

• 论著 •

妊娠合并肝衰竭患者的病死危险因素分析*

曹健英¹, 陈宝花², 蒋佩茹^{3**}

(1. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200090; 2. 厦门大学附属第一医院妇产科, 福建 361000; 3. 复旦大学附属公共卫生临床中心, 上海 201508)

【摘要】 目的: 探讨肝衰竭孕妇的死亡危险因素。方法: 回顾分析 2002 年 7 月至 2011 年 8 月我院收治的 43 例妊娠合并肝衰竭患者的临床资料, 根据患者的结局分为存活组(27 例)和死亡组(16 例)。采用单因素分析和二元变量 Logistic 逐步回归筛选相关的危险因素。结果: 妊娠合并肝衰竭患者的病死率为 37.21% (16/43), 病原学以 HBV 感染多见(17/43), 以无慢性肝病基础的急性和亚急性肝衰竭占多数(26/43)。死亡组的总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、感染、 \geq II 级肝性脑病、肝肾综合征、产后出血与存活组比较, 差异显著($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, PTA 水平降低是肝衰竭孕妇死亡的危险因素。结论: 严密监测 PTA 变化, 积极纠正凝血功能, 及时有效的综合防治并发症是降低肝衰竭孕妇病死率的关键。

【关键词】 妊娠; 肝衰竭; 危险因素

中图分类号: R714.25 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2013)09-0730-04

Analysis of mortality risk factors in pregnant women with liver failure. Cao Jianying¹, Chen Baohua², Jiang Peiru³. 1. Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Fujian 361000; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508

【Abstract】 **Objective:** To explore the mortality risk factors in pregnancy women with liver failure. **Methods:** The data of 43 cases of maternal combined with liver failure admitted to the hospital from July 2002 to Aug 2011 were included. Patients were divided into non-survival group(27 cases) and survival group (16 cases) according to the outcome. The clinical datas were analyzed by single factor analysis and two variables logistic gradually regression analysis method to find out the high risk factors of mortality. **Result:** The mortality rate of pregnant women with liver failure was 37.21% (16/43). HBV infection was the major etiology causes in these cases (17/43), acute and sub-acute liver failure were more(26/43) in clinical classification. The total bilirubin(TBIL), albumin(ALB), prothrombin activity(PTA), infection, II and higher level of hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, postpartum hemorrhage were statistical significant factors ($P < 0.05$). Decreasing of PTA was the mortality risk factor using logistic regression analysis. **Conclusion:** Monitoring the changing of PTA strictly, correcting the coagulation function actively and preventing complications timely play key role in decreasing the mortality of pregnant women with liver failure.

【Key words】 Pregnancy; Liver failure; Risk factors

妊娠合并肝衰竭病死率高, 严重威胁孕产妇的 生命安全。妊娠合并肝衰竭的发病率低, 关于其预

* 上海市科委科研项目资助(No: 11495810900)

** 通讯作者 Email: jiangpeiru@shaphc.org

后的研究不多。本文通过回顾分析 43 例妊娠合并肝衰竭患者的临床资料,旨在进一步认识妊娠合并肝衰竭患者的病死危险因素,预测临床转归,从而降低妊娠合并肝衰竭患者的病死率。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾分析 2002 年 7 月至 2011 年 8 月复旦大学附属公共卫生临床中心妇产科收治的 43 例妊娠合并肝衰竭患者的临床资料。诊断均符合 2000 年西安会议修订的病毒性肝炎诊断标准。患者平均(28.38±5.40)岁,孕周(33.46±7.52)周。早期妊娠(≤孕 12⁺周)4 例,中期妊娠(孕 13~27 周末)2 例,晚期妊娠(≥孕 28 周)37 例。病原学阴性者 16 例,23 例为单一乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus,HBV)感染,3 例为 HBV 重叠戊型肝炎病毒(Hepatitis E Virus,HEV)感染,1 例为 HBV 重叠 HEV、甲型肝炎病毒(Hepatitis A Virus,HAV)感染。治愈或好转出院者 27 例(存活组),病情恶化死亡者 16 例(死亡组)。

1.2 研究方法 分析两组患者的年龄、临床亚型、肝功能及凝血功能指标、血常规、并发症以及分娩方式、病毒感染率等。临床亚型^[1]分为急性、亚急性、慢加急性及慢性;肝功能及凝血功能指标包括白蛋白(albumin,ALB)、血清总胆红素(total bilirubin,TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity,PTA);血象指标包括白细胞(WBC);并发症主要观察肝性脑病、肝肾综合征、产后出血及感染(主要指继发性腹膜炎和肺部感染)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。相关危险因素进行 Logistic 逐步回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的孕周分布及肝衰竭临床亚型 存活组早期妊娠 1 例,中期妊娠 2 例,晚期妊娠 24 例;死亡组早期妊娠 3 例,中期妊娠 0 例,晚期妊娠 13 例。存活组急性 9 例,亚急性 8 例,慢加急性 4 例,慢性 6 例;死亡组急性 2 例,亚急性 7 例,慢加急性 2 例,慢性 5 例。

2.2 两组感染肝炎病毒情况 43 例患者中 27 例外周静脉血分离出肝炎病毒,其中单一病毒感染 23 例,多病毒重叠感染 4 例。存活组肝炎病毒阳性 14 例(51.85%),其中单一 HBV 感染 13 例,HBV+HEV 重叠感染 1 例;死亡组肝炎病毒阳性 13 例(81.25%),其中单一 HBV 感染 10 例,HBV+HEV 重叠感染 2 例,HAV+HBV+HEV 重叠感染 1 例。两组的肝炎病毒阳性率差异显著($\chi^2 = 2.565, P > 0.05$)。27 例乙肝相关性肝衰竭患者中 7 例行抗病毒治疗。7 例患者既往均有明确慢乙肝病史,入院时 HBV-DNA>1×10⁵copies/ml,给予常规保肝、纠

正凝血功能、预防感染等综合治疗后,病情继续加重。在本院相关肝病专家的指导下,加用拉米夫定抗病毒治疗 4 例存活,3 例死亡。

2.3 两组临床资料比较 死亡组的 TBIL、ALB、PTA、≥ II 级肝性脑病、肝肾综合征、感染及产后出血与存活组比较,差异显著(*P*<0.05);年龄、WBC 计数、胆酶分离、分娩方式、临床亚型则无显著差异(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

各指标	死亡组(n=16)	存活组(n=27)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
年龄	29.44±5.73	27.30±5.0	1.285 ^a	0.206
WBC	25.09±6.37	21.03±8.51	1.65 ^a	0.10
TBIL	434.1±188.25	300.7±119.53	2.85 ^a	0.007
ALB	24.33±4.00	26.77±3.20	-2.195 ^a	0.034
PTA	12.94±4.50	32.85±15.74	-4.923 ^a	0.000
胆酶分离				
有	15	18	2.751 ^b	0.097
无	1	9		
感染				
有	11	8	6.234 ^b	0.013
无	5	19		
肝性脑病				
≥ II 级	14	11	7.207 ^b	0.007
< II 级	2	16		
肝肾综合征				
有	14	5	16.688 ^b	0.000
无	2	22		
产后出血				
有	9	7	3.954 ^b	0.047
无	7	20		
肝炎病毒感染				
有	13	14	2.565 ^b	0.109
无	3	13		
分娩方式				
顺产	4	7		0.947 ^c
剖宫产	9	17		
早孕人流	1	1		
未娩	2	2		
临床亚型				
急性	2	9		0.487 ^c
亚急性	7	8		
慢加急性	2	4		
慢性	5	6		

^a 为 *t* 值; ^b 为 χ^2 值; ^c 采用 Fisher 确切概率法

2.4 妊娠合并肝衰竭患者的死亡危险因素分析 将单因素分析初步筛选出的 7 个变量,TBIL、Alb、PTA、≥ II 级肝性脑病、肝肾综合征、感染及产后出血进行二分变量 Logistic 回归分析。结果显示,PTA 是妊娠合并肝衰竭患者死亡的危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 肝衰竭孕妇死亡的危险因素分析

因素	β	SE	OR	Wald	P	95% CI
PTA	0.172	0.072	1.188	5.689	0.017	1.031 ~ 1.368
肝肾综合症	-1.924	1.065	0.146	3.264	0.071	0.018 ~ 1.177
常数项	-1.760	1.584	0.172	1.234	0.267	

3 讨论

妊娠合并肝衰竭的病死率高达 60% ~ 90%^[2], 近年国内报道的病死率为 43% ~ 80%, 是我国孕产妇死亡的主要原因之一。本文妊娠合并肝衰竭的病死率为 37.21%。在临床亚型方面, 急性占 25.58%, 亚急性占 34.88%, 慢加急性占 13.95%, 慢性占 25.58%。提示妊娠合并肝衰竭病例中无慢性肝病基础的急性和亚急性肝衰竭占多数, 这与我国非妊娠期肝衰竭发生的流行病学特点不同, 但临床亚型不是影响妊娠合并肝衰竭预后的因素。

肝衰竭患者因肝细胞严重坏死和损害, 导致血清内直接胆红素和间接胆红素均增加。ALB、胆固醇(cholesterol, CHOL)和 PTA 反映了肝脏的合成功能, 对妊娠合并肝衰竭的预后判断有着重要的意义。PTA 为凝血指标, 是国内外学者公认的影响肝衰竭预后的最敏感指标。有研究发现, ALB \leq 22g/L、CHOL \leq 1.6mmol/L、PTA \leq 20% 是妊娠合并重型肝炎患者预后极为不良的征兆^[3]。本资料也证实, TBIL、ALB 是影响妊娠合并肝衰竭预后的重要因素, 而 PTA 是死亡的危险因素, 与多数研究结果相符^[4]。妊娠合并肝衰竭患者常会出现多种并发症, 最常见的有肝肾综合征、出血、肝性脑病及感染。多数学者认为^[5], 出现并发症患者的病死率明显增高; 并发症越多, 病情越重, 预后越差。对肝衰竭孕妇的并发症, 预防重于治疗。因此, 积极预防和治疗并发症也是提高存活率的重要方面。产前积极纠正低血糖、低蛋白血症及凝血功能障碍, 产时积极加强子宫收缩, 必要时剖宫产同时行次全子宫切除术是预防产后出血的关键。本资料显示, 肝肾综合征、出血、感染和肝性脑病是影响妊娠合并肝衰竭预后的重要因素, 但不是产妇死亡的独立危险因素。可能与本科室高度重视妊娠合并肝衰竭患者并发症的防治及样本量少等有关。

我国妊娠合并肝衰竭以 HBV 感染多见。本资料中 HBV 感染的相关性肝衰竭占 62% 以上。有研究认为, HBV 持续复制诱发亢进的免疫应答是 HBV 慢加急性肝衰竭的主要致病原因^[6]。抗病毒药物能使 HBV 复制迅速受到抑制, 避免反复多次免疫损伤。我国首部肝衰竭指南认为, 对 HBV-DNA 阳性

的肝衰竭患者, 尽早酌情使用核苷类似物, 如拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦等抗病毒治疗^[1]。与有效性相比, 产科医生更侧重于生殖安全性, 孕期抗病毒治疗未能在临床大量应用, 因此关于妊娠期肝衰竭的抗病毒治疗的相关研究甚少。目前用于治疗乙肝的抗病毒药物中拉米夫定、替比夫定、替诺福韦和恩曲他滨被归为 B 类(FDA 分级)^[7-8]; 这类药物对母亲和胎儿的利益超过风险, 可以应用; 而其他抗病毒药物不建议在妊娠前 6 个月和妊娠期妇女中应用^[9]。2010 年修订的慢性乙型肝炎防治指南亦指出^[10]: 妊娠中出现乙型肝炎发作者, 视病情程度决定是否给予抗病毒治疗; 在充分告知风险、权衡利弊, 患者签署知情同意书的情况下, 可以使用拉米夫定、替比夫定和替诺福韦酯治疗。因此, 孕期应用抗病毒治疗来提高妊娠肝衰竭的救治成功率日益受到国内外专家的重视。通过抗病毒治疗来降低妊娠期 HBV 相关性肝衰竭的病死率可从 3 个时段着手: (1) 对慢性 HBV 感染且符合抗 HBV 治疗指征者, 可给予抗病毒治疗, 待抗病毒应答后停药满 6 个月方可考虑妊娠; (2) 对孕前未行抗病毒治疗者, 如有很高的病毒血症(HBV DNA $>$ 7log copies/ml), 以母婴传播阻断为目的, 在分娩前 3 个月可采用“B”类药物合理治疗, 分娩后可采用正规的治疗方案^[11]; (3) 对于 HBV 隐性感染者, 若孕期发生肝衰竭, 且 HBV-DNA 阳性, 综合治疗的同时尽早行抗病毒治疗, 以期改善其预后。本研究中有 7 例乙型肝炎相关性肝衰竭产妇行抗病毒治疗, 3 例死亡。有研究发现, HBV 变异可能与肝功能衰竭的发生有关^[12-13], HBsAg 突变时, HBV 可发生免疫逃逸, 抗原检测时出现假阴性结果。在病因分类中, 肝炎病毒感染在死亡组和存活组中亦无显著差异, 分析原因可能与 HBV 变异有关, 有待进一步大样本的前瞻性研究证实。

综上所述, TBIL、ALB、PTA、感染、II 级及以上肝性脑病、肝肾综合征及产后出血是影响妊娠合并肝衰竭预后的重要因素, 其中 PTA 是死亡的危险因素。妊娠合并肝衰竭病情重、发展快, 易发展为多器官功能衰竭, 严重威胁母婴生命^[14-15]。除加强围产保健、早期诊断、积极防治并发症外, 积极补充凝血因子, 纠正肝衰竭期间凝血功能障碍, 是帮助产妇度过难关的关键。同时对乙肝病毒阳性孕妇行抗病毒治疗, 愈来愈受到国内外学者的重视, 将成为降低妊娠合并肝衰竭病死率的另一重要举措。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华

医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华传染病杂志 2006 24(6): 422-425

[2] Mas A ,Rodes J. Fulminant hepatitis failure [J]. Lancet , 1997 349: 1081-1085

[3] 李小毛 ,邓柳枝 ,杨越波 ,等. 妊娠合并重型肝炎死亡病例 20 例分析 [J]. 中国妇幼保健 ,2007 ,22(35): 4967

[4] Li XM ,Deng LZ ,Shen HM ,et al. Liver synthetic function in predicting the prognosis of pregnancy complicating fulminant hepatitis [J]. Chin Med J(Engl) 2007 ,120(24): 2311-2313

[5] 蒋黎 ,雷虹 ,张绪清. 重型病毒性肝炎并发症与预后的关系 [J]. 第三军医大学学报 2004 26(12): 1111-1112

[6] Tillmann HL ,Hadem JL ,Leifeld KZ ,et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B ,a multicenter experience [J]. J Viral Hepatitis 2006 ,13(8): 256-263

[7] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2010. Wilmington ,NC: Registry Coordinating Center; 2010 [EB/OL]. (2010-01-31) [2010-07-24]. <http://www.apregistry.com/forms/interim-report.pdf>

[8] Hoofnagle JH ,Doo E ,Liang TJ ,et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop [J]. Hepatol 2007 45(4): 1056-1075

[9] WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women

and preventing HIV infections in infants: towards universal access-recommendations for a public health approach 2010 version [EB/OL]. (2010-11-03) [2010-12-12]. <http://www.seao.who.int/en/section10/section18.htm>

[10] 中华医学会肝病学分会 ,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华肝脏病杂志 2011 ,19(1): 13-24

[11] 蒋佩茹 ,穆永平 ,张占卿 ,等. 乙型肝炎病毒感染母婴的传播阻断 [J]. 中华传染病杂志 2011 29(1): 58-62

[12] 李兰娟 ,陈喻. 重型肝炎发病机制的实验研究进展 [J]. 中华检验医学杂志 2005 28(7): 755-757

[13] 王健 ,闵福援. 乙肝病毒血清标志物的检测方法及其临床意义 [J]. 中华检验医学杂志 2005 28(1): 113-115

[14] Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain [J]. J Hepatol 2004 41(1): 152-155

[15] Paternostera DM ,Gerace PF ,Manganelli F ,et al. Acute hepatic failure in pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 ,112(2): 230-232

(收稿日期 2013-03-20)

第一作者简介: 曹健英(1976-),女,复旦大学附属妇产科医院主治医师。主要研究方向: 围产医学。

(上接第 729 页)

Golbahar 等^[9] 研究提示 ,Hcy 升高可引起胰岛素抵抗; 而 Cho 等^[10] 长达 4 年的前瞻性研究发现 ,产后 6 周高水平 Hcy 是产后发生糖尿病的关键危险因素。因此 推测可通过补充 FA 降低血 Hcy 水平 ,以降低 GDM 孕妇产后 2 型糖尿病的发生率。

综上 本研究结果显示 ,GDM 孕妇孕晚期母体血 Hcy 水平无显著升高 且与 GDM 胰岛素抵抗无关。表明饮食运动治疗可一定程度上改善 GDM 孕妇的 Hcy 代谢紊乱。GDM 脐血 Hcy 水平与正常孕妇相似 ,母体外周血 Hcy 水平可能是影响胎儿 Hcy 水平的主要因素。因此 孕期补充 FA 降低血 Hcy 浓度 这可能是降低 GDM 并发症发生的安全有效途径。

参 考 文 献

[1] Tarim E ,Bagis T ,Kilicdag E ,et al. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus [J]. Acta Obstet Gynecol Scand 2004 83(6): 543-547

[2] Ubeda N ,Reyes L ,Gonzalez-Medina A ,et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: A longitudinal study in Spain [J]. Nutrition 2011 27(9): 925-930

[3] Cotton F ,Wautrecht JC ,Lechevin V ,et al. Reference intervals for plasma homocysteine by the AxSYM immunoassay after collection in fluoride tubes [J]. Clin Chem , 2003 49(2): 315-317

[4] 陈钧洁 ,孙中华. 血同型半胱氨酸检测在妊娠糖尿病

辅助诊断中的临床应用 [J]. 中国妇幼保健 2012 27(30): 4800-4802

[5] Napolitano PG ,Wakefield CL ,Elliott DE ,et al. Umbilical cord plasma homocysteine concentrations at delivery in pregnancies complicated by pre-eclampsia [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008 48(3): 261-265

[6] Wang J ,Trudinger BJ ,Duarte N ,et al. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia [J]. Br J Obstet Gynaecol , 2000 ,107: 935-938

[7] Malinow MR ,Rajkovic A ,Duell PB ,et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism [J]. Am J Obstet Gynecol ,1998 ,178(2): 228-233

[8] Davari-Tanha F ,Khan-Mohamadi F ,Kaveh M ,et al. Homocysteine in gestational diabetes and normal pregnancy plus effects of folic acid [J]. Iranian J Publ Health 2008 , 37(3): 118-126

[9] Golbahar J ,Aminzadeh MA ,Kassab SE ,et al. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats [J]. Diabetes Res Clin Pract 2007 76(1): 1-5

[10] Cho NH ,Lim S ,Jang HC ,et al. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care 2005 28(11): 2750-2755

(收稿日期 2013-03-29)

第一作者简介: 季林娟(1989-),女,上海交通大学附属第一人民医院妇产科硕士研究生。主要研究方向: 妊娠期糖尿病。