doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.028

❖短篇与个案❖

3例无明显临床症状的妊娠期急性脂肪肝病案分析

王飞飞[1],王涛[1],魏素梅[1],谭世桥[2,3],罗利[2,3]

(1.电子科技大学医学院附属医院·成都市妇女儿童中心医院妇产科;2.四川大学华西第二医院妇产科;3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041)

【摘要】**目的:** 分析无明显临床症状的妊娠期急性脂肪肝(AFLP)临床特点及术前、术后检验结果变化特点。**方法:** 回顾性分析3例无明显临床症状AFLP患者的一般资料、检验结果、预后结局等。**结果:** 3例患者中,2例为初产妇,1例为经产妇;孕周分别为36^{+3}周、38^{+3}周、38^{+5}周;1例表现为皮肤瘙痒,2例无明显临床症状;入院时检验结果均表现为总胆汁酸(TBA)异常升高,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及胆红素升高,血糖降低,凝血酶原时间(PT)及活化的部分凝血酶时间(APTT)延长,纤维蛋白原(FIB)降低,术前白细胞轻度升高,术后出现白细胞爆发性升高,腹部CT证实肝脏脂肪样改变;3例患者均行剖宫产终止妊娠,术后母儿结局良好。**结论:** AFLP无特异性临床表现,容易漏诊、误诊,部分患者早期无明显临床症状时已出现肝功能及凝血功能变化,早期诊断AFLP,及时终止妊娠,可阻断疾病进展,改善母儿结局。

【关键词】妊娠期急性脂肪肝;临床分析;检验结果;早期诊断

【中图分类号】R714.25 【文献标志码】B

妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy,AFLP)是孕晚期罕见的妊娠合并症,发病率约为1/7 000~1/16 000[1],初产妇、多胎妊娠、男性胎儿、高龄等是该疾病的高危因素。该病临床症状不典型,且起病急,进展快,严重危及母儿生命。文献[2]报道,该病母体病死率12.5%~18%,胎儿病死率7%~66%。近年来,由于临床医生对于该疾病的了解不断深入,诊断治疗及时,母儿死亡率明显下降。现在普遍认同,从AFLP发病到确诊的时间间隔在1周内,母儿可获得良好结局[3]。因此,如何做到早期诊断仍然是该疾病研究的重点。本研究旨在通过分析无明显临床症状的妊娠期急性脂肪肝患者的临床特点及实验室检查结果的变化特点,以期为AFLP的早期临床诊治提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018年10月至2019年2月成都市妇女儿童中心医院收治的3例妊娠期急性脂肪肝患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集无明显临床症状AFLP患者的一般资料,包括年龄、孕周、孕次、产次、民族、是否合并高血压、分娩方式、术中出血量、新生儿性别、Apgar评分、羊水形状、是否存在低蛋白血症和腹水;检验结果,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、白蛋白、血糖、肌酐、尿酸、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HB)、凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等;预后结局。

1.2.2 诊断标准[4] (1)临床症状:包括恶心、呕吐、厌食、厌油腻、上腹部不适、进行性黄疸等;(2)实验室检查:转氨酶轻度到中度升高,碱性磷酸酶及胆红素明显升高;低血糖、高血氨,可伴有肾功能异常;凝血时间延长,纤维蛋白原降低;白细胞显著升高,血小板减少;(3)影像学检查:超声科发现弥漫性肝肝实质回声增强,CT显示肝密度降低,脂肪变性;(4)肝穿刺活检:表现为弥漫性肝细胞小泡样脂肪变性,炎症及坏死不明显。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

3例患者平均年龄29岁;2例为初产妇,1例为经产妇;2例为汉族,1例为藏族;孕周分别为38+5周、36+3周、38+3周,且均为单胎妊娠;1例有皮肤瘙痒,2例无明显临床表现,2例合并子痫前期。3例均行剖宫产终止妊娠,新生儿男胎/女胎为1:2,新生儿轻度窒息1例。3例患者术后均出现低蛋白血症及胸腹腔积液,1例合并产后出血。见表1。

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2017SZ0196)

作者简介: 王飞飞(1990-),女,硕士研究生,住院医师。E-mail:1029282598@qq.com

通讯作者: 罗利。E-mail:Feigagasmile@163.com

表 1　患者一般情况比较

患者	年龄(岁)	孕周	孕次	产次	民族	是否合并高血压	分娩方式	术中出血(mL)	新生儿性别	Apgar 评分(分)	羊水性状	是否存在低蛋白血症	是否存在胸腹水
病例 1	28	38 $^{+}$5	1	0	汉	否	剖宫产	400	女	10 ~ 10 ~ 10	清	是	是
病例 2	30	36 $^{+}$3	1	0	藏	子痫前期	剖宫产	400	女	9 ~ 10 ~ 10	淡黄色	是	是
病例 3	31	38 $^{+}$3	2	1	汉	子痫前期	剖宫产	300	男	7 ~ 10 ~ 10	III 度粪染	是	是

2.2　入院时检验结果

3 例患者入院时均出现 ALT、AST 升高,ALT 为正常值的 5 ~ 6 倍,AST 为正常值的 3 ~ 7 倍;胆红素升高,以 TBIL 及 DBIL 升高为主; TBA 升高;血糖降低。PT、APTT 延长, FIB 降低。WBC 未出现异常增高表现,PLT 正常。

2.3　术后检验结果的变化

3 例患者术前 WBC 均在 13 × 10^9/L 以下,术后均出现 WBC 升高,术后第 1 天 WBC 计数在 20 × 10^9/L 以上,经过抗感染等治疗后,随病情稳定,WBC 趋于正常。3 例患者经过保肝、退黄、输入血浆、纤维蛋白原纠正凝血功能障碍等综合治疗后,肝酶、胆红素、TBA、凝血功能逐渐正常。术后持续监测检验结果的变化,3 例患者凝血功能及肝功能完全恢复正常分别在术后第 6 天、第 15 天、第 47 天。

2.4　妊娠结局

3 例患者均行剖宫产术终止妊娠,新生儿术中 Apgar 评分分别为 10 ~ 10 ~ 10 分、9 ~ 10 ~ 10 分、7 ~ 10 ~ 10分。术后 3 例患者均转入重症监护室(ICU)进行综合治疗,分别在术后第 6 天、第 15 天和第 10 天出院,母儿结局良好。

3　讨论

AFLP 起病急、进展快,短时间内迅速发展为肝、肾、脑等多脏器衰竭而导致母儿死亡,以肝细胞脂肪浸润、肝功能衰竭、凝血功能障碍、肝性脑病为特征,其发病机制尚不明确,可能与线粒体脂肪酸 - β 氧化缺陷造成肝脂肪细胞凋亡有有关[5-6],多胎妊娠、初产妇、男胎、子痫前期是其危险因素[7-8]。在本研究中,3 例均为单胎,男胎/女胎比例为 1∶2,2 例为初产妇,1 例为经产妇,2 例合并子痫前期。有研究[9]表明,脂肪酸氧化缺陷与重度子痫前期及 HELLP 综合征有关。因此,妊娠期急性脂肪肝与子痫前期可共存,这也为临床诊断增加难度。

AFLP 临床表现复杂多样,且缺少特异性,恶心、呕吐、腹部不适常被认为 AFLP 常见的临床症状,病情持续加重,可累及多脏器,出现肝肾衰竭、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血及中枢神经系统病变等并发症,最终导致母儿死亡[10]。在本研究中,3 例患者均未出现明显恶心、呕吐、上腹部不适、食欲不振等临床症状,1 例表现为皮肤瘙痒,2 例因出现不规律腹痛、见红就诊。在 AFLP 的早期,部分患者可能无症状或者临床症状比较轻微。因此,实验室检查结果对于 AFLP 的诊断尤为重要。

AFLP 的诊断标准国际上公认的是 Swansea 标准[11],符合以下 6 项或以上,即可诊断为 AFLP:呕吐;腹痛;烦渴或多尿症;肝性脑病;胆红素升高(> 14 μmol/ L);低血糖(< 4 mmol/ L);尿酸水平升高(> 340 μmol/L);白细胞水平升高(> 11 × 10^9/L);腹水或超声示有“明亮肝”;转氨酶水平升高(> 42 U/L);血氨水平升高(> 47 μmol/ L);肾功能损害(肌酐 > 150 μmol/ L);凝血功能障碍(PT > 14 s,或 APTT > 34 s);肝脏活检示微泡状脂肪变性;排除病毒性肝炎、肝毒性、胆道疾病及妊娠期肝内胆汁淤积症。该诊断标准对于 AFLP 重症患者有较高的敏感度和特异度,具有较大的应用前景,但符合该诊断的大部分病人已进展到严重阶段,对于无明显症状的早期 AFLP 的诊断标准仍需进一步探索。肝组织穿刺活检是 AFLP 诊断的金标准,但因活检花费时间长,具有损伤性,且患者多合并凝血功能障碍,临床应用并不广泛。本研究中,3 例入院查凝血功能出现 PT、APTT 延长,FIB 轻度下降,ALT、AST、TBA 均高于正常,容易误诊为妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP),尤其是在四川、重庆等 ICP 高发地区,对这两种疾病的鉴别尤为重要。两者的鉴别要点是:一般 ICP 不会造成凝血功能异常,且血糖基本正常。在 AFLP 患者中,血糖下降可能系病情加速进展,导致肝功能急剧下降,甚至出现肝功能衰竭的结果[12]。3 例患者术前白细胞并未出现异常升高,术后出现白细胞异常升高,均大于 20 × 10^9/L,AFLP 终止妊娠后可能出现爆发性白细胞升高,具体原因缺乏文献报道,对于该现象的解释仍需进一步研究。HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)的实验室指标与 AFLP 具有相似性而容易被误诊,两者的鉴别重点在于:只有 AFLP 才会出现低血糖,HELLP 综合征往往伴有血小板减少,且出现肝性脑病的可能性较小。AFLP 部分病例可同时伴有子痫前期,更增加了两者鉴别的困难,但此两种疾病均为妊娠期晚期威胁母儿生命的严重合并症,此时鉴别诊断可不放在首位,诊治原则均为及时终止妊娠。AFLP 早期患者,可以无症状或者症状比较轻微,但实验室检查结果可能已出现肝酶、胆红素、总胆汁酸

升高,血糖降低,凝血功能APTT、PT延长,纤维蛋白原下降。因此,在该疾病早期,尤其是对于无症状AFLP患者,通过对于早期检验结果的分析,可做到早期诊断。

目前尚无AFLP产前好转的病例报道,一经确诊或高度怀疑,需及时终止妊娠改善母儿结局[13-14]。若短时间内无法经阴道顺产,可考虑积极剖宫产终止妊娠,延迟终止妊娠可能导致疾病迅速发展,进而导致病情恶化。在积极终止妊娠的同时,因凝血功能异常早期即可出现,对于术前、术中、术后凝血功能纠正至关重要。对症治疗主要包括纠正凝血功能障碍、预防感染、保护肝肾功能等。另外,对于重症患者,血浆置换、血液灌流、人工肝技术可有效改善患者预后。对于早期患者,终止妊娠和内科治疗就能缓解病情。本研究中,3例病例均通过剖宫产终止妊娠,无母儿死亡病例,结局良好。患者术后经过积极治疗后,实验室指标趋于正常,3例患者凝血功能及肝功能完全恢复正常分别在术后第6天、第15天、第47天,恢复时间的长短于术前实验室指标的异常程度呈正相关。

综上,妊娠期急性脂肪肝缺乏特异性临床表现,在疾病早期,发现并识别实验室检查结果的改变对于该疾病的早期诊断至关重要。此外,对于肝酶、胆红素及总胆汁酸升高的患者,即使无明显临床表现,若同时伴有凝血功能异常、低血糖者,应考虑为妊娠期急性脂肪肝,及早终止妊娠,多学科合作治疗,可获得良好的母儿结局。

参考文献

[1] Dwivedi S, Runmei M. Retrospective study of seven cases with acute Fatty liver of pregnancy[J]. ISRN Obstet Gynecol 2013, Doi: 10.1155/2013/730569.

[2] Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)-an overview [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007, 27(3): 237-240.

[3] Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Early diagnostic test for acute fatty liver of pregnancy: a retrospective case control study [J]. BMC Pregnancy and Childbirth 2020, 20(1): 162.

[4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学(第九版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:94-95.

[5] 徐文婷,李静,贾明旺,等. 63例妊娠期急性脂肪肝临床分析[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(5):110-115.

[6] 李合欣. 妊娠期急性脂肪肝11例临床诊治分析[J]. 中国药物与临床,2014,14(8):1124-1126.

[7] Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, *et al*. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(10): 1208-1214.

[8] Wei Q, Zhang L, Liu X. Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: A literature review and 11 new cases [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2010, 36(4): 751-756.

[9] Bartha JL, Visiedo F, Fernández-Deudero A, *et al*. Decreased mitochondrial fatty acid oxidation in placentas from women with preeclampsia [J]. Placenta, 2012, 33 (2): 132-134.

[10] 王国平,靳双玲,朱月峰,等. 妊娠期急性脂肪肝2例病例报告[J]. 长治医学院学报,2019,33(3):232-234.

[11] Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, *et al*. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales[J]. Gut, 2002, 51(6): 876-880.

[12] 李惠,陈惠,李淑英,等. 妊娠期急性脂肪肝临床特征及预后不良相关因素探讨[J]. 四川大学学报(医学版),2017,48(5):806-808.

[13] Minakami H, Morikawa M, Yamada T, *et al*. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts [J]. Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(3): 641-649.

[14] 邵勇,漆洪波. 妊娠合并肝脏疾病的诊治[J]. 实用妇产科杂志,2010,26(1):9-12.

(收稿日期:2020-03-24 修回日期:2020-05-26)