

• 綜 述 •

妊娠期急性脂肪肝診治進展

陳玉梅 謝昕*

妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)發病率約1/10000~1/15000,最常發生於妊娠晚期(孕31~42週)和產後初期,多見於初產婦、男胎及多胎妊娠產婦,病情進展兇猛,多在1~2週內病情惡化,迅速發展為急性肝功能衰竭,病死率極高。有報告其孕產婦及圍產兒死亡率分別為75%和85%,因此該病成為圍產醫學研究的熱點。

本文對妊娠期急性脂肪肝目前研究及診治進展進行綜述。

一、病因及發病機制

AFLP是發生於妊娠晚期的嚴重併發症,主要病變為肝臟脂肪變性,其發病原因迄今尚未完全清楚^[1],可能的病因有如下幾個方面:1.綫粒體脂肪酸氧化障礙:(mitochondrial fatty acid oxidation disorders, MFAOD)近年越來越多學者認為,AFLP與胎兒綫粒體脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)過程中的酶缺陷有關,脂肪酸氧化是細胞的能量來源之一,細胞的能量主要來自於綫粒體脂肪酸的 β 氧化,長鏈脂酰輔酶A被啟動後在肉鹼依賴的激酶協同下轉移到綫粒體基質內,肉鹼依賴的轉運系統由肉鹼棕櫚酰轉移酶(carnitine palmitoyl-CoA transferase1, CPT1),肉鹼一乙酰肉鹼移位酶(carnitine acylcarnitine translocase, CACT)以及肉鹼棕櫚酰轉移酶2(carnitine palmitoyl-CoA transferase2, CPT2)組成。其中CPT1在脂肪酸的利用中起重要的調控作用,是決定長鏈脂酰輔酶A轉入綫粒體的限速步驟。中鏈和長鏈脂酰輔酶A脫氫酶(medium chain acyl-CoA dehydrogenase MCAD和long chain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD),長鏈輕基脂酰輔酶A脫氫酶(long-chain-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD)分別是 β 氧化循環的第一個和第三個限速步驟,如果缺乏就會導致中鏈和長鏈脂肪酸聚集,對肝臟產生高毒性,LCHAD缺乏是種常染色體隱性遺傳癥病,在一些AFLP患者中被發現。胎兒LCHAD缺乏如何導致AFLP尚未完全清楚,可能因為隱性遺傳疾病,正常生理情況下,孕婦脂肪酸氧化正常,但當父母均為雜合子時,胎兒的基因變

異來自於父母雙方,胎兒將不能氧化長鏈脂肪酸,未經代謝變化的長鏈脂肪酸經由胎盤返回母體血循環,破壞肝臟功能及肝酶的活性,導致AFLP的發生。及時終止妊娠後,肝臟代謝壓力緩解,綫粒體脂肪酸氧化恢復正常,AFLP在分娩後癥狀緩解。

2.AFLP與激素、營養障礙及藥物:妊娠期內激素發生明顯變化,其中促腎上腺皮質激素、去甲腎上腺素、生長激素水平增加,能夠增加脂肪組織的脂肪酸,使脂肪酸大量堆積;雌激素水平在妊娠期增加,使三酰甘油在肝臟合成增加引起高脂血症,並隨妊娠後期激素的增加而加重,對病死者肝的游離脂肪酸測定,發現比正常人高8~10倍。在此基礎上若有營養障礙等因素,則極易誘發急性脂肪肝。四環素影響肝臟代謝,致肝臟合成蛋白質障礙,導致孕婦吸收不足。既往有發現在妊娠晚期用過大量四環素,影響蛋白質合成,誘發AFLP。

3.其他:Knight^[2]等研究發現AFLP患者肝細胞胞質中有細菌、真菌的存在,表明AFLP可能與細菌、真菌的侵襲感染有關。也發現AFLP孕婦合併有敗血症。曾有檢測孕婦宮頸分泌物發現有單純疱疹病毒(HSV),後來發生HSV性肝炎、肝衰竭,被迫肝轉移,移植肝臟再次出現HSV性肝炎並有AFLP特徵表現。高凝狀態可導致脂肪肝,近年來還有研究認為AFLP可能與FAS系統的免疫調節密切相關。此外,還有可能和遺傳因素有關。

二、診斷與鑒別診斷

1.診斷

(1)臨床表現:AFLP可在孕晚期任何時間發病,多發生於孕期31~42週,也有在妊娠23週發病的報導^[3]。發展迅速而且凶險,從而病到死亡僅需2週左右時間,但起病時癥狀常常無特異性。70%表現為噁心、嘔吐,50%~80%為上腹不適、食欲減退。上述癥狀出現一二週後出現黃疸並進行性加重,常有高血壓、水腫、腹水,少數可出現一過性多尿和煩渴,若不及時處理,可繼發為急性暴發性肝功能衰竭、腎功能衰竭、胰腺炎、低蛋白血症和彌漫性血管內凝血(DIC)、癲癇發作、昏迷,常於短期內死亡。

(2)實驗室檢查:①血常規:白細胞計數升高,血小板可正常或減少。②尿常規:尿蛋白陽性,尿膽紅素陰

作者單位:澳門鏡湖醫院婦產科

*通訊作者 E-mail:xiexinthristine85@yahoo.com.hk

性。③肝功能：血清轉氨酶輕、中度升高，血清鹼性磷酸酶明顯升高三四倍，血清膽紅素輕度升高。如血清轉氨酶快速下降，則反映肝臟破壞加劇，預後不良。④凝血功能異常：低纖維蛋白原血症、凝血酶原時間延長、抗凝血酶Ⅲ降低，纖維蛋白裂解產物增加。⑤血糖降低，血氨升高：發病早期血氨就可升高。持續重度低血糖是AFLP的一個顯著特徵，若血糖值快速下降，則反映肝臟破壞加劇，預後不良。⑥血尿酸、肌酐、尿素氮均升高。

(3)影像學檢查：B超示肝臟體積縮小，肝實質內有密集光點，呈雪花狀，強弱不均，稱“亮肝”，CT顯示肝臟脂肪浸潤，CT值50~80脂肪，CT值-90~-120，為均勻一致的密度減低。但不作為妊娠期急性脂肪肝的主要輔助診斷。

(4)病理檢查：肝組織學檢查是唯一的一種確診方法，是診斷AFLP的金標準。正常肝臟脂肪含量約佔5%，而AFLP患者肝臟脂肪含量可為13%-19%，有的比重會更高。如果臨床上高度懷疑AFLP應在DIC出現以前盡早進行肝活檢，以明確診斷。肝活檢顯示小葉中心肝細胞急性脂肪變。

(5)近期相關文獻報導的Swansea標準^[4]具有較大的應用前景。其診斷AFLP的敏感度和特異度為100%和57%，對肝細胞脂肪變性的陽性預測值為85%，陰性預測值為100%。

Swansea診斷標準如下：(1)嘔吐；(2)腹痛；(3)多尿/煩渴；(4)腦病；(5)膽紅素升高($>14\mu\text{mol/L}$)；(6)低血糖($<4\text{mmol/L}$)；(7)尿酸升高($>340\mu\text{mol/L}$)；(8)白細胞增多($>11\times 10^9/\text{L}$)；(9)超聲下可見腹水或“亮肝”；(10)ALT或AST升高($>42\text{U/L}$)；(11)血氨升高($>47\mu\text{mol/L}$)；(12)腎損害(肝酐 $>150\mu\text{mol/L}$)；(13)凝血異常($\text{PT}>14\text{s}$ 或 $\text{APTT}>34\text{s}$)；(14)肝活檢提示微囊泡脂肪變。

在沒有其他疾病可以解釋的情況下，符合上述6項或6項以上指標即可確診。Swansea標準可在不進行肝活檢的情況下，快速預測患者是否存在肝細胞脂肪變性，且具有較高的陽性及陰性預測值。

2. 鑒別診斷

(1)妊娠重癥病毒性肝炎：①肝功能明顯異常，轉氨酶升高在 $\geq 1000\text{IU/L}$ 以上，白細胞多正常，腎衰竭出現較晚，低血糖較少見；②肝昏迷較明顯，體檢和影像學檢查多有肝臟縮小表現；③肝炎病毒血清學檢測呈陽性，肝細胞組織學提示肝細胞廣泛壞死，缺乏急性脂肪變依據。

(2)HELLP綜合癥典型癥狀表現為：①血管內溶

血：外周血塗片可見大量異性紅細胞碎片，血紅蛋白60-90g/L，間接膽紅素升高，血細胞比容低於0.3等；

②肝酶升高：血清穀草轉氨酶，穀丙轉氨酶，乳酸脫氫酶均升高，一般認為乳酸脫氫酶升高程度跟病情發展有關；③血小板減少，低於 $100\times 10^9/\text{L}$ ，纖維蛋白原一般是正常值；(4)病理提示肝細胞局灶性壞死、出血、玻璃樣變。

(3)妊娠期肝內膽汁淤積癥(ICP)：①瘙癢和黃疸為突出表現，先癢後黃，癢重於黃，夜間瘙癢癥狀明顯，且貫穿於整個病程，分娩後數日消失；②肝酶、膽紅素僅輕度升高，膽汁酸升高明顯，無精神障礙、凝血機制異常和多臟器損害等；③肝組織活檢，表現為肝內膽汁淤積，肝實質和間質結構正常。

(4)子癇前期：AFLP可併發子癇前期癥狀，但子癇前期患者一般無黃疸、低血糖等癥狀，且AFLP患者起病急驟，易合併DIC。

三、治療

AFLP是除子癇前期外，另一個能引起孕產婦全身多器官功能衰竭的產科危急重癥，必須引起所有產科醫生的高度重視。分娩後AFLP並不能自行消退，但如果延遲終止妊娠時機，則患者可隨時出現凝血功能障礙、肝腎綜合癥，肝性腦病等嚴重危及生命的併發症。本病病因及發病機制不明，尚無病因治療法。由於本病與妊娠有關，且肝臟是再生能力很強的器官，故早期診斷、及時終止妊娠與最大限度的產科及多學科綜合治療仍是治療AFLP的三個基本原則^[5]。

1. 產科處理：一旦診斷AFLP，建議7天內立即終止妊娠^[6]，根據患者孕週，決定是否需要糖皮質激素促胎肺成熟治療。對於有臨產徵兆，進入第二產程，估計短時間內可以經陰道分娩的，可以經陰道試產。這就要求有經驗的臨床醫生做出正確的判斷。大多數學者還是認為分娩方式首選剖宮產，因為陰道分娩會加重產婦體能消耗，耗時較長，使原有併發症，如腎衰、凝血功能異常、DIC等進一步惡化、以及軟產道損傷，產後宮縮乏力，併發難以控制的陰道大出血，增加產婦死亡率。剖宮產並不一定完全杜絕產後出血的風險，對出血傾向嚴重或DIC危及生命者應立即切子宮。局麻為手術首選，AFLP產婦往往合併凝血功能異常，硬膜外麻醉可導致硬膜外腔出血，全身藥物可增加肝臟負擔，均應該權衡利弊慎重選擇，術中可以放置盆腔或腹腔引流管。一方面可以檢測有無內臟出血情況，另一方面可以讓創面

滲出液充分的引流有利於病情的恢復。術後繼續監測凝血及肝腎功能，予維生素K1、抗炎、保肝、降血氨預防肝性昏迷等治療。

2. 內科治療：在積極行產科處理的同時，可請相關科室會診後協同治療，必要時轉入ICU。(1)呼吸、循環的支持：每日交替輸注新鮮冰凍血漿和白蛋白，改善低蛋白血癥，以利於肝細胞再生，增加血液膠體滲透壓和有效循環量，減輕腹水和防止腦水腫，補充體內缺乏的凝血因數，促進血管內皮細胞的修復；(2)適量使用皮質激素利於減輕肝細胞的損傷，促進肝細胞合成蛋白質；(3)密切注意水電解質平衡，及時糾正酸中毒；補充足夠能量，糾正低血糖，使用對肝腎毒性小的廣譜抗菌素預防和控制感染；(4)預防性保護胃腸道、胰腺功能；盡早使用抑酸劑預防應激性潰瘍、胃腸減壓，預防腸道功能衰竭以及急性胰腺炎。

3. 人工肝治療：內地學者認為單純終止妊娠及一般內科治療並不能阻斷重癥AFLP病情的進展，近年來人工肝臟體外支援系統的臨床應用大大改善了AFLP產婦的結局^[7]。

人工肝臟是借助體外機械、化學或生物學裝置，暫時及部份替代肝臟功能，從而協助治療肝功能不全、肝衰竭或相關肝臟癥病的方法^[8-10]。由於人工肝以體外支援和功能替代為主，故又稱人工肝支援系統(artificial liver support system, ALSS)。目前根據其組成和性質主要可分為3類：(1)非生物人工肝(non-bioartificial liver, NBAL)；指各種以清除毒素為主的裝置，如血液透析、血液濾過、全血/血漿灌流^[11]，血液置換、分子吸附循環系統等；(2)生物型人工肝(bioartificial liver, BAL)；一般專指人工培養的肝細胞為基礎構建的體外生物反應裝置；(3)混合生物型人工肝(Hybrid bioartificial liver support system, HBALSS)；由生物及非生物部份共同構成的人工肝支援系統。人工肝系統體外支持治療能降低肝衰竭患者體內毒性物質、改善肝功能和凝血狀態，促進肝細胞再生利於肝功能的恢復，對於肝臟無法恢復的患者，改善肝移植患者術前狀態，延長存活時間，促進術後恢復，提高手術成功率及存活率。血漿置換是最早、臨床應用最廣泛人工肝支援系統。有報導證實利用血漿置換可明顯提高肝衰竭的治癒率^[12]，但在治療過程中帶來一些問題，丟失大量對人體有益的白蛋白、免疫球蛋白、補體、生長因數、酶等，外源血漿引起的免疫系統疾

病，感染、低鈣血癥等。MARS則可避免上述問題，MARS採用獨特的仿生膜，並以白蛋白作為透析液，具備了類似肝細胞的解毒機制，是血液淨化透析系統裏的一項前沿技術，為心、肝、腎功能恢復和凝血因數再生創造條件^[13,14]。隨著醫院技術水平的提高，這項技術也廣泛用於妊娠期急性脂肪肝的治療過程中並取得臨床效果。

4. 應用L-精氨酸預防和治療AFLP：由於L-精氨酸是一氧化氮多胺或肌類合成的底物，L-精氨酸的代謝產物能夠影響腎臟疾病的預後，改善L-精氨酸的代謝則會對腎臟疾病有所改善。一些研究表明，應用精氨酸後，可以改善人工誘發的產前子癇的發生率。^[15]在妊娠晚期由於內皮細胞損傷，以及血液凝固性增加，容易發生腎小球血栓形成，發生AFLP。

5. 肝移植：病情惡化，造成不可逆性肝損害時可考慮行全肝移植或者部份肝移植，國內外已有AFLP行肝移植的報導。但由於肝臟來源缺乏，手術風險大，花費高，移植後抗宿主反應大，需要長時間服用免疫抑制劑，限制了肝移植在急性妊娠期脂肪肝的治療中的應用。

6. 肝細胞移植：肝細胞移植是近幾年實驗研究中比較熱門的話題，研究者已經在動物模型中做了大量的實驗，其優點是一個供體可以被多個受體使用，即使失敗也不會對受體造成很大的傷害。但就目前面臨的障礙^[16]：(1)缺乏肝細胞供體及獲取途徑；(2)缺乏一種與人肝臟代謝極為相似的動物模型；(3)移植肝細胞所需要的數量不好控制；(4)最適合的移植部位，有利於移植肝細胞能夠長期存活，發揮正常生理功能；(5)移植後免疫排斥反應。

這項技術目前還不能成熟，大多是在動物實驗研究和臨床實驗應用階段，臨床普及需要相當長的時間。

四、母兒的預後

AFLP產婦早期發現經積極治療後病情可迅速好轉，如果產後未發生少尿過程，則肝腎功能恢復相對較快，凝血功能的各項指標多在產後4~12天恢復正常。肌酐可於產後3天開始下降，7天左右恢復正常。膽紅素於產後5~10天開始下降。由於機體消耗、肝合成能力恢復慢，產後白蛋白繼續下降，往往產後1週左右開始回升，約於產後3週左右恢復至正常值，肝細胞一般為可逆性改變，於產後4週左右可恢復正常。多數研究顯示AFLP患者再次妊娠有一定的復發傾向並應長期隨訪無關遠期併發症發生^[17]。MFAOD是一種新生兒代謝疾病，目前考慮AFLP胎兒可能存MFAOD。LCHAD缺陷患兒脂肪酸

代謝異常所致癥狀在嬰兒期表現不明顯，往往待其攝入含長鏈脂肪酸食物才引發癥狀，故患者嬰兒期護理非常重要，LCHAD缺陷兒童死亡率75%~90%。

五、小結

AFLP是嚴重危害母嬰健康的產科危急重癥，由於病因不明確，給產前診斷和預防帶來了一定難度。治療本病的關鍵是早期診斷、及時終止妊娠併合予最大限的綜合治療，需要組織多專業、多學科協助診治。人工肝或血液淨化治療是一種有效的輔助治療方法。

參考文獻

- [1] 曾雅暢, 唐卉. 妊娠急性脂肪肝發病機制的多因素性. 國際婦產科學雜誌, 2010; 37(5):333-339.
- [2] Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A Prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut, 2008; 57(7):951-956.
- [3] 魏宏. 妊娠急性脂肪肝20例臨床分析. 中華臨床醫師雜誌, 2011; 5(13):369-3967.
- [4] 魯建央, 漆洪波. 妊娠急性脂肪肝的診斷和治療. 中華產科急救電子雜誌, 2012; 1(1):10-13.
- [5] 陳宇, 黃亞娟, 顧京紅, 等. 早期診斷和綜合治療妊娠急性脂肪肝11例臨床分析. 實用婦產科雜誌, 2014; 30(007):544-547.
- [6] Papafragkakis H, Singhal S, Anand S, et al. Acute fatty liver of pregnancy. South Med J, 2013; 106(10):588-593.
- [7] 張華, 漆洪波. 人工肝治療重癥妊娠急性脂肪肝的臨床療效分析. 實用婦產科雜誌, 2009; 25(8):492-495.
- [8] Rikker C. Liver support systems today. Orv Hetil, 2009; 150(51):2299-2307.
- [9] Liu Y, kang YZ, Xia WZ, et al. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009; 29(8):1529-1532.
- [10] Varo Prerez E, Castroagudin JF. The future of liver transplantation. Transplant Proc, 2010; 42(2):613-616.
- [11] 丁娟, 婁小平, 張夢真. 血漿灌流法在妊娠急性脂肪肝中的應用. 醫藥論壇雜誌, Journal of Medical Forum, 2014; 01:60.
- [12] 侯紅瑛. 血漿置換在妊娠急性脂肪肝中的應用. 中華產科急救電子雜誌, Chin J Obstet Emerg(Electronic Edition), 2014; 3(3):26-28.
- [13] 史曉峰, 張明, 張武臣. MARS人工系統治療急性妊娠脂肪肝14例. 廣東醫學, 2009; 30(4):586-587.
- [14] Rusu EE, Voiculescu M, Zillisteanu DS, et al. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian Centre Gastrointest Liver Dis, 2009; 18(3):311-316.
- [15] 王敬, 辛虹. 妊娠急性脂肪肝研究進展. 實用婦產科雜誌, 2010; 26(3):192-195.
- [16] Bonavita AG, Quaresma K, Cotta-de-Almeida V, et al. Hepatocyte xenotransplantation for treating liver disease. Xenotransplantation, 2010; 17(3):181-187.
- [17] 黃惠娟, 劉慧蘭, 李寶恒. 20例妊娠急性脂肪肝不良預後的影響因素分析. 中國婦幼保健, 2014; (22):507.
- [18] 孫喜太, 蘇磊, 李強, 等. 腹腔鏡直腸癌根治術的相關解剖要點分析. 中國微創外科雜誌, 2009; 9(7):589-591.
- [19] 梁國建, 洪楚原, 趙楚雄, 等. 腹腔鏡直腸癌保肛手術後吻合口瘻原因分析. 廣東醫學, 2009; 30(8):1092-1093.
- [20] 徐孟, 郭旭. 腹腔鏡下直腸癌根治術後吻合口瘻的危險因素. 中國現代醫生, 2013; 51(28):31-33.
- [21] Kuroyanagi H, Akiyoshi T, Oya M, et al. Laparoscopic-assisted anterior resection with double-stapling technique anastomosis: safe and feasible for lower rectal cancer? Surg Endosc, 2009; 23(10):2197-2202.
- [22] 徐爾侃, 華漢巨, 李念, 等. 低位直腸癌保肛術後吻合口瘻危險因素分析. 四川醫學, 2011; 32(6):835-837.
- [23] 任磊, 劉春鳳, 周業江. 改良沖洗法在直腸癌Dixon術後吻合口瘻中的應用. 中南大學學報(醫學版), 2014; 39(11):1177-1180.
- [24] Zhu QL, Feng B, Lu AG, et al. Laparoscopic low anterior resection for rectal carcinoma: complications and management in 132 consecutive patients. World J Gastroenterol, 2010; 16(36):4605-4610.
- [25] Shamiyeh A, Szabo K, Ulf Wayand W, et al. Intraoperative endoscopy for the assessment of circular-stapled anastomosis in laparoscopic colon surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012; 22(1):65-67.
- [26] 馬君俊, 陸愛國, 宗雅萍, 等. 腸鏡在腹腔鏡輔助低位直腸癌根治術後吻合口出血防治中的意義. 外科理論與實踐, 2014; 19(2):108-111.

(本文編輯：朱茜)

(本文編輯：陳春燕)

(上接96頁)

- phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013; 14(3):210-218.
- [6] 張策, 李國新, 余江, 等. 腹腔鏡全直腸系膜切除術中輸尿管保護的臨床解剖. 解剖學雜誌, 2006; 29(3):360-361.
- [7] 何軍強, 羅光輝, 宋濤. 腹腔鏡結直腸癌根治術56例報告. 腹腔鏡外科雜誌, 2011; 04(16):281-282.
- [8] Nam YS, Wexner SD. Clinical value of prophylactic ureteral stent indwelling during laparoscopic colorectal surgery. J Korean Med Sci, 2002; 17(5):633-635.
- [9] Chahin F, Dwivedi AJ, Paramesh A, et al. The implications of lighted ureteral stenting in laparoscopic colectomy. JSLS, 2002; 6(1):49-52.
- [10] Schraudenbach P, Bemejo CE. Management of the complications of radical prostatectomy. Curt Urol Rep, 2007; 8(3):197-202.
- [11] 孫軼, 盧永剛, 梁天偉, 等. 全直腸系膜切除術中預防盆段輸尿管損傷的解剖標誌. 世界華人消化雜誌, 2010; 18(32):3489-3491.
- [12] 汪建平, 黃美近, 宋新明, 等. 全直腸系膜切除並自主神經保留術治療直腸癌的療效評價. 中華外科雜誌, 2003; 18(4):222-224.
- [13] 付建戎, 閻濤, 李聰, 等. 保留盆腔自主神經對男性直腸癌術後排尿和性功能的影響. 中國綜合臨床, 2011; 27(8):865-867.
- [14] 郭偉, 王昭順, 郭彭, 等. 腹腔鏡與開腹直腸癌根治術保留盆腔自主神經對男性排尿及性功能影響的對比研究. 腹腔鏡外科雜誌, 2011; (6):436-438.
- [15] 張策, 丁自海, 李國新, 等. 全直腸系膜切除相關盆自主神經的解剖學觀察. 中國臨床解剖學雜誌, 2006; 24(1):60-64.