

# 妊娠急性脂肪肝组织的体液免疫反应

郑智勇, 王晨, 曲利娟, 杨才生, 曾玲, 冯昌银

郑智勇, 王晨, 曲利娟, 曾玲, 冯昌银, 福建医科大学福总临床学院/南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025  
杨才生, 福建医科大学福总临床学院/南京军区福州总医院肝病内科 福建省福州市 350025  
通讯作者: 郑智勇, 350025, 福建省福州市西二环路156号, 南京军区福州总医院病理科. zzy@public.fz.fj.cn  
电话: 0591-83717703 传真: 0591-83717703  
收稿日期: 2007-06-28 修回日期: 2007-11-02

## Humoral immunity reactions in the liver tissues of patients with acute fatty liver during pregnancy

Zhi-Yong Zheng, Chen Wang, Li-Juan Qu, Cai-Sheng Yang, Ling Zeng, Chang-Yin Feng

Zhi-Yong Zheng, Chen Wang, Li-Juan Qu, Ling Zeng, Chang-Yin Feng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzong Clinical School of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China  
Cai-Sheng Yang, Department of Hepatopathy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzong Clinical School of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China  
Correspondence to: Dr. Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzong Clinical School of Fujian Medical University, 156 Xi'erhuanbei Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. zzy@public.fz.fj.cn  
Received: 2007-06-28 Revised: 2007-11-02

## Abstract

**AIM:** To observe whether humoral immunity reactions participate in acute fatty liver during pregnancy (AFLP).

**METHODS:** The deposition of all kinds of immunoglobulin and complements was observed in three cases of AFLP by immunohistochemical staining.

**RESULTS:** In cases 1 and 2, many rough particles of IgG, C1q or C4c were deposited in hepatic sinusoidal endothelial cells, while Kupffer cells swallowed many positive particles of IgG, IgM, IgA and C1q. Different amounts of C1q and C4d were deposited in the portal area and vessel endothelial cells, respectively in case 3, many IgG, IgM and IgA molecules were deposited in

hepatic sinusoidal endothelial cells and portal area, but very few complements were deposited.

**CONCLUSION:** The hepatic tissue of AFLP patients has various degrees of humoral immunity reaction, which may be important factors in the development of AFLP.

**Key Words:** Acute fatty liver during pregnancy; Immunoglobulin; Complement; Immunohistochemistry

Zheng ZY, Wang C, Qu LJ, Yang CS, Zeng L, Feng CY. Humoral immunity reactions in the liver tissues of patients with acute fatty liver during pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(34): 3637-3640

## 摘要

**目的:** 观察妊娠急性脂肪肝(AFLP)发病有无体液免疫反应参与。

**方法:** 采用免疫组化染色方法, 观察3例AFLP肝组织中各种免疫球蛋白和补体的沉积。

**结果:** 例1, 2肝小叶的肝血窦内皮细胞上均有大量IgG、C1q或C4c粗颗粒状沉积, 血窦内枯否氏细胞吞噬IgG、IgM、IgA及C1q阳性颗粒, 汇管区有不等量C1q沉积和血管内皮细胞C4d。例3肝血窦内皮细胞和汇管区有较多IgG、IgM、IgA沉积, 但补体沉积很少。

**结论:** AFLP肝脏组织中存在不同程度的体液免疫反应, 可能是其重要的发病因素。

**关键词:** 妊娠急性脂肪肝; 免疫球蛋白; 补体; 免疫组化

郑智勇, 王晨, 曲利娟, 杨才生, 曾玲, 冯昌银. 妊娠急性脂肪肝组织的体液免疫反应. 世界华人消化杂志 2007; 15(34): 3637-3640  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3637.asp>

## 0 引言

妊娠急性脂肪肝(acute fatty liver during pregnancy, AFLP)是妊娠晚期发生的一种少见的致命性疾病, 发病机制不明。目前认为此病与胎

**背景资料**  
妊娠急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)是一种罕见且病因不明的妊娠晚期并发症, 发病率为1/7000-1/16 000, 死亡率极高。主要病理变化是肝细胞内出现大量的细小脂肪空泡。

**研发前沿**  
对AFLP多从脂酸代谢、酶的研究、基因表达和临床实验检查等方面研究。目前主流意见认为其发病与胎儿或母体脂酸代谢障碍有关。AFLP中存在体液免疫反应的研究未见报道。

**创新盘点**  
本文通过免疫组化染色证实妊娠急性脂肪肝中存在显著的体液免疫反应。体液免疫反应可能是AFLP发病的重要因素。

儿脂肪酸运转以及线粒体氧化障碍有关<sup>[1-2]</sup>。为了解AFLP发病是否也有体液免疫反应参与,我们对1997年以来我院确诊为AFLP的3例肝穿标本,采用免疫组化染色方法,观察肝组织中各种免疫球蛋白和补体的沉积情况。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 临床资料参见表1。病例1, 22岁, 因“妊娠36 wk, 全身黄疸5 d, 牙龈出血10 d, 加重5 d”, 于1997-01-20入院。给予保肝、抗凝、输新鲜血浆和血小板、利尿、抗感染及对症支持治疗, 次日静滴催产素, 臀牵引助产1死婴。产后持续阴道出血, 无尿, 病情逐渐加重, 出现血性泡沫痰, 叹气样呼吸, 血压测不到, 于入院后第6天经抢救治疗无效死亡。死后1 h内行肝穿刺, 送病理检查。病例2, 26岁, 双胎妊娠37 wk, 疲乏, 眼黄5 d, 腹部阵痛3 h, 于2006-06-20入院。入院后给予保肝、保肾、降酶、止血、补充凝血因子等处理, 次日会阴侧切助娩出一大一小男婴, 大的抢救无效死亡, 小的转儿科治疗后存活。产后胎盘胎膜部分残留, 出血不止, 行次全子宫切除术, 同时肝活检。术后给予保肝、利胆、利尿、抗感染、抗肝性脑病、改善微循环及营养支持等治疗, 但病情逐渐加重, 呼吸急促, 呈昏迷状, 出现高热。入院后第8 d经抢救治疗无效死亡。病例3, 26岁, 孕37 wk, 恶心、呕吐5 d, 皮肤黄染、眼黄4 d, 2007-02-09入院。主要体征为血压160/115 mmHg, 下肢浮肿, 全身皮肤、双眼巩膜黄染。当日行急诊剖腹产术, 娩一男婴, 存活。术后血压明显下降(105/60 mmHg), 术后4 d内黄疸进行性加深, 出现凝血功能障碍、肾功能损害和低血糖, 考虑妊娠期急性脂肪肝, 转入内科诊治。行肝穿活检术, 给予保肝、退黄、静滴血浆、抗感染等治疗, 症状逐渐消失, 皮肤黄染消退, 肝功明显好转。住院8 d后出院, 随访月余, 痊愈。

第一抗体兔抗人IgG、IgA、IgM、C3c、C4c、C1q均为Dako公司产品, 兔抗人C4d为Biomedica公司产品, 兔抗HBsAg和HBcAg购于中杉金桥公司。免疫组化试剂盒用Maixin.Bio公司EliVision™ plus广谱试剂盒。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本处理:** 3例AFLP光镜标本用中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 连续切片2 μm, 分别行HE, PAS, 网状纤维染色和第二步法免疫组化染色。电镜标本按常规制片, JEM 1200EX型电镜观察。

**1.2.2 免疫组化染色:** 石蜡切片脱蜡入水, 0.01

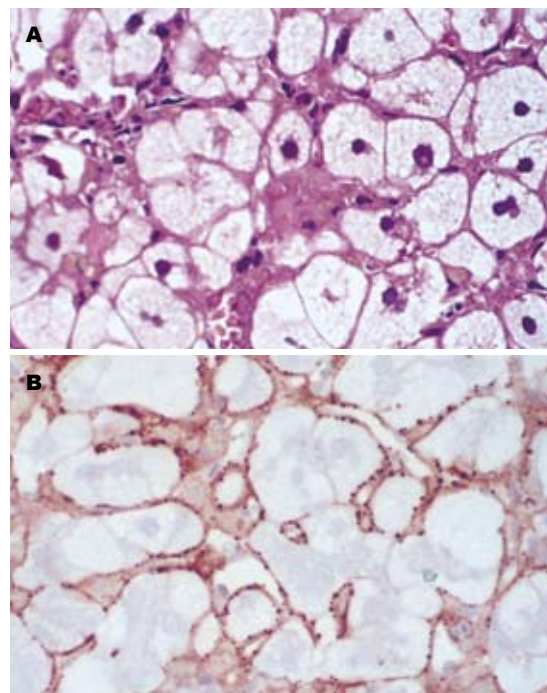


图1 AFLP。A: 肝细胞弥漫性小泡状脂肪变性(HE染色×400); B: 血窦内皮细胞上C1q大量粗颗粒状沉积(免疫组化染色, AEC显色, 苏木精复染×400)。

mol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)中高温高压修复抗原。HBsAg和HBcAg染色不消化, C4d染色用0.1%胰酶消化0.5 min, 其余染色用0.1%胰酶消化1.5 min。浸入30 mL/L过氧化氢10 min, 滴加一抗37℃孵育2 h, 滴加辣根过氧化物酶标记的二抗37℃孵育30 min, AEC显色。各步骤间均用PBS(pH7.2)洗涤切片。PBS代替一抗作为阴性对照。观察各例免疫组化染色片中IgG、IgM、IgA、C3c、C4c、C4d、C1q和纤维蛋白原(Fg)的阳性显色在肝组织中的分布情况, 按汇管区、肝小叶分别记录阳性范围。阳性范围: 阴性为0分, <25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分。

## 2 结果

**2.1 光镜下病变** 3例均有肝细胞弥漫性小泡状脂肪变性(图1A), 少量大泡性脂肪变性, 肝细胞内中度淤胆, 灶性肝细胞坏死, 肝血窦狭窄, 枯否氏细胞增生。例1汇管区有少量淋巴、单核细胞浸润。例2汇管区水肿, 中等量淋巴、单核细胞浸润, 中等量碎屑样坏死, 轻度桥形坏死。

**2.2 电镜下病变** 3例均见肝小叶结构存在, 肝细胞质内可见大量小泡性脂滴, 有时脂滴呈大泡性, 部分肝细胞基质内亦有无包膜的脂滴。线粒体形态、大小、结构无明显异常, 糖原不多, 少

**应用要点**  
本文为阐明AFLP的发病机制提供了新的研究角度。

表 1 3例AFLP入院时化验指标

	ALT U/L	AST U/L	DBIL μmol/L	TBil μmol/L	CREA μmol/L	UA mmol/L	WBC 10 <sup>9</sup> /L	N %	PLT 10 <sup>9</sup> /L	HGB g/L	FIB g/L	PT s	TT s	PT-INR	GLU mmol/L
例1	30	-	-	171	323	453	22.5	88	97	95	-	74	-	-	3.4
例2	344	345	71.3	151.3	207	637	17.58	68.6	158	130	<0.35	36.60	-	3.94	3.0
例3	275	284	118	138	223	640	10.8	74.4	102	164	1.2	30	14.4	2.41	3.4

例1: HBsAg阴性; 例2: HBsAg, HBeAg和HBcAb均阳性; 例3: HBV, HAV, HCV, HEV血清标志物均阴性。

表 2 AFLP免疫组化染色结果

抗体	肝血窦壁			汇管区		
	A	B	C	A	B	C
IgG	4	3	4	0	0	4
IgM	0	0	2	0	0	2
IgA	0	1	3	0	0	4
C3c	0	0	2	0	0	1
C4c	0	3	0	0	0	0
C4d	1	1	0	2	1	2
C1q	4	4	1	2	2	0
Fg	0	2	0	0	0	0

A为例1; B为例2; C为例3。

量色素颗粒, 毛细胆管尚正常, 肝细胞之间及窦间隙有少量淋巴、单核细胞及中性粒细胞浸润, 少量肝细胞点状坏死。例2见一汇管区, 小胆管增生, 少量淋巴、单核细胞浸润。

**2.3 免疫组化染色结果** (表2)例1, 2肝小叶的肝血窦内皮细胞上均有大量IgG、C1q或C4c粗颗粒状沉积(图1B), 血窦内枯否氏细胞吞噬IgG、IgM、IgA及C1q阳性颗粒, 汇管区有不等量C1q沉积和血管内皮细胞C4d。例3肝血窦内皮细胞和汇管区有较多IgG、IgM、IgA沉积, 但补体沉积很少。例1, 3 HBsAg和HBcAg均阴性, 例2 HBsAg和HBcAg均阳性。

**2.4 病理诊断** 例1为妊娠急性脂肪肝(90%肝细胞脂肪变), 例2为妊娠急性脂肪肝(60%肝细胞脂肪变), 伴中度慢性乙型肝炎, 例3为妊娠急性脂肪肝(40%肝细胞脂肪变)。

### 3 讨论

AFLP病因不明, 多数研究认为此病与胎儿或母体脂肪代谢紊乱有关<sup>[1-10]</sup>。然而越来越多的证据表明, 妊娠期间的某些疾病, 如妊娠期高血压、妊娠性肾病等, 都与母体与胎儿之间的体液免疫反应有关<sup>[11-15]</sup>。为了探讨AFLP的发病机制是否也与体液免疫反应有关, 我们采用免疫组化

的方法检查了3例AFLP患者肝组织中免疫球蛋白和补体沉积情况。

结果发现, 例1, 2肝组织中均有大量的IgG及C1q沉积于肝血窦壁内皮细胞上。例3肝组织有IgG、IgM和IgA沉积, 但补体沉积很少。前两者肝功损害、凝血功能障碍和脂肪变性均较重, 最终死亡。第三例病情相对较轻, 最终治愈。这一现象提示, AFLP患者肝脏组织中存在不同程度体液免疫反应, 并造成肝组织损伤。补体系统大量激活是造成肝脏严重损害的重要因素<sup>[16-20]</sup>, 体液免疫反应可能是AFLP发病的重要因素。本组例1, 2入院后通过产道分娩, 例3行急诊剖腹产术, 两种治疗方案结果完全不同。因此, 及时终止妊娠对阻断AFLP病情的发展和挽救病人生命可能有重要意义。

Nowoslawski *et al*<sup>[21]</sup>曾经报道过, 乙型病毒性肝炎的肝组织中有免疫复合物沉积, 尤其在亚急性重症肝炎中有明显补体激活。本组第2例有碎屑样坏死、轻度桥形坏死, 以及HBsAg和HBcAg阳性, 提示患者原有乙型中度慢性肝炎。但是, 该例中肝细胞大量小泡性脂肪变性不能用乙型肝炎解释。结合临床其他指标, 此例诊断为AFLP伴有慢性乙型肝炎。Hamid *et al*<sup>[22]</sup>曾提出, 病毒性肝炎可能与AFLP发病有关。然而AFLP十分罕见, 慢性乙型肝炎孕妇却并不少见<sup>[23-26]</sup>。因此两种病之间可能没有因果关系。

本文报道的现象与目前AFLP发病机制的研究观点有冲突。这种现象是否在AFLP中普遍存在, 仍有待于对更多病例进行研究。

### 4 参考文献

- 1 回允中. ROSAI&ACKERMAN外科病理学. 第9版. 北京: 北京大学医学出版社出版, 2006: 961-962
- 2 Rinaldo P. Fatty acid transport and mitochondrial oxidation disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 489-500
- 3 Santos L, Patterson A, Moreea SM, Lippiatt CM, Walter J, Henderson M. Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD

## 同行评价

本文图片清晰, 研究方法得当, 结果可靠, 结论丰富了有关AFLP发病机制的研究, 有一定的可读性和参考性。

- deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 103
- 4 Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, Roschinger W, Liebl B, Mayatepek E, Roscher AA. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 76-80
- 5 Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 115-120
- 6 Pliego Perez AR, Zavala Soto JO, Rodriguez Ballesteros R. Fatty liver in pregnancy. A report of two cases and medical literature review. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 164-169
- 7 Mjahed K, Charra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 349-353
- 8 Bahloul M, Dammak H, Khlaf-Bouaziz N, Trabelsi K, Khabir A, Ben Hamida C, Kallel H, Ksibi H, Chelly H, Chaari A, Rekik N, Bouaziz M. Acute fatty liver of pregnancy. About 22 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 597-606
- 9 Canbay A, Bechmann L, Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 35-41
- 10 Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7397-7404
- 11 宋屿娜, 郑智勇, 曾玲. 妊娠性肾病肾组织中C4d沉积的观察. *中华肾脏病杂志* 2006; 22: 148
- 12 Slater DN, Hague WM. Renal morphological changes in idiopathic acute fatty liver of pregnancy. *Histopathology* 1984; 8: 567-581
- 13 Joyama S, Yoshida T, Koshikawa M, Sawai K, Yokoi H, Tanaka A, Gotoh M, Ueda S, Sugawara A, Kuwahara T. C4d and C4bp deposition along the glomerular capillary walls in a patient with preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: E6
- 14 Lopez-Mendez E, Avila-Escobedo L. Pregnancy and portal hypertension a pathology view of physiologic changes. *Ann Hepatol* 2006; 5: 219-223
- 15 Sidorova IS, Babina MG, Aleshkin VA, Afanas'ev SS. Dynamics of some characteristics of humoral immunity, vaginal interferon status in pregnant women with the relapse of chronic pyelonephritis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2003; 3: 34-39
- 16 卜宪敏, 郑智勇, 余英豪, 曾玲, 江艺. 肝移植排斥反应中C4d的表达意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1314-1316
- 17 Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, Cohen JL, Lin F, Medof ME, Nagy LE. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology* 2007; 132: 1117-1126
- 18 Njoku DB, Mellerson JL, Talor MV, Kerr DR, Faraday NR, Outschoorn I, Rose NR. Role of CYP2E1 immunoglobulin G4 subclass antibodies and complement in pathogenesis of idiosyncratic drug-induced hepatitis. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 258-265
- 19 Dumestre-Perard C, Ponard D, Drouet C, Leroy V, Zarski JP, Dutertre N, Colomb MG. Complement C4 monitoring in the follow-up of chronic hepatitis C treatment. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 131-136
- 20 Ishii Y, Shimomura H, Itoh M, Miyake M, Ikeda F, Miyaike J, Fujioka S, Iwasaki Y, Tsuji H, Tsuji T. Cold activation of serum complement in patients with chronic hepatitis C: study on activating pathway and involvement of IgG. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 229-235
- 21 Nowoslawski A, Krawczynski K, Brzosko WJ, Madalinski K. Tissue localization of Australia antigen immune complexes in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Pathol* 1972; 68: 31-56
- 22 Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? *J Hepatol* 1996; 25: 20-27
- 23 白茵, 赵桂珍. 乙型肝炎病毒母婴传播机制及预防的研究进展. *国外医学流行病学传染病学分册* 2005; 32: 99-102
- 24 Yang W, Shen Z, Peng G, Chen Y, Jiang S, Kang S, Wu J. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis and management of 8 cases. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 540-543
- 25 Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7397-7404
- 26 Li XM, Ma L, Yang YB, Shi ZJ, Zhou SS. Clinical characteristics of fulminant hepatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4600-4603

编辑 何燕 电编 马文华