

2005–2014 年妊娠期肝损害病因变迁分析

许成芳¹, 刘东连², 戴丽珍¹

(1. 中山大学附属第三医院产科, 广东广州 510630; 2. 清远市人民医院消化内科, 广东 清远 511500)

摘要:【目的】本研究旨在探讨妊娠肝损害的病因分布、特点、病因构成变化趋势。【方法】收集中山大学附属第三医院 2005–2014 年近 10 年间收治的妊娠肝损害患者及同期正常妊娠者临床资料, 分析两组临床特点的差异、病例组的病因构成及变化。【结果】本研究收集到符合标准的病例共 1 241 例(晚期妊娠 859 例), 正常对照组 1 432 例(晚期妊娠 983 例)。病例组平均年龄(28.30 ± 4.44)岁, 双胎妊娠 3.7%, 试管婴儿 1.2%; 病例组较对照组双胎妊娠比例高($P < 0.05$), 两组年龄、试管婴儿比例、生育史无统计学差异。在所有病例中乙肝 808 例, 65.1%; 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)228 例, 18.4%; 妊娠期急性脂肪肝(AFLP)50 例, 4.0%; 溶血、肝酶升高和血小板减少综合征(HELLP 综合征)有 38 例, 3.1%。妊娠肝衰竭病例共有 65 例, 主要为乙肝 30 例, 占 46.2%, 晚期妊娠 22 例和 AFLP 22 例, 占 38.5%, 晚期妊娠 21 例。对比 2005–2009 年和 2010–2014 年两个时间段, 乙肝的比例有所下降($72.9\% vs 60.5\%$, $P < 0.05$), 而 ICP 的比例有所上升($6.9\% vs 25.2\%$, $P < 0.05$), 不明原因性妊娠肝损害也有所下降($10.4\% vs 4.2\%$, $P < 0.05$)。【结论】在 10 年间, 我院住院妊娠肝损害患者主要为乙肝, 但其比例有下降趋势; 其次为 ICP, 其比例有上升趋势。妊娠期肝损害的病因变化研究有助于临床医生对妊娠期肝损害的早期识别和治疗, 从而预防严重产科并发症的发生。

关键词:妊娠; 肝损害; 病因; 乙型肝炎; 妊娠期肝内胆汁淤积症

中图分类号: R71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)06-0943-07

Etiological Change of Pregnancies with Liver Dysfunction during 2005–2014

XU Cheng-fang¹, LIU Dong-lian², DAI Li-zhen¹

(Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of gastroenterology, Qingyuan city people's Hospital, Qingyuan 511500, China)

Corresponding to: Xu Cheng-fang, E-mail: lindaxu2011@qq.com

Abstract: 【Objectives】 To analyze the etiologies of liver dysfunction in pregnancy, clinical features and the proportional changes over 10 consecutive years. 【Methods】 Retrospectively collect the clinical data of hospitalized pregnant women with liver dysfunction in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from year 2005 to 2014, as well as the normal pregnant. To compare the clinical differences between the two groups, and analyze the etiological composition and the proportional changes of the case group. 【Results】 There were 1241 cases collected totally, of which 859 were in third trimester of pregnancy, and 1432 in control group, of which 983 were in third trimester. The proportion of twin pregnancy was higher in the case group than the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the mean age, the proportion of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET), childbearing history between the two groups. In all cases, the main causes were hepatitis B (808 cases, 65.1%), followed by intrahepatic cholestasis during pregnancy (ICP) (228 cases, 18.4%). Pregnancy with acute fatty liver (markers) was the third largest cause of pregnancy liver damage (50 cases, 4.0%). HELLP syndrome had 38 cases (3.1%). Hepatic failure had a total of 65 cases of pregnancy, mainly for hepatitis B (30 cases, accounting for 46.2%, 22 cases in the third trimester) and AFLP (22 cases accounting for 38.5%, 21 cases in the third trimester). Compared to 2005–2009 and 2010–2009 two periods, the proportion of hepatitis B declined ($72.9\% vs 60.5\%$, $P < 0.05$), while the proportion of ICP increased ($6.9\% vs 25.2\%$, $P < 0.05$), and unknown causes liver damage pregnancy also declined ($10.4\% vs 4.2\%$, $P < 0.05$). 【Conclusion】 In recent ten years, from 2005 to 2014 in our hospital,

收稿日期: 2016-06-03

基金资助: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6755.15031)

作者简介: 许成芳, 通信作者, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: lindaxu2011@qq.com

the most important cause for liver dysfunction in pregnancy is hepatitis B, but the proportion has a downward trend; While ICP, the second cause, has a rising trend. The research on the cause of liver damage during pregnancy can help clinicians for early recognition and treatment, thereby to prevent the occurrence of severe obstetric complications.

Key words: pregnancy; liver dysfunction; etiology; hepatitis B; intrahepatic cholestasis during pregnancy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(6):943-949]

妊娠期出现肝功能损害并不少见,据文献报道其发生率高达 3%^[1]。妊娠期肝功能损害可表现为肝脏轻度的生化改变,也可表现为暴发性肝衰竭,增加早产、胎儿窘迫、产后出血等风险,甚至危及孕妇及胎儿的生命。妊娠合并重症肝病虽然并不常见,但可显著增加孕妇及胎儿的死亡率^[2]。正确诊断及治疗妊娠期肝病,对改善母婴预后具有重要意义。妊娠期肝功能损害的病因极其多元化,了解妊娠期肝功能损害的病因对医疗卫生工作有重大意义,因为它不仅影响治疗方案的确定,更对疾病预防的卫生方针政策的制定有指导作用。中山大学附属第三医院是广东省内以诊治肝脏疾病为出名的综合性三甲医院,在肝病诊治方面均有较高水平,吸引了广东省内的大批肝病患者,包括妊娠期合并肝功能损害的患者。对该院妊娠合并肝功能损害患者的临床资料进行整理分析,可从一定程度上反映广东省妊娠合并肝功能损害的整体情况。因此,我们对该院 2005-2014 年 10 年间所有妊娠合并肝功能损害患者进行回顾性研究,分析其人口统计学特征、病因分布、病因构成及变化趋势,期望能从一定程度展现我省妊娠合并肝功能损害的病因变化,使临床医生对妊娠肝损害有更深层次的认识,更好地指导疾病预防及临床诊疗工作。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

通过联众数字化病案浏览系统,以“妊娠期肝病”“妊娠合并肝功能损害”“妊娠合并转氨酶升高”“妊娠期肝内胆汁淤积”为关键词,搜索我院从 2005 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日收治的所有妊娠合并肝损害的患者作为研究对象,同时随机抽取同期肝功能正常的孕妇作为对照组。

1.2 病例纳入标准

1.2.1 妊娠诊断标准 经 B 超检查明确宫内妊娠诊断。

1.2.2 肝功能异常标准 转氨酶、胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶异常升高,白蛋白和胆碱酯酶异常降低,具体异常标准为根据本院实验室设定的临床检验标准:AST > 35 U/L,ALT > 35 U/L, TBIL > 23.9 μ mol/L, TBA > 14 μ mol/L, ALB < 36 g/L。

1.2.3 病例排除标准 ①合并严重心肺疾病或严重感染;②住院资料严重缺失;③对于 10 年间曾多次妊娠出现肝功能损害者,仅纳入其符合妊娠期肝功能异常标准的第一次妊娠的住院记录;对于在同一次妊娠阶段多次住院者,仅纳入肝功能损害最严重的一次住院记录。

1.3 研究内容

1.3.1 基本信息 包括住院号、入院日期、年龄、发病孕周、孕期、生育史、是否为双胞胎妊娠、是否为试管婴儿、出入院诊断等。

1.3.2 妊娠肝损害病因分型 包括临床上常见的各种妊娠期出现肝损害的病因,如乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis during pregnancy, ICP)、妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)、HELLP 综合征、妊娠剧吐、自身免疫性肝病、药物性肝炎、肝豆状核变性等。如临床上暂无法明确病因,则统一纳入不明原因性妊娠肝损害。

1.3.3 肝功能损伤程度 结合患者临床症状、体征、肝功能指标,参照慢性肝炎分度标准,将肝功能损伤程度分为轻度、中度、重度以及肝衰竭,具体标准如下:①轻度:临床症状、体征轻微或缺如,肝功能指标只有 1 项或 2 项轻度异常;②中度:临床症状、体征及实验室检查居于轻度和重度之间;③重度:有明显或持续的临床症状,如腹胀、乏力、纳差、尿黄、便塘等。实验室检查血清 ALT 和/或 AST 反复或持续升高、白蛋白降低或 A/G 比值异常、丙种球蛋白明显升高。此外,凡白蛋白 \leq 32 g/L,凝血酶原活动度 60%~40%、胆红素大于 5 倍正常值上限,胆碱酯酶小于 2500 U/L,四项检测中有一项符合即可诊断(因考虑妊娠可使血清白蛋白水平降低,故白蛋白 \leq 32 g/L 未作为其诊断标准)。

1.4 数据统计分析

采用 SPSS20.0 统计软件,对上述资料进行描述性分析、两组计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 示有统计学差异。

2 结 果

2.1 病例特征

本次研究对象的一般特征如表 1 所示。本研究共收集病例 1 241 例,同时选取同期妊娠肝功能正常者 1 432 例作为对照组。病例组中,最小年龄为 16 岁,最大年龄为 43 岁,平均年龄(28.30 ± 4.44)岁;对照组中,最小年龄为 19 岁,最大年龄为 44 岁,平均年龄(28.52 ± 4.17)岁,两组年龄差异无统计学意义。病例组和对对照组初产妇的比例分别为 71.3%和 72.4%,两组生育史无统计学差异。病例组双胞胎妊娠 46 例,试管婴儿 15 例,分别占总病例数的 3.7%、1.2%;对照组双胞胎妊娠 20 例,试管婴儿 12 例,分别占对照组总例数的 1.4%、0.8%。与对照组相比,病例组双胞胎妊娠的比例升高($P < 0.05$),而试管婴儿的比例无统计学差异。

表 1 病例特征
Table 1 Clinical features

Factor	Control group (n=1 432)	Case group (n=1 241)	t or χ^2	P
Age	28.52 ± 4.17	28.30 ± 4.44	1.321	0.187
Birth history			0.400	0.527
Primipara/%	1 037(72.4)	885(71.3)		
Multipara/%	395(27.6)	356(28.7)		
Twin pregnancy/%	20(1.4)	46(3.7)	14.732	<0.001
IVF-ET/%	12(0.8)	15(1.2)	0.914	0.339

2.2 妊娠肝损害的病因分析

2.2.1 妊娠肝损害的病因分布 如表 2 所示,1241 例妊娠肝功能损害的患者中,引起肝功能损害最主要的病因是病毒性肝炎,共 829 例,占全部病例的 66.8%,其中又以乙型肝炎为主,累计达 808 例,占总病例数的 65.1%,主要集中在妊娠晚期(493 例),占妊娠晚期肝损害人数的 57.4%,妊娠早期、中期分别有 82、233 例,占同期妊娠阶段病例的 81.2%、82.9%;戊型肝炎有 13 例,占总病例数的 1%,其中,早期妊娠、中期妊娠、晚期妊娠分

别为 5、2、6 例;丙型肝炎有 7 例,占总病例数的 0.6%,其中,早期妊娠、中期妊娠、晚期妊娠分别为 1、2、4 例;甲型肝炎有 1 例,发生在妊娠中期;ICP 是妊娠肝损害的第二大病因,共 228 例,占总病例数的 18.4%,主要集中在妊娠晚期,为 213 例,占妊娠晚期肝损害病例数的 24.8%,妊娠中期有 15 例,占妊娠中期肝损害总例数的 5.3%;AFLP 是妊娠肝损害的第三大病因,共 50 例,占 4.0%,其中妊娠晚期 49 例,占妊娠晚期病例数的 5.7%,1 例发生在妊娠中期;HELLP 综合征累计 38 例(3.1%),其中 33 例发生在妊娠晚期,占妊娠晚期病例数的 3.8%,5 例发生在妊娠中期,占妊娠中期病例数的 1.8%;药物性肝炎共 7 例(0.6%),妊娠早期、中期、晚期分别为 3、3、1 例;妊娠剧吐 4 例(0.3%),分别为妊娠早期有 3 例,妊娠中期 1 例;自身免疫性肝病共 3 例(0.2%),妊娠早期、中期、晚期各占 1 例;肝豆状核变性有 1 例(0.1%),出现在妊娠晚期;其他不明原因性的妊娠肝损害则共计 81 例,占总病例数的 6.5%,妊娠早期、中期、晚期分 6、17、58 例(表 2)。

2.2.2 妊娠肝衰竭的病因分布 表 3 所示,妊娠肝衰竭病例共有 65 例,主要发生在晚期妊娠(50 例),早期妊娠、中期妊娠分别为 4 例、11 例。引起妊娠肝功能衰竭的病因主要有乙肝(30 例,占 46.2%)和 AFLP(22 例,占 38.5%);戊肝、自身免疫性肝病分别为 3 例(4.6%)、1 例(1.5%),不明原因引起肝衰竭的有 9 例(13.8%)。发生在妊娠晚期的病例中,乙肝为 22 例,占 44.0%,妊娠期急性脂肪肝为 21 例,占 42.0%。

2.2.3 不同病因引起的妊娠肝损害程度 将不同病因引起的肝功能损害分为轻度、中度、重度、肝衰竭,其分布如表 4:乙型肝炎病例中,382 例出现中度肝功能损害,占 47.3%,30 例出现肝衰竭,占 3.7%;戊型肝炎病例中,3 例(23.1%)出现肝功能衰竭;ICP 病例中,161 例(70.6%)引起轻度肝功能损害;AFLP 主要引起重度肝功能损害及肝功能衰竭,分别占 48.0%和 44.0%;HELLP 综合征主要引起中度(50.0%)、重度(36.8%)肝功能损害;妊娠期肝内胆汁淤积症及 HELLP 综合征均未见肝衰竭病例;不明原因性肝损害主要为中度肝损害(占 55.6%),11.1%病例为肝功能衰竭;丙型肝炎、甲型肝炎、妊娠剧吐、药物性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性因病例数较少,无明显分布规律。

表 2 妊娠肝损害的病因分布

Table 2 Etiologies of liver dysfunction in pregnancy

[n(%)]

Etiology	First trimester	Second trimester	Third trimester	Population
Viral hepatitis	88(87.2)	238(84.7)	503(58.6)	829(66.8)
Hepatitis B	82(81.2)	233(82.9)	493(57.4)	808(65.1)
Hepatitis C	1(1.0)	2(0.7)	4(0.5)	7(0.6)
Hepatitis E	5(5.0)	2(0.7)	6(0.7)	13(1.0)
Hepatitis A	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.1)
ICP	0(0.0)	15(5.3)	213(24.8)	228(18.4)
AFLP	0(0.0)	1(0.4)	49(5.7)	50(4.0)
HELLP syndrome	0(0.0)	5(1.8)	33(3.8)	38(3.1)
Hyperemesis Gravidarum	3(3.0)	1(0.4)	0(0.0)	4(0.3)
Drug-induced hepatitis	3(3.0)	3(1.1)	1(0.1)	7(0.6)
ALD	1(1.0)	1(0.4)	1(0.1)	3(0.2)
Wilson's Disease	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
Cryptogenic	6(5.9)	17(6.0)	58(6.8)	81(6.5)
Total	101(100)	281(100)	859(100)	1241(100)

表 3 妊娠肝衰竭的病因分布

Table 3 Etiologies of hepatic failure in pregnancy

[n(%)]

Etiology	First trimester	Second trimester	Third trimester	Population
Hepatitis B	2(50.0)	6(54.5)	22(44.0)	30(46.2)
Hepatitis E	1(25.0)	0(0.0)	2(4.0)	3(4.6)
AFLP	0(0.0)	1(9.1)	21(42.0)	22(33.8)
ALD	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
Cryptogenic	0(0.0)	4(36.4)	5(10.0)	9(13.8)
Total	4(100.0)	11(100.0)	50(100.0)	65(100.0)

表 4 不同病因引起的肝损害程度分布

Table 4 Distribution of liver dysfunction induced by different causes

[n(%)]

Etiology	Mild	Moderate	Severe	Hepatic failure
Viral hepatitis	188(22.7)	391(47.2)	217(26.2)	33(4.0)
Hepatitis B	185(22.9)	382(47.3)	211(26.1)	30(3.7)
Hepatitis C	3(42.9)	2(28.6)	2(28.6)	0(0.0)
Hepatitis E	0(0.0)	6(46.2)	4(30.8)	3(23.1)
Hepatitis A	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
ICP	161(70.6)	60(26.3)	7(3.1)	0(0.0)
AFLP	0(0.0)	4(8.0)	24(48.0)	22(44.0)
HELLP syndrome	5(13.2)	19(50.0)	14(36.8)	0(0.0)
Hyperemesis Gravidarum	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug-induced hepatitis	0(0.0)	6(85.7)	1(14.3)	0(0.0)
ALD	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
Wilson's Disease	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
Cryptogenic	19(23.4)	45(55.6)	8(9.9)	9(11.1)

2.2.4 不同病因引起妊娠肝损害的临床特点比较 分析引起妊娠肝损害的不同病因的临床特点发现,在四个主要病因(乙肝、ICP、AFLP、HELLP 综合征)中,年龄、生育史、双胎妊娠、试管婴儿情况均有统计学差异($P < 0.05$;表 5)。HELLP 综合

征平均年龄为(30.0 ± 5.6)岁,高于其他三组,有统计学差异($P < 0.05$);乙型肝炎初产妇比例最高,为 74.6%;AFLP 双胎妊娠及试管婴儿的比例分别为 20.0%和 10.0%,均高于其他三组,有统计学差异($P < 0.05$)。

表 5 不同病因引起妊娠肝损害的临床特点比较

Table 5 Comparison of clinical features of liver dysfunction with different causes [n(%)]

Factor	Hepatitis B(n = 808)	ICP(n = 228)	AFLP(n = 50)	HELLP syndrome(n = 38)	P
Age	28.0 ± 4.3	29.0 ± 4.2	28.2 ± 4.9	30.0 ± 5.6	0.002
Birth history					0.030
Primipara/%	603(74.6)	150(65.8)	32(64.0)	26(68.4)	
Multipara/%	205(25.4)	78(34.2)	18(36.0)	12(31.6)	
Twin					
pregnancy/%	20(2.5)	8(3.5)	10(20.0)	2(5.3)	<0.001
IVF-ET/%	8(1.0)	1(0.4)	5(10.0)	0(0.0)	0.001

2.2.5 妊娠肝损害的病因变迁 2005-2009 年、2010-2014 年妊娠肝功能损害的病因构成情况如表 6 所示。前 5 年妊娠肝损害患者总数为 462 人,引起妊娠肝损害的病因主要为乙型肝炎(72.9%)、不明原因性(10.4%)、ICP(6.9%)、HELLP 综合征(3.7%)、AFLP(2.8%);后 5 年妊娠肝损害患者总数为 779 人,引起妊娠肝损害的病因主要为乙型肝炎(60.5%)、ICP(25.2%)、AFLP(4.7%)、不明原因性(4.2%)、HELLP 综合征(2.7%);其他病因(包括甲肝、妊娠剧吐、药物性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性)因病例少见未行统计。可见,前后 5 年引起妊娠肝损害病因所占的比例有所变化,其中乙肝比例有所下降(由 72.9%下降至 60.5%, $P < 0.05$),而 ICP 比例上升(由 6.9%上升至 25.2%, $P < 0.05$),不明原因性妊娠肝损害也有所下降(由 10.4%下降至 4.2%, $P < 0.05$)。

表 6 前后 5 年妊娠肝损害病因构成的变化

Table 6 Etiological changes of liver dysfunction in the first and second 5 years [n(%)]

Etiology	2005-2009 (n = 462)	2010-2014 (n = 779)	χ^2	P
Hepatitis B	337(72.9)	471(60.5)	19.888	<0.001
ICP	32(6.9)	196(25.2)	64.294	<0.001
AFLP	13(2.8)	37(4.7)	2.811	0.094
HELLP syndrome	17(3.7)	21(2.7)	0.946	0.331
Cryptogenic	48(10.4)	33(4.2)	18.000	<0.001

乙肝和 ICP 构成比 10 年变化的趋势见图 1。由图可见,2009 年之前乙肝的比例较为波动,2009 年之后总体呈下降趋势;ICP 在 2011 年之前总体大致呈缓慢上升趋势,2011 年后其比例显著上升。

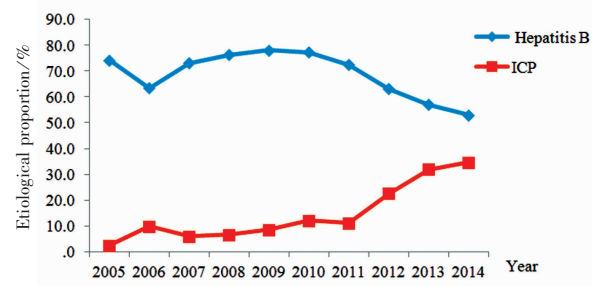


图 1 妊娠肝损害(乙肝、ICP)的 10 年变化图

Fig.1 Etiological proportion changes of liver dysfunction (hepatitis B, ICP)

3 讨论

3.1 妊娠期肝损伤的病因分析

本研究中,妊娠期肝损伤主要发生在妊娠晚期,共 859 例,占 69.2%,妊娠早期、中期分别为 101 例(8.1%)、281 例(22.6%)。在所有妊娠期肝损伤病例中,乙型肝炎累计达 808 例,占总病例数的 65.1%。乙肝占据病因构成的绝对优势,主要与我国乙肝病毒的流行有关,这种病因构成模式也与国内相关研究相符^[3-4]。我国约有 8%的人群是慢性乙肝病毒携带者,而高达 50%的慢性乙肝病

毒感染者为母婴传播导致的^[5]。妊娠本身不会增加对乙肝病毒的易感性,但妊娠是诱发乙肝活动的常见原因之一,可以使肝脏负担增加,使乙肝病毒感染病情变得更加复杂、严重。妊娠过程中出现的生理变化可影响到 HBV 感染孕妇的病毒进程^[6-7]。这很可能是本研究中乙肝引起妊娠期肝损伤病例数量较多的流行病学基础。

ICP 是引起妊娠期肝损伤的第二大原因,共 228 例,占总病例数的 18.4%。ICP 是一种严重的妊娠期并发症,多胎妊娠、孕妇年龄大于 35 岁、试管婴儿均为 ICP 的危险因素^[8-9]。70%以上发生在妊娠晚期,平均发病孕周是 30 周^[10]。本研究 213 例 ICP(93.4%)发生在妊娠晚期,与文献报道相符。

AFLP 是妊娠期肝损伤的第三大病因,共 50 例,占总比例数的 4.0%。相对于上述两大病因而言,AFLP 的比例虽然不高,但其病情凶险,进展迅猛,不可忽视^[11]。近年来由于对疾病的认识的提高,较多 AFLP 患者得以早期诊断、早期治疗,母婴病死率也大大降低。初产妇、双胎妊娠、男胎是 AFLP 的危险因素^[12],早期识别 AFLP 的高危因素,早期诊断,早期治疗,对改善母婴预后具有重要意义。

3.2 妊娠期肝衰竭的病因分布

妊娠期出现肝衰竭并不多见,但其病死率非常高,严重威胁着孕产妇及围产儿的生命安全。据文献报道,妊娠期出现肝衰竭的病死率高达 60%~90%^[13],是我国孕产妇死亡的主要原因之一^[14]。本研究妊娠期肝衰竭病例共有 65 例,其中乙肝比例最大(30 例,46.2%),AFLP 次之(22 例,38.5%)。可见在引起肝衰竭的病例中,乙肝仍占据主要地位,与国内相关研究相符^[15-16]。AFLP 是内科和产科的急症,是妊娠期常见的肝衰竭的病因。据相关文献报道,妊娠期感染戊型肝炎病毒后发生急性肝衰竭的比例可高达 20%^[17]。本研究中,戊型肝炎共有 13 例,其中肝衰竭 3 例,其发生肝衰竭的比例达 23.1%,与报道相符。本研究有 1 例肝衰竭病例为自身免疫性肝病引起,为合并肝硬化患者。另外,有 9 例为不明原因性肝衰竭,主要为病原学阴性,临床特点与 AFLP 不同,或者入院病情严重,入院后短期内出现孕产妇死亡,尚未能明确病因。

3.3 不同病因引起妊娠期肝损伤的临床特点比较

不同疾病的发病危险有所不同,不同病因引起妊娠期肝损伤的机制亦有所差异,故不同病因引起妊娠期肝损伤的病例特点亦有所不同。本研

究中,HELLP 综合征组患者平均年龄均较乙肝组高;可能与年龄是妊娠期高血压疾病的危险因素有关。AFLP 组双胎妊娠比例、试管婴儿比例均高于乙肝组、ICP 组,可能与双胎妊娠、试管婴儿中的雌激素水平增加 AFLP 的发生风险有关。

3.4 妊娠期肝损伤的病因变迁

对比 2005-2009 年和 2010-2014 年两个阶段,纳入研究的妊娠期肝损伤患者从 462 人增加至 779 人,增幅达到 68.6%;其具体病因的主次顺序稍微有所改变,乙肝、ICP 始终分别占据首位、第 2 位,AFLP 从第 4 位上升到第 3 位。在具体病因构成比上也有较大改变:乙肝的比例明显下降(由 72.9%下降至 60.5%),而 ICP 的比例显著上升(由 6.9%上升至 25.2%),不明原因性引起的妊娠期肝损伤也显著下降(由 10.4%下降至 4.2%)。

根据国内文献报道,我们发现乙肝孕妇亦呈总体下降趋势。引起这种下降趋势的原因可能为:①我国乙肝疫苗的普及。②孕前、孕期抗病毒治疗使乙肝病毒复制量降低,减少乙肝病毒的活动。③由于孕妇年龄增加、辅助生殖技术的发展致双胎妊娠的比例增加,妊娠相关性肝病(ICP、AFLP、HELLP 综合征)的发病率升高,也间接降低乙肝患者的总体比例。④人群对乙肝的认识和重视增加,对乙肝的防范意识增加,也减少了乙肝的发生。

与妊娠合并乙肝的变化趋势相反,ICP 构成比在 10 年间整体呈上升趋势,而且这种趋势在 2011 年之后变得更为显著,这与国内相关研究一致^[18]。这种变化可能与以下因素有关:①ICP 发生仍有逐年上升趋势,这可能与目前高龄妊娠增加、因辅助生殖技术广泛开展致多胎妊娠发生率升高有关;②随着社会经济的发展,口服避孕药的人群越来越多,有研究报道口服避孕药可增加 ICP 的发病率;③孕妇进行规律产检的依从性越来越高,能发现更多无临床症状的 ICP 患者;④我院作为华南地区知名度较高的综合性三甲医院,且与肝胆科为专科特色,广东及周边地区的高危妊娠相对趋向于我院。

本研究纳入我院连续 10 年共 1 241 例妊娠期肝损伤患者,同时纳入同期肝功能正常孕妇作为对照,时间跨度长,样本量较大,展现了以广州市为代表的广东省的妊娠期肝病的临床概貌及变化趋势,揭示了乙肝病毒感染因素对该地区妊娠期肝病的影响,对制定今后的卫生方针有一定指导意义。

参考文献

- [1] THAN NN, NEUBERGER J. Liver abnormalities in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(4): 565-575.
- [2] JOSHI D, JAMES A, QUAGLIA A, et al. Liver disease in pregnancy[J]. *Lancet*, 2010, 375(9714): 594-605.
- [3] 邱申熊,赵隽,张焱. 妊娠期肝病对围产儿的影响[J]. *肝脏*, 2009, 14(5): 371-373.
QIU SX, ZHAO J, ZHANG Z, et al. The effect of liver disease in pregnancy on perinatal infant [J]. *Liver*, 2009, 14(5): 371-373.
- [4] 杨涛. 139例妊娠期肝病临床分析 [D]. 中山大学. 2007.
YANG T. Clinical analysis of 139 cases of liver disease during pregnancy[D]. Sun Yat-sen Univ, 2007.
- [5] ALTER MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide[J]. *J Hepatol*, 2003 (Suppl 1), 39: S64-S69.
- [6] GAMBARIN -GELWAN M. Hepatitis B in pregnancy [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11 (4): 945-963.
- [7] ANGEL GARCIN AL. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease physiological changes during pregnancy[J]. *Ann Hepatol*, 2006, 5(3): 184-186.
- [8] TROWSDALE J, BETZ AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(3): 241-246.
- [9] RIOSECO AJ, IVANKOVIC MB, MANZUR A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(3): 890-895.
- [10] HEINONEN S, KIRKINEN P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94(2): 189-193.
- [11] KOIVUROVA S, HARTIKAINEN AL, KARINEN L, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(11): 2897-2903.
- [12] MONGA M, KATZ A R. Acute fatty liver in the second trimester of pregnancy[J]. *Prim Care Update Obst Gyns*, 1998, 5(4): 191.
- [13] DEY M, REEMA K. Acute Fatty liver of pregnancy[J]. *N Am J Med Sci*, 2012, 4(11): 611-612.
- [14] 丁惠国, 郜桂菊, 陈涛, 等. 影响重型病毒性肝炎患者预后的危险因素研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2002, 18(5): 297-299.
DING HG, GAO GJ, CHEN T, et al. Study on the risk factors of prognosis in patients with severe viral hepatitis [J]. *Chin J Clin Hepatol*, 2002, 18(5): 297-299.
- [15] 曹健英, 陈宝花, 蒋佩茹. 妊娠合并肝衰竭患者的病死危险因素分析[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(9): 730-733.
CAO JY, CHEN BH, JIANG PR, et al. Analysis of mortality risk factors in pregnant with liver failure [J]. *Progress Obst Gynec*, 2013, 22(9): 730-733.
- [16] 方莉, 伍玲, 张宇, 等. 影响妊娠合并重型肝炎预后的临床多因素分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 03(4): 568-573.
FANG L, WU L, ZHANG Y, et al. Multi-factor analysis of prognosis of pregnancy with severe hepatitis[J]. *Chin J Clin (E E)*, 2009, 03(4): 568-573.
- [17] SAHAI S, KIRAN R. Acute liver failure in pregnancy: Causative and prognostic factors [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(1): 30-34.
- [18] 林安平, 卢春冬, 王琳, 等. 1 340例妊娠期肝内胆汁淤积症的回顾性分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(2): 102-106.
LIN AP, LU CD, WANG L, et al. A retrospective analysis of 1 340 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Chin J Perin Med*, 2010, 13(2): 102-106.

(编辑 徐杰)