DOI:10.16016/j.2097-0927.202205084



关注儿童病因不明严重急性肝炎全球暴发流行

毛 青,赵颂涛 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院感染病科,全军感染病研究所

[摘要] 儿童病因不明严重急性肝炎是在新型冠状病毒肺炎全球大流行期间突然出现的一种病因不明的儿童肝脏疾病。自2022年4月初首次报道以来,已累及全球20多个国家,病例数达450例左右,以欧洲、北美洲为主,我国目前尚无类似病例报道。该病多发于5岁以下儿童,疾病特征主要为黄疸、转氨酶升高等肝病表现,呼吸道症状少见,少数病例发展为肝衰竭,需进行肝移植,大部分病例预后较好。目前考虑为感染所致,但具体病原体尚不明确,较多病例在血中检测到腺病毒,需考虑腺病毒感染所致的可能;及缺少驯化免疫、新冠肺炎后炎症持续等因素。该病无人际间传播证据,传染性较低,但需警惕新型冠状病毒肺炎仍处于高水平流行阶段的国家暴发大流行的可能;手卫生和呼吸道防护可能降低发病风险。本文就此病的流行病学及临床特征进行概述,并对疾病性质、病因及传播风险进行分析,旨在提供对此病临床诊治的最新认识。

[关键词] 儿童;病因不明;严重急性肝炎;临床特征;腺病毒;严重呼吸综合征病毒2;驯化免疫
[中图法分类号] R512.6;R183 [文献标志码] A

Concern over global outbreak of acute severe hepatitis of unknown etiology in children

MAO Qing, ZHAO Songtao Institute of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases Research, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[Abstract] Acute severe hepatitis in children of unknown cause is a childhood liver disease of unknown etiology that emerged suddenly during the global pandemic of coronavirus disease 2019. Since it was reported in early April 2022, it has involved more than 20 countries around the world with about 450 cases, mainly in Europe and North America, and no similar case has been reported in China. The disease occurs mostly in children under 5 years of age and is characterized mainly by liver disease manifestations such as jaundice and elevated transaminases, with rare respiratory symptoms; a few cases develop into liver failure and need liver transplantation, and most cases have a good prognosis. The disease is currently considered to be caused by infection, but the exact pathogen remains unclear. Adenovirus is detected in blood in many cases, so the possibility of infection caused by adenovirus should be considered; and factors such as lack of trained immunity and persistent inflammatory in children with COVID-19 should also be considered. The disease is no evidence of interpersonal transmission, infectivity is low, but the possibility of a pandemic outbreak in

[通信作者] 毛 青,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,长江学者特聘教授。任中华医学会医学病毒学分会副主任委员和感染病学分会常务委员、中国医师协会感染科医师分会常务委员、解放军传染病专委会副主任委员、重庆市医学会感染病学分会主任委员,入选重庆市学术技术带头人和重庆英才名师名家。担任Gastroenterology审稿人、《中华实验和临床病毒学杂志》副主编及多家杂志编委。作为专家先后参与抗击非典、埃博拉和新冠疫情。先后主持了973计划课题、国家科技重大专项课题、国家科技支撑计划、国家自然科学基金等课题10余项。参与获得国家科技进步二等奖1项、军队科技进步二等奖2项、重庆市科技进步二等奖1项。主要从事病毒性肝炎和新发传染病防治方面的研究。E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn
赵颂涛,副主任医师,E-mail:zhaosongtao1995@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

countries with a high prevalence of COVID-2019 needs to be guarded against; hand hygiene and respiratory protection may reduce the risk of morbidity. This article provides an overview of the epidemiological and clinical features of the disease and analyzes its nature, etiology and transmission risk in order to provide updated awareness of its clinical diagnosis and treatment.

[**Key words**] children; unknown origin; acute severe hepatitis; clinical features; adenovirus; SARS-CoV-2; trained immunity

Corresponding author: MAO Qing, E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn; ZHAO Songtao, E-mail:zhaosongtao1995@163.com

20年来,新发传染病层出不穷,严重危害人类健康和影响全球经济发展。2022年初起,在欧洲等地出现的儿童病因不明严重急性肝炎(severe acute hepatitis in children of unknown origin)引起全世界广泛关注。2022年4月5日,英国向世界卫生组织(WHO)通报,1~3月苏格兰发生10例儿童病因不明严重急性肝炎[1],截至5月10日,通过各国官方报告或公共渠道统计,在全球范围内共有26个国家报告了450例左右的病例,英国、美国、丹麦、荷兰、西班牙、以色列、法国、日本、韩国等国家均有病例报告[2-6],但主要集中在英国和美国,目前我国尚无本病的报道。上述病例均已排除甲、乙、丙、丁、戊肝炎病毒感染,虽然在英国和美国大部分病例中检测到人腺病毒(human adenovirus,HAdV),但病因尚不明确。绝大多数病例预后良好,有26例需要行肝移植治疗,仅5例死亡[7]。

1 儿童病因不明严重急性肝炎的流行病学特征

2022年3月,英国苏格兰地区先后出现儿童病因不明严重急性肝炎病例,英国对相关病例展开观察、追溯,并上报WHO,此后多国陆续报告了相关病例;美国阿拉巴马州一儿童医院4月29日向美国疾病控制与预防中心(CDC)追溯报告,2021年10月至2022年2月曾出现9例病因不明的儿童急性肝炎患者[8]。截至5月10日,通过相关国家卫生网站及媒体信息,全球26个国家共报告病例约450例。但因初期报告病例的标准不一致,具体数据随着时间延长而有变动[9](图1)。

泛美卫生组织/世界卫生组织(PAHO/WHO)5月10日的数据显示[7],在全球范围内共有21个国家报告了348例疑似病例,26例需要肝移植。大部分病例发生在欧洲,截至2022年5月13日,欧洲共有14个国家报告232例6岁以下儿童严重急性肝炎病例,疑似病例229例,流行病学相关病例3例,其中英国(131)、西班牙(26)、意大利(24)、比利时(12)、瑞典(9)、丹麦(6)、爱尔兰(6)、荷兰(6)、挪威(5)、希腊(2)、塞浦路斯(2)、波兰(1)、塞尔维亚(1)、斯洛文尼亚(1)[10]。

上述国家的病例部分是对既往临床数据追溯而来,很多病例目前没有明确的临床和实验室检查的数据。英国健康与安全管理局(UKHSA)发布《对英格兰儿童病因不明急性肝炎的调查技术简报》(简称技术简报),将病例追溯时间界定在2022年1月1日,病例于3月逐渐增加,4月达到高峰,4月底开始出现下降趋势[11](图2)。其中仅有2例病例存在流行病学接触史,提示人际间传播的可能性小,传染性不强。

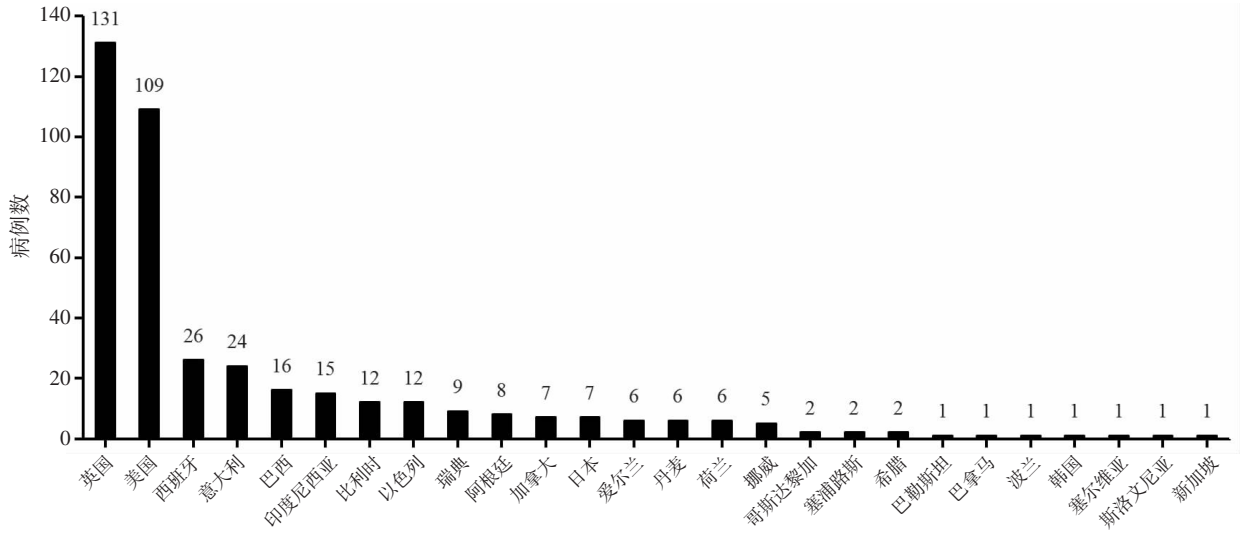


图1 世界各国家儿童病因不明严重急性肝炎病例数分布

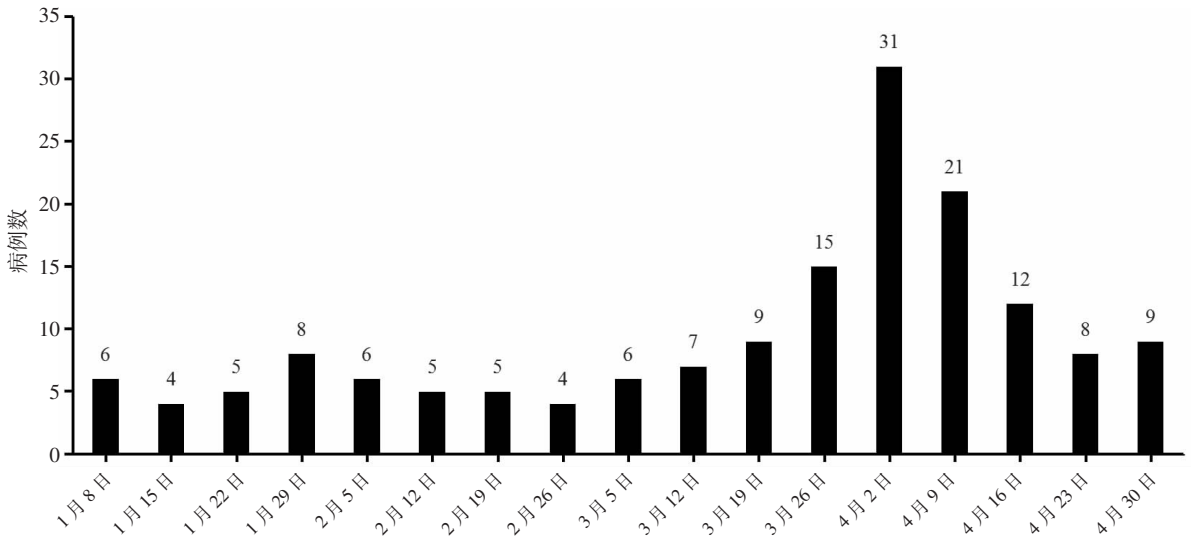


图2 英国儿童病因不明严重急性肝炎病例时间变化图

综上所述,该病起源地尚不清楚,病例主要分布在欧洲及北美洲地区;可能起于2021年10月,发病的高峰期在2022年3~4月,但不排除后续继续出现更多病例的可能;病例仅发生于16岁以下儿童,多为5岁以下,无性别差异;病例无聚集性病例,人传人可能性小,传染性不强,传播途径不明。

2 儿童病因不明严重急性肝炎的临床特征与诊断

2.1 临床特征与转归

美国CDC 4月29日报道阿拉巴马州9例病例,中位年龄为2岁11个月(IQR = 1岁8个月至5岁9个月),均为白人,7例患者为女性(7/9,77.8%);8例患者出现巩膜黄染(8/9,88.9%),7例出现肝肿大、呕吐(7/9,77.8%),6例皮肤黄染、腹泻(6/9,66.6%),3例有上呼吸道症状(3/9,33.3%),1例肝性脑病(1/9,11.1%);所有患者中检测到转氨酶升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)范围603~4 696 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)范围447~4 000 U/L,总胆红素范围0.23~13.5 mg/dL(8例患者升高),其中2例需要肝移植,没有死亡病例[8]。

2022年5月3日,针对儿童病因不明严重急性肝炎病例,UKHSA的技术简报报告了163例确诊或疑似病例。病例年龄主要在3~5岁,中位年龄为3岁(IQR 3~4岁);50%为女性,大部分为白人(92/107,86.0%);临床表现中,黄疸(84/118,71.2%)、呕吐(74/118,62.7%)最为常见,可有大便颜色变浅(50.0%)、嗜睡(50.0%)、腹泻(44.9%)、腹痛(41.5%)、恶心(30.5%)、发热(30.5%),呼吸道症状(18.6%)并不常见。14例进行了肝脏病理活检,肝脏炎症表现从轻微的肝细胞损伤到大块肝脏坏死,程度不一;11例需要肝移植,本组也无死亡病例[11]。

欧洲的229例疑似病例中,122例已经康复,18例仍在接受治疗。大多数(75.9%)病例年龄<5岁;在获得信息的143例病例中,有22例(15.4%)入住重症监护病房。98例病例中,有6例(6.1%)进行了肝移植手术。有1例死亡[10]。

其他国家报告的病例目前没有更加详细的资料。

综上所述,此次儿童病因不明严重急性肝炎具有如下临床特征:①发病年龄在1个月至16岁,大部分在5岁以下;②性别无差异;③因病例报道主要集中在欧洲及北美洲,故以白人为主;④主要表现为黄疸、呕吐、腹泻、嗜睡,大部分患者无呼吸道症状;⑤血清ALT和AST显著升高(>500 U/L);⑥大部分病例预后较好,少数需行肝移植。

2.2 疾病定义

目前该病的名称并未统一,各国描述不一。欧洲疾病控制和预防中心(ECDC)称为severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children,UKHSA称为acute hepatitis cases of unknown aetiology in children,美国CDC称为Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology,WHO称为Acute, severe hepatitis of unknown origin in children。儿童病因不明严重急性肝炎早期,英国制定了相关病例的判定标准,随着数据收集的增加,UKHSA和ECDC对判定标准进行了相应修改,2022年4月23日,WHO更新儿童病因不明严重急性肝炎的定义,考虑到尚无确诊依据,取消了"确诊病例"的定义,仅以流行病学和临床症状纳入疑似病例进行分析。此后大多数国家采用WHO的标准报告病例(表1)。

表 1 儿童病因不明严重急性肝炎的病例定义

病例类型	WHO[5]/ECDC[2]	EU/EEA[2]	UKHSA[11]
确诊病例(confirmed case)	暂无	自 2022.01.01,出现急性肝炎(排除甲~戊型肝炎),ALT 或 AST>500 U/L,≤10 岁的患者	自 2022.01.01,出现急性肝炎(排除甲~戊型肝炎、代谢性、遗传性或机械性原因),ALT 或 AST >500 U/L,≤10 岁的患者
疑似病例(probable case)	自 2021.10.01,出现急性肝炎(非甲~戊型),ALT 或 AST >500 U/L,<16 岁的患者	自 2022.01.01,出现急性肝炎(非甲~戊型),ALT 或 AST >500 U/L,11~16 岁的患者	自 2022.01.01,出现急性肝炎(排除甲~戊型肝炎、代谢性、遗传性或机械性原因),ALT 或 AST >500 U/L,11~15 岁的患者
流行病学相关病例(epi-linked case)	自 2021.10.01,与疑似病例患者有密切接触的任何年龄急性肝炎(非甲~戊型)患者	自 2022.01.01,与确诊病例患者密切接触的任何年龄段的急性肝炎(非甲~戊型),ALT 或 AST >500 U/L 的患者	自 2022.01.01,与确诊病例患者密切接触的急性肝炎(非甲~戊型)患者

3 儿童病因不明严重急性肝炎的病因分析

英国报道的 163 例中,126 例进行了 HAdV 检测,91 例检测出 HAdV (91/126,72.2%);英格兰地区的 89 例中,67 例检测出 HAdV (67/89,75.3%)。需要进行肝脏移植的 8 例患者中,7 例血中检测到 HAdV。英格兰地区 33 例全血 HAdV 阳性样本,18 例为 41 型。对英国病例中的 14 例进行了肝脏免疫组化检测,9 例肝窦存在 HAdV 抗原免疫反应,但肝细胞中并未见到。1 例采用聚合酶链反应(PCR)进行肝脏组织中 HAdV DNA 检查为阴性。97 例已进行了严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)检测,11 例儿童感染 SARS-CoV-2(11/97,11.3%),其中 4 例同时存在 HAdV 和 SARS-CoV-2 混合感染[11]。

美国阿拉巴马州报告的 9 例病例发病前健康状况良好,均无新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)确诊记录。所有患者血液中检测到 HAdV,对其中 5 例患者的样本进行基因测序,均鉴定为 HAdV-41 型。来自 6 例患者的肝活检显示不同程度的肝脏炎症,没有观察到病毒包涵体,无 HAdV 的免疫组织化学证据,通过电子显微镜也未发现病毒颗粒[8]。

日本厚生劳务省报告 7 例,其中 1 例患者感染 SARS-CoV-2,1 例患者感染 HAdV-1 型[12]。

上述患者均排除了已知的甲~戊型肝炎病毒感染,且均未接种新冠肺炎疫苗。

目前,此次全球流行的儿童严重急性肝炎的病因尚不明确,综合现有资料分析,存在几种假说。

3.1 腺病毒感染假说

HAdV 为双链 DNA 病毒,无包膜,分为 A~G 7 个亚组,57 种血清型[13]。HAdV 是常见的人类病原体,无明显地域性和季节性。主要通过呼吸道和接触在人际间传播,常引起呼吸道疾病[14]。HAdV 不同血清型引起的疾病不同,可表现为胃肠炎、结膜炎和膀胱炎等。严重或播散性 HAdV 感染更常见于免疫功能低下者[15]。超过 80%的 HAdV 病例发生在 4 岁以下的婴幼儿中[16]。在健康人群中通常引起自限性感染,免疫功能正常人群中,极少发生严重急性肝炎或肝衰竭,但有个案病例报道[17-20]。

上述儿童病因不明严重急性肝炎病例中,发现的 HAdV-41 型属于常见的人类致病血清型之一,是导致小儿急性胃肠炎和腹泻的常见病因[21],典型症状包括腹泻、呕吐和发热,致病性较弱,但有造成肝炎甚至死亡的报道[15,22]。

结合目前较多病例中 HAdV 阳性的结果,欧洲及美国的一些专家认为病因需考虑 HAdV 或其变异体的可能性,由于这些儿童肝炎病例的症状并非腺病毒感染典型症状,所以考虑存在其他参与因素:①一种影响婴幼儿免疫力的辅助因素,如某种毒素、药物、环境因素或新病原体,使腺病毒感染更严重或诱发免疫病理损伤。环境因素而言,UKHSA 提出缺少驯化免疫(trained immunity)的假设。驯化免疫现象是指,固有免疫细胞在接受病原体、细胞因子或其他代谢产物刺激后,可以通过表观遗传和代谢重编程等方式改变细胞表型,使其在再次活化时产生更强的非特异性免疫应答。驯化免疫现象的存在使机体受到再次感染时,固有免疫系统可以同样发挥重要的保护作用[23-24]。HAdV 没有疫苗,被动免疫只能在不断的自然接触病毒中建立。而因为新冠肺炎疫情的防控措施,导致婴幼儿正常暴露的机会减少,在防控措施解除后,婴幼儿面对感染时产生比较严重的免疫损伤。此次儿童严重急性肝炎疫情的发生与欧洲,尤其是英国全面解除新冠肺炎防控措施的时机相吻合,正好说明了这一点;同时也解释了发生在新冠肺炎大流行期的原因;②一种 HAdV 新突变株单独或与某些辅助因素联合致病[25];③HAdV 与 SARS-CoV-2 或其他病原体共同感染,但缺乏证据。尤其是此次儿童肝炎暴发流行发生在新冠肺

炎全球大流行期,因此存在患新冠肺炎后再感染HAdV的可能。有报道估计欧盟77%的人口感染过SARS-CoV-2。

依据现有资料分析,HAdV感染可能与发病有关:①所有病例中,检测到HAdV的数量最多,达70%以上;②以低龄儿童患者为主符合HAdV感染的人群特征;③年长儿童及成年人对HAdV具有免疫力,易感性下降,人际间传播的可能性降低;④缺乏驯化免疫导致低龄人群对HAdV的免疫力下降,易感性升高,致病力增强,容易出现严重病例。UKHSA的技术简报中提到,自2021年底,英国10岁以下的儿童中,HAdV的检出数量上升,似乎印证了病因与腺病毒或其变异体相关的可能性;但在相同时期肠道病毒、鼻病毒、诺如病毒的检出率均有升高。同时欧洲其他国家、美国、日本等有病例报道的国家,包括英国在内,仍有部分患者并未检测到HAdV,即使是血中检测到HAdV的患者,其肝细胞中也没有发现HAdV。所以尚不能确定HAdV为此次儿童病因不明严重急性肝炎的病原体,需要考虑HAdV新突变株或混合因素的可能。

3.2 SARS-CoV-2或新变异体假说

新冠肺炎是2019年底新出现的全球大流行的急性呼吸道传染病,WHO于2020年2月11日将其命名为coronavirus disease 2019(COVID-19),引起新冠肺炎的新型冠状病毒被国际病毒分类委员会(international committee on taxonomy of viruses, ICTV)冠状病毒研究小组(CSG)命名为严重呼吸综合征病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。

血管紧张素转换酶-2(angiotensin converting enzyme-2, ACE2)作为SARS-CoV-2进入细胞的主要受体,存在于人体众多细胞,故SARS-CoV-2感染后表现为多器官损伤、症状多样,可以出现肝炎的临床表现,在儿童感染SARS-CoV-2的相关报道中,其通常表现为轻度转氨酶升高[26],但也有少数文献提出SARS-CoV-2可以导致儿童出现严重肝炎,甚至肝衰竭[27]。

英国报道的病例中有11例儿童检测到SARS-CoV-2感染(11/97,11.3%),其中4例儿童为HAdV和SARS-CoV-2混合感染[11];美国阿拉巴马州报告的9例SARS-CoV-2检测均为阴性,所以由SARS-CoV-2感染所致的依据不充分。但是否存在SARS-CoV-2新的变异株、或者SARS-CoV-2与其他因素综合作用,仍然需要进一步调查。鉴于SARS-CoV-2呈现的变异规律是传染性不断增强,而已有资料显示此次儿童暴发的严重肝炎传染性并不强,因此推测SARS-CoV-2感染引起的可能性不大。

3.3 SARS-CoV-2感染恢复期继发感染假说

SARS-CoV-2感染后有部分人群存在后遗症,有报道感染SARS-CoV-2恢复后,在长达8~12个月的时间内,仍持续存在机体炎症反应[28-29]。儿童患新冠肺炎后,也会有症状持续存在[30],以及炎症反应的报道[31]。

目前仍然处于新冠肺炎全球高流行期,随着新冠肺炎疫苗接种率的增加,重症病例数量明显下降;但SARS-CoV-2变异迅速,2年来先后出现α、β、γ、δ和o等值得关切的变异株(variants of concern, VOC),变异常导致SARS-CoV-2与受体的亲和力增加,传染性增强,疫苗防护作用下降。

上述有儿童病因不明严重急性肝炎病例报告的国家针对新冠肺炎的防控措施已逐渐放开,英国已经在2022年2月24日解除英格兰地区所有疫情防控措施。此次儿童病因不明严重急性肝炎的病因,需要考虑患者感染新冠肺炎之后,机体存在持续的免疫炎症反应,在此基础上感染某种病毒、细菌等病原体后,对肝脏造成免疫损伤,导致严重肝炎甚至肝衰竭[32-33]。不支持这一假说的主要原因是病例中患新冠肺炎者较少。

3.4 其他假说

除了上述HAdV、SARS-CoV-2外,是否存在尚未发现的新病原体,或者非感染性因素,如环境毒素、药物等尚不能完全排除。相关病例的宏基因组测序和序列分析还在进行中,结果尚未公布。而数十个国家同时受到同一毒素、药物污染,致使数百人服用而无关联性的可能性极小。此外,WHO通报,由于绝大多数患儿没有接种过新冠疫苗,所以不支持该病与新冠疫苗副作用相关的假设。

根据儿童病因不明严重急性肝炎的流行病学及临床特征,考虑为一种新发感染性疾病,但尚缺乏充足证据明确病原体,具体病因有待各个病例发生国的进一步调查。

4 中国暴发流行的可能性

4.1 中国儿童HAdV流行情况

中国儿童HAdV的感染率在3.71%~9.4%,主要发生在5岁以下的婴幼儿,主要表现为下呼吸道感染。临床特征以咳嗽(83.33%)和发热(90%)常见。少数儿童出现胃肠道症状,如呕吐(14.44%)和腹泻(4.44%)。HAdV-3和HAdV-7型是儿童下呼吸道感染最重要的HAdV型别[34];HAdV-55型已在全国形成广泛流行,成为我国成人社区获得性肺炎的重要病原体之一[35-36]。HAdV感染在我国北方的高峰期是冬春季,南方常见于春季和夏季[37-41]。在中国儿童腹泻中的病因中,HAdV约占7.2%[42],引起腹泻的主要为HAdV-40和HAdV-41型,5岁以下儿童中,HAdV-41型占70.31%[43]。

4.2 中国儿童急性肝炎现状

中国肝病的主要病因为HBV,自2002年启动新

生儿乙肝疫苗规划免疫以来,儿童乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的阳性率从1980年代的约10%下降到2011年以后的<0.5%[44-45]。中国儿童急性肝炎的常见病因有非酒精性脂肪肝、药物性肝炎、巨细胞病毒(CMV)、EBV以及感染继发[46]。导致儿童发生急性肝功能衰竭的病因,不确定因素增多,大部分属于病因未明(46.9%),其次为药物性(25%)和急性巨细胞病毒肝炎(18.6%)[47]。健康儿童因为HAdV导致的儿童肝炎或肝衰竭罕见。

4.3 中国儿童罹患病因不明严重急性肝炎的预测

根据第七次全国人口普查结果,我国14岁以下的人口为2.5亿左右[48],5岁以下人口预估在9千万左右。目前我国尚无病因不明严重急性肝炎的病例报道[49],但我国地域广阔、边境口岸众多,儿童数量基数大,而HAdV又是我国儿童感染的常见病原体,因此同样存在发生该病的可能性。但目前我国针对新冠肺炎仍采取积极的防控措施,手卫生、戴口罩等良好习惯降低了HAdV的感染风险。加之,从流行病学特征分析,该病传染性不强,结合目前全球病例报道情况,我国大规模暴发流行的可能性小。由于该病发现时间较短,相关数据不足,病因尚未明确,对该病的预测存在较大难度。

5 全球暴发大流行的可能性

病因不明的急性肝炎病例每年在各个国家均有发生,但此次仅在儿童中流行的病因不明肝炎与之前病例似有不同。一方面,之前的病因不明肝炎均为零星散发,另一方面,既往病例并不集中在儿童。正在流行的儿童病因不明肝炎应视为新发感染性疾病,发病率不高,且传染性较低。但因其具有“突然暴发”、“病因不明”、“多国发生”等特征,以及发生在儿童这一特殊群体,所以很快引起WHO和各个国家卫生部门的密切关注,及民众的极度担心。

虽然传播途径不清,对比近年的SARS、H1N1、新冠肺炎等传播迅速的传染病,此次儿童病因不明严重急性肝炎的传播速率较低,自2021年10月至今,病例仅450例左右,而且密切接触者间目前没有人际间传播证据。但因为此病可能与SARS-CoV-2感染后的持续炎症反应有关,目前欧洲及北美洲SARS-CoV-2感染率仍居高不下,而且上述地区儿童新冠肺炎疫苗接种率极低,所以需要警惕儿童病因不明严重急性肝炎在上述地区出现暴发大流行的可能。

6 小结

近期暴发流行的儿童严重急性肝炎是在新冠肺炎大流行期间突然出现的一种病因不明的儿童肝脏疾病。自2022年4月初首次报告以来,已涉及全球多个国家,以欧洲、北美洲为主。疾病特征主要为黄疸、转氨酶升高等肝病表现,目前病因尚不明确,需要考虑腺病毒,并可能与缺少驯化免疫、或新冠肺炎恢复期炎症持续有关。该病呈非聚集性发病,暂无人传人的证据,病例间无流行病学关联,传染性较低,但鉴于其病因可能与感染新冠肺炎有关,在目前新冠肺炎仍处于高水平流行阶段的国家需警惕暴发大流行的可能;我国目前尚无类似病例报道,但仍需加强关注,做好应对准备;在病因和传播途径明确之前,手卫生和呼吸道防护可降低发病风险。

参考文献:

[1] World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology—the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland[EB/OL](2022-04-15).[2022-05-11]. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology—the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland.

[2] European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children[EB/OL](2022-04-28).[2022-04-29]. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for adenovirus testing and reporting of children with acute hepatitis of unknown etiology. [EB/OL](2022-04-21).[2022-05-06]. https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00462.asp.

[4] European Centre for Disease Prevention and Control. Update: Hepatitis of unknown origin in children. [EB/OL](2022-04-19).[2022-05-11]. https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children.

[5] World Health Organization. Disease outbreak news: Multi-Country—Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. [EB/OL](2022-04-23).[2022-04-23]. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376.

[6] European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children [EB/OL](2022-05-11).[2022-05-16]. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children.

[7] Pan American Health Organization/World Health Organization. Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. [EB/OL](2022-05-10).[2022-05-16]. https://www.paho.org/en/documents/acute-severe-hepatitis-unknown-origin-children-10-may-2022.

[8] BAKER J M, BUCHFELLNER M, BRITT W, *et al*. Acute hepatitis and adenovirus infection among children—Alabama, October 2021 - February 2022[J]. MMWR Morb Mortal

Wkly Rep, 2022, 71(18): 638-640. DOI: 10.15585/mmwr.mm7118e1.

[9] CDC Media. Telebriefing: Update on acute hepatitis of unknown cause. [EB/OL](2022-05-05). [2022-05-16]. https://www.cdc.gov/media/releases/2022/a0505-hepatitis.html.

[10] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin [EB/OL](2022-05-13). [2022-05-15]. https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/.

[11] UK Health Security Agency. Acute hepatitis: technical briefing. Technical briefing document on the investigation into acute hepatitis cases of unknown aetiology in children in England[EB/OL](2022-05-06). [2022-05-11]. https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing.

[12] ホーム|厚生労働省.小児の原因不明の急性肝炎について(令和4年5月6日). [EB/OL](2022-05-06). [2022-05-11]. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25548.html.

[13] ROBINSON C M, SINGH G, LEE J Y, *et al*. Molecular evolution of human adenoviruses[J]. Sci Rep, 2013, 3: 1812. DOI:10.1038/srep01812.

[14] LYNCH J, FISHBEIN M, ECHAVARRIA M. Adenovirus [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(4): 494-511. DOI:10.1055/s-0031-1283287.

[15] LYNCH J P 3rd, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 586-602. DOI:10.1055/s-0036-1584923.

[16] MITCHELL L S, TAYLOR B, REIMELS W, *et al*. Adenovirus 7a: a community-acquired outbreak in a children's hospital[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(10): 996-1000. DOI:10.1097/00006454-200010000-00011.

[17] OZBAY HO\\U015FNUT F, CANAN O, OZÇAY F, *et al*. Adenovirus infection as possible cause of acute liver failure in a healthy child: a case report[J]. Turk J Gastroenterol, 2008, 19(4): 281-283.

[18] ROCHOLL C, GERBER K, DALY J, *et al*. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis[J]. Pediatrics, 2004, 113(1 Pt 1): e51-e56. DOI:10.1542/peds.113.1.e51.

[19] HAMOD D A. Adenoviral hepatitis in an immunocompetent child: case report[J]. J Pediatr Neonatal Care, 2017, 7(3): 00290. DOI:10.15406/jpnc.2017.07.00290.

[20] MUNOZ F M, PIEDRA P A, DEMMLER G J. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(5): 1194-1200. DOI:10.1086/514978.

[21] GÓMARA M I, SIMPSON R, PERAULT A M, *et al*. Structured surveillance of infantile gastroenteritis in East Anglia, UK: incidence of infection with common viral gastroenteric pathogens[J]. Epidemiol Infect, 2008, 136(1): 23-33. DOI:10.1017/S0950268807008059.

[22] CUNLIFFE N A, BOOTH J A, ELLIOT C, *et al*. Healthcare-associated viral gastroenteritis among children in a large pediatric hospital, United Kingdom[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(1): 55-62. DOI:10.3201/eid1601.090401.

[23] GYSSENS I C, NETEA M G. Heterologous effects of vaccination and trained immunity[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(12): 1457-1458. DOI:10.1016/j.cmi.2019.05.024.

[24] 党一璞, 肖佳妮, 王颖. 驯化免疫记忆样功能特征及其调控机制概述[J]. 生命科学, 2020, 32(4): 335-342. DOI:10.13376/j.cbls/2020043.
DANG Y P, XIAO J N, WANG Y. Characterization and regulatory function of trained immunity with memory-like phenotypes[J]. Chin Bull Life Sci, 2020, 32(4): 335-342. DOI:10.13376/j.cbls/2020043.

[25] ROBINSON C M, SINGH G, LEE J Y, *et al*. Molecular evolution of human adenoviruses[J]. Sci Rep, 2013, 3: 1812. DOI:10.1038/srep01812.

[26] PEREZ A, CANTOR A, RUDOLPH B, *et al*. Liver involvement in children with SARS-COV-2 infection: two distinct clinical phenotypes caused by the same virus[J]. Liver Int, 2021, 41(9): 2068-2075. DOI:10.1111/liv.14887.

[27] ANTALA S, DIAMOND T, KOCIOLEK L K, *et al*. Severe hepatitis in pediatric coronavirus disease 2019[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(5): 631-635. DOI:10.1097/mpg.0000000000003404.

[28] PHETSOUPHANH C, DARLEY D R, WILSON D B, *et al*. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection[J]. Nat Immunol, 2022, 23(2): 210-216. DOI:10.1038/s41590-021-01113-x.

[29] FAN B E, WONG S W, SUM C L L, *et al*. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients[J]. Am J Hematol, 2022. DOI:10.1002/ajh.26575. Epub ahead of print.

[30] BEHNOOD S A, SHAFRAN R, BENNETT S D, *et al*. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies[J]. J Infect, 2022, 84(2): 158-170. DOI:10.1016/j.jinf.2021.11.011.

[31] FABI M, FILICE E, BIAGI C, *et al*. Multisystem inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 infection in children: one year after the onset of the pandemic in a high-incidence area[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2022. DOI:10.3390/v13102022.

[32] ZACCHERINI G, WEISS E, MOREAU R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment[J]. JHEP Rep, 2020, 3(1): 100176. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100176.

[33] BLASCO-ALGORA S, MASEGOSA-ATAZ J, GUTIÉRREZ-GARCÍA M L, *et al*. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42): 12125-12140. DOI:10.3748/wjg.v21.i42.12125.

[34] WO Y, LU Q B, HUANG D D, *et al*. Epidemical features of HAdV-3 and HAdV-7 in pediatric pneumonia in Chongqing, China[J]. Arch Virol, 2015, 160(3): 633-638. DOI:10.1007/s00705-014-2308-8.

[35] CAO B, HUANG G H, PU Z H, *et al*. Emergence of community-acquired adenovirus type 55 as a cause of community-onset pneumonia[J]. Chest, 2014, 145(1): 79-86. DOI:10.1378/chest.13-1186.

[36] 毛乃颖, 朱贞, 雷振强, 等. 新型人腺病毒55型在中国10年的持续流行及其基因进化分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(2): 124-129. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.02.004.
MAO N Y, ZHU Z, LEI Z Q, *et al*. Continued circulation and phylogenetic analysis of human adenovirus-55 in China during 2006-2016[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2018, 32(2): 124-129. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.02.004.

[37] 段亚丽, 谢正德. 我国呼吸道感染人腺病毒的基因型流行概况[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(4): 430-434. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.04.022.
DUAN Y L, XIE Z D. Prevalence of different genotypes of human adenovirus in patients with respiratory infection in China[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2018, 32(4): 430-434. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.04.022.

[38] LU Q B, TONG Y G, WO Y, *et al*. Epidemiology of human adenovirus and molecular characterization of human adenovirus 55 in China, 2009-2012[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2014, 8(3): 302-308. DOI:10.1111/irv.12232.

[39] YAO L H, WANG C, WEI T L, *et al*. Human adenovirus among hospitalized children with respiratory tract infections in Beijing, China, 2017-2018[J]. Virol J, 2019, 16(1): 78. DOI:10.1186/s12985-019-1185-x.

[40] HUANG Y, WANG C, MA F, *et al*. Human adenoviruses in paediatric patients with respiratory tract infections in Beijing, China[J]. Virol J, 2021, 18(1): 191. DOI:10.1186/s12985-021-01661-6.

[41] 段亚丽, 朱云, 徐保平, 等. 儿童社区获得性肺炎中人腺病毒感染的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 27-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.008.
DUAN Y L, ZHU Y, XU B P, *et al*. Multicenter study of human adenovirus infection in pediatric community-acquired pneumonia in China[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(1): 27-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.008.

[42] CHANG H L, GUO J Y, WEI Z Q, *et al*. Aetiology of acute diarrhoea in children in Shanghai, 2015-2018[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249888. DOI:10.1371/journal.pone.0249888.

[43] 孙灵利, 焦洋, 高艳, 等. 北京市朝阳区2011—2017年5岁以下腹泻患儿腺病毒分子流行病学特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(5): 492-495. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.05.009.
SUN L L, JIAO Y, GAO Y, *et al*. Molecular epidemiology of adenovirus infection among infants with diarrhea in Chaoyang district, Beijing from 2011 to 2017[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2018, 32(5): 492-495. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.05.009.

[44] ZHOU Y H, WU C, ZHUANG H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience[J]. Chin Med J, 2009, 122(1): 98-102.

[45] TANG J, LUO Y Q, ZHOU Y H. Elimination of hepatitis B virus infection in children: experience and challenge in China[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(23): 2818-2824. DOI:10.1097/CM9.0000000000001791.

[46] 俞海英, 钟艳丹, 杨永峰, 等. 儿童肝病原因分析[J]. 肝脏, 2021, 26(3): 299-301. DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.03.023.
YU H Y, ZHONG Y D, YANG Y F, *et al*. Analysis of the causes of liver disease in children under 14 years old[J]. Chin Hepatol, 2021, 26(3): 299-301. DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.03.023.

[47] ZHAO P, WANG C Y, LIU W W, *et al*. Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation[J]. Hepatobil Pancreat Dis Int, 2014, 13(3): 276-280. DOI:10.1016/s1499-3872(14)60041-2.

[48] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报(第五号)[R/OL](2021-05-11).[2022-05-16]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202105/t20210510_1817181.html.
National Bureau of Statistics of China. The Seventh National Population Census (No. 5). [R/OL] (2021-05-11). [2022-05-16]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202105/t20210510_1817181.html.

[49] 中国国家卫生健康委员会宣传司. 关于不明原因儿童急性肝炎有关问题解答[EB/OL](2021-05-07).[2022-05-16]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s7847/202205/d1a3f433743144ddaca5e40b232820b1.shtml.
Publicity Department of National Health Commission of the PRC. Answers to questions about unexplained acute hepatitis in children. EB/OL] (2021-05-07). [2022-05-16]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s7847/202205/d1a3f433743144ddaca5e40b232820b1.shtml.

(**收稿**:2022-05-16;**修回**:2022-05-19)

(编辑 吴培红)