

# 妊娠期肝衰竭的临床特点分析

许成芳 刘东连 戴丽珍

**【摘要】 目的** 探讨妊娠期肝衰竭的病因分布, 比较妊娠晚期乙型肝炎与妊娠期急性脂肪肝 (AFLP) 引起的肝衰竭临床特点差异。**方法** 收集 2005 至 2014 年中山大学附属第三医院收治的妊娠期肝衰竭患者临床资料, 分析妊娠期肝衰竭的病因分布, 比较妊娠晚期乙型肝炎与 AFLP 引起肝衰竭间一般资料、实验室检查结果、治疗方式、母婴预后的差异。**结果** 共纳入 65 例妊娠期肝衰竭患者, 病因为乙型肝炎 30 例 (其中晚期妊娠 22 例)、AFLP 22 例 (其中晚期妊娠 21 例)、戊型肝炎 3 例、自身免疫性肝炎 1 例, 病因不明 9 例。在晚期妊娠期肝衰竭患者中, AFLP 患者中多胎妊娠、高尿酸血症者比例和乳酸脱氢酶、白细胞计数、血清肌酐升高者比例均高于乙型肝炎患者 ( $P$  均  $<0.05$ ); 乙型肝炎患者中 ALT 升高  $>10$  倍者比例高于 AFLP 患者 ( $P < 0.05$ ); 乙型肝炎患者的治疗方式及母婴预后与 AFLP 比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。**结论** 妊娠期肝衰竭的病因以乙型肝炎和 AFLP 为主, 乳酸脱氢酶、白细胞计数、血清肌酐、血清尿酸及 ALT 水平对鉴别乙型肝炎和 AFLP 引起的妊娠晚期肝衰竭有一定的价值。

**【关键词】** 妊娠; 肝衰竭; 乙型病毒性肝炎; 妊娠期急性脂肪肝

**Clinical characteristics of pregnant women with hepatic failure** Xu Chengfang, Liu Donglian, Dai Lizhen. Department of Obstetrics, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the etiology of hepatic failure during pregnancy and compare the clinical characteristics of pregnant women with hepatic failure induced by hepatitis B and acute fatty liver of pregnancy (AFLP) in late pregnancy. **Methods** Clinical data of pregnant women with hepatic failure in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between 2005 and 2014 were collected. The etiology of hepatic failure during pregnancy was analyzed. General data, laboratory examination outcomes, clinical treatment and the prognosis of mother and infant were statistically compared between pregnant women with hepatic failure induced by hepatitis B and AFLP in late pregnancy. **Results** Sixty five pregnant women with hepatic failure were recruited. Among them, 30 patients with hepatic failure were caused by hepatitis B (22 during the late pregnancy) and 22 induced by AFLP (21 during the late pregnancy), 3 by hepatitis E, 1 by autoimmune hepatitis and 9 by unknown causes. Among the pregnant women with hepatic failure in the late pregnancy, the percentage of multiple pregnancy, hyperuricemia, elevated levels of lactate dehydrogenase, white blood cell and serum creatinine in the AFLP patients was significantly higher compared with that in their counterparts with hepatitis B (all  $P < 0.05$ ). The proportion of hepatitis B patients with a level of alanine aminotransferase increased by more than 10 times was significantly higher than AFLP counterparts ( $P < 0.05$ ). Clinical treatment and the prognosis of mother and infant did not significantly differ between pregnant women with hepatitis B and AFLP (both  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Hepatic failure during pregnancy is mainly caused by hepatitis B and AFLP. Lactate dehydrogenase, white blood cell, serum creatinine, serum uric acid and alanine aminotransferase levels have certain significance in the differential diagnosis of hepatitis B- and AFLP-induced hepatic failure during late pregnancy.

**【Key words】** Pregnancy; Hepatic failure; Hepatitis B; Acute fatty liver of pregnancy

妊娠期肝衰竭严重威胁母婴安全, 是孕产妇和围生儿死亡的主要原因之一。目前, 我国妊娠期肝

衰竭的病因仍以重型肝炎为主, 但随着对疾病认识的发展, 其他病因引起的肝衰竭病例逐渐增多, 其

中以妊娠期急性脂肪肝(AFLP)尤为明显。由于重症肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的妊娠终止时机及疾病预后均有很大区别,故早期对妊娠期肝衰竭的病因进行正确诊断、早期治疗,对改善母婴预后有重要意义。中山大学附属第三医院是以诊治肝病为特色的综合性三甲医院,在肝病诊治方面均有较高水平,吸引了广东省内的大批肝病患者,其中包括众多妊娠期肝衰竭的患者。对我院妊娠期肝衰竭患者的临床资料进行整理分析,可从一定程度上反映广东省妊娠期肝衰竭的整体情况。为此,本研究对我院 2005 至 2014 年收治的妊娠期肝衰竭患者进行回顾性研究,探讨妊娠期肝衰竭的病因分布,比较乙型肝炎与 AFLP 引起妊娠晚期肝衰竭的临床特点及治疗方案,寻找妊娠期肝衰竭的发病规律及规范治疗方案,以更好地指导妊娠期肝衰竭的临床诊疗工作。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择 2005 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的妊娠期肝衰竭患者作为研究对象。排除:合并严重心、肺疾病或严重感染者,住院资料严重缺失者。

### 二、诊断标准

#### 1. 妊娠

经人绒毛膜促性腺激素(hCG)检测或 B 超检查明确为宫内妊娠。

#### 2. 肝衰竭

按照 2012 年我国肝衰竭指南分为以下几类。

急性肝衰竭,为急性起病,2 周内出现Ⅱ度及Ⅲ度以上肝性脑病并有以下表现者:①极度乏力,有明显厌食、腹胀、恶心等严重消化道症状;②短期内黄疸进行性加深;③出血倾向明显,凝血酶原活动度(PTA)  $\leq 40\%$  或国际标准化比值(INR)  $\geq 1.5$ ,且排除其他原因;④肝脏进行性缩小。

亚急性肝衰竭,起病较急,在病程第 2~26 周出现以下表现:①极度乏力,有明显的消化道症状;②黄疸迅速加深,总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升  $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ;③伴或不伴肝性脑病;④出血倾向明显,PTA  $\leq 40\%$  (或 INR  $\geq 1.5$ ) 并排除其他原因者。

慢加急性(亚急性)肝衰竭,在慢性肝病基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群,表现为:①极度乏力,有明显消化道症状;②黄疸迅速加深,血清总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升  $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ;③有出血倾

向,PTA  $\leq 40\%$  (或 INR  $\geq 1.5$ ),并排除其他原因者;④失代偿性腹水;⑤伴或不伴肝性脑病。

慢性肝衰竭:在肝硬化基础上肝功能出现进行性减退和失代偿,表现为:①血清总胆红素明显升高;②白蛋白明显降低;③出血倾向明显,PTA  $\leq 40\%$  (或 INR  $\geq 1.5$ ),并排除其他原因者;④有腹水或门静脉高压等表现;⑤肝性脑病。

### 三、研究方法

收集妊娠期肝衰竭患者的病历资料,包括:①基本信息,如入院日期、年龄、发病孕周、孕期、生育史、是否为多胎妊娠、是否为试管婴儿、出入院诊断等;②妊娠晚期肝衰竭治疗方案,包括子宫全切/次全切除术、球囊填塞、血浆置换、连续肾脏替代疗法(CRRT)、肝移植等;③实验室指标,参照我院实验室检验标准评价实验室指标异常率,住院期间同一项目有多次检验结果者,统一记录该项目最早的一次化验结果;④妊娠结局。对于 10 年间曾多次妊娠出现肝损伤者,仅纳入其符合妊娠期肝功能异常标准的第 1 次妊娠的住院记录;对于在同一次妊娠阶段多次住院者,仅纳入肝损害最严重的 1 次住院记录。分析各例妊娠期肝衰竭的病因,比较妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的临床特点、治疗方式及妊娠结局间的差异。

### 四、统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;分类资料用率表示,有序分类资料组间比较采用秩和检验;无序分类资料组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、妊娠期肝衰竭的病因分布

研究共纳入妊娠期肝衰竭患者 65 例,肝衰竭主要发生在妊娠晚期(占 77%);引起妊娠期肝衰竭的病因主要为乙型肝炎(占 46%)和 AFLP(占 34%),见表 1。

二、妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的临床特点比较

在妊娠晚期肝衰竭患者中,22 例乙型肝炎患者的年龄为  $(29.4 \pm 4.9)$  岁,21 例 AFLP 患者的年龄为  $(28.4 \pm 4.6)$  岁,2 组患者的年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。AFLP 患者的多胎妊娠、高尿酸血症、血清肌酐、乳酸脱氢酶(LDH)及白细胞升高者比例均高于乙型肝炎患者( $P$  均 <

| 表 1     | 65 例妊娠期肝衰竭的病因分布 |        |        | 例（%）    |
|---------|-----------------|--------|--------|---------|
| 病 因     | 早期妊娠            | 中期妊娠   | 晚期妊娠   | 总 体     |
| 乙型肝炎    | 2（3）            | 6（9）   | 22（34） | 30（46）  |
| 戊型肝炎    | 1（2）            | 0（0）   | 2（3）   | 3（5）    |
| APLP    | 0（0）            | 1（2）   | 21（32） | 22（34）  |
| 自身免疫性肝病 | 1（2）            | 0（0）   | 0（0）   | 1（2）    |
| 原因不明    | 0（0）            | 4（6）   | 5（8）   | 9（14）   |
| 合 计     | 4（6）            | 11（17） | 50（77） | 65（100） |

0.05)；乙型肝炎患者的 ALT 升高 >10 倍者比例高于 AFLP 患者 ( $P<0.05$ )，见表 2。

| 表 2              | 妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的临床特点比较 |                       |        | 例（%） |
|------------------|-----------------------------|-----------------------|--------|------|
| 临床特点             | 乙型肝炎患者<br>( $n=22$ )        | AFLP 患者<br>( $n=21$ ) | $P$ 值  |      |
| 多胎妊娠             | 1（5）                        | 6（26）                 | 0.046  |      |
| 试管婴儿             | 0（0）                        | 3（14）                 | 0.108  |      |
| 初产妇              | 13（59）                      | 13（62）                | 1.000  |      |
| 起病孕周             |                             |                       | 0.665  |      |
| <34 周            | 6（27）                       | 7（33）                 |        |      |
| ≥34 周            | 16（72）                      | 14（67）                |        |      |
| 血钾               |                             |                       | 0.085  |      |
| <3.5 mmol/L      | 14（64）                      | 19（90）                |        |      |
| ≥3.5 mmol/L      | 8（36）                       | 2（10）                 |        |      |
| 血钠               |                             |                       | 0.095  |      |
| <136 mmol/L      | 15（68）                      | 9（43）                 |        |      |
| ≥136 mmol/L      | 7（32）                       | 12（57）                |        |      |
| 血清肌酐             |                             |                       | <0.001 |      |
| >93.7 μmol/L     | 15（68）                      | 2（10）                 |        |      |
| ≤93.7 μmol/L     | 7（32）                       | 19（90）                |        |      |
| 血清尿酸             |                             |                       | 0.022  |      |
| >420 μmol/L      | 16（72）                      | 8（38）                 |        |      |
| ≤420 μmol/L      | 6（27）                       | 13（62）                |        |      |
| ALT              |                             |                       | 0.012  |      |
| >350 U/L         | 11（50）                      | 18（86）                |        |      |
| ≤350 U/L         | 11（50）                      | 3（14）                 |        |      |
| PTA              |                             |                       | 0.318  |      |
| ≥20%             | 15（68）                      | 18（86）                |        |      |
| <20%             | 7（32）                       | 3（14）                 |        |      |
| LDH <sup>a</sup> |                             |                       | 0.010  |      |
| >600 U/L         | 2（9）                        | 10（48）                |        |      |
| ≤600 U/L         | 20（91）                      | 11（52）                |        |      |

| 续表                  | 乙型肝炎患者<br>( $n=22$ ) | AFLP 患者<br>( $n=21$ ) | $P$ 值 |
|---------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| 临床特点                |                      |                       |       |
| 白细胞                 |                      |                       | 0.033 |
| ≥ $20\times10^9$ /L | 19（86）               | 12（57）                |       |
| < $20\times10^9$ /L | 3（14）                | 9（43）                 |       |
| 尿胆红素                |                      |                       | 0.001 |
| （-）                 | 1（5）                 | 3（14）                 |       |
| （+）                 | 4（18）                | 9（43）                 |       |
| （++）                | 5（23）                | 8（38）                 |       |
| （+++）               | 12（55）               | 1（5）                  |       |
| 空腹血糖                |                      |                       | 0.087 |
| <3.3 mmol/L         | 4（18）                | 5（24）                 |       |
| ≥3.3 mmol/L         | 18（82）               | 16（76）                |       |

注：<sup>a</sup>AFLP 患者中缺失 3 例 LDH 数据

### 三、妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的治疗方案比较

在妊娠晚期合并肝衰竭患者中，乙型肝炎和 AFLP 患者在子宫切除全切/次全切术、球囊填塞、血浆置换、CRRT 治疗方案的选择比较差异均无统计学意义 ( $P$  均 >0.05)，见表 3。

| 表 3       | 妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的治疗方案比较 |                       |       | 例（%） |
|-----------|-----------------------------|-----------------------|-------|------|
| 治疗方案      | 乙型肝炎患者<br>( $n=22$ )        | AFLP 患者<br>( $n=21$ ) | $P$ 值 |      |
| 子宫全切/次全切术 | 12（55）                      | 9（42）                 | 0.443 |      |
| 球囊填塞      | 2（9）                        | 3（14）                 | 0.956 |      |
| 血浆置换      | 3（14）                       | 5（24）                 | 0.642 |      |
| CRRT      | 4（18）                       | 6（29）                 | 0.656 |      |

### 四、妊娠晚期乙型肝炎和 AFLP 引起肝衰竭的母婴预后比较

在妊娠晚期合并肝衰竭患者中，乙型肝炎患者和 AFLP 患者的早产、胎盘早剥、产后出血、孕产妇死亡、胎儿窘迫、新生儿窒息、低体重儿、围生儿死亡比例比较差异均无统计学意义 ( $P$  均 >0.05)，见表 4。

## 讨 论

妊娠期肝衰竭并不多见，但其病死率非常高，严重威胁着孕产妇及围生儿的生命安全。据报道，妊娠期出现肝衰竭的病死率高达 60%~90%，肝衰竭是孕产妇死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。本研究中，



顾性分析 28 例妊娠期重症肝病患者，血浆置换后治疗组的血清总胆红素、白蛋白、血清肌酐、凝血功能较对照组明显改善，治疗组有效率明显高于对照组。对中晚期肝衰竭患者原位肝移植是最有效的挽救性治疗，国内外已有多例肝衰竭孕产妇成功肝移植、以及肝移植后成功妊娠的报道，但因其费用昂贵，肝源难以获得，难以在临床上广泛使用<sup>[13-14]</sup>。

综上所述，在引起妊娠期肝衰竭的病因中，乙型肝炎仍占据主要地位，AFLP 次之。ALT、血清肌酐、血清尿酸、LDH、白细胞水平，对鉴别乙型肝炎和 AFLP 引起的肝衰竭具有重要临床指导意义。对于妊娠合并重型肝炎患者，若经治疗病情明显好转，可根据产科实际情况选择终止妊娠时机；若治疗后病情无好转，改善凝血功能后考虑终止妊娠；若病情恶化出现严重并发症考虑终止妊娠；对于 AFLP 患者，及时终止妊娠是降低 AFLP 母婴病死率的关键。对于早、中期肝衰竭者，尤其是 AFLP 患者，应尽早使用人工肝。

# 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，中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组．肝衰竭诊治指南（2012 年版）．实用肝脏病杂志，2013，16（3）：210-216.
- [2] Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212（4）：524.
- [3] 曹健英, 陈宝花, 蒋佩茹．妊娠合并肝衰竭患者的病死危险因素分析．现代妇产科进展，2013，22（9）：730-733.
- [4] 方莉, 伍玲, 张宇, 李小毛, 谌小卫．影响妊娠合并重型肝炎预后的临床多因素分析．中华临床医师杂志（电子版），2009，3（4）：568-573.
- [5] Brohi ZP, Sadaf A, Perveen U. Etiology, clinical features and outcome of fulminant hepatic failure in pregnancy. *J Pak Med As-*

- soc*, 2013, 63（9）：1168-1171.
- [6] Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*, 2015, 21（6）：1927-1931.
- [7] Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*, 2010, 375（9714）：594-605.
- [8] Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21（1）：30-34.
- [9] Homer L, Hebert T, Nousbaum JB, Bacq Y, Collet M. How to confirm acute fatty liver of pregnancy in case of emergency. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009, 37（3）：246-251.
- [10] Deng L, Li X, Shi Z, Jiang P, Chen D, Ma L. Maternal and perinatal outcome in cases of fulminant viral hepatitis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119（2）：145-148.
- [11] Chu YF, Meng M, Zeng J, Zhou HY, Jiang JJ, Ren HS, Zhang JC, Zhu WY, Wang CT. Effectiveness of combining plasma exchange with continuous hemodiafiltration on acute Fatty liver of pregnancy complicated by multiple organ dysfunction. *Artif Organs*, 2012, 36（6）：530-534.
- [12] 魏绪霞, 熊亮, 陆平兰, 易小猛, 吕海金, 刘剑戎, 李敏如, 安玉玲, 易慧敏．血浆置换在妊娠期重症肝病患者治疗中的应用价值．中华肝脏外科手术学电子杂志，2014，3（3）：157-160.
- [13] Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26（9）：621-626.
- [14] Mendizabal M, Rowe C, Piñero F, Gonzalez-Campaña A, Fauda M, Tomás Arufe D, Pía Raffa M, Barreiro M, Keller R, Cacheiro F, Beruti E, Andriani O, Oscar Silva M, Podestú LG. Successful orthotopic liver transplantation and delayed delivery of a healthy newborn in a woman with fulminant hepatic failure during the second trimester of pregnancy. *Ann Hepatol*, 2014, 13（2）：288-292.

（收稿日期：2016-06-24）

（本文编辑：林燕薇）