

Swansea诊断标准在妊娠急性脂肪肝中的应用价值

熊号峰, 刘景院, 李传胜, 郭利民, 蒲琳, 向攀, 张铭, 谭建波, 孙瑶, 刘玉凤 (首都医科大学附属北京地坛医院重症医学科, 北京 100015)

摘要: 目的 评估Swansea诊断标准在中国AFLP患者中的临床应用价值。方法 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院自1996年1月至2017年3月间出院诊断为AFLP的患者的临床资料, 使用Swansea诊断标准进行评分, 分析Swansea诊断标准对于AFLP诊断的准确性、不同评分阈值时母婴主要并发症和血液净化治疗的使用率。结果 自1996年1月至2017年3月, 共计70例患者出院诊断为AFLP。Swansea诊断标准评分 ≥ 6 分的患者共计65例(92.8%), 积分3~13分, 平均 (8.6 ± 2.2) 分。其中符合率较高的条目分别为: ALT或AST升高(69/70, 占98.6%)、胆红素升高(67/70, 95.7%)、白细胞升高(61/70, 87.1%)、凝血功能障碍(60/70, 85.7%)、尿酸升高(57/70, 81.4%)、腹水或超声检查提示亮肝(50/70, 71.4%)以及肾功能不全(50/70, 71.4%)。研究发现, 随着积分的增加, 患者发生产后大出血、肝功能衰竭、急性肾损伤和肺部感染等严重并发症的发生率均逐渐升高, 需要血液净化支持的患者比率逐渐增加。结论 Swansea诊断标准能较准确地诊断AFLP, 其评分高低可反映疾病的严重程度及治疗干预的强度。

关键词: 脂肪肝, 急性, 妊娠; Swansea诊断标准; 肝功能衰竭; 肾功能损伤, 急性; 血液净化

Value of Swansea diagnostic criteria in acute fatty liver of pregnancy

XIONG Hao-feng, LIU Jing-yuan, LI Chuan-sheng, GUO Li-min, PU Lin, XIANG Pan, ZHANG Min, TAN Jian-bo, SUN Yao, LIU Yu-feng (Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of Swansea diagnostic criteria in the diagnosis of patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP) in China. **Methods** The clinical data of patients discharged with AFLP in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 1996 to March 2017 were retrospectively analyzed by using Swansea diagnostic criteria. The accuracy of Swansea diagnostic criteria for AFLP diagnosis, the major complications of maternal and fetus and the incidence of blood purification therapy at different score thresholds were evaluated. **Results** From January 1996 to March 2017, a total of 70 patients were diagnosed with AFLP. There were 65 cases (92.8%) whose Swansea diagnostic criteria score greater ≥ 6 , the distribution was 3~13 and the average value was 8.6 ± 2.2 . The major abnormal issues were elevated transaminase (69/70, 98.6%), elevated jaundice (67/70, 95.7%), elevated white blood cells (61/70, 87.1%), coagulation dysfunction (60/70, 85.7%), renal insufficiency (57/70, 81.4%), ascites or bright liver showed by ultrasonography (50/70, 71.4%) and renal insufficiency (50/70, 71.4%). The study found that with the score increased, the incidence of serious complications such as postpartum hemorrhage, liver failure, acute kidney injury, pulmonary infection and the need for blood purification support were gradually increased except premature delivery. **Conclusion** Swansea diagnostic criteria can diagnose AFLP accurately, the score can reflect the severity of the disease and the intensity of treatment intervention.

Key words: Acute fatty liver of pregnancy; Swansea diagnostic criteria; Liver failure; Kidney injury, acute; Blood purification

妊娠急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)是妊娠期一种罕见的但威胁生命的并发症,其特征是在妊娠中晚期(通常为妊娠晚期)出现肝细胞微泡性脂肪变性,是妊娠期肝功能衰竭的主要原因之一^[1-3]。随着对疾病认识的不断深入,预后逐渐改善,目前病死率已下降至0%~12.5%,胎儿病死率仍较高,约为15%~66%^[4-6]。AFLP仍然是孕产妇死亡的重要原因,特别是在一些危重症患者中尤为如此^[7]。早期诊断、及时分娩以及多学科协作对于提高母婴存活率较为关键^[2,8-10]。

如何对AFLP患者进行早期诊断一直是临床中较为关注的问题。肝组织活检是AFLP诊断的金标准,但由于患者常合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、凝血功能障碍及腹水等,进行肝组织活检有一定的风险,在临床中的应用受到一定的限制。另外,妊娠期间出现肝功能损伤的原因较多,鉴别诊断较为复杂,腹部CT检查具有放射性,使用受限,可能延误患者的早期诊断。Swansea诊断标准是由Ch'ng等^[7]于1999年进行AFLP前瞻性调查中制定的,于2002年正式发表并不断完善。目前已在海外AFLP的诊断中得到广泛应用,而我国暂未写进教科书或专著中,该诊断标准在我国患者中的应用也尚未进行深入研究。本研究对1996年1月至2017年3月间本院收治的AFLP病例进行回顾性分析,使用Swansea诊断标准进行评分,探讨该标准在中国AFLP患者中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象及方法 以首都医科大学附属北京地坛医院1996年1月至2017年3月出院诊断为AFLP的患者为研究对象。回顾性分析AFLP患者的临床症状、实验室检查、影像学和病理学检查结果,计算Swansea诊断标准积分,评估Swansea诊断标准在中国AFLP患者中的临床应用价值。

1.2 国内AFLP的诊断标准 AFLP的诊断排除性诊断,具体标准如下^[11]:①症状:在妊娠晚期出现厌食、乏力、恶心、呕吐及腹痛等表现;②实验室检查:如白细胞水平升高、凝血功能障碍、血清肌酐水平升高等;③超声提示脂肪肝;④排除其他肝功能失代偿的病因,如病毒性肝炎、药物性肝炎以及胆道疾病和其他妊娠期肝病(如妊娠期肝内胆汁淤积、HELLP综合征等);⑤如有条件进行肝组织活检,肝脏病理学检查提示肝细胞微泡性脂肪变。

1.3 Swansea诊断标准 在无其他解释的情况下,在以下14项中至少满足6项则可诊断为AFLP:呕吐;腹痛;多饮/多尿;脑病;胆红素升高($> 14 \mu\text{mol/L}$);

低血糖($< 4 \text{ mmol/L}$);尿酸升高($> 340 \mu\text{mol/L}$);白细胞升高($> 11 \times 10^9/\text{L}$);腹水或者超声检查提示“亮肝”;AST或ALT $> 42 \text{ U/L}$;血氨升高($> 47 \mu\text{mol/L}$);肾功能不全($\text{Cr} > 150 \mu\text{mol/L}$);凝血功能障碍($\text{PT} > 14$ 秒或 $\text{APTT} > 34$ 秒);肝组织活检提示微泡脂肪变性^[12]。

1.4 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以频数(构成比)进行统计描述。

2 结果

2.1 AFLP患者的一般资料 1996年1月至2017年3月,首都医科大学附属北京地坛医院共70例患者出院诊断为AFLP。发病时年龄(27.9 ± 4.2)岁,孕周(35.6 ± 2.5)周。住院时间1~120天,平均(21.2 ± 18.7)天。基础疾病:妊娠期糖尿病3例,HBsAg阳性携带者5例,妊娠高血压综合征2例,癫痫1例。

2.2 AFLP患者的临床表现 本组AFLP患者在病程中的临床表现主要有:厌食43例(61.4%)、尿黄41例(58.6%),乏力41例(58.6%),恶心、呕吐各41例(58.6%)、腹痛23例(32.9%)、喜食冷饮12例(17.1%)。随着病情进展,19例(21.7%)患者出现不同程度肝性脑病表现,其中昏迷15例(21.4%),另有9例(12.8%)患者表现出精神症状,如幻视、幻听和被害妄想等。

2.3 AFLP患者的常见并发症 70例AFLP患者中急性肾损伤54例(77.1%)、肝功能衰竭30例(42.9%),腹水29例(41.4%),产后大出血25例(35.7%),肺部感染15例(21.4%),心功能衰竭12例(17.1%),急性呼吸窘迫综合征11例(15.7%),消化道出血7例(10.0%),急性胰腺炎6例(8.6%)。

2.4 AFLP患者的预后 70例AFLP患者中剖宫产52例(74.2%),阴道分娩18例(25.8%)。本组病例中存活67例,死亡3例,病死率4.28%。死亡原因分别为产后大出血、脑出血及多脏器功能衰竭。

2.5 Swansea诊断标准条目符合情况 使用Swansea诊断标准对本组70例患者中进行回顾性评分,该标准各个条目符合情况见表1。该标准中符合率较高的条目分别为:AST或ALT $> 42 \text{ U/L}$ 、胆红素水平升高($> 14 \mu\text{mol/L}$)、白细胞水平升高($> 11 \times 10^9/\text{L}$)、凝血功能障碍($\text{PT} > 14$ 秒或 $\text{APTT} > 34$ 秒)、尿酸升高($> 340 \mu\text{mol/L}$)、腹水或超声检查提示“亮肝”及肾功能不全($\text{Cr} > 150 \mu\text{mol/L}$)。

2.6 Swansea诊断标准在AFLP患者中应用情况的分析 本组70例患者中,回顾性使用Swansea诊断标

2.7 不同Swansea诊断标准评分阈值与并发症发生率 使用Swansea诊断标准对患者进行评分并按照评分阈值评估并发症的发生率后发现,随着积分的增加,除早产发生率外,患者发生产后大出血、肝功能衰竭、急性肾损伤和肺部感染等严重并发症的发生率均逐渐升高,需要血液净化支持的患者比率也

3 讨论

Swansea诊断标准在2002年正式发表后引起了

Swansea诊断标准条目	符合[例 (%)]	Swansea诊断标准条目	符合[例 (%)]
AST或ALT > 42 U/L	69 (98.6)	低血糖 (< 4 mmol/L)	47 (67.1)
胆红素水平升高 (> 14 μmol/L)	67 (95.7)	腹痛	29 (41.4)
白细胞水平升高 (> 11 × 10 ⁹ /L)	61 (87.1)	血氨升高 (> 47 μmol/L)	30 (42.9)
凝血功能障碍 (PT > 14秒或APTT > 34秒)	60 (85.7)	呕吐	37 (52.9)
尿酸升高 (> 340 μmol/L)	57 (81.4)	多饮/多尿	22 (31.4)
腹水或超声检查提示“亮肝”	50 (71.4)	脑病	19 (27.1)
肾功能不全 (Cr > 150 μmol/L)	50 (71.4)	肝组织活检提示微泡脂肪变性	4/4 (NA)

Swansea诊断标准评分	例数 [例 (%)]	产后大出血 (例)	肝功能衰竭 (例)	急性肾损伤 (例)	血液净化 (例)	肺部感染 (例)	早产 (例)	新生儿窒息 (例)
3分	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
4分	2 (2.9)	0	0	1	0	0	0	0
5分	2 (2.9)	2	0	1	0	0	1	1
6分	8 (11.4)	1	3	3	1	0	2	0
7分	10 (14.3)	4	3	6	0	2	7	1
8分	10 (14.3)	2	1	8	2	2	6	5
9分	7 (10.0)	3	6	7	4	2	5	4
10分	16 (22.9)	15	7	15	1	5	10	7
11分	9 (12.9)	6	6	8	3	3	5	7
12分	4 (5.7)	1	3	4	4	3	2	2
13分	1 (1.4)	1	1	1	1	1	1	1
14分	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0	0

[illegible]

学术界的广泛关注。Knight等^[16]于2005年2月至2006年8月在英国进行的AFLP流行病学调查中加以应用,发现临床符合情况较好,并且推荐在以后的研究中加以应用,以保证诊断的一致性以及可比性。Goel等^[17]在2011年回顾性分析1998年至2006年24例进行肝组织活检的妊娠期肝病患者,发现Swansea诊断标准对于肝脏微泡性脂肪变的阳性预测值和阴性预测价值分别为85%和100%,其认为采用无创性Swansea诊断标准可避免进行肝组织活检。Joshi等^[18]认为参照Swansea诊断标准是除了肝组织活检外的另一个选择。

就目前文献中使用的诊断标准而言,Swansea诊断标准较有优势。我国目前教科书及文献报道中常用的诊断标准是排除性诊断^[12],其包括了该疾病的主要特点,但各项异常特征均无具体的参考标准,不利于临床诊断的精确化。2011年Vigil-de等^[2]提出以“AFLP三联征”作为AFLP的诊断标准,但目前尚未得到公认。“AFLP三联征”的症状包括恶心、呕吐、黄疸及上腹部疼痛;实验室检查结果可见肾功能不全、凝血功能异常、肝功能异常及低血糖;并发症包括肾功能衰竭、凝血功能障碍、腹水和肝性脑病。此标准与国内的诊断标准相同,均包括了该疾病的主要特点,各项异常的参数无具体的参考标准,同样不利于临床诊断的精确化和早期诊断。而在Swansea诊断标准中,异常指标均有相对明确的阈值,虽然部分阈值仍需商榷,但其对临床医生判断病情十分重要。

目前国内部分学者已对Swansea诊断标准在我国人群中的应用进行了研究。李艳萍等^[19]根据Swansea诊断标准对52例患者的诊断进行回顾性研究表明,Swansea诊断标准诊断AFLP时可适当放宽至5项,且该标准可用于AFLP的病情评估。Wang等^[20]对Swansea诊断标准的诊断和预测价值进行了研究,表明剔除肝组织活检的无创性Swansea诊断标准是AFLP诊断较好的筛查工具,并且可用来评估疾病的严重程度。就本研究结果而言,Swansea诊断标准中的主要项目可准确反映疾病的特点,对于AFLP诊断的准确性可达92.8%,是较理想的诊断工具。同时,Swansea诊断标准评分高低可反映疾病的严重程度及治疗干预的强度,与国内学者的研究结果相同。

本研究对Swansea诊断标准评分低于6分的患者进行逐个分析,发现患者均存在不同程度的肝功能损伤、肾功能损伤及尿酸升高,同时从临床上均可以排除其他原因导致的妊娠期肝病,出院均诊断为AFLP。可能是因为患者临床症状较轻微,无腹

痛、呕吐、多饮多尿及脑病表现,同时未进行肝组织活检,导致评分低于6分。因本研究为回顾性研究,且上述临床症状不具有特异性,在记录时存在多种因素导致的偏倚,可能对结果造成一定的影响。

当然Swansea诊断标准也存在不足之处,目前仍处于不断完善的过程中。Minakami等^[21]认为Swansea诊断标准并未包括妊娠相关抗凝血酶缺乏,可能导致AFLP的诊断延迟。另外,该标准中部分指标的阈值有待商榷,可能对疾病的早期识别存在不利影响。Jamjute等^[22]研究表明,在妊娠后期部分肝功能指标的正常值与普通人群的正常值不一致,如AST(11~30 U/L)、ALT(6~32 U/L)和总胆红素(3~14 $\mu\text{mol/L}$)等。此外,该诊断标准中肾功能不全的定义也值得商榷。传统意义上的急性肾功能衰竭将血清肌酐阈值定义为 $> 265.2 \mu\text{mol/L}$,2011年12月改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)提出更具有可操作性的急性肾损伤定义^[23],将48小时内血肌酐(Scr)增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或Scr增高至 \geq 基础值的1.5倍,且明确或经推断其发生在之前7天之内;或持续6小时尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 确定为急性肾损伤。目前普遍认为与传统的急性肾功能衰竭定义相比,AKI把肾功能受损的诊断提前,利于早期救治。急性肾功能损伤是AFLP患者最常见的并发症之一,KDIGO-AKI分期对于AFLP合并AKI患者有一定的指导意义^[24]。

总之,AFLP的早期识别是关乎患者和胎儿安危的关键因素,本研究表明Swansea诊断标准能够较好地识别AFLP患者,并且可能与疾病的严重程度存在一定的相关性,可在临床加以推广应用,同时在临床实践中也应不断加以完善。

参考文献

- [1] Mellouli MM, Amara FB, Maghrebi H, et al. Acute fatty liver of pregnancy over a 10-year period at a Tunisian tertiary care center[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 117(1): 88-89.
- [2] Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(9): 1143-1146.
- [3] Wei Q, Zhang L, Liu X. Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 36(4): 751-756.
- [4] Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, et al. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(5): 825-846.
- [5] Xiong HF, Liu JY, Guo LM, et al. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients[J]. *World J*

- Gastroenterol,2015,21(6):1927-1931.
- [6] Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute fatty liver of pregnancy[J]. J Perinat Neonatal Nurs,2015,29(1):32-40.
- [7] Dekker RR, Schutte JM, Stekelenburg J, et al. Maternal mortality and severe maternal morbidity from acute fatty liver of pregnancy in the Netherlands[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2011,157(1):27-31.
- [8] Lau HH, Chen YY, Huang JP, et al. Acute fatty liver of pregnancy in a Taiwanese tertiary care center: a retrospective review[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2010,49(2):156-159.
- [9] Aso K, Hojo S, Yumoto Y, et al. Three cases of acute fatty liver of pregnancy: postpartum clinical course depends on interval between onset of symptoms and termination of pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2010,23(9):1047-1049.
- [10] Xiong HF, Liu JY, Jiao YQ, et al. Acute fatty liver of pregnancy[J]. Chin Med J (Engl),2013,126(10):1997.
- [11] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 上海:上海科技出版社,2004:822-824.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):210-216.
- [14] Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on liver disease and pregnancy[J]. Dig Liver Dis,2016,48(2):120-137.
- [15] Polson J, Lee WM, Disease AAFOL. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011[J]. National Guideline Clearinghouse,2012,65(4):1433-1441.
- [16] 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.
- [17] Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U, et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis?[J]. Gut,2011,60(1):138-139; author reply 139-140.
- [18] Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy[J]. Lancet,2010,375(9714):594-605.
- [19] 李艳萍, 王珊, 李善玲, 等. Swansea诊断标准在妊娠期急性脂肪肝诊断及病情评估中的价值[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(8):559-562.
- [20] Wang S, Li SL, Cao YX, et al. Non-invasive Swansea criteria are valuable alternatives for diagnosing acute fatty liver of pregnancy in a Chinese population[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2016:1-19.
- [21] 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]. J Obstet Gynaecol Res,2014,40(3):641-649.
- [22] Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, et al. Liver function test and pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2009,22(3):274-283.
- [23] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract,2012,120(4):c179-c184.
- [24] 李传胜, 熊号峰, 刘景院 等. 妊娠急性脂肪肝合并急性肾损伤患者的临床特点及治疗[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):26-31.

收稿日期: 2017-04-17

熊号峰, 刘景院, 李传胜, 等. Swansea诊断标准在妊娠急性脂肪肝中的应用价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(3):40-44.