

# 肝移植治愈围产期乙型肝炎慢加急性肝衰竭1例

高庆伟<sup>1</sup>, 李颖<sup>2</sup>, 韩光<sup>1</sup>, 刘昕<sup>1</sup>, 柳洁<sup>3</sup> (1.大连医科大学附属大连市第六人民医院 肝病内科, 辽宁 大连 116031; 2.大连医科大学附属大连市妇产医院 产科三病房, 辽宁 大连 116033; 3.大连市妇幼保健院 孕产保健中心, 辽宁 大连 116033)

**摘要:** 临床中围产期肝衰竭较少见, 一旦出现则严重威胁孕妇和胎儿(或新生儿)的生命。目前, 国内治疗围产期合并急性肝衰竭的诊疗规范尚不完善, 特别是在肝移植时机选择等问题上尚无共识。随着多学科诊疗的开展和肝移植技术的日益成熟, 肝移植在围产期合并肝衰竭患者中的应用也逐渐增多。本文报告肝移植治愈围产期乙型肝炎慢加急性肝衰竭1例。

**关键词:** 围产期; 肝炎, 乙型; 肝功能衰竭; 肝移植

## A case with hepatitis B combined acute-on-chronic liver failure cured by liver transplantation during perinatal period

GAO Qing-wei<sup>1</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, HAN Guang<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>, LIU Jie<sup>3</sup> (1.Department of Hepatic Disease, Dalian Sixth People's Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116031, Liaoning Province, China; 2.Department of Maternity Ward 3, Dalian Maternity Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning Province, China; 3.Maternity Care Center, Dalian Maternity and Child Care Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China)

**Abstract:** Liver failure is rare in perinatal period and will be a threaten to the safety of pregnant women and fetus once occurred. There is no standard procedure in the treatment of acute liver failure in pregnancy, especially in the choice of liver transplantation. With the improvements of various technologies, liver transplantation has become a final choice for patients with partial liver failure during perinatal period. This paper reported a case with hepatitis B combined acute-on-chronic liver failure cured by liver transplantation during perinatal period.

**Key words:** Perinatal period; Hepatitis B; Liver failure; Liver transplantation

临床上围产期肝衰竭较罕见, 但病死率非常高, 严重威胁孕产妇及围生儿的生命安全。目前, 我国围产期肝衰竭的病因仍以病毒性肝炎为主。由于围产期肝衰竭预后差、病情经过凶险, 故围产期肝衰竭的早期诊断和治疗对改善母婴预后具有重要意义。据文献报道, 60%~90%的围产期肝衰竭患者因治疗无效而死亡<sup>[1]</sup>。依据2012年中国《肝衰竭治疗指南》<sup>[2]</sup>, 在慢性肝病基础上短期内发生肝功能失代偿的临床症候群被称为慢加急性(亚急性)肝衰竭, 其临床特征包括: ①明显的消化道症状伴极度乏力等; ②血清总胆红素每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 或大于正常值上限10倍同时伴有黄疸迅速加深; ③ $\text{PTA} \leq 40\%$ 并伴有明显的出血倾向。如果临床上

发现肝病患者有以下并发症应考虑肝移植术: ①胃底食道静脉曲张破裂出血; ②顽固性腹水、肝性脑病、肝肾综合征; ③检查结果提示: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)高于正常值5秒以上; 血清总胆红素大于 $50 \sim 100 \text{ mg/L}$ <sup>[3]</sup>。临床上围产期并发肝衰竭的患者并不多见, 然而, 其预后很差并严重威胁孕妇和胎儿的生命<sup>[4]</sup>。临床上尚无围产期并发肝衰竭的有效治疗手段, 随着多学科综合诊疗技术的进步, 围产期合并肝衰竭的有效治疗手段——肝移植将成为部分患者的最佳选择。本文报告肝移植治愈围产期乙型肝炎慢加急性肝衰竭1例。

### 1 病例资料

1.1 入院前一般情况 患者29岁, 已婚; 否认高血压和糖尿病病史, 有乙型肝炎家族聚集现象, 无饮酒、吸烟及其他不良嗜好, 孕36周, 无抗病毒治疗

经历,因HBsAg阳性,HBV DNA  $6.17 \times 10^6$  IU/ml,肝病门诊随诊,检查结果见表1。

甲状腺功能、凝血功能及血常规均正常,肝脏超声未见异常。经本院和大连市妇幼保健院会诊,明确诊断:病毒性肝炎、乙型、慢性、重度,妊娠晚期,经与家属交待病情后建议入院治疗。

**1.2 产科病房治疗经过** 入院后于2014年6月14日在大连市妇幼保健院行剖宫产,产一男婴,3300 g,产后6小时先后不同部位肌肉注射乙肝疫苗10  $\mu$ g和乙肝免疫球蛋白100 IU,给予患者常规保肝、支持治疗。6月19日检查结果见表1。因患者剖宫产后肝功能仍异常,再次院际会诊后转入大连市第六人民医院肝病内科继续治疗。

**1.3 肝病科治疗经过** 该患于2016年6月20日转入肝病内科给予恩替卡韦抗病毒、保肝、抗炎、降黄、支持治疗,同时完善检查。自身免疫性肝病谱无异常,血常规WBC  $3.88 \times 10^9$ /L,HBV DNA  $2.89 \times 10^7$  IU/ml, Glu 1.8 mmol/L,离子、肾功能及甲状腺功能未见异常,腹部超声示盆腔少量积液;凝血功能PT 48秒、PTA 15.6%、INR 4.29、FBG 1.098 g/L、APTT 78.9秒,6月23和25日肝功检查结果见表1。诊断:病毒性肝炎、乙型,慢加急性肝衰竭,继发性腹膜炎,鉴于该患者的病情变化,经院内会诊建议转入上级医院行肝移植。

**1.4 肝移植** 患者于2016年6月26日转入首都医科大学附属北京佑安医院,7月1日行肝移植术,1个月后痊愈出院返回大连,9月2日和10月6日肝功能检查结果见表1。术后随访9个月,现已康复工作,HBsAb 186 mIU/L;所生男婴已10个月,HBsAb 384 mIU/L。

## 2 讨论

肝衰竭是由多种原因导致的大量肝细胞坏死而引发的肝功能严重障碍,致使肝脏的解毒、合成及代谢排泄出现问题,临床表现为肝性脑病、顽固性腹水、凝血功能障碍及皮肤巩膜黄染<sup>[2]</sup>,围产期肝

衰竭严重威胁孕产妇的生命安全。肝衰竭的病因在不同国家和地区是不同的,在欧美等发达国家,药物是引起肝衰竭的主要原因<sup>[3]</sup>。有研究发现,妊娠期2137例肝病患者中合并病毒性肝炎者占70.3%,其中乙型肝炎占93.7%,可见妊娠期病毒性肝炎是常见的<sup>[5]</sup>。

因HBV感染可引起的各种类型肝衰竭在我国占有相当大的比例,据不完全统计,85%以上的肝衰竭是由HBV感染引起,而每年死于此类肝衰竭的患者约4万~6万人<sup>[6,7]</sup>。HBV感染所致的肝衰竭患者如未能进行有效的抗病毒治疗,会使其病情加重,最终因肝衰竭而死亡<sup>[2]</sup>。HBV再激活并持续复制诱发的过度免疫应答是引发慢加急性肝衰竭的最常见病因<sup>[8]</sup>。临床上约46%的妊娠晚期肝衰竭患者是由慢性乙型肝炎引起,77%的妊娠期肝衰竭发生在妊娠晚期<sup>[9]</sup>。由于此类肝衰竭患者预后差,病死率高,内科尚无特效的治疗方法,外科的原位肝移植术称为最有效的挽救性治疗手段,且围产期肝衰竭患者成功行肝移植术在国内外均已报道<sup>[10,11]</sup>。高病死率是临床上妊娠期合并肝衰竭的主要特点,国内文献报道的病死率为43%~80%<sup>[12]</sup>。病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、妊娠期急性脂肪肝和妊娠期HELLP综合征等是导致妊娠期肝衰竭的主要原因,其临床表现多样,病情变化快,增加了临床治疗的风险<sup>[13]</sup>。临床医师在考虑孕妇安全的同时又要兼顾胎儿的成活率。针对妊娠期合并肝衰竭的治疗原则应优先保证孕妇的治疗,其次考虑胎儿的胎龄和受干扰的严重性再决定是否继续或终止妊娠<sup>[14]</sup>。对于部分内科治疗无效的围产期合并肝衰竭的患者,最终应选择肝移植。

本文报告的患者在分娩前后虽经内科治疗,但仍然出现了肝细胞大量坏死的临床表现,肝脏合成功能严重障碍,ALB、PTA显著降低。虽然此阶段有肝移植的相对禁忌证,进行肝移植手术预后风险大,但肝移植仍是此类患者最有效的治疗方法<sup>[15,16]</sup>。

表1 肝功能检查结果

日期	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)	DBil ( $\mu$ mol/L)	TP (g/L)	CH (U/L)	TBA ( $\mu$ mol/L)
6月9日	25.2	17.7	13.8	5.4	70.5	9083.1	0.9
6月14日	602.1	708.5	30.1	16.2	63.8	3694.4	72.7
6月19日	382.3	334.2	58.7	3701	67.5	3123.8	110.2
6月23日	1032.5	1380.7	233.7	173.8	67.3	2770.2	204.6
6月25日	1055.3	1034.2	217.5	156.6	53.1	2004.1	189.7
9月2日	11.6	9.0	11.8	4.4	68.9	7096.2	4.8
10月6日	12.9	9.1	10.6	3.1	72.1	8007.2	20.4

本文患者为围产期合并慢加急性肝衰竭,在行剖宫产术、常规保守治疗后,出现肝功能恶化,凝血功能严重受损,经院内专家会诊后转入上级医院并成功进行了肝移植术。肝衰竭患者肝移植术后常可引起腹腔和子宫大出血,因此,如患者无再次生育的要求,可考虑在剖宫产的同时行子宫切除术<sup>[17]</sup>,但因该患者拒绝,故保留了子宫。国外文献在1989年至2013年共报道了24例妊娠期肝衰竭患者成功行肝移植术和保胎的病例,其中有13例(54.2%)新生儿存活;在24例患者中,仅2例患者在行肝移植术时处于妊娠早期,其中1例患者的胎儿自然流产,另1例孕30周时自然分娩,新生儿存活;24例患者在肝移植术后全部存活,可见在妊娠期合并肝衰竭患者的治疗中,肝移植是安全可靠的<sup>[18,19]</sup>。

妊娠期晚期合并慢加急性肝衰竭患者肝移植术后,除需应用大量药物和血液制品外,适当控制各种药物使用剂量与疗程外,还应加用抗病毒药物。慢性HBV感染50%是由母婴传播引起的,宫内、产时及产后是母婴传播的关键环节,而HBV母婴感染的方式主要是在产时及产后接触含有高病毒含量的血液及体液所致<sup>[20,21]</sup>,此时感染者大多会发展为慢性乙型肝炎,因此阻断HBV母婴传播是降低人群中高HBV感染率的关键<sup>[22]</sup>。随着乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白的应用,4岁以下儿童HBsAg检出率仅为0.32%,可见母婴传播率已显著降低<sup>[23,24]</sup>。本例新生儿在剖宫产术后2小时经注射乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白后,10月龄随访检测HBsAb > 100 mIU/L,母婴阻断成功。综上,肝移植仍是围产期合并慢加急性肝衰竭患者在内科综合治疗无效时有效的治疗手段。

#### 参考文献

- [1] Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4):524.
- [2] 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分会重型肝炎与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(12):1053-1056.
- [3] 周霞. 欧洲肝病研究学会《2015年肝移植临床实践指南》解读[J]. *浙江医学*, 2016, 38(2):73-74.
- [4] 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[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(9):730-733.
- [5] 蒋佩茹, 邱申熊. 妊娠期肝病2137例临床分析[J]. *肝脏*, 2006, 11(4):247-248.
- [6] 方莉, 伍玲, 张宇, 李小毛, 等. 影响妊娠合并重型肝炎预后的临床多因素分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3(4):568-573.
- [7] Brohi ZP, Sadaf A, Perveen U. Etiology, clinical features and

- outcome of fulminant hepatic failure in pregnancy[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(9):1168-1171.
- [8] Deng G, Zhou G, Zhai Y, et al. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2):318-326.
- [9] 许成芳, 刘东连, 戴丽珍. 妊娠期肝衰竭的临床特点分析[J]. *新医学*, 2016, 8(47):544-548.
- [10] Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management[J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(9):621-626.
- [11] Mendizabal M, Rowe C, Piñero F, et al. Successful orthotopic liver transplantation and delayed delivery of a healthy newborn in a woman with fulminant hepatic failure during the second trimester of pregnancy[J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(2):288-292.
- [12] Westbrook RH, Yeoman AD, Agarwal K, et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(9):1153-1159.
- [13] 唐晖, 傅斌生, 易慧敏, 等. 肝移植治疗妊娠期合并急性肝衰竭2例并文献复习[J]. *器官移植*, 2015, 6(6):388-391.
- [14] López-Cepero R, de la Vega A, Lynch L. Pregnancy after liver transplantation[J]. *Boletín De La Asociación Médica De Puerto Rico*, 2013, 105(1):9-13.
- [15] Fikatas P, Lee JE, Sauer IM, et al. APACHE III score is superior to King's College Hospital criteria, MELD score and APACHE II score to predict outcomes after liver transplantation for acute liver failure[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6):2295-2301.
- [16] O'Grady J, O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure: Doctopic: Frontiers in Liver Transplantation[J]. *J Hepatol*, 2013, 60(3):663-670.
- [17] Alvaro E, Jimenez LC, Palomo I, et al. Pregnancy and orthotopic liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5):1966-1968.
- [18] Maddukuri VC, Stephenson CD, Eskind L, et al. Liver transplantation for acute liver failure at 11-week gestation with successful maternal and fetal outcome[J]. *Case Rep Transplant*, 2012, 2012:484080.
- [19] Agren A, Stål P, Agvald-Ohman C, et al. Life-saving transplantation in pregnancy-related liver failure. Well functioning care continuity contributed to the good result[J]. *Lakartidningen*, 2011, 108(3):92-95.
- [20] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, 2015.
- [21] 陈君, 孙晓凤, 邓泽润, 等. 妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染疗效和安全性的系统评价[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(3):249-256.
- [22] 孙奎霞, 李杰, 庄辉. 抗病毒治疗阻断乙型肝炎病毒母婴传播现状与挑战[J]. *中国病毒病杂志*, 2012, 2(2):81-86.
- [23] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54(RR-16):1-31.
- [24] 孙奎霞, 李杰, 庄辉. 抗病毒治疗阻断乙型肝炎病毒母婴传播现状与挑战[J]. *中国病毒病杂志*, 2012, 2(2):81-86.

收稿日期: 2017-05-16