

妊娠期急性脂肪肝并发多器官功能衰竭综合征2例

段绍琪, 刘凤君 (川北医学院附属医院 感染科, 四川 南充 637000)

摘要: 妊娠期急性脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP) 是一种少见的危及生命的急症, 是妊娠所特有的, 通常发生在妊娠晚期或产后早期。不论分娩年龄或严重程度如何, 及时分娩对于遏制病情至关重要。现将本院收治的2例AFLP并发多器官功能衰竭综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的病例报道如下, 以期提高对AFLP的识别和管理。

关键词: 妊娠; 脂肪性肝病; 多器官功能衰竭综合征; 诊断; 治疗

Two cases with acute fatty liver of pregnancy complicated with multiple organ dysfunction syndrome

Duan Shaoqi, Liu Fengjun (Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China)

Abstract: Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a rare life-threatening emergency medical accident, which is unique to pregnancy and usually occurs in the third trimester or postpartum. Regardless of age or severity of delivery, timely delivery is essential for containment and recovery. Two cases of AFLP complicated with MODS in our hospital were reported as following in order to improve the recognition and management of AFLP.

Key words: Pregnancy; Fatty liver disease; Multiple organ dysfunction syndrome; Diagnosis; Treatment

妊娠期急性脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP) 是一种发生在妊娠晚期具有致命性的少见疾病, 起病急, 进展快, 可导致多器官功能衰竭而死亡。早期诊断和处理是改善预后唯一有效的方法。2020年2月至2020年3月川北医学院附属医院收治了2例AFLP并发多器官功能衰竭综合征孕妇, 报道如下。

1 病例资料

1.1 病例1

1.1.1 主诉 患者女性, 25岁, 因“全身皮肤及巩膜黄染1个月, 顺产后1 d”于2020年3月14日入院。

1.1.2 现病史 患者1个月前 (孕34⁺6周) 无明显诱因出现全身皮肤及巩膜黄染, 伴食欲减退, 1 d前 (孕39周) 患者于某妇幼保健院顺产一男婴, 后患者皮肤和巩膜黄染持续存在, 纤维蛋白原低, 转至本院。患者发病以来, 神志清, 精神差。

1.1.3 既往史 否认病毒性肝炎、高血压、糖尿病及过敏等病史, 否认特殊用药史及毒物接触史, 否认吸烟史及饮酒史。

1.1.4 入院后诊疗经过 入院查体: 体温36.5 °C, 脉搏83次/min, 呼吸16次/min, 血压134/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 神志清, 精神差, 急性肝病面容, 全身皮肤及巩膜黄染, 未见瘀斑瘀点, 心肺正常, 腹部丰满, 余内科查体未见明显异常。血常规、肝功能、肾功能和凝血功能结果见表1。心肌损伤指标: 超敏心肌肌钙蛋白-T: 0.062 ng/ml, N末端B型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-PROBNP): 1309 ng/ml。各型肝炎 (甲型、乙型、丙型、丁型、戊型) 病毒抗体、EB病毒、巨细胞病毒、胰腺炎筛查、糖化血红蛋白、呼吸道病毒6联检、抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)、G实验、GM实验均未见明显异常。胸腹部影像学检查 (计算机断层扫描及超声) 示: ①双侧胸腔

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.010

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划项目 (2015SZ0049)

通讯作者: 刘凤君 Email: Lfj116@126.com

中量积液,伴双肺下叶受压不张;②脂肪肝;③产后子宫;④盆腹腔积液;⑤双侧腰背部皮下软组织水肿。入院诊断:①妊娠期急性脂肪肝;②多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS);③低纤维蛋白原血症;④中度贫血;⑤G2P2单胎顺产产后。患者住院期间予以呼吸机辅助呼吸,头孢他啶(1 g, 每12 h给药1次, 3月15日至3月16日,共2 d)、亚胺培南西司他汀钠(1 g, 每8 h给药1次, 3月16日至3月23日,共8 d)抗感染治疗,复方甘草酸苷(40 ml, 每天给药1次, 3月16日至3月24日,共9 d)、多烯磷脂酰胆碱注射液(465 mg, 每天给药1次, 3月15日至3月31日,共17 d)、还原性谷胱甘肽(1 g, 每天给药1次, 3月15日至3月31日,共17 d)保肝治疗,熊去氧胆酸片(0.5 g, 每天给药3次, 3月15日至3月24日,共10 d)、丁二磺腺苷蛋氨酸(1 g, 每天给药1次, 3月15日至3月31日,共17 d)退黄治疗,治疗期间共输悬浮红细胞4 U、血小板20 U、白蛋白160 g、纤维蛋白原6.5 g、新鲜冰冻血浆4500 ml,冷沉淀血浆15.5 U,血浆置换2420 ml。经积极抢救治疗,患者全身皮肤巩膜黄染逐渐消退,病情好转出院,共住院17 d。

1.2 病例2

1.2.1 主诉 患者女性,26岁,因“停经38⁺3周,恶心、乏力2 d,自觉胎动减少1 d,阴道流液超过7 h”于2020年2月4日入院。

1.2.2 现病史 入院前2 d(孕38⁺3周)患者出现恶心、乏力,伴尿量明显减少,尿呈浓茶色,7 h前患者出现阴道流液,色清亮,伴不规则腹痛,实验室检查提示肝功能和肾功能异常,遂立即转入院。

1.2.3 既往史 否认病毒性肝炎、高血压、糖尿病及过敏等病史,否认特殊用药史及毒物接触史,否认吸烟史和饮酒史。

1.2.4 入院后诊疗经过 入院查体:体温36.7℃,脉搏87次/min,呼吸20次/min,血压123/68 mmHg,神志清楚,精神差,急性肝病面容,颜面皮肤及巩膜黄染,未见瘀斑瘀点,心肺正常,腹部膨隆,余内科查体未见明显异常。入院后急诊剖宫产一男婴。血常规、肝功能、肾功能及凝血功能检查见表2。各型肝炎(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型)病毒抗体,EB病毒、巨细胞病毒抗体,结缔组织筛查,胰腺炎筛查、糖化血红蛋白、甲状腺功能、G实验、GM实验等均未见明显异常。影像学检查:①双肺多发广泛感染;②双侧胸腔少量积液;③脂肪肝;④腹腔少量积液。心脏及双下肢血管无异常。入院诊断:①妊娠期急性脂肪肝;②MODS;③凝血功能异常;④单胎剖宫产产后。

患者产后出现左心功能不全,呼吸困难,予机械通气,乳酸米力农15 mg泵入(2月21日至2月25日,共5 d)强心,头孢哌酮钠舒巴坦钠(3 g, 每8 h给药1次, 2月4日至2月8日、2月13日至2月20日、2月29日至3月7日,共21 d)、哌拉西林钠舒巴坦钠(3.75 g, 每12 h给药1次, 2月9日至2月12日,共4 d)、利奈唑胺葡萄糖注射液(600 mg, 每12 h给药1次, 2月21日至2月27日,共7 d)、亚胺培南西司他汀钠(1 g, 每8 h给药1次, 2月21日至2月28日,共8 d)抗感染治疗,多烯磷脂酰胆碱注射液(465 mg, 每天给药1次, 2月4日至2月13日,共10 d)、还原性谷胱甘肽(1 g, 每天给药1次,

表1 病例1的主要实验室指标

项目	3月14日	3月15日	3月21日	3月25日	3月31日
WBC ($\times 10^9/L$)	15.2	21.3	13.24	8.71	5.27
Hb (g/L)	108	79	90	95	89
PLT ($\times 10^9/L$)	206	123	46	88	262
TBil ($\mu mol/L$)	151.1	157.6	247.9	83.0	39.9
AST (U/L)	230.8	97	56	36	37
ALT (U/L)	200	91	15	11	20
ALB (g/L)	33.2	17.2	32.6	40.7	35.8
PT (s)	23.2	27.8	20.1	14.2	13.5
APTT (s)	62.8	50.4	35.9	33.4	34.1
FIB (g/L)	0.42	0.64	3.27	3.57	3.26
UA ($\mu mol/L$)	320.1	593.5	804.1	605.5	318.4
Cre ($\mu mol/L$)	208.3	125	185.7	108.4	49.7

注:WBC 白细胞,Hb 血红蛋白,PLT 血小板,TBil 总胆红素,AST 天门冬氨酸氨基转移酶,ALT 丙氨酸氨基转移酶,ALB 白蛋白,PT 凝血酶原时间,APTT 部分活化凝血酶原时间,FIB 纤维蛋白原,UA 尿酸,Cre 肌酐。

表2 病例2的主要实验室指标

项目	2月4日	2月5日	2月7日	2月8日	2月11日	2月12日	3月5日
WBC ($\times 10^9/L$)	15.72	16	12.14	9.68	10.10	9.85	6.39
Hb (g/L)	123	97	101	94	90	92	97
PLT ($\times 10^9/L$)	112	112	119	105	89	92	246
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	216.4	174.0	217.2	212.5	186.1	151.6	36.3
AST (U/L)	471	178	61	49	27	49	25
ALT (U/L)	525	252	115	77	31	25	22
ALB (g/L)	23.5	24.8	26.1	28.7	31.7	36.3	34.3
PT (s)	21.4	18.2	21.1	20.2	17	16.7	-
APTT (s)	45.3	45.6	46.5	46	35.4	38.9	-
FIB (g/L)	2	2.02	1.41	1.78	2.1	2.21	-
UA ($\mu\text{mol/L}$)	841.1	805.3	407.2	302.6	179.3	-	193.9
Cre ($\mu\text{mol/L}$)	214.7	218.2	75.2	58.4	46	-	45.1

注: WBC 白细胞, Hb 血红蛋白, PLT 血小板, TBil 总胆红素, AST 天门冬氨酸氨基转移酶, ALT 丙氨酸氨基转移酶, ALB 白蛋白, PT 凝血酶原时间, APTT 部分活化凝血酶原时间, FIB 纤维蛋白原, UA 尿酸, Cre 血肌酐; “-” 为未检测该项目。

2月4日至2月21日、3月1日至3月3日, 共21 d) 保肝治疗, 熊去氧胆酸片(0.5 g, 每天给药3次, 2月6日至2月21日、2月28日至3月7日, 共25 d)、丁二磺酸腺苷蛋氨酸(1g, 每天给药1次, 2月4日至3月7日, 共33 d) 退黄, 治疗期间共输注白蛋白120 g、纤维蛋白原3.5 g、新鲜冰冻血浆1000 ml。经ICU积极抢救治疗, 患者颜面部皮肤及巩膜黄染逐渐消退, 病情好转出院, 共住院33 d。

2 讨论

妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP), 又称“产科急性假性黄色肝萎缩”, 是一种以孕产妇肝功能衰竭为主要表现的可伴多器官功能障碍的妊娠晚期少见病, 发病率为1/16000~1/700^[1], 在中国发病率为(3.8~6.5)/10万^[2], 早期的文献报道中孕产妇和婴儿的病死率分别高达75%和85%^[3], 随着医疗水平的提升, 病死率降至7%~18%^[4,5], 早期诊断、及时处理是挽救母婴生命的关键。AFLP的发病机制尚未明确, 目前主要认为与胎儿线粒体脂肪酸氧化障碍^[6]、孕期高雄激素水平^[7]、妊娠期高血压及其他可能导致肝脏发生脂肪样变性的因素有关^[8]。

AFLP临床表现不典型, 表现为持续性进行性加重的消化道症状, 病情继续进展可出现MODS^[9,10,11]。其影像学 and 实验室检查亦缺乏特异性, 故早期诊断较困难^[12]。肝组织活检是AFLP诊断的金标准, 但往往由于患者一般情况差, 常合并凝血功能障碍, 有创检查耐受性差, 在临床中的应用受到限制^[13]。目前国际公认的AFLP诊断及病情评估标准为Swansea标准^[14,15,16]: ①呕吐; ②腹

痛; ③烦渴或多尿; ④肝性脑病; ⑤胆红素水平升高($> 14 \mu\text{mol/L}$); ⑥低血糖($< 4 \text{ mmol/L}$); ⑦尿酸增高($> 340 \mu\text{mol/L}$); ⑧白细胞计数升高($> 11 \times 10^9/L$); ⑨超声下可见腹水; ⑩ALT或AST $> 42 \text{ U/L}$; ⑪血氨 $> 47 \mu\text{mol/L}$; ⑫血肌酐 $> 150 \mu\text{mol/L}$; ⑬凝血酶原时间 $> 14 \text{ s}$ 或活化部分凝血活酶时间 $> 34 \text{ s}$; ⑭肝组织活检提示肝细胞弥漫性微滴性脂肪变性, 可见脂肪小滴。孕妇排除其他原因引起的上述临床特征, 满足6项及以上即可诊断。AFLP应与急性重型病毒性肝炎、妊娠期肝内胆汁淤积、妊娠高血压综合征和溶血、肝酶升高及血小板减少综合征引起的肝损伤相鉴别^[17,18]。本次报道的两个病例均发病于妊娠晚期, 以消化道症状开始, 起病急, 病情进展快, 病程中均出现了严重肝肾功能损伤、心力衰竭、呼吸衰竭, 分别符合Swansea诊断标准中的⑤⑦⑧⑨⑩⑫⑬及②⑤⑦⑧⑨⑩⑫⑬, 孕产妇无妊娠高血压依据, 实验室检查可排除病毒及其他原因引起的肝损伤, AFLP并发MODS诊断成立。

AFLP的治疗原则为及时终止妊娠和全面支持治疗^[19,20]。意大利肝病学会(Italian Association for the Study of the Liver, AISF) 专家小组称产妇从发生AFLP到分娩的间隔不长于1周, 孕产妇存活率最高^[21]。有文献指出, 早期终止妊娠的方式严重影响母婴预后, 经阴道分娩可降低出血风险, 但若产程过长将导致胎儿缺氧窒息, 增加产妇的死亡风险^[9]。因此, 只有当母体情况稳定, 宫颈条件成熟, 并且预计在短时间内可以阴道分娩时, 才应考虑阴道分娩, 其余情况均首选剖宫产^[22-24]。产妇终止妊娠后应在

重症监护室监护下采用多学科联合治疗^[25-27]。本文病例1从出现症状到分娩共1个月,病例2为2 d。从临床症状及实验室检查可见病例1病情进展稍缓,病例2进展迅速。2例患者均出现MODS。剖宫产后,在保证休息,补充能量及蛋白质,维持水电解质平衡等一般基础治疗的前提下,经抗感染、保肝、输注白蛋白、血浆及纤维蛋白原、并及时进行血浆置换,及时清除体内有害物质,促进肝细胞再生和肝功能恢复,改善凝血功能等综合治疗,病情恢复快,取得了较好的疗效。

参考文献

- [1] ZHANG Y P, KONG W Q, ZHOU S P, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis of 56 cases[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(10): 1208-1214.
- [2] 孙爱华, 温晓洲. 妊娠急性脂肪肝的临床分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(2): 186-187.
- [3] 叶卫江. 妊娠期急性脂肪肝的诊断与治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(10): 7-10.
- [4] FESENMEIER M F, COPPAGE K H, LAMBERS D S, et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(5): 1416-1419.
- [5] RAJASRI A G, SRESTHA R, MITCHELL J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)--an overview[J]. J Obstet Gynaecol, 2007, 27(3): 237-240.
- [6] JMIKLAS J W, RUOHOLA-BAKER H. Using mitochondrial trifunctional protein deficiency to understand maternal health[J]. J Cell Signal, 2020, 1(3): 97-101.
- [7] SASAMORI Y, TANAKA A, AYABE T. Liver disease in pregnancy[J]. Hepatol Res, 2020, 50(9): 1015-1023.
- [8] 邓焕丽. 妊娠期急性脂肪肝的研究进展[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(56): 33-34.
- [9] GAO Q, QU X, CHEN X, et al. Outcome and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study[J]. Singapore Med J, 2018, 59(8): 425-430.
- [10] XIONG H F, LIU J Y, GUO L M, 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.
- [11] KO H, YOSHIDA E M. Acute fatty liver of pregnancy[J]. Can J Gastroenterol, 2006, 20(1): 25-30.
- [12] RATH W, TSIKOURAS P, STELZL P. HELLP syndrome or acute fatty liver of pregnancy: a differential diagnostic challenge: common features and differences[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2020, 80(5): 499-507.
- [13] 熊号峰, 刘玉凤, 刘景院, 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.
- [14] 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.
- [15] JOSHI D, JAMES A, QUAGLIA A, et al. Liver disease in pregnancy[J]. Lancet, 2010, 375(9714): 594-605.
- [16] 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.
- [17] MORTON A. Acute fatty liver of pregnancy-differential diagnosis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(8): 1342.
- [18] MIKOLASEVIC I, FILIPEC-KANIZAJ T, JAKOPCIC I, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue[J]. Med Sci Monitor, 2018, 24: 4080-4090.
- [19] 庄依亮, 李笑天. 病理产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 388.
- [20] 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.
- [21] KATAREY D, WESTBROOK R H. Pregnancy-specific liver diseases[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 68: 12-22.
- [22] 吴芳燕, 姚敏蓉. 妊娠期急性脂肪肝1例诊疗分析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(16): 151-153.
- [23] 董华娟, 刘玉琴, 谢彬. 妊娠期急性脂肪肝不同终止妊娠时机对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(3): 164-168.
- [24] WANG H Y, JIANG Q, SHI H, et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28826.
- [25] NAOUM E E, LEFFERT L R, CHITILIAN H V, et al. Acute fatty liver of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management[J]. Anesthesiology, 2019, 130(3): 446-461.
- [26] 张华, 漆洪波. 人工肝治疗重症妊娠期急性脂肪肝的临床疗效分析[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 25(8): 492-495.
- [27] WU Z, HUANG P, GONG Y, et al. Treating acute fatty liver of pregnancy with artificial liver support therapy: Systematic review[J]. Medicine, 2018, 97(38): e12473.

收稿日期: 2020-12-17

段绍琪, 刘凤君. 妊娠期急性脂肪肝并发多器官功能衰竭综合征2例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(4): 64-67.