饮	7	男
2	30	37+3	无	存活	10-10-10	19	食欲差,喜冷饮	7	女/女
3	30	35	无	存活	8-9-9	40	上腹痛,纳差	8	男/男
4	33	38+3	无	存活	8-10-10	51	恶心、呕吐	3	男
5	27	38+6	无	存活	8-10-10	41	食欲差	4	男

表3 HBV组与AFLP组病例分娩前实验室检测结果的比较

检测指标	HBV组	AFLP组	$t$	$P$
ALT (U/L)	262.38 $\pm$ 332.07	206.80 $\pm$ 296.18	-0.548	0.600
AST (U/L)	350.46 $\pm$ 513.98	187.08 $\pm$ 252.86	-0.878	0.409
TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	279.66 $\pm$ 207.46	165.92 $\pm$ 111.81	-0.407	0.696
DBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	185.74 $\pm$ 118.65	107.20 $\pm$ 53.37	-0.800	0.450
UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	110.24 $\pm$ 60.60	467.28 $\pm$ 112.97	5.536	0.001
BUN (mmol/L)	2.68 $\pm$ 1.54	6.78 $\pm$ 2.96	2.346	0.051
Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	59.94 $\pm$ 12.28	190.14 $\pm$ 72.96	3.392	0.012
CHE (U/L)	2 381.80 $\pm$ 591.52	3 153.20 $\pm$ 420.02	1.910	0.098

72.96)  $\mu\text{mol/L}$ , 两组比较差异具有统计学意义 ( $P = 0.012$ ); 但其余指标两组差异无统计学意义, 详见表3。

## 讨 论

我国引起肝功能衰竭的首要原因是肝炎病毒(主要是乙型肝炎), 其次是药物及肝毒性物质<sup>[1]</sup>。尹玉竹等<sup>[2]</sup>报道妊娠期肝功能衰竭病因以乙型肝炎病毒感染为主, 其次为妊娠急性脂肪肝以及药物性肝炎等。在印度妊娠期肝功能衰竭的病因以戊型肝炎病毒为主<sup>[3]</sup>。本研究发现我国妊娠期肝功能衰竭的首要病因是乙型肝炎病毒, 其次是妊娠急性脂肪肝。二者在临床症状及实验室检查结果上相仿, 鉴别起来有一定困难。特别是具有病毒性肝炎基础性疾病的孕妇, 发生妊娠急性脂肪肝更不好识别。而病毒性肝炎导致的肝功能衰竭和妊娠急性脂肪肝导致的肝功能衰竭在产科处理上的原则截然不同, 这直接影响母婴的预后。收集整理本院5年来收治的相关病例并进行总结分析。以利于早期明确诊断, 根据不同处理原则进行治疗, 积极改善母婴预后。

经过总结发现, 11例妊娠期肝功能衰竭患者均有明显身体不适主诉, HBV组主要是乏力、纳差、腹胀及尿黄等不适; AFLP组主要是恶心、呕吐、喜冷饮, 食欲差及上腹不适等症状。二者临床症状侧重略有不同, 可能与二者不同的发病基础有关, HBV组主要是患者存在薄弱的细胞免疫和高水平的类固醇激素, 导致病毒的高度复制和表达, 从而发展为肝功能衰竭状态<sup>[4]</sup>, 多数患者本身具有乙型肝炎这样一个基础性疾病, 肝炎病毒长期损害肝脏, 患者整体的免疫功能虚弱, 肝脏本身储备能力较正常人差, 暴发肝功能衰竭时, 病毒复制活跃, 肝脏损伤极其严重, 所以表现出乏力这样的全身症状。而AFLP组多数患者本身无基础性疾病, 至于其病因, 多项研究发现孕妇及或胎儿的脂肪代谢途径出现问题<sup>[5-6]</sup>, 导致脂肪迅速沉积于孕妇的心、肝、肾、脑等重要器官, 从而影响脏器的功能, 但是肝脏本身的储备状态还好, 所以AFLP组表现消化道症状较多。

乙型肝炎导致的肝功能衰竭可以发生在孕期的任何时间, 早、中及晚孕均可发生, 妊娠急性脂肪肝患者多数发生在孕晚期, 多发生于孕36周左右<sup>[7-8]</sup>。因为乙型肝炎导致的肝功能衰竭可发生在早、中孕期, 这样胎儿发育极不健全, 基于孕妇病情进展, 常被流产或引产。即使无人终止妊娠的

行为, 在疾病的发展中也会出现流产、胎儿窘迫、胎死宫内等不良结果, 新生儿结局极差。对于晚孕的肝功能衰竭, 无论是哪个原因导致的肝功能衰竭, 因其新生儿身体发育较成熟, 一般及时终止妊娠都可获得一个较好的结局。

经过研究发现, HBV组尿酸较AFLP组有显著降低, 差异具有统计学意义。存在统计学差异。尿酸为嘌呤代谢产物, 嘌呤合成增加, 尿酸排出减少, 可以导致高尿酸。Li等<sup>[9]</sup>研究发现高尿酸与非酒精性脂肪肝呈正相关。杨晓霞等<sup>[10]</sup>研究发现脂肪肝引起的肾功损害导致尿酸排除受到抑制, 血尿酸升高。脂肪肝可以导致高尿酸。另一方面, 国外一些学者研究发现高尿酸患者3-磷酸甘油酸脱氢酶的活性低, 可导致胆固醇合成增加, 脂蛋白酯酶活性降低, 胆固醇分解减少, 导致胆固醇增加。高尿酸可以导致脂质过氧化, 自由基清除减少, 氧自由基加重炎症反应, 诱发脂代谢紊乱<sup>[11]</sup>。Lanaspa等<sup>[12]</sup>研究发现尿酸可以作为一个腺苷酸激酶抑制剂, 可以直接刺激肝脏脂肪堆积。这个可能是由激活腺苷酸脱氢酶导致的<sup>[13]</sup>。由此可见高尿酸与肝内脂肪沉积有一定关系, 高尿酸可能导致妊娠急性脂肪肝的发生, 又或者妊娠急性脂肪肝的脂代谢紊乱, 可能导致了高尿酸, 进而加重了脂代谢紊乱, 这需要进一步深入研究。乙型肝炎导致的肝功能衰竭尿酸很低, 为  $(110.24 \pm 60.60) \mu\text{mol/L}$ , 多数低于正常值下限, AFLP组尿酸可达  $(467.28 \pm 112.97) \mu\text{mol/L}$ , 两组差异具有统计学意义, 提示当临床表现及其他实验室指标很难区别时, 可参考尿酸指标来区分。

临床中常通过肌酐水平来了解患者肾功能。妊娠急性脂肪肝早期即可出现肾脏功能不全, 这可能与AFLP的发病基础有关, AFLP患者存在脂肪沉积肝脏、肾脏、脑等重要脏器, 从而影响各脏器功能, 因而肝脏沉积脂肪的同时, 肾脏也受到脂肪沉积的影响, 故妊娠急性脂肪肝患者可以很快见到其肾功能不全。因病毒性肝炎导致的肝功能衰竭并未累及肾脏, 故这种肝功能衰竭患者的肾功能一般无明显变化。在本研究中发现HBV组与AFLP组在Cr的比较中, 差异具有统计学意义。这个也可以用于区分肝功能衰竭的不同病因。

妊娠期肝功能衰竭病情复杂, 可伴有凝血功能障碍、肝性脑病、肝肾综合征、继发性感染以及电解质紊乱等一系列并发症<sup>[14]</sup>。该病治疗起来很困难。诊疗体会是, 早期诊断, 多学科的综合治疗成为治疗妊娠期肝功能衰竭的关键。

肝功能衰竭常规的治疗方法有保肝降酶治疗,



病毒性肝炎根据具体情况抗病毒治疗,积极纠正凝血障碍,重视抗感染治疗,给予纠正低蛋白,电解质紊乱及酸中毒治疗,预防肝性脑病发生,必要时给予人工肝及肝移植救治。因为其为妊娠期发生的肝功能衰竭,要兼顾到胎儿因素,限制了许多有效药物及治疗手段的实施。那么妊娠期的肝功能衰竭产科因素应该怎么处理才能更利于母婴治疗呢。根据病例总结,发现多数妊娠期肝功能衰竭终止妊娠前的治疗很难有效缓解病情。根据肝功能衰竭不同病因,其终止妊娠的时机不同。曹泽毅<sup>[15]</sup>指出,AFLP无产前康复的先例,尽快终止妊娠是治疗AFLP的关键。Reyes等<sup>[16]</sup>研究发现AFLP发病在1周内100%存活,发病2周以上则30%死亡。目前研究表明,AFLP已经确诊或者高度怀疑,应立即终止妊娠。

妊娠合并病毒性肝炎导致的肝功能衰竭有所不同,发生在孕早期的肝功能衰竭,一般不建议再继续妊娠,给予常规保肝降酶及对症治疗的同时,准备终止妊娠的条件,尽快行人工流产手术。发生在孕中期的肝功能衰竭比较麻烦,肝功能衰竭状态除了凝血功能障碍,还可伴有低血糖、胆汁酸异常升高及电解质紊乱等,常导致胎儿宫内窘迫、难免流产、胎死宫内等结果。这样的胎儿经保守对症治疗一般不能维持至足月分娩。本院1例孕中期肝功能衰竭孕妇,因其高龄,胎儿珍贵,拒绝引产,在入院积极治疗2周后,仍发生了胎死宫内的结果。随着孕周增加,妊娠导致的肝脏负担越来越重,碍于宫内胎儿,一些强效保肝降酶药物不能使用,血浆置换等手术不能有效实施,不利于改善母亲预后。经治疗病情无明显好转者,建议行引产终止妊娠,终止妊娠状态后积极治疗肝病,利于母亲病情恢复,改善母亲预后。发生于孕晚期的病毒性肝炎导致的肝功能衰竭,应积极内科治疗,待病情相对好转后,尽早终止妊娠有利于减轻肝脏负担,挽救胎儿生命。终止妊娠尽量选择剖宫产术<sup>[17]</sup>。手术前应做好充分的围手术期准备,术前及术后补充充足的凝血酶原复合物及纤维蛋白原,周水生等<sup>[18]</sup>报道,剖宫产加子宫切除组的病死率低于单纯剖宫产或者单纯阴道分娩组。本院在充分纠正凝血功能障碍的情况下,行单纯剖宫产手术,这些患者都存活,是否切除子宫应该由术中出血情况来决定。麻醉最好选用对肝脏损害小的麻醉药物,以全麻为主,手术切口以纵口为主,术后注意放置引流,手术结束转

入ICU监护。

妊娠期肝功能衰竭短期即可发展为肝性脑病的一种综合征,病情危重。多数患者终止妊娠前很难治愈。明确鉴别乙型肝炎病毒及妊娠急性脂肪相关的肝功能衰竭,尽早分清病因,根据不同病因,选择不同产科处理节点,对改善母婴预后至关重要。

## 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].实用肝脏病杂志,2013,16(3):210-216.
- 2 尹玉竹,周瑾.妊娠合并肝衰竭的产科处理[J].中华产科急救电子杂志,2014,3(3):172-175.
- 3 Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: causative and prognostic factors[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(1):30-34.
- 4 Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, et al. Acute liver failure in pregnancy: challenges and management[J]. Indian J Anaesth, 2015, 59(3):144-149.
- 5 Papafragkakis H, Singhal S, Anand S. Acute fatty liver of pregnancy[J]. South Med J, 2013, 106(10):588-593.
- 6 Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, et al. Acute fatty liver in pregnancy: revealing fetal fatty acid oxidation disorders[J]. Arch Pediatr, 2012, 19(3):277-281.
- 7 Dwivedi S, Runmei M. Retrospective study of seven cases with acute fatty liver of pregnancy[J]. ISRN Obstetrics and Gynecology, 2013, 2013:730569.
- 8 Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)-an overview[J]. J Obstet Gynaecol, 2007, 27(3):237-240.
- 9 Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. J Hepatol, 2009, 50(5):1029-1034.
- 10 杨晓霞,程平,王艳云,等.某高校教职工脂肪肝血脂尿酸水平分析[J].中国学校卫生,2013,34(6):724-725.
- 11 Apaydin M, Ayik SO, Akhan G, et al. Carotid intima-media thickness increase in patients with habitual simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome[J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41(5):290-296.
- 12 Lanaspa MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver[J]. PLoS One, 2012, 7(11):e48801.
- 13 Lanaspa MA, Epperson LE, Li N, et al. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel[J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0123509.
- 14 李俊峰,段钟平.慢加急性肝衰竭:从病理生理到临床实践[J].临床肝胆病杂志,2013,29(9):641-644.
- 15 曹泽毅.中华妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:652-655.
- 16 Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients[J]. Gut, 1994, 35(1):101-106.
- 17 刘晶华,蒋佩茹.重视多学科团队合作提高妊娠期肝衰竭的救治水平[J].中华产科急救电子杂志,2014,3(3):155-158.
- 18 周水生,李小毛,杨越波,等.分娩方式对妊娠合并重型肝炎产妇预后的影响[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(8):68-70.

(收稿日期:2015-06-02)

(本文编辑:孙荣华)

付丽华, 易为, 伊诺, 等. 妊娠期乙型肝炎病毒及妊娠急性脂肪肝相关肝功能衰竭患者的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 520-523.