

妊娠急性脂肪肝Swansea诊断标准 与国内诊断标准一致性研究

李传胜, 王雪晴, 熊号峰, 刘景院, 谭建波, 向攀, 蒲琳, 张铭, 尹宁宁, 孙瑶, 刘玉凤, 郝京京, 郭贺冰 (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 评价Swansea诊断标准与国内诊断标准对于妊娠急性脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP) 患者诊断的一致性。方法 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2008年1月至2018年1月收治的出院诊断为AFLP患者的资料, 使用Swansea诊断标准进行评分。对同期收治的非AFLP妊娠期肝病 (包括HELLP综合征、妊娠合并脂肪肝、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠合并其他肝功能衰竭) 患者进行Swansea诊断标准评分, 并使用国内诊断标准进行判定。对Swansea诊断标准与国内诊断标准进行Kappa一致性检验, 计算Swansea诊断标准的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 下面积。结果 出院诊断为AFLP的患者74例, HELLP综合征14例, 妊娠合并脂肪肝87例, 妊娠期肝内胆汁淤积症220例, 妊娠合并其他肝功能衰竭9例。因74例患者中仅4例进行了肝组织活检, 故以Swansea评分 ≥ 5 分作为判定标准。出院诊断为AFLP的患者中, 按照Swansea标准诊断AFLP 68例, 非AFLP妊娠期肝病6例。非AFLP妊娠期肝病患者共计330例, 按照Swansea标准诊断AFLP 13例, 非AFLP妊娠期肝病317例。Swansea诊断与国内诊断标准一致性的Kappa值为0.848, ROC曲线下面积为0.940 (95%CI: 0.902~0.978)。结论 Swansea诊断标准与国内诊断标准诊断AFLP的一致性较好, 可在临床中推广应用。

关键词: 妊娠急性脂肪肝; 诊断标准; 肝功能衰竭, 急性; 一致性检验

Consistency of Swansea diagnostic criteria and domestic diagnostic criteria in the diagnosis of acute fatty liver of pregnancy

LI Chuan-sheng, WANG Xue-qing, XIONG Hao-feng, LIU Jing-yuan, TAN Jian-bo, XIANG Pan, PU Lin, ZHANG Ming, YIN Ning-ning, SUN Yao, LIU Yu-feng, HAO Jing-jing, GUO He-bing (Department of Critical Care Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the consistency of Swansea diagnostic criteria and domestic diagnostic criteria in the diagnosis of acute fatty liver of pregnancy (AFLP). **Methods** The data of patients discharged with AFLP in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2008 to January 2018 were retrospectively analyzed and were scored by Swansea criteria. Swansea diagnostic standard score and domestic diagnostic criteria were performed in patients with non-AFLP pregnancy liver disease (including HELLP syndrome, pregnancy complicated with fatty liver, intrahepatic cholestasis of pregnancy and pregnancy with liver failure) in the same period. Kappa conformance test was used to detect the consistency of Swansea diagnosis with domestic diagnostic criteria and the area under the ROC curve of the Swansea diagnostic criteria was calculated. **Results** When discharged, a total of 74 cases were diagnosed as AFLP, 14 patients were diagnosed as HELLP syndrome, 87 cases were diagnosed as pregnancy with fatty liver, 220 cases were diagnosed as intrahepatic cholestasis of pregnancy and 9 cases were diagnosed as pregnancy complicated with other kinds of liver failure. Since 4 of 74 patients undergo a liver biopsy, the Swansea score ≥ 5 points was used as a criterion for the diagnosis of AFLP. Among patients who were diagnosed as AFLP when discharged, 68 patients were diagnosed as AFLP and 6 patients were diagnosed as non-AFLP pregnancy liver disease according to Swansea criteria. A total of 330 patients were diagnosed as non-AFLP pregnancy liver disease when discharged, among whom, 13 patients were diagnosed as AFLP and 317 patients were diagnosed as non-AFLP pregnancy liver disease. The Kappa value of the Swansea diagnosis and the domestic diagnostic criteria was 0.848 and the area under the ROC curve was 0.940 (95%CI: 0.902~0.978). **Conclusion** The diagnostic consistency of Swansea criteria in AFLP is consistent with

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.04.011

基金项目: 北京市医院管理中心市属医院科研培育计划 (PX2017019); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (ZYLX201802)

通讯作者: 熊号峰 Email: xionghaofeng@ccmu.edu.cn

the domestic diagnostic criteria and can be applied in clinical practice.

Key words: Acute fatty liver in pregnancy; Diagnostic criteria; Liver failure, acute; Consistency test

妊娠急性脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP) 是发生在妊娠晚期、以肝脏微泡性脂肪变性为病理特征的一种妊娠期特发性肝脏疾病, 常合并急性肝功能衰竭、急性肾功能损伤及产后出血等严重并发症而威胁患者生命安全, 是危重症孕产妇死亡的主要原因之一^[1-5]。AFLP诊断的金标准是肝组织活检, 但其在临床中的应用受到一定限制。如何在不进行肝组织活检的情况下对患者进行及时诊断一直是临床关注的问题^[6,7]。Swansea诊断标准是由Ch'ng等^[8]在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, 在国外AFLP的诊断中得到广泛应用, 而在我国暂未被写入教科书及专著中^[9-11]。本研究对2008年1月至2018年1月首都医科大学附属北京地坛医院收治的AFLP患者及非AFLP妊娠期肝病者 (包括HELLP综合征、妊娠合并脂肪肝、妊娠期肝内胆汁淤积症及妊娠合并肝功能衰竭患者) 应用Swansea诊断标准^[12]诊断, 旨在评估该诊断标准与我国现行的诊断标准对于AFLP诊断的一致性, 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 回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的出院诊断为 AFLP 的患者 (74 例) 以及非 AFLP 妊娠期肝病者 [HELLP 综合征 (14 例)、妊娠合并脂肪肝 (87 例)、妊娠期肝内胆汁淤积症 (220 例) 及妊娠合并肝功能衰竭患者 (9 例)] 为研究对象。

1.2 研究方法 通过查询病历, 收集患者各项指标并根据 Swansea 诊断标准进行评分, 同时使用国内诊断标准进行诊断判定。对 Swansea 诊断标准与国内诊断标准的一致性进行评价。

1.3 Swansea 诊断标准 在无其他解释时, 以下 14 项中至少满足 6 项可诊断为 AFLP: 呕吐, 腹痛, 多饮/多尿, 脑病, 总胆红素升高 ($> 14 \mu\text{mol/L}$), 低血糖 ($< 4 \text{ mmol/L}$), 尿酸升高 ($> 340 \mu\text{mol/L}$), 白细胞升高 ($> 11 \times 10^9/\text{L}$), 腹水或超声检查提示“亮肝”, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) $> 42 \text{ U/L}$, 血氨升高 ($> 47 \mu\text{mol/L}$), 肾脏功能不全 [(肌酐 (creatinine, Cr) $> 150 \mu\text{mol/L}$), 凝血功能障碍 [凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) $> 14 \text{ s}$ 或活化部分凝

血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) $> 34 \text{ s}$], 肝组织活检提示微泡脂肪变性^[8]。

1.4 国内 AFLP 的诊断标准 国内 AFLP 的诊断排除性诊断, 具体标准如下。①症状: 妊娠晚期出现厌食、乏力、恶心、呕吐、腹痛等表现; ②实验室检查: 白细胞升高、凝血功能障碍、血清肌酐水平升高; 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、药物性肝炎及胆道疾病和其他妊娠期肝病 [如妊娠期肝内胆汁淤积 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、HELLP 综合征等]; ⑤如有条件进行肝组织活检, 肝脏病理检查提示肝细胞微泡性脂肪变^[12]。

1.5 妊娠期肝内胆汁淤积症诊断标准 出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒; 空腹血总胆汁酸水平升高; 即使胆汁酸水平正常, 但有其他原因无法解释的肝功能异常, 主要为血清 ALT 和 AST 水平轻、中度升高, 可诊断为妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP); 皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正常^[13]。

1.6 妊娠合并其他肝功能衰竭诊断标准 妊娠期间出现肝功能衰竭的临床表现, 基于病史、起病特点及病情进展速度, 肝衰竭可分为 4 类: 急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性 (亚急性) 肝功能衰竭和慢性肝衰竭。具体诊断标准参见《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》^[14]。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计数资料 (乏力、恶心、腹痛等临床症状) 采用频数和百分数进行描述; 符合正态分布的计量资料 (年龄、孕周和住院时间) 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。Swansea 标准诊断妊娠急性脂肪肝的特异度和敏感性采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析。诊断标准的一致性采用 Kappa 一致性检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 AFLP 患者年龄 (27.7 ± 4.3) 岁, 孕周 (35.6 ± 2.6) 周, 住院时间 (20.7 ± 18.6) d。症状主要包括: 乏力 (40/74, 54.0%)、恶心 (40/74, 54.0%)、腹痛 (30/74, 40.5%)、呕吐 (37/74, 50.0%)、喜食冷饮 (14/74, 18.9%) 及腹胀 (7/74, 9.4%); 产科并发症主要有: 早产 (41/74, 55.4%)、新生儿窒息 (29/74, 39.2%)、胎儿窘迫 (19/74, 25.7%)、胎死宫内 (6/74, 8.1%) 及

新生儿死亡（5/74，6.8%）；孕妇并发症主要有：肾功能损伤（54/74，73.0%）、产后大出血（29/74，39.2%）、肝性脑病（18/74，24.3%）、精神症状（9/74，12.2%）及消化道出血（7/74，9.4%）。不同类型妊娠合并肝病患者 Swansea 标准条目符合情况见表 1。

2.2 Swansea 诊断标准一致性评价 因 74 例患者中仅 4 例进行了肝组织活检，故采用 Swansea 评分 ≥ 5 分作为判定标准。出院诊断为 AFLP 的患者中，按照 Swansea 标准诊断 AFLP 68 例，非 AFLP 6 例，出院诊断为非 AFLP 的妊娠期肝病患者共计 330 例，按照

Swansea 标准诊断 AFLP 13 例，非 AFLP 317 例（表 2）。经计算，Swansea 诊断标准的敏感性为 91.89% [68 / (68 + 6)]，特异度为 96.06% [317 / (317 + 13)]，假阴性率为 8.11% [6 / (68 + 6)]，假阳性率为 3.94% [13 / (13 + 317)]。Swansea 诊断标准与国内诊断标准一致性检验的 Kappa 值为 0.848， $P < 0.001$ ，即 Swansea 标准和国内诊断标准在诊断 AFLP 具有一致性。Swansea 诊断标准判定 AFLP 的 ROC 曲线下面积为 0.940，标准误为 0.019，95% CI 为 0.902 ~ 0.978，Swansea 诊断标准的 ROC 曲线见图 1。

表 1 不同类型妊娠合并肝病患者 Swansea 诊断标准条目符合情况（例）

| 项目 | AFLP (n = 74) | HELLP综合征 (n = 14) | 妊娠合并脂肪肝 (n = 87) | 妊娠期肝内胆汁淤 积症 (n = 220) | 妊娠合并其他肝功能衰竭 (n = 9) |
|---|------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|
| 呕吐 | 37 | 0 | 4 | 1 | 1 |
| 腹痛 | 30 | 0 | 11 | 17 | 1 |
| 多饮/多尿 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脑病 | 19 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 总胆红素升高 ($> 14 \mu\text{mol/L}$) | 68 | 5 | 13 | 42 | 9 |
| 低血糖 ($< 4 \text{ mmol/L}$) | 50 | 4 | 7 | 17 | 4 |
| 尿酸升高 ($> 340 \mu\text{mol/L}$) | 59 | 12 | 46 | 39 | 3 |
| 白细胞升高 ($> 11 \times 10^9/\text{L}$) | 62 | 6 | 24 | 16 | 4 |
| 腹水或超声提示“亮肝” | 53 | 2 | 76 | 9 | 2 |
| AST或ALT $> 42 \text{ U/L}$ | 71 | 10 | 39 | 85 | 9 |
| 血氨升高 ($> 47 \mu\text{mol/L}$) | 31 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| 肾功能不全 ($\text{Cr} > 150 \mu\text{mol/L}$) | 50 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 凝血功能障碍 (PT $> 14 \text{ s}$ 或APTT $> 34 \text{ s}$) | 60 | 1 | 3 | 2 | 9 |
| 肝组织活检提示微泡脂肪变性 | 4/4* | - | - | - | - |

注：* 指该组仅 4 例进行了肝组织活检，4 例均为阳性，“-”表示均未进行肝组织活检

表 2 Swansea 诊断标准与国内诊断标准一致性比较（例）

| 国内诊断标准 | Swansea 诊断标准 | |
|--------------|--------------|--------------|
| | AFLP | 非 AFLP 妊娠期肝病 |
| AFLP | 68 | 6 |
| 非 AFLP 妊娠期肝病 | 13 | 317 |

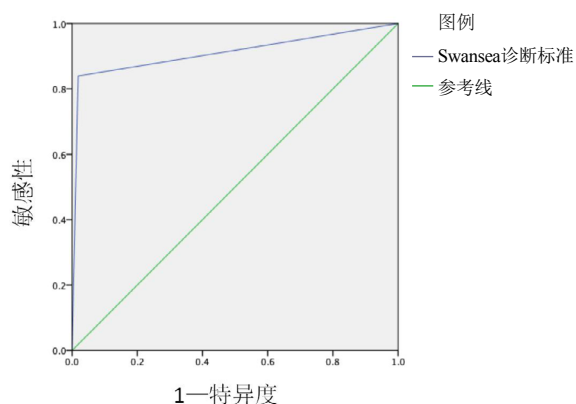


图 1 Swansea 标准诊断妊娠急性脂肪肝的受试者工作特征曲线

3 讨论

正确的治疗策略是建立在正确而及时的诊断上，对于危重症孕产妇更是如此，因此 AFLP 的诊断一直是临床医生关注的问题^[15-17]。目前最新的国内外肝衰竭指南均推荐 AFLP 患者需尽早终止妊娠，以改善预后^[14,18-20]。对 2017 年欧洲肝脏病学会临床实践指南《急性（暴发性）肝功能衰竭的管理》的解读^[18]中指出妊娠急性脂肪肝和 HELLP 综合征所致的急性肝功能衰竭（特别是在乳酸水平升高和肝性脑病时）建议尽快终止妊娠。中国《肝衰竭诊治指南 2018 年版》也指出急性妊娠期脂肪肝和 HELLP 综合

征导致的肝功能衰竭建议立即终止妊娠,如果终止妊娠后病情仍继续进展,需考虑人工肝和肝移植治疗^[14]。

我国目前使用的AFLP诊断标准包括了该疾病的主要临床特点,便于临床医生掌握,对提高AFLP的诊治水平具有重要作用,但国内诊断标准中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。Swansea诊断标准在2002年正式发表后,引起了学术界的广泛关注。目前认为Swansea诊断标准与肝组织活检结果相比,敏感性和特异度均较高,能够满足临床诊治需求,可替代肝组织活检^[9,21]。Swansea诊断标准中的主要项目能准确反映疾病特点,有研究表明,Swansea诊断标准对AFLP诊断的准确性可达92.8%,同时能反映疾病的严重程度及治疗干预强度,是较理想的诊断工具^[22,23]。本研究采用Kappa检验^[24,25]对Swansea诊断标准和国内诊断标准的一致性进行研究,结果表明Kappa值为0.848,提示两种诊断标准符合程度较高,一致性较好,表明Swansea诊断标准同样适用于中国人群。Swansea诊断标准也存在不足之处,目前仍在不断完善中^[22,26],如部分异常指标阈值仍需商榷,这可能会影响诊断标准的敏感性和特异度,可使用妊娠特异性和(或)实验室特异性参考区间;部分脏器功能损伤标准需与时俱进进行修订;适当减少主观症状在评分标准中的比例等。

综上,AFLP的诊断是关乎孕妇和胎儿安危的关键因素,本研究表明Swansea诊断标准与国内诊断标准的一致性较高,同样适用于中国人群,可在临床加以推广应用,同时在临床实践中不断完善。

参考文献

- [1] Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(6): 838-846.
- [2] Kushner TD, Tholey J, Dodge B, et al. Outcomes of liver transplantation for acute fatty liver disease of pregnancy[J]. *Am J Transplant*. 2019, 19(7): 2101-2107.
- [3] Chagde P, Chavan N, Raj N, et al. An observational study to evaluate the maternal and foetal outcomes in pregnancies complicated with jaundice[J]. *J Obstet Gynaecol India* 2019, 69(1): 31-36.
- [4] Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, et al. Gray, et al. Acute fatty liver of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management[J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(3): 446-461.
- [5] Lamprecht, Morton A, Laurie J, et al. Acute fatty liver of pregnancy and concomitant medical conditions: a review of cases at a quaternary obstetric hospital[J]. *Obstet Med*, 2018, 11(4): 178-181.

- [6] Suzuki H, Nagayama S, Hirashima C, et al. Markedly higher sFlt-1/PIGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(1): 96-103.
- [7] Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, et al. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know?[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(4): 385-394.
- [8] 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.
- [9] Morton A, Laurie J. Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2018, 11(3): 126-131.
- [10] Wang S, Li SL, Cao YX, et al. Noninvasive Swansea criteria are valuable alternatives for diagnosing acute fatty liver of pregnancy in a Chinese population[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(24): 2951-2955.
- [11] 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.
- [12] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2004: 822-824.
- [13] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [14] 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组, 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(2018年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(2): 164-171.
- [15] Anon B, Scotto B, Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy simulating liver tumor[J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(1): 230-231.
- [16] Gao Q, Qu X, Chen X, et al. Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study[J]. *Singapore Med J*, 2018, 59(8): 425-430.
- [17] Morton A. Acute fatty liver of pregnancy-differential diagnosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(8): 1342.
- [18] 王宇明. 2017年EASL临床实践指南《急性(暴发性)肝功能衰竭的管理》解读[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(4): 241-249.
- [19] Italian Association for the Study of the Liver (AISF), 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 熊号峰, 刘景院, 郭利民, 等. 妊娠急性脂肪肝合并急性肝衰竭的临床特点及治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12): 938-939.
- [24] 唐万, 胡俊, 张晖, 等. Kappa系数: 一种衡量评估者间一致性的常用方法(英文)[J]. *上海精神医学*, 2015, 27(1): 62-67.
- [25] 于冬, 郑宏江, 李韶平, 等. 颈动脉“流空区”法与“内膜-中膜厚度”法早期诊断动脉粥样硬化的Kappa一致性检验[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(6): 979-982.
- [26] 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.

收稿日期: 2019-05-17

李传胜, 王雪晴, 熊号峰, 等. 妊娠急性脂肪肝Swansea诊断标准与国内诊断标准一致性研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(4): 73-76.