



妊娠期急性脂肪肝

中山大学附属第三医院产科

侯红瑛

2012.9 广州



- ❖ 患者31岁，“**停经33+6周，双胎妊娠**，身目黄染2周，阴道流血伴下腹阵痛半天”于**2012年6月29日18时**由外院转入我科。
- ❖ 因“**双侧输卵管堵塞**”于外院植入两个胚胎。
- ❖ 产检未见明显异常。
- ❖ 患者**两周前**无明显诱因出现**全身及双眼巩膜黄染**，并感**疲倦、纳差**，伴双下肢反复水肿，休息后可消退，未予重视。
- ❖ 半天前出现少量阴道血性分泌物，伴不规律下腹阵痛，无阴道流液，于外院就诊。



- ❖ **G2P0**，2004年人工流产一次。
- ❖ 体格检查：**T 37℃**，**BP 126/64mmHg**，**HR 89bpm**。心肺(-)。
- ❖ 专科检查：宫高**38厘米**，腹围**101厘米**，可及规律宫缩，间歇**3-4分钟**，持续**30秒**，**宫缩可**，胎位**LOA/ROA**，胎心**142/130bpm**，头先露，已入盆。宫口内颈探查示：**宫口开3cm**，胎先露**S-3**，胎膜未破。



病例

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示	参考值
1 白细胞总数	WBC	30.11	x10E9/L	H	3.69~9.16
2 红细胞总数	RBC	4.39	x10E12/L		3.68~5.13
3 血红蛋白浓度	HGB	127	g/L		113~151
4 红细胞压积	HCT	0.373			0.335~0.4
5 平均RBC体积	MCV	85.0	fL		82.6~99.1
6 平均血红蛋白量	MCH	28.9	pg		26.9~33.3
7 平均血红蛋白浓度	MCHC	340	g/L		322~362
8 血小板计数	PLT	163	x10E9/L		100~300
9 中性粒细胞百分率	NEUT%	0.855		H	0.500~0.7
10 淋巴细胞百分率	LYMPH%	0.099		L	0.200~0.4
11 单核细胞百分率	MONO%	0.046			0.030~0.0
12 嗜酸性粒细胞百分率	EO%	0.0000			0.010~0.0
13 嗜碱性粒细胞百分率	BASO%	0.0000			0~0.010
14 未成熟粒细胞百分率	IG%	0.0460		H	0~0.010
15 淋巴细胞绝对值	LYMPH#	2.980	x10E9/L		
16 中性粒细胞绝对值	NEUT#	25.720	x10E9/L		
17 单核细胞绝对值	MONO#	1.390	x10E9/L		
18 嗜酸性粒细胞绝对值	EO#	0.010	x10E9/L		
19 未成熟粒细胞绝对值	IG#	1.40	x10E9/L		
20 嗜碱性粒细胞绝对值	BASO#	0.010	x10E9/L		
21 红细胞分布宽度标准差	RDW-SD	48.80			
22 红细胞分布宽度	RDW-CV	0.161		H	0.115~0.15



病例

(入院时辅助检查结果)

检验项目	结果	单位	参考值	检验项目	结果	单位
尿干化学检验结果				尿沉渣检验结果		
尿糖	阴性(-)		阴性~阴性	白细胞计数	9.9	个/ul
酮体	阴性(-)		阴性~阴性	红细胞计数	298.6	个/ul H
胆红素	++		阴性~阴性	尿管型	1.0	ul
蛋白质	阴性(-)		阴性~阴性	病理管型	0.10	/ul
亚硝酸盐	阴性(-)		阴性~阴性	结晶	0.90	/ul
比重	1.020		1.003~1.030	导电率	4.20	mS/cm
酸碱度	6.0		5.4~8.4	上皮细胞	10.20	/ul
尿胆原	3.2	umol/L	3.2~16	酵母样细胞	0.00	/ul
潜血	++		阴性~阴性	粘液丝	0.24	/ul
白细胞	微量		阴性~阴性			



病例

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示
1 凝血酶原时间	PT-sec	21.0	sec	H
2 凝血酶原活动度	PT%	44.0	%	L
3 凝血酶原标准化比值	PT-INR	1.82		
4 凝血酶原参考时间	PT-Ref. t	13.3	sec	
5 纤维蛋白原浓度	Fib-g/l	0.74	g/L	L
6 纤维蛋白原时间	Fib-sec	27.2	sec	
7 活化部分凝血活酶时间	APTT-sec	49.9	sec	H
8 活化部分凝血活酶比值	APTT-ratio	1.45		
9 凝血活酶参考时间	APTT-Ref. t	34.5	sec	
10 凝血酶时间	TT-sec	27.6	sec	H
11 凝血酶比值	TT-ratio	1.62		
12 凝血酶参考时间	TT-Ref. t	17.0	sec	
13 D. 二聚体.	D-DI/3	>20.00	ug/ml	
14 3P试验	3P-text	阳性(+)		



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示
1 谷草转氨酶	AST	226.0	U/L	H
2 谷丙转氨酶	ALT	188	U/L	H
3 谷草/谷丙转氨酶比值	S/L	1.20		
4 总蛋白	TPROT	56.8	g/L	L
5 白蛋白	ALB	26.7	g/L	L
6 球蛋白	GLB	30.1	g/L	
7 白蛋白/球蛋白	A/G	0.9		L
8 总胆红素	TBILI	232.61	umol/L	H
9 直接胆红素	DBILI	172.51	umol/L	H
10 间接胆红素	IBILI	60.1	umol/L	H
11 谷氨酰转肽酶	GGT	69.0	U/L	H
12 碱性磷酸酶	ALP	440.0	U/L	H
13 总胆汁酸	TBA	53.5	umol/L	H
14 胆碱酯酶	CHE	2932.0	U/L	L
15 血清前白蛋白	PA	46.00	mg/L	L
16 α -L-岩藻糖苷酶	AFU	89.0	U/L	H
17 钾	K	4.10	mmol/L	
18 钠	Na	130.00	mmol/L	L
19 氯	CL	98.50	mmol/L	
20 碳酸氢根(HCO ₃ ⁻)	CO ₂	13.7	mmol/L	L
21 钙	Ca	2.01	mmol/L	L
22 磷	IPHOS	1.21	mmol/L	L

评价



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

23	糖	GLU	3.00	mmol/L	L
24	尿素氮	BUN	5.32	mmol/L	
25	肌酐(酶法)	CREAT	150.0	umol/L	H
26	尿酸	UA	461.5	umol/L	H
27	总胆固醇	CHOL	3.13	mmol/L	
28	甘油三脂	TRIG	2.63	mmol/L	H
29	高密度脂蛋白胆固醇	HDL C	0.10	mmol/L	L
30	低密度脂蛋白胆固醇	LDL C	1.58	mmol/L	L
31	载脂蛋白A1	APOA	0.56	g/L	L
32	载脂蛋白B100	APO(B)	1.49	g/L	H
33	脂蛋白a	LP(a)	45.2	mg/L	
34	磷酸肌酸激酶同工酶	CK-MB	11.0	U/L	
35	胱氨酸蛋白酶抑制剂C	CysC	4.94	mg/L	H
36	血淀粉酶	AMY	33.0	U/L	
37	C反应蛋白	CRP	46.91	mg/L	H
38	β 2-微球蛋白	β 2-MG	7.33	mg/L	H



IMP?



ICP?

病毒性肝炎?

妊娠急性脂肪肝?

肝功能异常查因?

重度子痫前期?

自身免疫性肝炎?

HELLP综合征?

药物性肝炎?



妊娠期急性脂肪肝

- ❖ 妊娠期急性脂肪肝（**acute fatty liver of pregnancy, AFLP**）
- ❖ 又称妊娠期特发性脂肪肝
- ❖ 发生在**妊娠晚期严重**的肝功能障碍，占妊娠期严重肝病的**16-43%**。
- ❖ 多见于**28周**以上，尤其是妊娠**36-40周**，有妊娠**23周**发生该病的个案报道。
- ❖ **Why?**

Suzuki S, Watanabe S, Araki T. 2001. Acute fatty liver of pregnancy at 23 weeks of gestation. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 108:223 – 224.



- ❖ 起病急，病情重，病死率高。
- ❖ 特点是肝细胞在短时间内大量、快速脂肪变性，导致急性肝功能衰竭。
- ❖ 多伴有脑、肾、胰、等多脏器功能损害，母儿死亡率高。
- ❖ 孕产妇死亡率高达**2-18%**，胎儿及新生儿死亡率高达**7-58%**。

Knight A, Nelson-piercy C, Kurinczuk JJ .et al .A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK .Gut 2008:57:951-956

Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) –an overview. J Obstet Gynaecol 2007:27:237-240



- ❖ 近年来，随着对该病认识的加深，**AFLP**的发病率呈上升趋势。
- ❖ 国外报道发病率为**1/7000-1/16000**。
- ❖ 国内报道则则为**3/10000-1/13000**。
- ❖ **高危因素：初产妇、肥胖、合并妊娠期高血压疾病、男胎（vs女胎 3:1）、多胎等。**
- ❖ **Why?**

Lee NM,Brady CW.Liver disease in pregnancy .World [J]Gastroenterol,2009,15:897-906

闫婕，杨慧霞.妊娠期急性脂肪肝研究进展[J].中华围产医学杂志，2007,10（5）：350-353



AFLP的病因迄今尚不十分清楚，可能与以下因素有关

❖ 激素

AFLP发生于妊娠晚期，终止妊娠有痊愈的希望，推测妊娠引起的激素变化，使**脂肪酸代谢发生障碍，至游离脂肪酸堆积在肝细胞和肾、胰、脑等其他脏器，而造成多脏器损害。**

❖ 营养失调

饮食中缺少蛋白质、纤维素和去脂食物或长期摄入高胆固醇、高脂饮食等。



❖ 中毒损害

慢性感染（病毒感染、结核、胰腺炎、胆囊炎等）、药物（镇静剂、激素、四环素、抗结核药、**NSAIDS**等）及化学毒物（铅、苯、砷、酒精等）均可使肝细胞发生中毒损害。

研究表明，一些**NSAIDS**类药物，包括水杨酸类，**抑制长链脂肪酸氧化酶，从而抑制线粒体及细胞的长链脂肪酸的氧化过程**。虽然没有前瞻性的研究表明**NSAIDS**与**AFLP**的关系，但是在妊娠期应慎用**NSAIDS**。

Saygan-Karamursel, B., et al., Acute fatty liver of pregnancy after aspirin intake. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004. 16(1): p. 65-6.



❖ 遗传因素

- ❖ 近年来有报道多例复发病例及其子代有遗传缺陷，**Schoeman**报道一例连续2次妊娠合并**AFLP**，且其后代均有脂肪酸氧化缺陷。
- ❖ **肝脏线粒体内脂肪酸 β -氧化异常可导致AFLP**。长链3-羟基酯酰辅酶A（**LCHAD**）是脂肪酸 β 氧化过程的一个酶，**LCHAD**（尤其**G1528C**及**E474Q**）的遗传突变与**AFLP**的发生密切相关。

Schoeman, M.N., R.G. Batey and B. Wilcken, Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. Gastroenterology, 1991.

100(2): p. 544-8



❖ 其他

慢性缺氧、过度肥胖、妊娠期高血压疾病等多因素对线粒体脂肪酸氧化的损害。



- ❖ **正常肝脏脂肪含量5%， AFLP含量13 %-19 %。**
- ❖ **典型病理：**肝细胞弥漫性、微滴性脂肪变性。炎症、坏死不明显。
- ❖ **初期：**肝小叶周围肿胀的肝细胞充满细小的脂肪滴，细胞核仍位于细胞中央，以后病变累及门脉区的肝细胞组，肝小叶结构清晰，基本正常。
- ❖ **病情发展：**脑、肾、胰等均有脂肪变性。
- ❖ **HE染色：**肝细胞脂肪变性形成空泡，肝细胞呈气球样变，肝血窦内出现嗜酸小体。
- ❖ **电镜：**肝细胞核位于中央，胞浆中充满大小不等的囊泡，可见脂滴，线粒体基质密度增高，并明显肿大。
- ❖ **病人康复：**上述病理变化可完全消失，肝脏无伤痕遗留。



临床表现

AFLP起病急剧，发展迅速而且凶猛，但是起病时症状常常无特异性：

- ❖ 恶心、呕吐
- ❖ 腹痛（一般为右上腹、中上腹或向背部放射）
- ❖ 中枢神经系统症状（感觉异常、意识模糊、精神错乱、烦躁、抽搐甚至昏迷）
- ❖ 厌食、黄疸（通常出现在首发症状的两周内），可能伴腹水，黄疸进行性加重，但瘙痒罕见；
- ❖ 一开始或者病程中出现子痫前期的临床表现，但高血压和尿蛋白程度较轻。



临床表现

- ❖ 肾脏功能损害（急性肾衰竭；少尿）
- ❖ 急性肝衰竭、肝性脑病
- ❖ 多尿及尿崩症
- ❖ **DIC**（弥散性血管内凝血）
- ❖ 心动过速
- ❖ 迟发性发热
- ❖ 早产症状及胎动减少，由于胎盘功能不全、宫内缺氧而导致胎死宫内。



实验室检查

- ❖ 白细胞计数升高， $\geq 15.0 \times 10^9/L$ ，有时可达 $30 \times 10^9/L$ 。血小板计数减少 $< 100 \times 10^9/L$ ，外周血涂片可见肥大血小板、幼红细胞、嗜酸性点彩红细胞。
- ❖ 转氨酶轻度或中度升高（一般ALT不超过 $300U/L$ ）。血清碱性磷酸酶明显升高，血清胆红素升高。
- ❖ 血糖降低，血氨升高，**持续性重度低血糖是AFLP的显著特征，也是预后不良的标志，常可将至正常值得1/3-1/2，血氨在早期即可升高，出现昏迷时则高达正常值的10倍。**



实验室检查

- ❖ 凝血酶原时间延长，部分凝血活酶时间延长，血浆抗凝血酶Ⅲ和纤维蛋白原减少。
- ❖ 血尿酸、肌酐和尿素氮均升高。尤其是尿酸的增高程度与肾功能不成比例，有时高尿酸血症可在临床发作前存在。
- ❖ 尿蛋白阳性，尿胆红素阴性，**尿胆红素阴性是重要的诊断依据之一，但阳性不能排除AFLP。**



中华妇产科



影像学检查

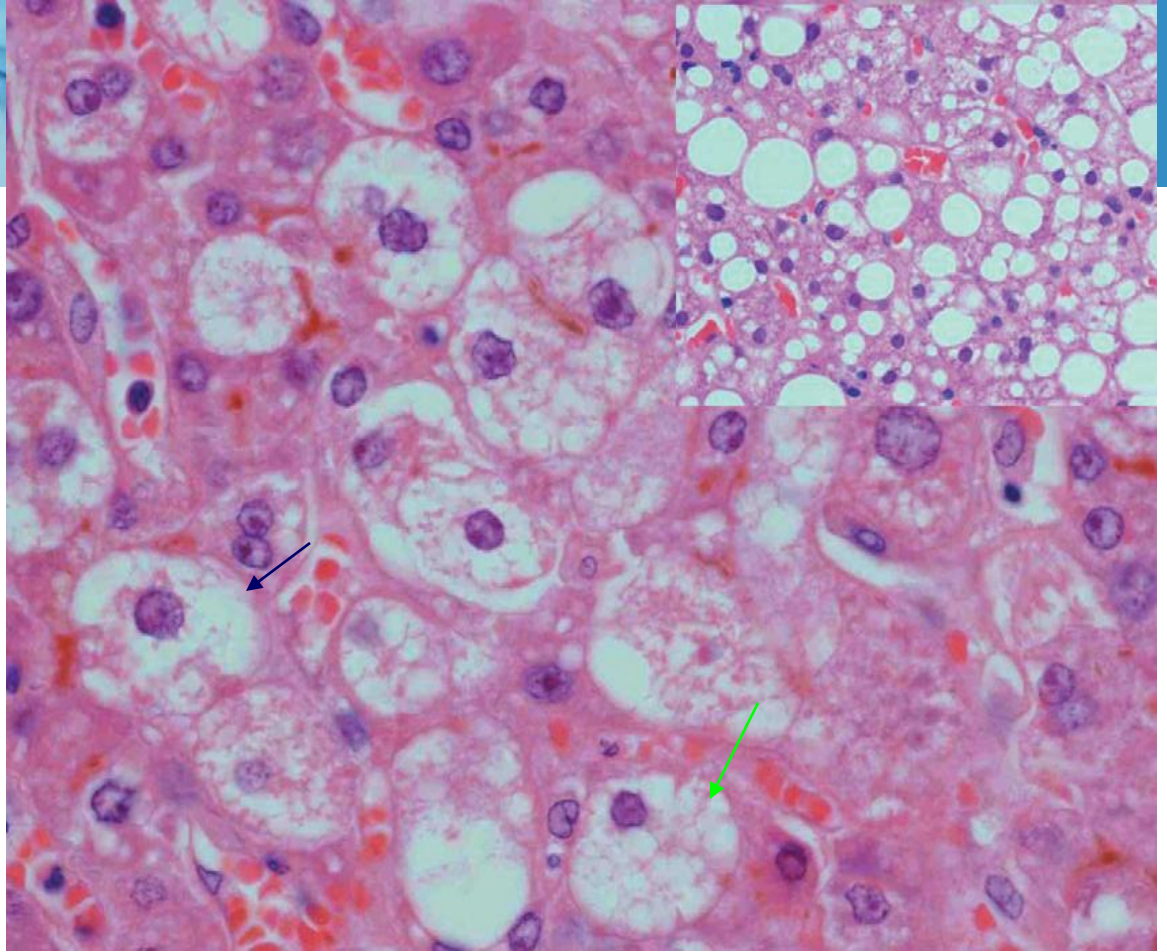
- ❖ **B超**肝脏扫描可见肝内有密集光点，分布不均匀，肝区前段较密集，肝区后段平坦，弥漫性回声增强，似有一层薄雾，呈雪花状，强弱不均，远场回声衰减，称其为“亮肝”
- ❖ **CT**表现为肝实质为均匀一致的密度减低。
- ❖ **B超**和**CT**检查的诊断阳性率相似，分别为**79.7%**和**85.3%***。**B超**和**CT**检查均有助于**AFLP**的诊断，但特异性不够。

* Wei, Q., L. Zhang and X. Liu, *Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases. J Obstet Gynaecol Res, 2010. 36(4): p. 751-6.*



- ❖ 肝细胞活检是病理学诊断的方法,**AFLP**的病人很早出现凝血功能障碍, 故很少使用。
- ❖ 应及早在**DIC**发生前做穿刺活组织检查。
- ❖ **肝组织活检适用于***: 分娩后肝功能未恢复正常的疑似病例, 以及需要治疗的小孕周的病例。

*Bacq Y, Riely CA. 1993. Acute fatty liver of pregnancy: the hepatologist's view. Gastroenterologist 1:257 – 264.



HE染色：肝细胞内可见胞质透亮（黑箭头）或可见许多小囊泡（绿箭头）。右上角的小图示急性肝炎气球样变。

Joshi, D., et al., Liver disease in pregnancy. Lancet, 2010. 375(9714): p. 594-605.

- **AFLP**典型的病理学特征是：肝细胞弥漫性、微滴性脂肪变性，与**HELLP**综合征不同。但是肝组织活检不作为**AFLP**与**HELLP**鉴别的常规方法，因为**AFLP**更重要的是积极的支持治疗及及时终止妊娠。



妊娠期急性脂肪肝症状及体征的非特异性

实验室检查多具混淆性,正确诊断具有一定难度

出现以下情况时高度怀疑妊娠期急性脂肪肝:

- ❖ 胃肠道症状: 包在妊娠晚期无明显诱因出现恶心呕吐、纳差、上腹疼痛等
- ❖ 相继出现黄疸并进一步迅速加重
- ❖ 妊娠晚期除外其他肝脏疾病的肝功能不良



警惕AFLP

- ❖ 实验室检查提示白细胞升高、红细胞及血小板降低、胆红素（特别是胆红素）升高、转氨酶轻到中度升高。
- ❖ 合并妊娠期高血压、低血糖、低纤维蛋白原血症、凝血酶原时间延长。
- ❖ 妊娠晚期无明显诱因的母体凝血功能障碍，**合并胎儿窘迫。**
- ❖ **B超**主要表现为肝区弥漫的密度增高，呈雪花状，强弱不均。**CT**检查示肝实质为均匀一致的密度减低。



诊断标准

❖ 既往无肝病史，无肝炎接触史，在无其他疾病可以解释的情况下，符合以下**6项或6项以上**指标即可确诊。（**Swansea** 标准）

- (1) 呕吐；
- (2) 腹痛；
- (3) 多尿 / 烦渴；
- (4) 脑病；
- (5) 胆红素升高 ($>14 \mu\text{mol/L}$)
- (6) 低血糖($<4\text{mmol/L}$)；

Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51: 876–80.



诊断标准

- (7) 高尿酸血症 ($>340 \mu\text{mol/L}$) ;
- (8) 白细胞增多 ($>11 \times 10^9/\text{L}$) ;
- (9) 超声下可见腹水或“亮肝”;
- (10) 转氨酶升高 $\text{ALT/AST}(>42 \text{ IU/L})$;
- (11) 血氨升高 ($>47 \mu\text{mol/L}$) ;
- (12) 肾功能损害(肌酐 $>150 \mu\text{mol/L}$);
- (13) 凝血异常($\text{PT} >14 \text{ s}$ or $\text{APTT} >34 \text{ s}$);
- (14) 肝活检提示微囊泡脂肪变

诊断标准增减---病情变化产前、产时、产后?



病例

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示	参考值
1 白细胞总数	WBC	30.11	x10E9/L	H	3.69~9.16
2 红细胞总数	RBC	4.39	x10E12/L		3.68~5.13
3 血红蛋白浓度	HGB	127	g/L		113~151
4 红细胞压积	HCT	0.373			0.335~0.4
5 平均RBC体积	MCV	85.0	fL		82.6~99.1
6 平均血红蛋白量	MCH	28.9	pg		26.9~33.3
7 平均血红蛋白浓度	MCHC	340	g/L		322~362
8 血小板计数	PLT	163	x10E9/L		100~300
9 中性粒细胞百分率	NEUT%	0.855		H	0.500~0.7
10 淋巴细胞百分率	LYMPH%	0.099		L	0.200~0.4
11 单核细胞百分率	MONO%	0.046			0.030~0.0
12 嗜酸性粒细胞百分率	EO%	0.0000			0.010~0.0
13 嗜碱性粒细胞百分率	BASO%	0.0000			0~0.010
14 未成熟粒细胞百分率	IG%	0.0460		H	0~0.010
15 淋巴细胞绝对值	LYMPH#	2.980	x10E9/L		
16 中性粒细胞绝对值	NEUT#	25.720	x10E9/L		
17 单核细胞绝对值	MONO#	1.390	x10E9/L		
18 嗜酸性粒细胞绝对值	EO#	0.010	x10E9/L		
19 未成熟粒细胞绝对值	IG#	1.40	x10E9/L		
20 嗜碱性粒细胞绝对值	BASO#	0.010	x10E9/L		
21 红细胞分布宽度标准差	RDW-SD	48.80			
22 红细胞分布宽度	RDW-CV	0.161		H	0.115~0.15



病例

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示
23 血小板分布宽度	PDW	11.9		L
24 平均血小板体积	MPV	10.5	fL	
25 大血小板比例	P-LCR	0.288		
26 平均血小板比容	PCT	0.170		
27 血小板计数 (手工法)	手工PLT	160	X10E9	



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

检验项目	结果	单位	参考值	检验项目	结果	单位
尿干化学检验结果				尿沉渣检验结果		
尿糖	阴性(-)		阴性~阴性	白细胞计数	9.9	个/uL
酮体	阴性(-)		阴性~阴性	红细胞计数	298.6	个/uL H
胆红素	++		阴性~阴性	尿管型	1.0	uL
蛋白质	阴性(-)		阴性~阴性	病理管型	0.10	/uL
亚硝酸盐	阴性(-)		阴性~阴性	结晶	0.90	/uL
比重	1.020		1.003~1.030	导电率	4.20	mS/cm
酸碱度	6.0		5.4~8.4	上皮细胞	10.20	/uL
尿胆原	3.2	umol/L	3.2~16	酵母样细胞	0.00	/uL
潜血	++		阴性~阴性	粘液丝	0.24	/uL
白细胞	微量		阴性~阴性			



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示
1 凝血酶原时间	PT-sec	21.0	sec	H
2 凝血酶原活动度	PT%	44.0	%	L
3 凝血酶原标准化比值	PT-INR	1.82		
4 凝血酶原参考时间	PT-Ref. t	13.3	sec	
5 纤维蛋白原浓度	Fib-g/l	0.74	g/L	L
6 纤维蛋白原时间	Fib-sec	27.2	sec	
7 活化部分凝血活酶时间	APTT-sec	49.9	sec	H
8 活化部分凝血活酶比值	APTT-ratio	1.45		
9 凝血活酶参考时间	APTT-Ref. t	34.5	sec	
10 凝血酶时间	TT-sec	27.6	sec	H
11 凝血酶比值	TT-ratio	1.62		
12 凝血酶参考时间	TT-Ref. t	17.0	sec	
13 D. 二聚体.	D-DI/3	>20.00	ug/ml	
14 3P试验	3P-text	阳性(+)		



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

项目名称	项目代码	结果	单位	提示
1 谷草转氨酶	AST	226.0	U/L	H
2 谷丙转氨酶	ALT	188	U/L	H
3 谷草/谷丙转氨酶比值	S/L	1.20		
4 总蛋白	TPROT	56.8	g/L	L
5 白蛋白	ALB	26.7	g/L	L
6 球蛋白	GLB	30.1	g/L	
7 白蛋白/球蛋白	A/G	0.9		L
8 总胆红素	TBILI	232.61	umol/L	H
9 直接胆红素	DBILI	172.51	umol/L	H
10 间接胆红素	IBILI	60.1	umol/L	H
11 谷氨酰转肽酶	GGT	69.0	U/L	H
12 碱性磷酸酶	ALP	440.0	U/L	H
13 总胆汁酸	TBA	53.5	umol/L	H
14 胆碱脂酶	CHE	2932.0	U/L	L
15 血清前白蛋白	PA	46.00	mg/L	L
16 α -L-岩藻糖苷酶	AFU	89.0	U/L	H
17 钾	K	4.10	mmol/L	
18 钠	Na	130.00	mmol/L	L
19 氯	CL	98.50	mmol/L	
20 碳酸氢根(HCO ₃ ⁻)	CO ₂	13.7	mmol/L	L
21 钙	Ca	2.01	mmol/L	L
22 磷	IPHOS	1.21	mmol/L	



病例讨论

(入院时辅助检查结果)

23	糖	GLU	3.00	mmol/L	L
24	尿素氮	BUN	5.32	mmol/L	
25	肌酐(酶法)	CREAT	150.0	umol/L	H
26	尿酸	UA	461.5	umol/L	H
27	总胆固醇	CHOL	3.13	mmol/L	
28	甘油三脂	TRIG	2.63	mmol/L	H
29	高密度脂蛋白胆固醇	HDL C	0.10	mmol/L	L
30	低密度脂蛋白胆固醇	LDL C	1.58	mmol/L	L
31	载脂蛋白A1	APOA	0.56	g/L	L
32	载脂蛋白B100	APO(B)	1.49	g/L	H
33	脂蛋白a	LP(a)	45.2	mg/L	
34	磷酸肌酸激酶同工酶	CK-MB	11.0	U/L	
35	胱氨酸蛋白酶抑制剂C	CysC	4.94	mg/L	H
36	血淀粉酶	AMY	33.0	U/L	
37	C反应蛋白	CRP	46.91	mg/L	H
38	β 2-微球蛋白	β 2-MG	7.33	mg/L	H



项目名称	项目代码	结果
乙肝病毒表面抗原	. HBsAg	阴性(-)
乙肝病毒表面抗体	. HBsAb	阳性(+)
乙肝病毒e抗原	. HBeAg	阴性(-)
乙肝病毒e抗体	. HBeAb	阳性(+)
乙肝病毒c抗体	. HBcAb	阳性(+)
丙型肝炎抗体(发光)	Anti-HCV	阴性
抗-HIV(发光)	HIV(Ag/Ab)	阴性(-)
梅毒抗体(发光)	Syphilis	阴性(-)



项目名称	项目代码	结果
甲肝病毒抗体-IgM	HAV-IgM	阴性
甲肝病毒抗体-IgG	HAV-IgG	阳性(+)
戊肝病毒抗体-IgM	HEV-IgM	阴性
戊肝病毒抗体-IgG	HEV-IgG	阴性

项目名称	项目代码	结果	单位	参考范围
1 铜蓝蛋白	Ceruloplas	0.536	g/L	0.2~0.65



项 目	结 果	提 示	参 考 值
抗核抗体 (ANA)	阴性 (-)		阴性
抗平滑肌抗体 (ASMA)	阴性 (-)		阴性
线粒体抗体 (AMA)	阴性 (-)		阴性
抗肝细胞膜抗体 (抗LMA)	阴性 (-)		阴性
抗肝肾微粒体抗体 (抗LKM)	阴性 (-)		阴性
抗可溶性肝抗原抗体 (抗SLA)	阴性 (-)		阴性
抗肝脏特异性蛋白抗体 (抗LSP)	阴性 (-)		阴性



辅助检查

- ❖ 2012年7月9日我院肝胆脾胰彩超示：肝脏实质回声均匀密集，肝稍大，肝内未见明显占位病变。胆囊壁欠光滑。肝内外胆管未见扩张。脾大临界。胰腺超声检查未见明显异常。双肾轻度积液（生理性积液？）。双侧输尿管未见扩张。膀胱超声检查未见明显异常。
- ❖ 2012年7月9日胸腹水彩超示：少量腹水。右侧胸腔积液，右侧胸腔可见液性暗区，最大横径80mm。左侧胸腔未见积液。



鉴别诊断

疾病	发病孕 期	症状和体征	实验室指征
妊娠期急性脂肪肝	孕晚期	烦躁、上腹痛、呕吐、黄疸，脑病	ALT<500U/L ;高胆红素血症 低血糖，血氨升高，白细胞升高， DIC ，血小板减少 PT 延长， 低纤维蛋白原浓度
子痫前期及子痫	孕中期或 晚期	呕心、呕吐、上腹痛，水肿，高血压、头痛，严重时可出现黄疸	AST<500U/L ,蛋白尿， DIC
HEELP 综合征	孕晚期	继发于子痫前期，高血压，头痛，视力模糊，上腹或右上腹疼痛，恶心呕吐，血尿，黄疸	溶血， ALT<500U/L ,血小板 <100*10⁹ , LDH 升高， DIC ，肝穿：门脉周围出血和纤维沉积



鉴别诊断

疾病	发病孕期	症状和体征	实验室指征
妊娠重症 肝炎	任何孕周	恶心、呕吐、发热、 黄疸、肝昏迷	ALT 明显升高 >1000U/L ,胆红素明显升高,病毒性肝炎标志物阳性、肝脏缩小
肝内胆汁 淤积综合 征	孕中晚期	皮肤瘙痒, 黄疸 (瘙痒出现后相继 出现)	ALT < 500U/L , ALP 和 GGT 升高, 胆汁酸升高; 黄疸< 103μmol/l
药物性肝 炎	任何孕周	恶心、呕吐、黄疸、 瘙痒	多样化



如果没有立即终止妊娠，及时合理的支持治疗，患者病情会很快恶化并有可能导致多脏器功能衰竭。

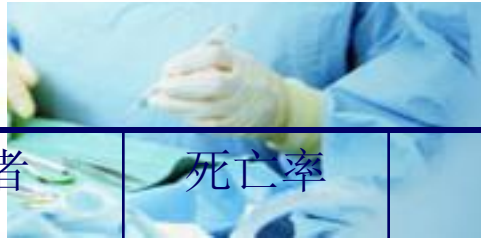
AFLP的并发症包括：

- ❖ 肾衰
- ❖ 爆发型肝衰
- ❖ 肝性脑病
- ❖ 胰腺炎
- ❖ 低血糖
- ❖ **感染**



并发症

- ❖ 消化道出血 上消化道出血可能是由于**Mallory-Weiss**综合征（食管贲门粘膜撕裂综合征）、急性胃、十二指肠损害（如胃炎、十二指肠炎、消化性溃疡）、凝血功能障碍引起的
- ❖ 腹水
- ❖ 凝血功能障碍
- ❖ 严重的产后出血
- ❖ 死产



产妇死亡原因

报道者	死亡率	并发症及死亡原因
Fesenmeier 等	2/16	NO.1 DIC,急性肾小管坏死,肺水肿,胰腺炎 NO.2 DIC,急性肾小管坏死,肺水肿,胰腺炎
Mellouli等	2/19	NO.1肝功能衰竭,DIC,肝性脑病,上消化道出血 NO.2肝功能衰竭, DIC,产后出血,肺水肿,急性肾衰,MOF
Barber, M.A. 等	2/5	肝衰,肾衰,ARDS,凝血功能障碍,脓毒血症
Lau, H.H.等	2/9	NO.1 肾衰,肝衰,DIC,产后出血,脓毒血症,MOF NO.2 急性胰腺炎,MOF
Pereira, S.P. 等	4/32	NO.1 低血容量休克,产后出血 NO.2 产后出血,急性胰腺炎,MOF NO.3 G-菌血症,ARDS,心衰 NO.4 肝破裂,包膜下血肿
Wei, Q.等	1/11 87/353	肾衰, 肝性脑病, 上消化道出血 70.1%死亡是MOF所致, 肝、肾衰竭,DIC,肝性脑病



- ❖ **Fesenmeier, M.F., et al., Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(5): p. 1416-9.**
- ❖ **Mellouli, M.M., et al., Acute fatty liver of pregnancy over a 10-year period at a Tunisian tertiary care center. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012. 117(1): p. 88-9.**
- ❖ **Barber, M.A., et al., Acute fatty liver of pregnancy: analysis of five consecutive cases from a tertiary centre. *J Obstet Gynaecol*, 2010. 30(3): p. 241-3.**
- ❖ **Lau, H.H., et al., Acute fatty liver of pregnancy in a Taiwanese tertiary care center: a retrospective review. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2010. 49(2): p. 156-9.**
- ❖ **Pereira, S.P., et al., Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology*, 1997. 26(5): p. 1258-62.**
- ❖ **Wei, Q., L. Zhang and X. Liu, Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010. 36(4): p. 751-6.**



- ❖ 由上表可以看出，**AFLP**的死亡原因主要是**MOF**，在死亡病例中，病人出现**DIC**、产后出血，急性肾衰、肝性脑病，脓毒血症，胰腺炎等并发症，在治疗和观察病人的过程应注意及时处理。



关键

早期诊断

立即终止妊娠

生命支持治疗



立即终止妊娠

- ❖ 一旦确诊或被高度怀疑，均应尽快终止妊娠，高级生命支持。
- ❖ **其原因如下**
- ❖ 如果不终止妊娠，病情可迅速恶化，危及母儿生命；
- ❖ 本病多发生在孕晚期，终止妊娠对胎儿影响不大；
- ❖ 产后肝功能多有明显改善。

顾美皎,戴钟英,魏丽惠主编 .临床妇产科学.第2版.北京:人民卫生出版社,2011:193-195



立即终止妊娠

- ❖ 研究表明，如果**终止妊娠在AFLP发病的一周内，100%的患者存活。**
- ❖ 如果**终止妊娠与AFLP发病的时间间隔大于2周，则1/3的病人会死于分娩当天或之后。**
- ❖ 限期？择期？

Reyes H, Sandoval L, Wainstein A et al. Acute fatty liver of pregnancy: A clinical study of 12 episodes in 11 patients. Gut 1994; 35: 101–106.

Liver diseases unique to pregnancy. Am J Gastroenterol 1991;86: 659–670.

Vanlak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy: An unusual but favorable association?. Gastroenterology 1991; 100: 1123–1125.



终止妊娠方式

- ❖ 终止妊娠的方式以剖宫产为主，宫颈条件成熟、胎儿较小、已临产，估计短时间内能分娩及胎儿宫内者可行阴道试产。
- ❖ 研究表明，不同分娩方式比较:剖宫产和顺产患者死亡率分别为16.2%和48.1%， $P<0.01$ ；新生儿死亡率分别为10.6%和26.5%， $P<0.01$ #

一般建议剖宫产终止妊娠

Wei, Q., L. Zhang and X. Liu, *Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases. J Obstet Gynaecol Res*, 2010. 36(4): p. 751-6.



终止妊娠方式

- ❖ 手术应选择纵切口；
- ❖ 产后出血发生率极高，手术的同时，应考虑是否行子宫切除术或者子宫动脉栓塞术；
- ❖ 围手术期的病情变化多样
- ❖ 产后仍需支持疗法，注意休息，不宜哺乳。
- ❖ 应用对肝、肾无损害的广谱抗生素，预防感染。



❖ 一般治疗

- ❖ 对于早期患者，卧床休息，给予支持治疗，予低脂肪、低蛋白、高碳水化合物，保证足够热卡。
- ❖ 静滴葡萄糖纠正低血糖，注意水电解质平衡。
- ❖ 在严重病例中，若患者进食困难，需要肠外和肠内营养治疗。



❖ 纠正凝血功能障碍

- ❖ 补充凝血因子，输入新鲜血浆，纠正凝血酶原及部分凝血激酶时间。
- ❖ 输入抗凝血酶III和维生素K以纠正出血倾向，预防产后出血。
- ❖ 具体情况输入红细胞、血小板、白蛋白、新鲜血液等。
- ❖ 同时交替输入血浆或白蛋白，有助于减轻黄疸。



- ❖ **护肝治疗** 维生素C，六合氨基酸、ATP、辅酶A等，退黄、降酶治疗
- ❖ **预防感染** 选择对肝脏和肾脏影响较小的广谱抗生素
- ❖ **激素治疗**
 - ❖ **短期**选用肾上腺皮质激素以保护肾小管上皮；早期使用激素治疗急性肝衰竭有可能阻止患者进一步发生肝细胞大块及亚大块坏死，争取肝细胞再生提供机会。由于激素的副作用会促使出血及继发性感染，中晚期肝衰竭患者激素治疗可能弊多利少。

岳晓辉, 刘楠与薛晓艳, 妊娠期急性脂肪肝的诊治进展. 中国妇产科临床杂志, 2011. 12(1): 第76-78页.



血浆置换

- ❖ 报道，许多毒物，不仅仅是脂肪酸，持续存在于病情严重的病人体内。此外，由于肝细胞的损害，肝脏的合成与解毒功能障碍，加剧体内毒性代谢产物的蓄积，进一步损害肝脏功能及多脏器功能。
- ❖ 血浆置换与血液透析可以清除内毒素、补充凝血因子，减少血小板凝集。有研究指出，血浆置换可以诱导生成超氧歧化酶(SOD)，减少丙二醛的产生，减少氧化应激损伤，同时可以阻止细胞凋亡。
- ❖ 血浆置换可以缩短肝功能的恢复时间、ICU的停留时间、住院天数。越早使用血浆置换，患者恢复的越快，需要置换的次数也越少。

Tang, W., et al., Effect of plasma exchange on hepatocyte oxidative stress, mitochondria function, and apoptosis in patients with acute fatty liver of pregnancy. *Artif Organs*, 2012. 36(3): p. E39-47.



血浆置换

- ❖ 血浆置换的应用应遵循使用个体化，**医师协作团体**认为，只有疾病进展及相应的并发症足够严重，才选择血浆置换。
- ❖ 适用指征如下：
 - (1) 中枢神经系统障碍加重，如出现：感知觉异常或者昏迷；
 - (2) 持续的凝血功能障碍，需要持续大量的血浆、红细胞、和（或）冷凝血蛋白；
 - (3) 严重的肾功能障碍导致水电解质紊乱；
 - (4) 心肺功能进行性下降
 - (5) 持续的体液紊乱包括如大量腹水、水肿、少尿/无尿、和（或）体液超负荷。

Martin, J.J., et al., Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. J Clin Apher, 2008. 23(4): p. 138-43.



血浆置换

- ❖ 血浆置换之前必须取得患者及家属的知情同意。
- ❖ 血浆置换使用持续肾脏替代疗法系统。
- ❖ 血浆置换的总量根据患者的身高、体重、血液指标来决定，通常选用**3-4L (50ml/kg) 冰冻血浆作为主要的替代液体。每次置换的持续时间为6-8h。**
- ❖ 在血浆置换后，可输红细胞来纠正严重的贫血。
- ❖ 根据患者的临床表现及实验室检查，血浆置换可以在**24小时**之后马上重复。当患者的病情得到明显缓解，则无需继续进行血浆置换。



分子吸附再循环系统 (MARS)

- ❖ 肝衰竭可以导致内源性毒物的蓄积，如胆红素、胆汁酸、氨等。一些毒素是水溶性的，一些与白蛋白密切结合。
- ❖ 血浆置换、血液透析在肝衰竭中作用不大，因为他们不能清除与白蛋白结合的毒素。人工肝系统可以为肝细胞再生提供时间，也可以为肝移植做准备。



分子吸附再循环系统 (MARS)

- ❖ **MARS**关键是将白蛋白分子作为物质吸附剂引入透析液,与血液内毒性物质结合后,白蛋白透析液经活性炭、阴离子交换树脂及透析装置的作用得以再生和循环再利用。
- ❖ **MARS** 能够同时有效清除白蛋白结合毒性物质和水溶性毒性物质,能纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡失调,能避免血浆置换的缺陷如血浆短缺、血液传播性疾病、置换失衡综合征等。
- ❖ 血液避开了与活性炭、阴离子交换树脂的直接接触,可避免发生血小板、白细胞、凝血因子等物质的吸附和破坏。



分子吸附再循环系统 (MARS)

- ❖ 工作过程主要由**3**个循环组成,即**血液循环、透析循环和白蛋白循环**。
- ❖ 透析机的血液泵将患者的血液引流出体外,进入**MARS**的**FLUX**透析器;**MARS**生物膜一侧与含有毒性物质的血液接触,另一侧则为**20%**的白蛋白透析液。患者血浆中与白蛋白组分结合的毒性物质通过**MARS**膜转运至白蛋白透析液中,透析液中的白蛋白是以配位体结合转运蛋白的形式结合毒性物质的。与此同时,血液中的水溶性毒性物质也随之一同进入透析液中。



分子吸附再循环系统 (MARS)

- ❖ 通过透析回路,在**diaFLUX** 低通透量透析膜的作用下,首先清除白蛋白透析液中的大部分水溶性毒性物质如尿素氮、肌酐、氨等;然后,在活性炭和阴离子交换树脂吸附柱组成的白蛋白循环回路的作用下,清除硫醇、 γ 2氨基丁酸、游离脂肪酸等与白蛋白紧密结合的毒性物质或脂溶性高的毒性物质。
- ❖ 通过透析循环和白蛋白循环,使得白蛋白透析液得以再生和循环再利用。



分子吸附再循环系统 (MARS)

- ❖ 研究报道，在肝衰、肾衰、脑水肿的患者中使用**MARS**，使用了**4天**之后，患者的肝功能、肾功能、神经功能得到改善。

	32 ⁺² weeks gestation	Postpartum day 0	MARS day 1	MARS day 4	Postpartum day 35
Hematology					
Hemoglobin (g/dL)	16.1	4.5	9.6	9.1	10.6
Hematocrit (%)	49	13.4	28.1	27.6	32.5
WBC (1000/mm ³)	15.1	16.9	12.3	12.7	5.6
Platelets (1000/mm ³)	195	74	66	79	344
Liver studies					
AST (U/L)	171	46	58	31	89
ALT (U/L)	256	60	33	31	65
LDH (U/L)	792	830	1026	679	370
GGT (U/L)	86	30	29	26	114
Alkaline phosphatase (U/L)	298	111	81	85	215
Bilirubin, total (mg/dL)	13.1	11.0	14.6	7.1	2.3
Bilirubin, direct (mg/dL)	11.5				0.0
Coagulation studies					
PTT (%)	36	35	35	68	82
INR	2.02	1.79	1.80	1.20	1.10
APTT (s)	47	165.3	54.5	39.2	36.5
Fibrinogen (mg/dL)	47	84	97	169	
Renal studies					
Creatinine (mg/dL)	1.1	1.6	3.1	0.5	0.5
Uric acid (mg/dL)	6.5				

de Naeyer, S., et al., Acute fatty liver of pregnancy and molecular absorbent recirculating system (MARS)-therapy: a case report. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(8): p. 587-9.



肝移植

- ❖ **AFLP**导致的急性肝衰竭是可逆的，积极的治疗，患者的肝功能可以完全恢复，基本不需要肝移植。
- ❖ **肝移植适用于：**
- ❖ **AFLP**引起的爆发型肝衰竭，肝功能在终止妊娠和积极的支持治疗后没有得到改善的患者。尤其对于分娩后肝功能继续恶化、包膜下血肿及肝破裂的患者，尽早考虑肝移植是必要的。

Rajasri, A.G., R. Srestha and J. Mitchell, Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)--an overview. J Obstet Gynaecol, 2007. 27(3): p. 237-40.



病例

- ❖ 入院予开放静脉通道并术前准备，在静吸复合麻下行子宫下段剖宫产术，早产男婴、女婴。
- ❖ 术中出血**1500ml**术程顺利，术后手术室复苏过程中检阴道流血较多，行**子宫腔球囊填塞术**，**宫腔内注入生理盐水450ml**，**并与阴道填塞碘伏纱布条**，并再次予欣母沛1支肌注后阴道流血减少，
- ❖ 予泰能抗感染、缩宫素**40U**静滴及欣母沛**3支**肌注，予输红细胞**10U**，冰冻血浆**600ml**，冷沉淀**10U**输注。继续输红细胞**4U**，冰冻血浆 **1000ml**，冷沉淀**10**，转外科ICU.



病例

- ❖ 转入ICU后，患者麻醉未醒，后予呼吸机辅助呼吸，于7月1日患者苏醒，继续予输浓缩红细胞、血浆、冷沉淀改善凝血功能，予美罗培南+万古霉素抗感染，护肝、补充白蛋白，维持水电解质平衡，纠正酸中毒等处理。
- ❖ 引流有大量腹水。
- ❖ 2012年7月6日转回我科继续治疗，继续输血制品予纠正凝血功能、补充凝血因子、纠正贫血、补充白蛋白，护肝、维持水电解质酸碱平衡等治疗。
- ❖ 2012年7月19日行腹部伤口二次缝合术，7月20日出院。



	6.30	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5
WBC	22.42	29.01	24.56	21.51	18.35	16.89
AST	53	59.0	76	50.0	44.0	37
ALT	32	27	42	22	29	22
血糖	9.56	3.63	3.47	2.92	6.57	3.07
总胆红素	76.5	136.9		228.5	226.2	210.8
尿酸	444	655	461	252	150	101.7
肌酐	141	184.6	143	111.4	82.2	64.6
PT	16.7	21.9	23.7	24.3	19.5	17.1
APTT	49.4	46.3	40.7	42.4	39.6	40.4
血氨			68.2	69.7	67.3	56.1



	7.8	7.13	7.18 (出院前2天)	8.3 (出院后门诊查)	附: 单位
WBC	11.02	10.71	5.72		*10E9/L
AST	74	89	40	42	U/L
ALT	43	79	46	47	U/L
血糖	2.71				Mmol/L
总胆红素	181.0	60.6	32.69	23.3	Umol/L
尿酸	291.5				Umol/L
肌酐	52.0				Umol/L
PT	14.4		12.6		S
APTT	38.9		35.0		S
血氨	27				Umol/L



最后诊断

- ❖ **G2P2孕33+6周LOA/ROA剖宫产**
- ❖ 妊娠急性脂肪肝
- ❖ **IVF-ET术后**
- ❖ 双卵双胎妊娠
- ❖ 弥散性血管内凝血
- ❖ 产后出血
- ❖ 慢性盆腔炎后遗症
- ❖ 早产
- ❖ 一早产活女婴
- ❖ 一早产活男婴



必须密切观察AFLP患者的围产儿，他们可能携带LCHAD缺陷基因的纯合子，这些孩子可能出现：

- ❖ 胎死宫内（WHY?与ICP\重肝？）
- ❖ 低酮体性低血糖
- ❖ 肝脏疾病：脂肪肝、急性肝功能衰竭
- ❖ 心肌病
- ❖ 进展性神经肌肉疾病
- ❖ 婴儿猝死综合征

Ibdah, J.A., et al., A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med, 1999. 340(22): p. 1723-31.



- ❖ **AFLP**患者的婴儿**应该筛查是否有脂酸氧化障碍**。**LCHAD**缺陷患儿脂肪酸代谢异常所致症状在婴儿期表现不明显, 往往待其摄入含长链脂肪酸食物才引发症状, 故患儿婴儿期护理非常重要。
- ❖ 应该注意低脂（中链甘油三脂）喂养, 避免饥饿。**LCHAD**缺陷儿童死亡率为**75% ~ 90%**, 存活者均应接受饮食治疗, 饮食治疗可降低患者发病率及死亡率。
- ❖ 症状前诊断对降低发病率及死亡率非常重要。

侯娜, 妊娠期急性脂肪肝诊治进展. 现代妇产科进展, 2011. 20(4): 第316-318,321页.



- ❖ 关于**AFLP**复发的研究很少
- ❖ 可能与参与脂酸 β 氧化的长链3-羟基酯酰辅酶A（**LCHAD**）缺陷基因突变情况有关。
- ❖ 在一些基因没有突变的患者中，她们也可能复发**AFLP**。
- ❖ 对于发生过**AFLP**的患者，我们应该谨慎的监测她们下一次妊娠的情况。

MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, Mills P, Hilan KJ. 1994. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 101:453 – 454.



LCHAD与AFLP

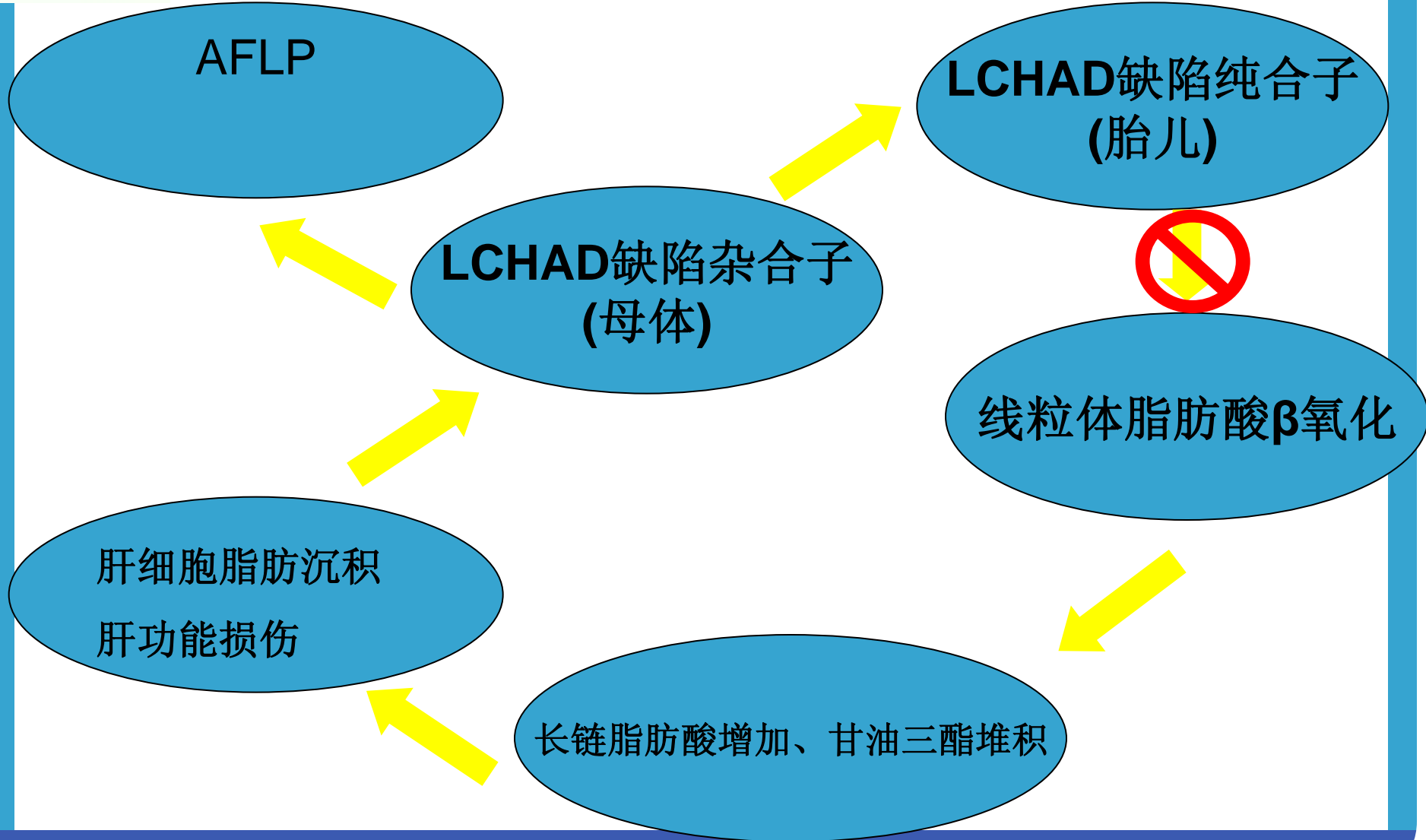
- ❖ 通常，在编码区1528上的G→C的碱基点突变，导致LCHAD位点474 (E474Q)谷氨酸→谷氨酰胺的改变。
- ❖ 研究表明，许多杂合子的母亲怀着携带LCHAD缺陷基因纯合子的胎儿会发生AFLP。导致母体并发症之外，在芬兰，胎儿LCHAD缺陷与早产、胎儿生长受限、胎死宫内有关。

Yang, Z., et al., Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(3): p. 715-20.



LCHAD与AFLP

- ❖ 目前认为**AFLP**的发病机制是与线粒体脂肪酸氧化过程中的酶缺陷有关。
- ❖ 长链3-羟酰基辅酶A脱氢酶（**LCHAD**）是线粒体三功能蛋白复合物（**MTP**） α 亚基的一种蛋白酶，催化脂肪酸 β 氧化的第三步反应。
- ❖ 在正常情况下，一个杂合子个体的脂肪酸氧化酶发生突变时，不会发生脂肪酸氧化异常。
- ❖ 当这个杂合子的孕妇怀有这种酶突变纯合子的胎儿时，**妊娠晚期胎儿**就可能出现脂肪酸堆积并且进入母体血循环。在母体中，由于长链脂肪酸明显增加以及之后甘油三酯堆积可以导致肝细胞脂肪沉积和肝功能损伤。





AFLP与HELLP综合征的分子筛查

- ❖ 既往有**AFLP**病史或者此次妊娠诊断为**AFLP**的妇女，家人和孩子应该进行**LCHAD**缺陷的基因检测。有利于新生儿出现症状前尽早诊断，对复发的风险进行遗传咨询。
- ❖ 检测父母双方和/或**AFLP**患者的孩子**1528G→C**的基因突变。如果孩子诊断为**LCHAD**缺陷儿，应该注意喂食，避免饥饿，告知家长孩子有代谢障碍及猝死的可能性。
- ❖ 前瞻性研究表明，胎儿有**LCHAD**缺陷（**1528G →C**上单或双碱基上突变），**15%-20%**妊娠过程中出现**AFLP**。妇女如果反复出现**妊娠期肝脏疾病**，也应该进行相同的筛查。

Ibdah, J.A., Z. Yang and M.J. Bennett, Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Mol Genet Metab, 2000. 71(1-2): p. 182-9.



产前诊断

- ❖ 在确诊有**LCHAD**缺陷的家庭中，胎儿都有**25%**的风险为该酶缺陷儿，早孕期应进行产前诊断，可对母体发生致命性肝疾病的风险进行评估。

Ibdah, J.A., Z. Yang and M.J. Bennett, Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Mol Genet Metab, 2000. 71(1-2): p. 182-9.



NEW Discoveries

- ❖ 有研究发现，母体在**LCHAD**外显子11上的新突变 (**C1072A, Q322K**)，而胎儿基因型正常发生**AFLP**的个案。
- ❖ 提示我们，在一些情况下，母体自身的基因突变可能足以导致发生母体肝脏疾病。妊娠期代谢负荷与其他环境负荷可能超过基因发生突变的杂合子母体代谢长链脂肪酸的能力，导致母体循环中的毒性脂肪酸代谢产物的蓄积，损害母体肝脏功能。

Blish, K.R. and J.A. Ibdah, Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. Med Hypotheses, 2005. 64(1): p. 96-100.



NEW Discoveries

❖ 研究首次发现，在母体为**LCHAD**缺陷基因的携带者，而胎儿为**LCHAD**缺陷的病例中，在**AFLP**发病之前，血中长链羟酰基肉碱水平升高，**脂肪酸氧化的中间产物可能与**AFLP**的发病有关**，也可能为**LCHAD**缺陷人群在**AFLP**发病前提供生化标志物。

Eskelin, P.M., K.A. Laitinen and T.A. Tyni, Elevated hydroxyacylcarnitines in a carrier of LCHAD deficiency during acute liver disease of pregnancy - a common feature of the pregnancy complication? Mol Genet Metab, 2010. 100(2): p. 204-6.



NEW Discoveries

- ❖ 在一项病例对照研究中发现，**胎儿有脂肪酸氧化障碍的母体发生肝脏疾病的风险是对照人群的18.1倍**。同时，将脂酸代谢障碍分为长链及中、短链脂酸代谢障碍发现，**长链脂酸代谢障碍发生母体肝脏疾病的风险是对照组的50倍**，而**中、短链脂酸代谢障碍的发生风险是对照人群的12倍**。
- ❖ **有关研究仍然任重道远**

Browning, M.F., et al., Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): p. 115-20.



Thank You ! ...

