

妊娠期急性脂肪肝与 HELLP 综合征患者临床特征比较

代冬梅¹ 唐仕宇¹ 许汪斌¹ 王雨平¹ 肖李乐云¹

杨潇¹ 祝艳翠¹ 单可记¹ 万林骏² 朱明³

¹昆明医科大学第一附属医院重症医学科, 云南昆明 650032; ²昆明医科大学第二附属医院重症医学科, 云南昆明 650106; ³昆明市延安医院重症医学科, 云南昆明 650051

通信作者: 许汪斌, Email: leedyy@126.com

【摘要】目的 对比分析妊娠期急性脂肪肝(AFLP)与 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)患者临床特征的差异。**方法** 回顾分析 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日云南省昆明市 3 家医院(昆明医科大学第一附属医院、昆明医科大学第二附属医院和昆明市延安医院)收治的 13 例 AFLP 患者和 34 例 HELLP 综合征患者的临床资料, 根据 Swansea 及 Tennessee 诊断标准, 将患者分为 AFLP 组和 HELLP 综合征组。比较两组的一般情况、临床症状、入院 24 h 内实验室检查、并发症和母婴结局等指标差异。**结果** ① 一般情况: 与 HELLP 综合征组相比, AFLP 组患者入院时体质量指数(BMI)及收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均明显降低(均 $P < 0.01$)。② 临床症状: AFLP 组患者主要表现为皮肤黄疸、腹痛、恶心呕吐和水肿; HELLP 综合征组患者主要表现为蛋白尿、血压升高、水肿和头痛。部分患者同时出现以上多种症状。③ 实验室检查: 与 HELLP 综合征组相比, AFLP 组患者入院 24 h 内血小板计数(PLT)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)和血肌酐(SCr)水平及国际标准化比值(INR)均明显升高[PLT($\times 10^9/L$): 107.69 ± 51.13 比 76.71 ± 43.25 , TBil($\mu\text{mol/L}$): $121.60(83.20, 170.00)$ 比 $15.25(7.22, 29.05)$, DBil($\mu\text{mol/L}$): $86.50(58.60, 104.00)$ 比 $4.30(2.22, 10.10)$, γ -GGT(U/L): $87.00(37.00, 127.00)$ 比 $41.00(19.00, 64.42)$, ALP(U/L): $199.10(109.00, 349.20)$ 比 $125.50(90.50, 155.25)$, TBA($\mu\text{mol/L}$): $51.50(16.20, 117.40)$ 比 $4.15(2.02, 6.95)$, SCr($\mu\text{mol/L}$): $155.80(129.00, 237.00)$ 比 $79.00(65.43, 113.70)$, INR: $1.28(1.17, 1.63)$ 比 $0.94(0.88, 1.08)$, 均 $P < 0.05$], 凝血酶原时间(PT)明显延长[s : $16.10(14.50, 19.20)$ 比 $12.40(11.43, 13.40)$, $P < 0.05$], 血糖(GLU)、纤维蛋白原(FIB)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)活性明显降低[GLU(mmol/L): 5.18 ± 1.33 比 6.33 ± 1.19 , FIB(g/L): 1.96 ± 1.46 比 3.81 ± 1.58 , ATⅢ(%): 40.61 ± 25.84 比 66.39 ± 24.11 , 均 $P < 0.05$]; ④ 并发症: 与 HELLP 综合征组相比, AFLP 组发生低血糖[$30.77\%(4/13)$ 比 $0\%(0/34)$]、急性肝衰竭[$53.85\%(7/13)$ 比 $5.88\%(2/34)$]、急性肾损伤[$69.23\%(9/13)$ 比 $8.82\%(3/34)$]、凝血功能障碍[$76.92\%(10/13)$ 比 $38.24\%(13/34)$]、弥散性血管内凝血[DIC , $53.85\%(7/13)$ 比 $5.88\%(2/34)$]、多器官功能障碍综合征(MODS)患者比例[$53.85\%(7/13)$ 比 $5.88\%(2/34)$]均明显升高(均 $P < 0.05$)。⑤ 母婴结局: 所有患者入院后均进行了分娩。与 HELLP 综合征组相比, AFLP 组患者总住院时间和 ICU 住院时间均明显延长[d : 分别为 $17.00(11.00, 25.00)$ 比 $9.00(7.00, 12.00)$, $12.00(4.00, 22.00)$ 比 $3.91(0, 7.00)$, 均 $P < 0.05$]。2 例 AFLP 患者死亡, 其中 1 例死于颅内静脉血栓, 1 例死于多器官衰竭和呼吸心跳骤停; HELLP 综合征组无病例死亡。**结论** AFLP 与 HELLP 综合征患者在临床表现、实验室指标、并发症方面有明显差异, 通过 TBil、 γ -GGT、SCr、FIB、INR 和 ATⅢ活性可能有助于区分这两种疾病。

【关键词】 妊娠期急性脂肪肝; HELLP 综合征; 临床特征; 实验室指标; 并发症

基金项目: 国家自然科学基金(82060343); 云南省科技计划项目重大科技专项(2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220411-00361

A comparison of clinical characteristics between acute fatty liver of pregnancy and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome

Dai Dongmei¹, Tang Shiyu¹, Xu Wangbin¹, Wang Yuping¹, Xiaoli Leyun¹, Yang Xiao¹, Zhu Yancui¹, Shan Keji¹, Wan Linjun², Zhu Ming³

¹Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, Yunnan, China; ³Department of Critical Care Medicine, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, Yunnan, China

Corresponding author: Xu Wangbin, Email: leedyy@126.com

【Abstract】 Objective To compare and analyze the clinical characteristics between acute fatty liver of pregnancy (AFLP) and the hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. **Methods** This is a retrospective cohort study. The clinical data of 13 cases with AFLP and 34 cases with HELLP syndrome were collected from three tertiary referral centers in Yunnan (the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, the Second

Affiliated Hospital of Kunming Medical University, and Yan'an Hospital of Kunming City) from January 2016 to December 2021. The patients were diagnosed to AFLP and HELLP syndrome according to the Swansea criteria and the Tennessee classification system. The general characteristics, clinical features, laboratory results within 24 hours after admission, complications, maternal and neonatal outcomes were compared to analysis the differences between the two groups. **Results** ① Maternal characteristics: compared with HELLP syndrome group, AFLP group had lower body mass index (BMI) and blood pressure at admission (both $P < 0.01$). ② Clinical features: the most common symptoms in AFLP patients were skin jaundice, abdominal pain, nausea and vomiting, edema. The main manifestations of patients with HELLP syndrome were albuminuria, hypertension, edema, headache. Some patients had multiple symptoms concurrently. ③ Laboratory results: compared with HELLP syndrome group, the levels of platelet count (PLT), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), γ -glutamyl transferase (γ -GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bile acid (TBA), serum creatinine (SCr) and international standardized ratio (INR) in AFLP group were significantly increased within 24 hours after admission [PLT ($\times 10^9/L$): 107.69 \pm 51.13 vs. 76.71 \pm 43.25, TBil ($\mu\text{mol/L}$): 121.60 (83.20, 170.00) vs. 15.25 (7.22, 29.05), DBil ($\mu\text{mol/L}$): 86.50 (58.60, 104.00) vs. 4.30 (2.22, 10.10), γ -GGT (U/L): 87.00 (37.00, 127.00) vs. 41.00 (19.00, 64.42), ALP (U/L): 199.10 (109.00, 349.20) vs. 125.50 (90.50, 155.25), TBA ($\mu\text{mol/L}$): 51.50 (16.20, 117.40) vs. 4.15 (2.02, 6.95), SCr ($\mu\text{mol/L}$): 155.80 (129.00, 237.00) vs. 79.00 (65.43, 113.70), INR: 1.28 (1.17, 1.63) vs. 0.94 (0.88, 1.08), all $P < 0.05$], prothrombin time (PT) was significantly prolonged [seconds: 16.10 (14.50, 19.20) vs. 12.40 (11.43, 13.40), $P < 0.05$]. The level of blood glucose (GLU), fibrinogen (FIB) and the activity of antithrombin III (ATIII) decreased significantly [GLU (mmol/L): 5.18 \pm 1.33 vs. 6.33 \pm 1.19, FIB (g/L): 1.96 \pm 1.46 vs. 3.81 \pm 1.58, ATIII (%): 40.61 \pm 25.84 vs. 66.39 \pm 24.11, all $P < 0.05$]; ④ Complications: compared with HELLP syndrome group, the incidence of patients with hypoglycemia [30.77% (4/13) vs. 0% (0/34)], acute liver failure [53.85% (7/13) vs. 5.88% (2/34)], acute renal insufficiency [69.23% (9/13) vs. 8.82% (3/34)], coagulopathy [76.92% (10/13) vs. 38.24% (13/34)], disseminated intravascular coagulation (DIC) [53.85% (7/13) vs. 5.88% (2/34)], and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [53.85% (7/13) vs. 5.88% (2/34)] were significantly higher in AFLP group (all $P < 0.05$). ⑤ Maternal and neonatal outcome: all patients delivered after admission. The total length of hospital and intensive care unit stay were significantly longer in the AFLP group than in the HELLP syndrome group [days: 17.00 (11.00, 25.00) vs. 9.00 (7.00, 12.00), 12.00 (4.00, 22.00) vs. 3.91 (0, 7.00), both $P < 0.01$]. Two AFLP patients died, including one due to intracranial venous thrombosis and one due to multiple organ failure and cardiopulmonary arrest. There were no deaths in the HELLP syndrome group. **Conclusions** There are significant differences in maternal characteristics, laboratory results and complications between AFLP and HELLP syndrome. TBil, γ -GGT, SCr, FIB, INR and ATIII activity may help to distinguish the two diseases.

【Key words】 Acute fatty liver of pregnancy; HELLP syndrome; Clinical feature; Laboratory result; Complication

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82060343); Major Science and Technology Special Project of Yunnan Science and Technology Plan Project (2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220411-00361

妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)及HELLP综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)是妊娠过程中不可预测的威胁生命的并发症,通常出现在妊娠晚期,占妊娠期急性肝衰竭的50%^[1],且起病急,病情重,孕产妇病死率高,一旦确诊或高度怀疑,需及时终止妊娠,给予多学科团队的治疗。但AFLP与HELLP综合征临床症状和实验室指标存在一定的相似性,二者都具有特定的风险因素,全身不适、恶心、呕吐和腹痛是两种疾病的常见症状。实验室指标方面,二者均会出现肝酶升高、凝血功能障碍、肾功能不全等,临床医生区分这两种疾病存在困难。本研究通过比较AFLP与HELLP综合征患者的临床表现、实验室检查结果、并发症和母婴结局,为其临床诊治提供决策依据和帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2016年1月1日至2021年12月31日云南省昆明市3家医院(昆明医科大学第一附属医院、昆明医科大学第二附属医院和昆明市延安医院)收治的AFLP和HELLP综合征患

者。入选的AFLP患者需满足Swansea诊断标准^[2],HELLP综合征患者需符合Tennessee诊断标准^[3]。排除合并病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、妊娠期肝内胆汁淤积症、胆道疾病的患者及产后出血所致缺血性肝炎患者和临床资料不完整的患者。本研究符合医学伦理学标准,已通过昆明医科大学第一附属医院伦理委员会审查(审批号:2022-L-88)。

1.2 资料收集:利用病例报告表收集资料,包括:

① 一般情况〔年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、孕周、孕次、产次、妊娠胎数、入院时血压和入院诊断〕;② 临床症状;③ 入院24 h内实验室指标〔白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血氨、总胆汁酸(total

bile acid, TBA)、血糖(blood glucose, GLU)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ)];④并发症;⑤母婴结局。

1.3 研究分组及分析方法:将入选患者根据疾病不同分为 AFLP 组与 HELLP 综合征组,比较两组患者的一般情况、临床症状、入院 24 h 内实验室检查结果、并发症和母婴结局等指标。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 25.0 统计软件分析数据,计量资料符合正态分布且方差齐的数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布且方差不齐的数据以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。计数资料以例数和(或)百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况:共收治 15 例 AFLP 患者和 35 例 HELLP 综合征患者,其中 1 例 AFLP 患者因病例资料不全排除,1 例 AFLP 患者因合并病毒性肝炎排除,1 例 HELLP 综合征患者因产前大出血排除,最终纳入 13 例 AFLP 患者和 34 例 HELLP 综合征患者。

2.2 临床特征(表 1):34 例 HELLP 综合征患者均合并子痫前期或子痫,AFLP 组仅 2 例(15.38%)合并子痫前期,两组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。HELLP 组患者 BMI 及入院时收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)均明显高于 AFLP 组(均 $P < 0.05$)。两组间年龄、孕产次、孕周、双胞胎妊娠率、分娩方式比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。AFLP 组患者主要表现为皮肤

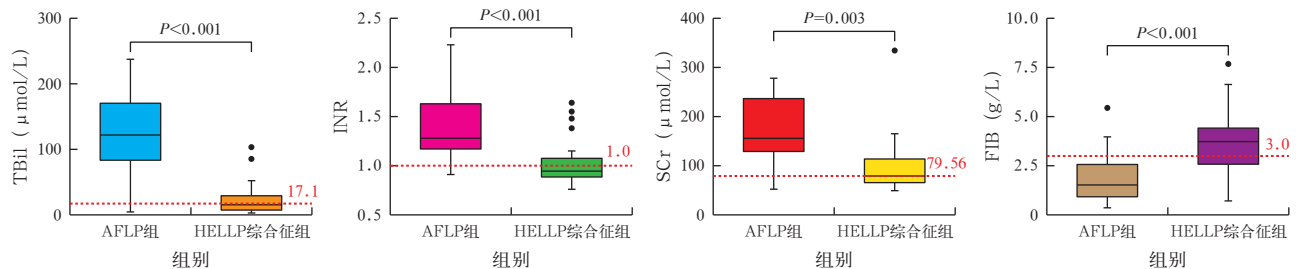
黄疸、腹痛、恶心、呕吐和水肿,其中 2 例(15.38%)出现意识障碍(肝性脑病);HELLP 综合征组患者主要表现为蛋白尿、血压升高、水肿和头痛,其中 6 例(17.65%)出现腹痛,4 例(11.76%)出现抽搐。部分患者同时出现以上多种症状。

表 1 AFLP 组和 HELLP 综合征组患者的一般临床特征比较

指标	AFLP 组 (n=13)	HELLP 综合征组 (n=34)	t / Z / χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.23 ± 6.42	31.59 ± 5.42	-0.730	0.469
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.90 ± 2.40	26.87 ± 3.54	-2.807	0.007
孕次[次, $M(Q_L, Q_U)$]	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 4.00)	-0.074	0.941
产次[次, $M(Q_L, Q_U)$]	1.00(0, 1.00)	2.00(1.00, 2.00)	-0.219	0.827
初产[例(%)]	5(38.46)	14(41.18)	0.016	0.865
双胎[例(%)]	2(15.38)	5(14.71)	0.000	1.000
孕周[周, $M(Q_L, Q_U)$]	36.10 (33.10, 37.00)	35.45 (31.30, 37.15)	-0.202	0.840
高血压病史[例(%)]	0(0)	1(2.94)	0.000	1.000
子痫前期/子痫[例(%)]	2(15.38)	34(100.00)	32.988	0.000
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	126.23 ± 19.75	153.56 ± 22.90	-3.791	0.000
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	83.92 ± 11.24	103.18 ± 16.49	-3.867	0.000
剖宫产[例(%)]	8(61.54)	26(76.47)	0.435	0.510
临床症状[例(%)]				
恶心、呕吐	9(69.23)	5(14.71)	10.888	0.001
腹痛	9(69.23)	6(17.65)	9.264	0.002
皮肤黄疸	10(76.92)	0(0)	2.340	0.126
多饮、多尿	1(7.69)	0(0)	0.255	0.614
意识障碍	2(15.38)	4(11.76)	0.000	1.000
抽搐	0(0)	4(11.76)	0.502	0.479
头痛	1(7.69)	11(32.35)	1.851	0.174
视物模糊	0(0)	6(17.65)	1.284	0.257
血压升高	2(15.38)	26(76.47)	14.751	0.000
水肿	6(46.15)	19(55.88)	0.357	0.550
蛋白尿	4(30.77)	30(88.24)	12.782	0.000

注: AFLP 为妊娠期急性脂肪肝, HELLP 为溶血、肝酶升高和血小板减少综合征, BMI 为体质量指数, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

2.3 实验室指标(图 1;表 2):AFLP 组患者入院 24 h 内 PLT、PT、INR、TBil、DBil、 γ -GGT、ALP、TBA 和 SCr 水平均明显高于 HELLP 综合征组, FIB、AT Ⅲ 和 GLU 水平均明显低于 HELLP 综合征组(均 $P < 0.05$)。



注: AFLP 为妊娠期急性脂肪肝, HELLP 为溶血、肝酶升高和血小板减少综合征, TBil 为总胆红素, INR 为国际标准化比值, SCr 为血肌酐, FIB 为纤维蛋白原; 虚线代表妊娠晚期人群各指标正常值上限或下限

图 1 AFLP 组和 HELLP 综合征组患者入院 24 h 内 TBil、INR、SCr 和 FIB 比较

2.4 并发症(表3): AFLP组发生低血糖、急性肝衰竭、急性肾损伤、凝血功能障碍、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症患者比例均明显高

于HELLP综合征组(均 $P < 0.05$),其中2例HELLP综合征患者出现可逆性脑后部白质病变综合征。

2.5 母婴结局(表4): 所有患者入院后均进行了分娩。AFLP组患者总住院时间和重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间均明显长于HELLP

表2 AFLP组和HELLP综合征组患者入院24h内实验室检查指标比较

组别	例数 (例)	血常规($\bar{x} \pm s$)			凝血功能[$M(Q_L, Q_U)$ 或 $\bar{x} \pm s$]				
		WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	INR	FIB(g/L)	APTT(s)	AT III(%)
AFLP组	13	12.43 ± 4.56	119.86 ± 27.73	107.69 ± 51.13	16.10(14.50, 19.20)	1.28(1.17, 1.63)	1.96 ± 1.46	41.64 ± 10.70	40.61 ± 25.84
HELLP综合征组	34	12.30 ± 5.84	132.68 ± 24.10	76.71 ± 43.25	12.40(11.43, 13.40)	0.94(0.88, 1.08)	3.81 ± 1.58	36.37 ± 7.64	66.39 ± 24.11
<i>t/Z</i> 值		0.070	1.566	2.089	-3.333	-3.771	-3.670	1.866	-3.770
<i>P</i> 值		0.945	0.124	0.042	0.001	0.000	0.000	0.066	0.000

组别	例数 (例)	血生化[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]						
		GLU(mmol/L)	ALB(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	DBil(μmol/L)	γ-GGT(U/L)
AFLP组	13	5.18 ± 1.33	28.44 ± 4.23	187.00(82.00, 320.00)	206.00(157.00, 369.00)	121.60(83.20, 170.00)	86.50(58.60, 104.00)	87.00(37.00, 127.00)
HELLP综合征组	34	6.33 ± 1.19	26.74 ± 4.68	144.50(78.25, 559.50)	130.00(74.75, 326.00)	15.25(7.22, 29.05)	4.30(2.22, 10.10)	41.00(19.00, 64.42)
<i>t/Z</i> 值		-2.849	1.143	0.345	-0.595	-4.103	-4.483	-2.295
<i>P</i> 值		0.007	0.259	0.730	0.552	0.000	0.000	0.022

组别	例数 (例)	血生化[$M(Q_L, Q_U)$ 或 $\bar{x} \pm s$]						
		ALP(U/L)	TBA(μmol/L)	血氨(mmol/L)	LDH(U/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	UA(μmol/L)
AFLP组	13	199.10(109.00, 349.20)	51.50(16.20, 117.40)	47.70 ± 20.98	502.00(393.00, 697.00)	8.74(5.38, 11.21)	155.80(129.00, 237.00)	469.60 ± 194.65
HELLP综合征组	34	125.50(90.50, 155.25)	4.15(2.02, 6.95)	41.20 ± 13.58	625.50(386.75, 1303.50)	5.72(4.64, 7.26)	79.00(65.43, 113.70)	507.56 ± 108.51
<i>Z/t</i> 值		-2.438	-3.393	1.087	-0.155	-1.605	-2.973	-0.850
<i>P</i> 值		0.015	0.000	0.284	0.877	0.108	0.003	0.400

注:AFLP为妊娠期急性脂肪肝,HELLP为溶血、肝酶升高和血小板减少综合征,WBC为白细胞计数,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,PT为凝血酶原时间,INR为国际标准化比值,FIB为纤维蛋白原,APTT为活化部分凝血活酶时间,AT III为抗凝血酶III,GLU为血糖,ALB为白蛋白,AST为天冬氨酸转氨酶,ALT为丙氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,DBil为直接胆红素,γ-GGT为γ-谷氨酰转肽酶,ALP为碱性磷酸酶,TBA为总胆汁酸,LDH为乳酸脱氢酶,BUN为血尿素氮,SCr为血肌酐,UA为尿酸

表3 AFLP组和HELLP综合征组患者的并发症比较

组别	例数 (例)	低血糖 [例(%)]	急性肝衰竭 [例(%)]	急性肾损伤 [例(%)]	凝血功能障碍 [例(%)]	DIC [例(%)]	产后出血 [例(%)]	MODS [例(%)]
AFLP组	13	4(30.77)	7(53.85)	9(69.23)	10(76.92)	7(53.85)	4(30.77)	7(53.85)
HELLP综合征组	34	0(0)	2(5.88)	3(8.82)	13(38.24)	2(5.88)	5(14.71)	2(5.88)
χ^2 值		7.824	11.048	15.012	5.633	11.048	0.702	11.048
<i>P</i> 值		0.005	0.001	0.000	0.018	0.001	0.402	0.001

注:AFLP为妊娠期急性脂肪肝,HELLP为溶血、肝酶升高和血小板减少综合征,DIC为弥散性血管内凝血,MODS为多器官功能障碍综合征

表4 AFLP组和HELLP综合征组的母婴结局比较

组别	例数 (例)	总住院时间	入住ICU	ICU住院时间	输血	血浆置换/CRRT	母亲死亡
		[d, $M(Q_L, Q_U)$]	[例(%)]	[d, $M(Q_L, Q_U)$]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
AFLP组	13	17.00(11.00, 25.00)	12(92.31)	12.00(4.00, 22.00)	10(76.92)	7(53.85)	2(15.38)
HELLP综合征组	34	9.00(7.00, 12.00)	20(58.82)	3.91(0, 7.00)	13(38.24)	2(5.88)	0(0)
<i>Z/χ²</i> 值		-2.684	3.434	-3.273	5.633	11.048	2.340
<i>P</i> 值		0.007	0.064	0.001	0.018	0.001	0.126

组别	例数 (例)	新生儿体质量 (g, $\bar{x} \pm s$)	1 min Apgar评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	5 min Apgar评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	婴儿性别[例(%)]		NICU入住率 [% (例/例)]	死胎率 [% (例/例)]
					男性	女性		
AFLP组	13	2312.92 ± 504.98	8.00(7.25, 9.00)	9.00(8.25, 9.75)	11(73.33)	4(26.67)	58.33(7/12)	20.00(3/15)
HELLP综合征组	34	2150.55 ± 602.61	8.00(6.00, 9.00)	10.00(8.00, 10.00)	19(48.72)	20(51.28)	57.58(19/33)	15.38(6/39)
<i>t/Z/χ²</i> 值		0.832	-0.540	-1.039	2.658	0.000	0.000	
<i>P</i> 值		0.410	0.589	0.297	0.103	0.964	1.000	

注:AFLP为妊娠期急性脂肪肝,HELLP为溶血、肝酶升高和血小板减少综合征,ICU为重症监护病房,CRRT为连续性肾脏替代治疗,Apgar为新生儿窒息评分,NICU为新生儿重症监护病房

综合征组(均 $P<0.05$)。2例AFLP患者死亡,其中1例死于颅内静脉血栓,1例死于多器官衰竭和呼吸心搏骤停;HELLP综合征组无病例死亡。两组患者所生婴儿性别、出生时体质量、1 min和5 min新生儿窒息评分(Apgar评分)、新生儿ICU(neonatal ICU, NICU)入住率及死胎率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

近年来,随着二胎政策开放以及辅助生殖技术的发展,导致二胎或多胎妊娠率增加,妊娠相关肝病(妊娠期肝内胆汁淤积症、HELLP综合征、AFLP等)的发病率也随之增加。AFLP与HELLP综合征是孕产妇危及生命的妊娠并发症,但二者临床特征较为相似,给临床医生的诊断带来困难。本研究显示,AFLP与HELLP综合征患者在症状、实验室检查结果和并发症方面有明显区别。

AFLP与HELLP综合征没有特定的高危因素。有研究报道,体型瘦小($BMI<20\text{ kg/m}^2$)是AFLP的风险因素,而肥胖($BMI>30\text{ kg/m}^2$)是HELLP综合征或者子痫前期的诱因^[4-5],本研究中HELLP患者BMI高于AFLP患者的结果与报道一致。HELLP综合征被认为是子痫前期的严重形式或变异,在子痫前期中更常见^[6],本研究中的34例HELLP综合征患者均合并子痫前期或子痫,入院时SBP和DBP水平均明显升高。本研究中AFLP组和HELLP综合征组发病孕周都集中在妊娠晚期(28~40周),仅1例AFLP发生在21.2周,这可能与妊娠晚期孕妇激素水平变化以及妊娠晚期胎儿与母体物质交换增加有关^[7]。与单胎妊娠相比,双胎或者多胎妊娠妇女更易发生AFLP和HELLP综合征,推测AFLP可能与胎儿脂肪酸氧化障碍、生双胎的孕妇体内积累了双倍的脂肪酸代谢产物有关,HELLP综合征的发生可能是因为随着胎儿数量的增加,血小板数量随之减少,继发肝功能障碍^[6,8-9],本研究中AFLP和HELLP综合征患者双胎或多胎妊娠率约15%,可能需要更大样本的数据来进一步验证这一结论。有研究报道,AFLP更多见于分娩男性婴儿的母亲^[7],本研究中73.33%的AFLP患者所生新生儿为男性,与文献报道一致,但与HELLP综合征比较无明显差异,可能与本研究样本量较小有关。

AFLP与HELLP综合征临床表现有很大差异。本研究中AFLP患者主要以皮肤黄疸(76.92%)、恶心、呕吐(69.23%)、腹痛(69.23%)等消化道症状

为就诊原因;HELLP综合征中14.71%的患者出现恶心、呕吐,17.65%出现了腹痛,但还是以蛋白尿(88.24%)、血压升高(76.47%)、水肿(55.88%)和头痛(32.35%)的子痫前期症状为主要表现,临床医生在诊断这两种疾病时应仔细询问病史,避免误诊。AFLP患者的意识障碍主要是急性肝衰竭、血氨浓度升高引起的肝性脑病,可表现为嗜睡、躁动、定向力障碍以及扑翼样震颤甚至昏迷,在本研究中有2例(15.38%)出现肝性脑病。而HELLP综合征患者的意识障碍以神经症状为主,33%~61%的病例会出现头痛,17%~20%的患者会出现视觉障碍^[10],本研究中32.35%的HELLP综合征患者出现头痛,17.65%的患者出现了视觉障碍,4例患者出现子痫的典型表现抽搐,可能与HELLP综合征脑部血管痉挛有关。

AFLP与HELLP综合征患者的实验室检查结果也存在明显差异。本研究中AFLP患者TBil、DBil水平超过正常值上限10倍左右,同时伴随TBA明显升高;而HELLP综合征患者TBil、DBil和TBA基本趋于正常,考虑AFLP所致高胆红素血症是由于肝脏脂肪浸润、肝脏代谢能力下降所致^[9]。有研究表明,AFLP患者的肾功能损害与肾脏组织灌注不足、肾脏线粒体损伤、肾小管坏死有关^[11],本研究中69.20%的患者入院时即存在急性肾损伤。但AFLP所致肾脏损伤是可以通过及时终止妊娠和连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)来逆转的,似乎没有AFLP转化为慢性肾损伤的报道,本研究中9例肾功能不全的AFLP患者出院时肾功能全部恢复正常。HELLP综合征患者急性肾损伤发病机制目前还不清楚,可能与血管内皮损伤、肾脏灌注不足、诱导炎症因子大量释放有关^[12]。文献报道,AFLP由于脂肪酸氧化障碍,肝细胞脂肪变性,肝功能衰竭,合成凝血因子减少,导致凝血功能障碍;HELLP综合征由于血管内皮损伤,引起FIB沉积,血管痉挛、血小板活化,激活外源性凝血机制导致凝血功能障碍^[10,13]。本研究显示,与HELLP综合征相比,AFLP患者PT和INR升高,FIB明显下降。故可通过TBil、SCr、FIB和INR来区分AFLP与HELLP综合征。Minakami等^[8]的研究表明,ATⅢ活性降低的女性患肝功能障碍的风险较高,且提出ATⅢ活性应该纳入Swansea诊断标准中。本研究也显示,两组患者ATⅢ活性均低于正常参考范围,且AFLP患者的ATⅢ活性明显

低于 HELLP 综合征患者,结合本研究中 AFLP 患者 PLT 水平接近正常,因此在 PLT 水平正常而 AT III 活性明显下降时应该更多考虑 AFLP。

本研究还显示 AFLP 患者 γ -GGT 水平明显高于 HELLP 综合征患者。目前暂无关于 AFLP 患者 γ -GGT 的研究。 γ -GGT 是在肝内胆管的上皮细胞中合成的一种谷胱甘肽过氧化氢酶蛋白,存在于胆汁中,主要通过 γ -谷氨酰胺循环提供半胱氨酸,用于细胞内谷胱甘肽的再生来抵消氧化应激^[14],推测 AFLP 患者 γ -GGT 水平升高应该也与其肝脏脂肪浸润产生过量自由基消耗谷胱甘肽水平,促使 GGT 增加以弥补消耗的谷胱甘肽及胆汁压力升高有关。而 HELLP 综合征患者 γ -GGT 基本在正常范围内,可能与其肝损伤主要是纤维蛋白沉积物阻塞肝血窦,局灶性肝细胞坏死,导致肝细胞合成 γ -GGT 减少有关^[15]。两者 γ -GGT 比较差异存在统计学意义,在临床鉴别这两种疾病时应关注这一指标。

AFLP 与 HELLP 综合征全身受累程度不同,与 HELLP 综合征相比, AFLP 患者更易发生低血糖、急性肝衰竭、急性肾损伤、凝血功能障碍、DIC 和 MODS 等严重并发症。两者的差异与其发病机制不一致有关。AFLP 的功能障碍是由肝细胞脂肪变性导致肝功能障碍,肝脏代谢合成减少继发 MODS; 而 HELLP 综合征被认为是继发于胎盘-肝脏的炎症反应,由于滋养层细胞植入缺陷,胎盘缺血性损伤,诱发炎症反应,释放抗血管生成因子导致全身广泛性血管内皮受损,表现为溶血性贫血、肝酶升高, PLT 降低三联征^[16-17]。因此对于 AFLP 与 HELLP 综合征患者,应该及时终止妊娠,以减少并发症的发生^[18]。本研究中有 2 例 HELLP 综合征患者并发可逆性脑后部白质病变综合征,研究报道这可能与 HELLP 综合征患者全身性血管内皮受损引起血管痉挛,脑部过度灌注引起脑血管源性水肿有关^[19]。两种疾病的妊娠结局也不同,与 HELLP 综合征相比, AFLP 患者总住院时间、ICU 住院时间明显延长,这可能与 AFLP 患者更易发生 MODS,病情更重,需要各种器官支持措施,如机械通气、使用血管活性药物和血液净化治疗有关。本研究还表明,虽然有各种与 AFLP 相关的母体并发症,但 AFLP 组的新生儿结局与 HELLP 综合征组比较无明显差异,一方面可能因为本研究所有异常患者均及时终止妊娠,另一方面可能由于 AFLP 脂肪酸代谢毒物通过胎盘转移给了母亲,因此与 HELLP 综合征相比没有增加

新生儿的不良结局。

综上所述, AFLP 和 HELLP 综合征均为妊娠晚期的严重并发症,由于发病机制的不同,二者症状、实验室检查结果和并发症的发生率差异很大,尤其是 TBil、 γ -GGT、SCr、FIB、INR 和 AT III 活性,在鉴别这两种疾病时,应该重点关注这些差异。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Casey LC, Fontana RJ, Aday A, et al. Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy related? [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (4): 1366-1377. DOI: 10.1002/hep.31144.
- [2] 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. DOI: 10.1136/gut.51.6.876.
- [3] Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103 (5 Pt 1): 981-991. DOI: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.
- [4] Chen GZ, Huang K, Ji BR, et al. Acute fatty liver of pregnancy in a Chinese Tertiary Care Center: a retrospective study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300 (4): 897-901. DOI: 10.1007/s00404-019-05259-w.
- [5] Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001, 73 (3): 215-220. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00364-2.
- [6] Croke L. Gestational hypertension and preeclampsia: a practice bulletin from ACOG [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100 (10): 649-650.
- [7] 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. DOI: 10.1038/ajg.2017.54.
- [8] Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40 (3): 641-649. DOI: 10.1111/jog.12282.
- [9] Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK [J]. *Gut*, 2008, 57 (7): 951-956. DOI: 10.1136/gut.2008.148676.
- [10] 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. DOI: 10.1055/a-1091-8630.
- [11] Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, et al. Acute fatty liver of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management [J]. *Anesthesiology*, 2019, 130 (3): 446-461. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002597.
- [12] 谢红军, 粟艳林. 血清尿素、胱抑素 C 和尿微量白蛋白联合检测在妊娠期高血压综合征早期肾损伤诊断中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.007.
- [13] 褚翔南, 王伟, 张贺平, 等. HELLP 综合征患者凝血功能和血浆血管性血友病因子抗原的变化及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1121-1124. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00447.
- [14] Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase: an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23 (1): 65-74. DOI: 10.18433/jpps30923.
- [15] Medhioub Kaaniche F, Chaari A, Turki O, et al. Up-to-date on the HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) [J]. *Rev Med Interne*, 2016, 37 (6): 406-411. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.009.
- [16] Byrne JJ, Seasey A, Nelson DB, et al. Comparing acute fatty liver of pregnancy from hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35 (7): 1352-1362. DOI: 10.1080/14767058.2020.1754790.
- [17] Petca A, Miron BC, Pacu I, et al. HELLP syndrome-holistic insight into pathophysiology [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58 (2): 326. DOI: 10.3390/medicina58020326.
- [18] 赵霞震. 29 例子痫治疗体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (4): 251. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.04.025.
- [19] 符叶, 卢秋敏, 梁伟璋, 等. 产后 HELLP 综合征、子痫并发可逆性后部脑病综合征一例 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56 (3): 216-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200909-00701.

(收稿日期: 2022-04-11)