维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)01-0100-05

妊娠合并严重肝病的临床研究

潘永林,黄文祥

(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

【摘 要】目的:分析 71 例妊娠合并严重肝损害住院患者的临床类型、发病率、发病与孕周的关系、辅助检查、对母儿的影响,探讨其发病机理。方法:复习 2002 年~2004 年重庆医科大学临床学院收治的 71 例妊娠合并肝病孕产妇的病历资料,在临床类型、发病率、发病与孕周的关系、发病机理、辅助检查、对母儿的影响等方面进行研究。结果:妊娠合并肝病患者中妊娠合并肝炎(VHP)53 例(74.65%),妊娠胆汁瘀积综合征(ICP)6 例(8.45%),急性妊娠脂肪肝(AFLP)3 例(4.23%)。VHP 中乙肝 50 例(94.34%)。肝损害与肝炎分度一致;新生儿 Apgar 评分及出生体重在轻中度组无明显改变,在重度组明显降低。ICP 均发生于孕晚期,AFLP 均发生于孕晚期(36w~38w),HELLP 综合征发生于 37 周,肝功能全面损害,产后迅速恢复。结论:妊娠合并肝病以 VHP、ICP 及 AFLP 常见。VHP 以乙肝居多,妊娠各期均可发病,晚期好发。ICP 好发于孕晚期,AFLP 好发于孕晚期,起病急骤,发展迅猛,多呈暴发性肝损害表现,对母儿影响极大。HELLP 综合征患者发生于孕晚期,肝损害明显,产后迅速恢复,对胎儿影响明显。

【关键词】妊娠;严重肝病;病因分析

【中国图书分类法分类号】R714 【文献标识号】A 【收稿日期】2005-12-25

Retrospective studying inpatient cases of serious hepatopathy during pregnancy

PAN Yonglin, et al

(*Department of Infections, the Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the clinical types, morbidity, relationships between episode and pregnant weeks, laboratory examinations and the influences to the perinatal and maternal, and to discuss the possibile mechanisms of hepatopathy in 71 pregnancies. *Methods*: The data of 71 pregnancies with hepatopathy admitted in Chongqing University of Medical Science from 2002 to 2004 were reviewed, and the clinical types, morbidity, relationships between episode and pregnant weeks, mechanisms, laboratory examinations, influences to the perinatal and maternal were explored. *Results*: There were 53 cases of viral hepatitis of pregnancy (VHP), 6 of intracholestasis of pregnancy (ICP), 3 of acute fatty liver of pregnancy (AFLP) in the group. The degree of liver injury was accordant to that of hepatitis. All ICP cases developed in the third trimester. AFLP developed all in the third trimester. The case of HELLP syndrome developed in 37 weeks of pregnancy with liver function disorder and recovered soon after birth. *Conclusions*: VHP, ICP and AFLP are the most common types of hepatopathy of pregnancy. Hepatitis B is common to see in VHP. They can happen in each trimester of pregnancy but the third trimester does more. ICP often develops in the third trimester of pregnancy with obvious inflammation of hepatocytes but no obvious jaundice, while congestion exists. No obvious influence to the perinatal or the maternal is seen. AFLP often develops in the third trimester of pregnancy with sudden episode, rapid progress and fulminant hepatic injury which can cause severe results to the maternal and perinatal. HELLP syndrome develops in the third trimester of pregnancy mostly with massive injure to the liver, and recovered soon after birth. It can influence the perinatal obviously.

【Key words】Pregnancy; Hepatopathy; Etiology

妊娠合并肝病是临床产科常见疾病。妊娠可加重肝脏负担,使孕妇易患肝病和原有肝病加重,发展为重症肝炎。本研究通过对重庆医科大学临床学院 2002 年~2004 年收治的 71 例妊娠合并严重肝病患者的回顾性分析,总结妊娠合并严重肝病的临

作者介绍:潘永林(1980-),男,研究生,主要研究方向:肝病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

床特点及对母儿的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料

重庆医科大学临床学院 2002 年～2004 年共收治妊娠合并严重肝病患者 71 例，平均 26.96±4.75 岁，早期妊娠 3 例（4.23%），中期妊娠 6 例（8.45%），晚期妊娠 62 例（84.93%）。其中 VHP 53 例（74.65%），包括乙肝 50 例（94.34%），丙肝 2 例（3.77%）和甲肝 1 例（1.87%）；ICP 6 例（8.45%）；VHP+ICP 7 例（9.86%），AFLP 3 例（4.23%）、HELLP 综合征 1 例（1.41%）及药物性肝损害 1 例（1.41%）。

1.2 诊断标准

1.2.1 妊娠合并肝炎（VHP） 根据 2000 年全国传染病寄生虫病学术会议修订的诊断和分型标准。

1.2.2 ICP 妊娠中晚期出现以皮肤瘙痒为主要表现的症状，除外皮肤病变。瘙痒以夜间明显，通常从手掌足底开始，可以发展到躯干。瘙痒在产后迅速消除[1]。

1.2.3 AFLP 孕晚期出现急性肝功能衰竭，以肝脏合成功能下降及肾功能障碍为突出表现，除外病毒性肝炎、ICP 及药物性肝损害等有明确诱因的疾病，临床指标在产后可以得到改善[2]。金标准是新鲜肝组织经油红 O 脂肪特染可见肝细胞胞浆呈泡沫样变化。

1.2.4 HELLP 综合征 妊娠中晚期或产后发病，多有妊高征的典型症状，以右上腹痛、不适、恶心、呕吐为典型表现，除外肝炎、胰腺炎、胆囊炎及阑尾炎等疾病，辅助检查血红蛋白及血小板降低，转氨酶升高可协助诊断。

1.3 数据处理

全部数据的均值均采用$\bar{x}\pm s$的形式。

2 结 果

2.1 临床类型

妊娠合并肝病的常见临床类型主要是 VHP 74.65%（53 例）、VHP+ICP 9.86%（7 例）、ICP 8.45%（6 例）及 AFLP 4.23%（3 例），偶有药物性肝损害 1.41%（1 例）和 HELLP 综合征 1.41%（1 例）。

VHP 的组成：VHP 以乙型肝炎为主 94.34%（50 例），可见散发的甲肝 1.87%（1 例）和丙肝 3.77%（2 例）。乙肝临床类型分布以慢性肝炎为主 58%（29 例），其次为急性肝炎和 9%（18 例）瘀胆型肝炎 6%（12 例）和重型肝炎 10%（5 例）。

2.2 肝炎标志物

乙型肝炎以“大三阳”居多，HBsAg(+)携带率为 5.66%。见表 1。

表 1 肝炎标志物检查结果

血清标志物	例数	比例%
抗 HAV-IgM(+)	1	1.89
抗 HCV(+)	2	3.77
HBsAg(+)+HBeAg(+)+HBcAb(+)	22	41.51
HBsAg(+)+HBeAb(+)+HBcAb(+)	15	28.30
HBsAg(+)+HBeAg(+)	4	7.55
HBsAg(+)+HBcAb(+)	5	9.43
HBsAg(+)	3	5.66
HBeAb(+)+HBcAb(+)	1	1.89

2.3 发病与孕周的关系

VHP 妊娠各期均可发病，晚期居多；ICP、AFLP 和 HELLP 综合征均发生于孕晚期；药物性肝损害见于孕早期。见表 2。

表 2 发病与孕周的关系

指 标	VHP	ICP	AFLP	HELLP	药物性肝损害
早期	2例				1例
(1～12w)	3.77%				100%
中期	5例				
(13～27w)	9.43%				
晚期	46例	6例	3例	1例	
(28w 以上)	86.79%	100%	100%	100%	

2.4 实验室检查

2.4.1 VHP 见表 3

VHP 低蛋白血症明显；转氨酶随肝炎分度增加而升高；轻中度肝炎黄疸不明显，重度肝炎为深度

表 3 VHP 患者肝功能的变化

指标	例数	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)
轻度	22	32.85±3.27	55.68±24.10	57.82±21.55	12.29±5.69	5.78±2.10
中度	15	32.67±5.13	208.93±105.76	190.80±138.59	26.90±16.62	16.26±11.72
重度	5	31.88±4.56	633.20±543.50	612.80±419.74	166.70±154.6	99.42±59.89

维普资讯 http://www.cqvip.com

黄疸。

2.4.2 ICP 见表 4

ICP 中 Alb 低于正常值，ALT、AST 高于正常值 3～4 倍；TB 平均值正常，DB 高于正常值。黄疸不明显，存在梗阻因素。

2.4.3 AFLP 见表 5

AFLP 患者肝脏合成、分泌、代谢功能全面受损。血象升高。但也有轻症病例。

2.4.4 HELLP 综合征 见表 6

HELLP 综合征肝功能全面损害，凝血指标阳性。产后迅速恢复。

2.4.5 对母儿的影响 见表 7

轻中度肝炎对新生儿影响不明显，重度肝炎则可致低体重儿、死胎和孕妇死亡等严重后果；ICP 对母儿无明显影响；AFLP 致低体重儿、死胎、宫内窘迫和孕妇死亡等严重后果；HELLP 综合征使新生儿 Apgar 评分和出生体重受到明显影响，还可致胎儿宫内窘迫等。

3 讨 论

3.1 临床类型及发病率

本组资料中，妊娠合并肝病的 3 种最常见临床类型分别为 VHP（74.65%）、ICP（8.45%）和 AFLP（4.23%），且 VHP 以 HBV 感染居多，与撖耀斌[3]等报道结果相同。各种疾病所占比例乙肝为 70.42%，各家报道不一；ICP 较文献报道的 20%左右要低；文献报道 AFLP 的发病率为 1/13000 产次，随着认识的加深和诊断水平的提高，其发病率可达 1/6692 产次[4]。文献报道 HELLP 综合征在所有孕产妇中发病率为 0.1%～0.6%，严重子痫前期患者中为 4%～12%。

3.2 发病与孕周的关系

本组资料中，VHP 发生于妊娠各个时期，其中孕早期占 3.77%，孕中期占 9.43%，孕晚期占 86.79%。与杨晴[5]报道的显性感染以中晚期妊娠为

表 4 ICP 患者肝功能的变化

指标	例数	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)
ICP	6	33.73 ± 2.22	148.67 ± 72.89	126.33 ± 63.77	14.25 ± 7.67	7.13 ± 4.82

表 5 AFLP 患者肝功能及血象变化

指标	Alb g/L	ALT U/L	AST U/L	TB μmol/L	DB μmol/L	ALP U/L	PTA %	PTS	WBC 10^9/L	N	PLT 10^9/L
1	26.8	140	133	158.3	132.2	406	100	14	7.01	0.654	107
2	22.8	223.9	151.8	170	152.4	370	51	19			
3	28	363	262	98.9	59.6	1029	96	14.5	15.7	0.769	203

表 6 HELIP 患者肝功能及血象变化

指标	Alb g/L	ALT U/L	AST U/L	TB μmol/L	DB μmol/L	ALP U/L	LDH U/L	PTS	PTA %	WBC 10^9/L	N %	Hb g/L	PLT 10^9/L
产前	26	52	105	161.1	157.5	414	1870	14.8	65.8	12.8	78.3	96	32
产后	28	21	31	29.2	19.9	157	104	11.3	117	11.9	76	61	145

表 7 妊娠合并肝病对母儿的影响

指标		Apgar评分	体重(g)	死胎	引产	宫内窘迫	孕妇死亡	流产
VHP	轻度	9.82 ± 0.73	3165.59 ± 605.08					1
	中度	10 ± 0	3250 ± 297.21		1			
	重度	8 ± 2.83	2500 ± 424.26	1			1	
ICP		9.80 ± 0.45	3630 ± 632.72					
AFLP		9 ± 1.41	2850 ± 70.71	1		1	1	
HELLP		7	2900			1		

维普资讯 http://www.cqvip.com

主一致。其各个时期的发病率各家报道不一。ICP 仅见于妊娠晚期，与大多数资料报道的 ICP 一般发生于妊娠中晚期，多见于孕晚期，很少在 26w 前发病相符。AFLP 仅见于孕晚期，36～38w，平均 37.33±1.15w。与多数文献报道的 AFLP 发生于孕晚期 35w 后相近。HELLP 综合征发生于妊娠 37w。文献报道 70%患者发生于妊娠第 27～36w，1/3 患者发生于产后。

3.3 发病机理及危险因素

VHP 常见危险因素包括经常接受注射史；父母及爱人患有乙肝史等。文献报道[6]：应用荧光原位杂交技术可检测到 HBV 携带孕妇的外周血淋巴细胞染色体上存在整合型 HBV，使孕期 HBV 感染的危害不仅为母婴间的垂直传播，而且可能成为一种遗传性传染性疾病。如果孕妇早期感染 HBV 并治愈，则新生儿感染乙肝的危险性小；如中或晚期感染，则垂直传播的机率分别为 10%或 90%。Xu DZ[7]等研究指出垂直传播的危险因素包括母血清 HBeAg 阳性、先兆早产史和胎盘 HBV 感染。ICP 好发于高龄、经产妇及有既往史、家族史和口服避孕药者。发病机理不明，多认为与雌激素影响肝脏蛋白合成和血浆蛋白分泌；孕激素抑制胆管平滑肌收缩，使胆囊和胆管内胆汁瘀积有关。Jacquemin 等[8]报道 MDR3 基因缺陷的杂合子状态使孕妇易患 ICP。AFLP 病因不明，研究认为[9]母婴存在长链 3－羟酯酰辅酶 A 脱氢酶（LCHAD）缺陷，致中长链脂肪酸在胎盘蓄积增加致母体脂肪肝损害。研究认为 LCHAD 与超过 60%患者 G1528C 突变有关，与 19%患者 E474Q 突变有关[10]。AFLP 有复发可能[11]。绒毛标本和羊水穿刺检查可帮助产前诊断胎儿 LCHAD 缺陷[12]。好发于高龄初产妇和多胎妊娠。孕男胎与女胎发病率之比为 3:1。HELLP 综合征病因不明。研究认为可能是补体和凝血瀑布效应激活，血管张力增加，血小板粘附聚集于血管表面及血栓素：前列环素比率降低。这些变化诱导广泛的内皮和微血管损伤，导致微血管性溶血性贫血，肝酶升高（门脉周围肝细胞坏死）及由于血小板粘附聚集而使血液中血小板数量减少[13]。HELLP 综合征复发率为 3%～27%。好发于高龄初产妇和多胎妊娠。

3.4 辅助检查

本组资料中乙肝分型以慢性肝炎为主（48%），其次为急性肝炎和瘀胆型肝炎。低蛋白血症明显，肝病越重，蛋白越低，与撖耀斌等[3]报道结果相符。ALT、AST 随肝炎分度增加而升高。可能肝病越重，肝细胞炎症越重以及本组重症病例较少，未发生胆酶分离。TB、DB 轻度组不明显，中度组轻中度升高，可能与孕妇循环充血导致血液稀释引起相对浓度较低有关。但重度组呈显性黄疸，可能是严重低蛋白血症导致胆红素转运障碍，而出现深度黄疸。文献报道 ICP 时 TB 一般不超过 103μmol/L，呈梗阻性黄疸表现，黄疸仅见于 20%～60%的患者。ALP 正常或升高到 4 倍，AST，ALT 可升高 2～10 倍。血胆酸（TBA）升高可达正常值的 10～25 倍[14]。测定血 TBA 是诊断 ICP 的重要手段，且 AST、ALT 及 TB 与血清 TBA 呈正相关[15]。一般不会发展为重症肝病，国内尚未见重肝病例报道。本组病例中，肝细胞炎症明显及存在梗阻性因素，肝内胆管梗阻可能性大。AFLP：文献报道[16]AFLP 患者 AST 异常升高，可达正常 20～30 倍；ALT 轻中度升高；BUN、Cr 及 UA 均升高；TB 中度升高，DB、IB 均升高；WBC 异常升高，可达 20×10^9/L～30×10^9/L；早期尿胆红素阴性，晚期可出现阳性；PLT 减少，PT 延长。另外，肝脏代谢功能异常：顽固性低血糖、高血氨及贫血。B 超主要表现为肝区弥漫性密度增高区，呈雪花状。CT 示肝实质均匀一致的密度减低。确诊依赖于肝活检，AFLP 早期无肝衰竭，凝血功能正常，宜尽早进行。金标准是新鲜肝组织经油红 O 脂肪特染可见肝细胞内微滴性脂肪浸润，使胞浆呈泡沫样变化[17]。文献报道：完全性 HELLP 综合征 AST 和/或 ALT>40U/L，PLT<100×10^9/L，LDH>600U/L，黄疸见于 5%～14%的患者。部分性 HELLP 综合征则一项或两项异常。根据血小板计数分为三型：Ⅰ型指血小板计数 <50×10^9/L；Ⅱ型指血小板计数 50×10^9/L～100×10^9/L；Ⅲ型指血小板计数 100×10^9/L～150×10^9/L。肝活检示肝血窦纤维素沉积和肝细胞坏死。本组患者为Ⅲ型完全性 HELLP 综合征患者。未能作肝活检。

3.5 对母儿的影响

本组资料中 VHP 以 HBV 感染居多。HBsAg 阳性率 5.66%，与文献报道孕妇 HBsAg 携带率 5%～10%相符。HBV 感染可通过胎盘垂直传播，引起新生儿感染。因此强调产前常规检查 HBV。并注意①不能单独检查 HBsAg，因为 HBV 前 S 基因突变可表现为 HBsAg 阴性，且 HBsAg 阴性孕妇也可引起胎儿宫内感染；②抗－HBe 和/或抗－HBc 阳性者，应作 HBV DNA 检查，阴性才提示病毒复制力弱。新生

维普资讯 http://www.cqvip.com

儿 Apgar 评分及出生体重除重度组明显降低外轻中度组无明显降低，可能与本组重肝例数较少有关。其中轻度组流产 1 例（4.55%），中度组引产 1 例（6.67%），重度组孕妇死亡 1 例（20%），死胎 1 例。孕妇并发病毒性肝炎，早产率、死胎率及新生儿窒息率均明显高于非肝炎妊娠组。ICP 主要引起早产、胎儿宫内窘迫、死胎及产后出血等。母 TBA 升高可促前列腺素释放，增加子宫肌纤维对催产素敏感性，诱发宫缩致早产。胆汁酸有浓度依赖性血管收缩作用，致胎盘绒毛血管痉挛，同时胎盘间歇胆盐沉积变窄，血管阻力增加，致胎盘灌注及氧交换减少，引起胎儿宫内窘迫；胎儿吞咽含高浓度胆汁酸羊水，刺激肠蠕动，羊水胎粪污染，加重胎儿宫内窘迫，严重时可胎死宫内。ICP 时胆汁瘀积可妨碍脂溶性维生素吸收，致部分凝血因子合成障碍，发生产后大出血，发生率约为 20%左右[18]。何红等[19]报道 ICP 组与正常妊娠组分娩孕周、分娩方式、羊水污染、新生儿体重及产后出血量有显著性差异，新生儿 Apgar 评分无差别。本组病例中新生儿出生体重及 Apgar 评分均无明显降低，仅 1 例产妇发生产后大出血。可能与本组病例数较少，病情较轻和及时普遍采用剖宫产有关。AFLP 组 4 例胎儿，死胎 2 例，分娩 2 例，1 例体重 2800g，Apgar 评分 10'；另 1 例出生体重 2900g，Apgar 评分 8'。与大多数文献报道的 AFLP 对胎儿影响极大，易致低体重儿、死胎等不良后果相符。HELLP 综合征孕产妇死亡率为 1～3.5%，并发症包括 DIC、胎盘早剥、急性肾功能衰竭、肺水肿和肝包膜下血肿等。文献报道新生儿早产率高达 70%，围生儿并发症与 HELLP 综合征的病情严重程度及孕龄有关。主要包括胎儿发育受限、呼吸窘迫综合征和感染等，死亡率为 56～367/1000 产次。本例产妇恢复良好，未出现严重并发症，新生儿发生宫内窘迫，Apgar 评分 7 分。

（作者现在重庆市涪陵中心医院消化科工作）

参 考 文 献

[1] Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Semin Perinatol, 1998;22:104-111.

[2] Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999;181:389-395.

[3] 撖耀斌,迪军荣.妊娠黄疸 37 例分析[J].中华医学研究杂志,2004;4(3):224-226.

[4] Simpson KR, Luppi CJ, O' Brien Abel N. Acute fatty liver of pregnancy[J]. J Perinat Nurs, 1998;11(4):35.

[5] 杨 晴.妊娠合并病毒性肝炎的特点[J].实用妇产科杂志,2001;17(1):52-53.

[6] 钱小虎,叶庆华,乔福元.荧光原位杂交研究乙型肝炎病毒在孕妇外周血淋巴细胞染色体上的整合 [J]. 上海医学,2003;26(10):708-709

[7] Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: A case-control study[J]. J Med Virol, 2002; 671(1):20-26.

[8] Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterogenous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Lancet, 1999;353: 210-211.

[9] Rakheja D, Bennett MJ, Foster BM, et al. Evidence for fatty acid oxidation in human placenta, and the relationship of fatty acid oxidation enzyme activities with gestational age[J]. Placenta, 2002;23:447-450.

[10] Yang Z, Yamada J, Zhao Y, et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancy complicated by liver disease[J]. JAMA, 2002;288:2163-2166.

[11] Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and associated risk for long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency in infants[J]. Adv Neonatal Care, 2004; 4(1):26-32.

[12] Ibdah JH, Zhao Y, Viola J, et al. Molecular prenatal diagnosis in families with fetal mitochondrial trifunctional protein mutations[J]. J Pediatr, 2001; 138: 396-399.

[13] Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome[J]. Clin Obstet Gynecol, 1999;68:386-91.

[14] Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Review of the literature[J]. Obstet Gynecol Surv, 2001;57(1):47-52.

[15] 孙 涓.妊娠期肝内胆汁郁积症 63 例临床分析[J].哈尔滨医药,2001;21(4):33-34.

[16] Usta IM, Barton JR, Amon EA, et al. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases[J]. Am J Gynecol, 1994;171(5):1342-1347.

[17] Simpson KR, Luppi CJ, O'Brien Abel N. A cute fatty liver of pregnancy[J]. J Perinat Nurs, 1998;11(4):35.

[18] 何丽芳.不同程度妊娠肝内胆汁瘀积征的母婴结局[J].中国实用妇科与产科杂志,2001;17(1):55-56.

[19] 何 红,赵汝珠,刘志杰.26 例妊娠肝内胆汁瘀积综合征患者预后临床分析[J].西北国防医学杂志,2003;24(1):33-35.