DOI:10.16016/j.2097-0927.202211036

2022年不明原因儿童严重急性肝炎暴发:可能发病机制的分析



邓国宏,石 拓 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] 截至2022年11月,欧洲地区共22个国家累计报道不明原因儿童严重急性肝炎病例572例。在病例中最常检出的病原体为人腺病毒和新型冠状病毒。研究者们针对这两种病原体提出了可能引起发病的病因假说,但具体病因和致病机制仍尚未明确。本文从病原学及免疫病理的角度对可能引起此次肝炎疫情的致病机制进行了分析,为调查致病机制提供思路。

[关键词] 儿童;不明原因;严重急性肝炎;致病机制;腺病毒;组织嗜性;超抗原;遗传易感性
[中图法分类号] R519.9;R725.126 [文献标志码] A

Outbreak of severe acute hepatitis of unknown cause in children in 2022: analysis of plausible pathogenic mechanism

DENG Guohong, SHI Tuo Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[Abstract] As of November 2022, 22 countries in Europe have reported 572 cases of severe acute hepatitis in children with unknown causes. The most common pathogens tested are human adenovirus and SARS-CoV-2. Therefore, the researchers have proposed hypotheses about the possible etiological hypothesis of these 2 pathogens, but the existing test results cannot clarify the specific etiology and pathogenic mechanism yet. In this article, we aims to analyze the plausible pathogenic mechanism from the perspective of etiology and immunopathology in order to provide ideas for investigating the pathogenic mechanism.

[Key words] children; unknown cause severe acute hepatitis; pathogenic mechanism; adenovirus; tissue tropism; superantigen; genetic predisposition

Supported by the Pre-research Project of Army Medical University (2018XYY10) and the Project of Army Dual Discipline Construction (SZJYCX001).
Corresponding author: DENG Guohong, E-mail: gh_deng@hotmail.com

2022年3月31日,英国苏格兰首次报道了5例不明原因儿童严重急性肝炎(severe acute hepatitis of unknown cause in children),此后全球多国陆续报道疑似病例[1]。WHO将疑似病例定义为:自2021年10月1日起,16岁及以下患儿出现急性肝炎表现(非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒所致)且血清转氨酶(ALT或

[基金项目] 陆军军医大学预研项目(2018XYY10);军队双重学科建设项目(SZJYCX001)
[通信作者] 邓国宏,博士,教授,博士研究生导师。现任中华医学会肝病学分会委员,解放军防生专委会副主任委员,重庆市感染病专委会副主任委员,入选重庆市传染病学术技术带头人和重庆英才·创新领军人才。先后主持国家自然科学基金重点项目、传染病国家科技重大专项课题、军队生物安全能力建设计划项目等省部级以上课题16项,获授权国家发明专利5项、软件著作权3项、国家科技进步二等奖1项、军队科技进步一等奖1项、北京市科技进步一等奖1项、中华医学科技三等奖1项,获全国百篇优秀博士学位论文提名奖、军队优秀博士学位论文、重庆市青年五四奖章等奖励和荣誉。以第一/通信作者在SCI收录的*Gastroenterology*、*Hepatology*、*Gut*、*J Hepatol*、*PNAS*等杂志发表论文38篇,参编中、英文专著6部,参编临床诊治指南/专家共识6个。主要从事病毒感染重症化机制及防治方面的研究,E-mail:gh_deng@hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2023, 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/)

AST)>500 U/L[1]。患儿的主要临床表现为黄疸、呕吐、白色大便,消化道症状包括腹泻、恶心和腹痛,以及较少出现的发热和呼吸道症状[2]。大多数病例呈散发性,病例之间几乎无关联性。

根据欧洲疾病预防控制中心(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)联合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)欧洲分署公布的数据显示,截至2022年11月24日,欧洲区域22个国家报道病例共572例[3],其中24例接受了肝移植,7例死亡,绝大多数(75.5%)患者为5岁及以下儿童。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)2022年11月9日公布的数据显示,44个州共报告了380例经调查的病例[4]。日本厚生劳动省报告,截至2022年11月17日,日本不明原因儿童严重急性肝炎病例上涨到122例[5]。可见患病例数仍在不断上升。

为调查引发此次肝炎疫情的病因,发现病例的国家对患儿进行了不同诊断方法的病原学检测。人腺病毒(human adenovirus, HAdV)及严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-2)是最常检出的病原体。欧洲国家对457名患儿进行了腺病毒检测,阳性率为51.6%(236例)[3]。英格兰对52例感染腺病毒的患儿进行了分型,其中48例(92.3%)为HAdV F41型[2]。针对SARS-CoV-2的检测,对392例患者进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)检测,其中40例(10.2%)为阳性,对115例进行抗体血清学检测,阳性率为63.5%[3]。此外,最近的调查显示,在接受肝脏移植的5例患儿的肝组织中及未接受肝移植的患儿血液中检测到了高滴度的腺相关病毒2(adeno-associated virus 2, AAV2)[6]。不少研究者基于目前的检测结果,提出了相关的病因假说,但证据均不充分,本文就此问题进行分析和探讨。

1 假说一:病毒感染介导的肝损伤

HAdV为本轮儿童肝炎疫情中最常检出的病原体,因此多数学者都将腺病毒感染列为可能致病因素的首位。HAdV是一种无包膜双链DNA病毒,包含60多种血清型,根据血凝模式、系统发育分析和基因组结构等特征可进一步分为A~G 7个亚组,至少110种基因型[7]。病毒衣壳为由六邻体(hexon)组成的二十面体,每个顶点为五邻体基底(penton base),并通过五邻体连接12条纤突蛋白(fiber)[8]。不同型别的HAdV通过结合不同的细胞受体表现出特异性的组织嗜性:感染B1、C、E组病毒通常会导致呼吸道疾病;感染D组病毒导致角结膜炎;与肾脏和尿路感染有关的是B2组病毒;A、F、G组病毒通常引起胃肠炎[9-14]。与HAdV结合的受体主要有柯萨奇-腺病毒受体(coxsackie and adenovirus receptor, CAR)、硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)、桥粒芯糖蛋白2(desmoglein-2, DSG-2)、唾液酸(sialic acid, SA)、整合素(integrins)、CD46[9-10, 12-14]。CAR在心脏、脑、胰腺、肠中均有表达,而在肝脏和肺中低水平表达,并通过病毒表面的纤突结(fibre knob)与除了B亚组以外的所有HAdV进行识别[12]。

在此次肝炎疫情中最常检出的HAdV-F41是引起儿童急性胃肠炎的常见因素[15],既往研究未证实该型病毒可以引起肝炎。因此有研究者提出可能存在新的变异型腺病毒。HAdV的进化主要依赖衣壳蛋白的基因重组[16],这可能导致组织嗜性和宿主病理学发生改变。从我国一起急性呼吸道疾病疫情中分离出来的HAdV-B55是由HAdV-B11的Hexon基因与HAdV-B14基因组进行整合得到的[17]。HAdV-B11为嗜肾细胞性,而新的基因型HAdV-55改变了组织嗜性,可引起严重呼吸道疾病[18]。因此HAdV-F41可能通过与其他株型的病毒进行基因重组进化出新的基因型,并改变组织嗜性引起儿童急性肝炎。但证实该假说还需要收集更多的针对HAdV-F41型的全基因组测序结果。

目前的检测结果将最可能的致病因素指向HAdV,但以腺病毒感染作为引起此次肝炎疫情的病因存在一些疑点。(1)从流行病学上来看,病例多呈散发性,除苏格兰地区报告的2对病例有接触史外,几乎没有发生具有流行病学关联性的病例。(2)从临床表现上来看,HAdV感染常引起发热,在由HAdV引起的肝炎患者中发热也常为首发症状[19-20]。而本次在患有不明原因急性肝炎的儿童中发热症状却并不常见。(3)从病原学检查来看,既往案例显示,HAdV DNA载量与感染后疾病严重程度呈正相关[21-23]。在病毒感染急性肝炎患者中,血液中通常呈现高病毒载量。而此次被检出HAdV的患儿,其血液中病毒载量呈低水平[24],这与患儿肝脏受损程度显然不符。(4)从组织病理学上来看,腺病毒肝炎的组织学特征是广泛的肝细胞坏死、轻微的炎症、核内检出病毒包涵体及受感染肝细胞病毒抗原免疫组织化学染色阳性[25-26]。而在对英国、美国、以色列的相关病例进行肝活检时,并未通过免疫组化及PCR检出病毒或镜下发现病毒包涵体[27-28]。这些检测结果使学界无法认同不明原因儿

童急性肝炎为腺病毒肝炎,但有研究者认为通过组织病理学确定腺病毒感染的敏感性有限[29-30]。另有研究者认为肝脏组织腺病毒 PCR 检测阴性是由于大量的肝细胞通过炎症因子、免疫和化学物质导致继发性坏死[31]。因此,腺病毒肝炎的确诊可能不需要肝脏组织病理学作为必须依据。基于以上分析,腺病毒感染对肝细胞造成直接细胞毒性的假说还无法下定论。

由于不明原因儿童肝炎发生在 SARS-CoV-2 感染大流行期间,有很多学者怀疑可能是由于 SARS-CoV-2 感染引起的儿童肝损伤。诸多研究已表明 SARS-CoV-2 具有嗜肝性,并能引起肝脏损伤[32-35]。SARS-CoV-2 病毒可能通过 S 蛋白与肠道、胆管细胞和肝细胞上的血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体结合后进入细胞直接损伤[33]。同时,SARS-CoV-2 感染可以破坏胆管细胞的屏障和胆汁酸运输功能,因此 SARS-CoV-2 可能通过导致胆管细胞损伤,使有毒胆汁酸储存间接引起肝损伤[36]。尽管已有证据表明感染 SARS-CoV-2 可以引起肝损伤,但自 2019 年新冠肺炎大流行以来,不明原因儿童严重急性肝炎病例在最近才开始呈爆发式增长。并且根据调查显示,患儿的现症感染率较低,也没有通过 PCR 或测序在肝脏样本及其他临床样本中检测出 SARS-CoV-2[37]。因此,SARS-CoV-对肝细胞造成直接损伤而引起本次不明原因儿童肝炎的证据并不充分。

2 假说二:免疫病理反应介导的肝损伤

2.1 炎症因子风暴

就目前的调查结果来看,由单一病毒感染后因病毒复制造成直接细胞毒性而引起肝损伤的可能性较小,但腺病毒在本轮肝炎疫情中的作用仍然不可忽视。HAdV 感染免疫功能低下(如接受器官移植、感染人类免疫缺陷病毒、因恶性肿瘤接受化疗等)的患者并引起肝炎的病例常有报道[38-39],而在免疫力正常的人群中攻击肝脏并导致严重疾病的案例较少[40-42]。因此,需要考虑其他辅助因素与腺病毒共同作用并通过其他途径引起致病的可能。在新冠肺炎大流行期间,由于防疫措施的限制减少了儿童的聚集从而减少了常见病毒的传播,而当防疫限制放宽后,可能引起一部分儿童由于同时缺乏对这些病毒的免疫力而在初次感染时引发了比以往更严重的免疫病理反应,即患病儿童因缺乏驯化免疫[43],而造成免疫调节失衡。具体的病理生理机制可能为:病毒进入机体后,通过激活免疫系统和促进趋化因子及炎症因子的产生使机体进入抗病毒状态[9]。IL-6、IL-8 和 TNF-α 等促炎因子水平剧烈升高[9],形成炎症因子风暴。而病毒感染及促炎因子的升高可以引起血管内皮损伤,诱发免疫性血栓形成[44]。然而,炎症、内皮细胞损伤和凝血系统活化形成的正反馈环在肝脏组织损伤中如何发挥作用,还需要更多的研究来阐明。有研究证实补体 C5aR、促炎因子 TNF-α 和凝血因子 FGL2 形成的完整网络可激活体内凝血系统和补体系统,并参与人和小鼠模型的病毒性暴发性肝衰竭[45]。而本次患病儿童发生急性肝损伤甚至暴发性肝衰竭,是否与大量炎症因子引起的凝血系统和补体系统激活有关,有待进一步研究。

此外,英国的两项研究显示,通过宏基因组测序及 PCR 检测在部分患儿的血液及肝脏样本中检测出了高水平的 AAV2[6, 37]。AAV2 的人群感染率非常高,病毒复制需要与其他辅助病毒共感染才能完成,如 HAdV、人类疱疹病毒(human herpesvirus, HHV)。因此研究人员提出这可能由于隔离管控措施的逐渐放开,造成幼儿面对 AAV2 和 HAdV 两种病毒的共同原发性感染(或在感染 HAdV 后被重新激活),并通过以上所述的过度免疫激活过程引起严重的免疫病理介导的肝炎。但由于 AAV2 本身可因肝脏损伤或其他病毒感染而从潜伏感染转为再激活状态,因而另一种解释认为 AAV2 只是感染 HAdV 的一种生物标志物[37]。另外,还需考虑到儿童感染 HAdV 和 AAV2 的情况十分普遍,而肝损伤同样可能使处于潜伏期或低水平持续感染的病毒再激活形成播散性感染,在这种情况下,患儿体内检测出的病毒并不能作为不明原因肝炎的致病因素。

2.2 自身免疫反应

自身免疫反应可因感染因子通过自身反应性淋巴细胞的激活和克隆扩增诱导,但针对病毒感染引发的自身免疫的机制尚不清楚[46]。根据调查显示,超 60% 患儿的 SARS-CoV-2 血清特异性抗体呈阳性,提示多数患儿既往感染过 SARS-CoV-2。因此,有学者推测本轮儿童肝炎疫情可能与大流行期间出现的儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)具有类似的发病机制。目前普遍认为 MIS-C 的发病机制为 SARS-CoV-2 棘突蛋白中超抗原基序介导的免疫细胞激活[47-48]。由于发育期的儿童倾向于对病毒产生耐受,引起 SARS-CoV-2 在肠道内持续驻留并形成病毒库而损害肠道黏膜屏障,从而导致带有超抗原基序的棘突蛋白从肠道上皮的反复释放,引起广泛的非特异性的 T 细胞激活[49]。由超抗原介导的 T 细胞无需抗原呈递,引起严重的炎症反应,导致宿主组织损伤和自身抗原释放[46]。而自身反应

性 T 细胞和 B 细胞也可以通过重复暴露于超抗原基序或旁位活化效应被激活。自身抗原的释放和自身反应性淋巴细胞的激活导致自身抗体的产生,从而进一步加剧组织损伤。此外,SARS-CoV-2 超抗原基序与葡萄球菌肠毒素 B(*Staphylococcal* enterotoxin B, SEB)拥有相似的序列和结构[50-51]。研究表明,在小鼠实验中,腺病毒感染会增加 SEB 介导的中毒性休克的敏感性,引起肝脏损伤和肝细胞凋亡[52]。因此,英国学者 Petter Brodin 做出假设:此次不明原因儿童肝炎可能是由于先前感染了 SARS-CoV-2 并携带病毒库的儿童,在感染腺病毒后,SARS-CoV-2 超抗原发挥了与 SEB 相似的作用,引起炎症因子风暴及自身免疫反应介导的针对肝脏的免疫病理损伤[53]。但针对这一假说尚缺乏实验依据,且调查显示患有不明原因肝炎的儿童入院时的 SARS-CoV-2 PCR 阳性率及血清抗体阳性率在与社区对照进行比较分析时差异并不显著[2]。因而还需要调查患儿体内 T 细胞受体偏移和 IFN-γ 上调的情况,以及对粪便中 SARS-CoV-2 的持续监测来明确该假说。

除上述的超抗原假说,分子模拟学说也是引起自身免疫反应的一种重要的机制。抗肝/肾微粒体 1 型抗体与丙型肝炎病毒和巨细胞病毒等的病毒肽的交叉反应为分子模拟学说提供了依据[54]。SARS-CoV-2 已被发现存在分子模拟的序列[55],而上述提及的 SARS-CoV-2 超抗原也可以通过分子模拟激活自身反应性淋巴细胞[46]。因此,可能出现携带分子模拟序列的 SARS-CoV-2 或是 HAdV 变异株通过引起自身免疫反应引起肝炎。来自中科院上海营养与健康研究所的一项研究发现 SARS-CoV-2 ORF1ab^{VVVNASN} 突变株突变后编码的某一蛋白与人蛋白 PARP14$^{53-59}$(3Q6Z_A)高度相似,因此该突变株可能通过表位模拟诱导自身反应性 T 细胞,并与不明原因儿童肝炎的爆发有关[56]。此外,多项研究报告了重症新冠肺炎患者体内针对核抗原、磷脂等的自身抗体水平升高[57-58]。自身抗体是自身免疫反应的一个标志,通过与自身抗原结合并形成有害的免疫复合物沉积在组织中,并进一步激活免疫细胞、触发补体途径,从而诱导组织损伤和炎症。因此,在患病儿童中检测针对肝脏抗原的自身抗体或许能为调查病因提供一些线索。

2.3 遗传易感性

英国格拉斯哥大学病毒研究中心在 9 例不明原因肝炎患儿中检测出 8 例患儿携带特殊的人类白细胞抗原(human Leukocyte antigen, HLA)Ⅱ类基因 HLA-DRB1 *04:01[37]。提示携带有该基因型的患儿可能具有更高的易感性,在面对 HAdV 及 AAV2 感染时出现了比通常感染后更为严重的疾病。而 HLA-DRB1 *04:01 还被认为可以增加自身免疫性肝炎的易感性[59],提示该基因可能在引起自身免疫反应的机制中发挥了重要作用。HLA Ⅱ类分子中的特定多态性已被发现与由超抗原介导的相关疾病具有强相关性[60-61]。在 SARS-CoV-2 ORF1ab 突变株的研究中,研究者还发现了 HLA-A *11:01 分子可能同时递呈了 ORF1ab 与 PARP14 中的多肽。因此,HLA-DRB1 *04:01 也可能通过递呈 SARS-CoV-2/HAdV/AAV2 与肝细胞的交叉抗原肽而引起肝炎。同时,该易感基因的发现可能解释了不明原因儿童肝炎病例呈散发性的原因。

3 应对措施

目前,中国尚未发现相关病例,但该病在全球的发展态势引起了国内专家、学者的高度关注,并发布了相关诊疗及防护指南[62]。因此,我们应做好三方面的准备:(1)及时监测和报道相关病例。以目前 WHO 发布的病例定义为诊断标准,排除已知病因的肝炎患者。(2)积极收集病例信息,及早明确病因。针对疑似病例进行病原学及免疫学相关的实验室检查,并收集证据,以目前提出的假说为方向,对病例开展研究。另外,还需要对患儿进行 HLA 多态性位点分析,调查该基因型在致病机制中的作用。(3)制定相应治疗及防控方案。在明确机制以后,应制定好相应的临床诊疗方案,明确针对患儿的治疗方案是使用抗病毒治疗还是免疫调节治疗。对于由免疫病理反应引起的肝炎,可以采用靶向抗炎策略进行阻断干预。

4 小结

此次不明原因儿童严重急性肝炎的发病机制尚不清楚,在儿童肝炎疫情爆发之初,由于腺病毒的高检出率而被认为是该病最可能的病因,但基于目前的调查结果,不明原因儿童肝炎的性质更倾向于为免疫介导性肝炎而非病毒性肝炎。此外,在患儿体内检测出的特殊 HLA 基因型可能提示了个体自身的遗传背景与该病的发生有关。针对此次不明原因儿童严重急性肝炎,我们认为目前最可能的致病机制与免疫病理引起的肝脏损伤有关,但无论是炎症因子风暴还是由超抗原或分子模拟引起的自身免疫反应假说都还需要更多的调查及实验依据。从目前的疾病流行曲线来看,不明原因儿童肝炎存在明显的夏季季节性,更像与肠道病毒相关,今年在后新冠疫情形势下,需要警惕不明原因儿童肝炎夏季流行的可能性。对于未来可能出现的

更多病例,我们应积极开展充分的病原学、免疫学和临床流行病学研究,在明确病因的基础上开展针对性治疗和预防。

参考文献:

[1] World Health Organization. Multi-Country—Acute, severe hepatitis of unknown origin in children[EB/OL](2022-04-23).[2022-05-28]. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376.

[2] UK Health Security Agency. Technical briefing 4:Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England[EB/OL](20220-07-28).[2022-08-10]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf.

[3] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe hepatitis of unknown origrin in children surveillance bulletin[EB/OL](2022-08-26).[2022-08-30]. https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Investigation updates-children with acute hepatitis of unknown etiology[EB/OL](2022-09-21).[2022-09-23]. https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/updates.html.

[5] ホーム|厚生労働省. 小児の原因不明の急性肝炎の入院症例の報告数(令和4年9月16日掲載)[EB/OL](2022-09-16).[2022-09-20]. https://www.mhlw.go.jp/content/000990796.pdf.

[6] MORFOPOULOU S, BUDDLE S, TORRES MONTAGUTH O E, *et al*. Genomic investigations of acute hepatitis of unknown aetiology in children[J]. medRxiv, 2022: 2022.2007.2028.22277963. DOI: 10.1101/2022.07.28.22277963.

[7] FLOMENBERG P, KOJAOGHLANIAN T. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of adenovirus infection[EB/OL](2022-05-11).[2022-05-29]. https://www.uptodate.cn/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-adenovirus-infection?search=%E8%85%BA%E7%97%85%E6%AF%92%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%9A%84%E5%8F%91%E7%97%85%E6%9C%BA%E5%88%B6%E3%80%81%E6%B5%81%E8%A1%8C%E7%97%85%E5%AD%A6%E5%92%8C%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E8%A1%A8%E7%8E%B0&source=Out%20of%20date%20-%20zh-Hans&selectedTitle=1~150.

[8] CONDEZO G N, MARABINI R, AYORA S, *et al*. Structures of adenovirus incomplete particles clarify capsid architecture and show maturation changes of packaging protein L1 52/55k[J]. J Virol, 2015, 89(18): 9653-9664. DOI: 10.1128/JVI.01453-15.

[9] CHEN R F, LEE C Y. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection[J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(1): 45-53. DOI: 10.3109/08830185.2013.823420.

[10] GREBER U F, FLATT J W. Adenovirus entry: From infection to immunity[J]. Annu Rev Virol, 2019, 6(1): 177-197. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015550.

[11] MORO M R, BONVILLE C A, SURYADEVARA M, *et al*. Clinical features, adenovirus types, and local production of inflammatory mediators in adenovirus infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(5): 376-380. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819075a6.

[12] WOLFRUM N, GREBER U F. Adenovirus signalling in entry[J]. Cell Microbiol, 2013, 15(1): 53-62. DOI: 10.1111/cmi.12053.

[13] ZHANG Y, BERGELSON J M. Adenovirus receptors[J]. J Virol, 2005, 79(19): 12125-12131. DOI: 10.1128/JVI.79.19.12125-12131.2005.

[14] SHARMA A, LI X, BANGARI D S, *et al*. Adenovirus receptors and their implications in gene delivery[J]. Virus Res, 2009, 143(2): 184-194. DOI: 10.1016/j.virusres.2009.02.010.

[15] OZSARI T, BORA G, KAYA B, *et al*. The prevalence of rotavirus and adenovirus in the childhood gastroenteritis[J]. Jundishapur J Microbiol, 2016, 9(6): e34867. DOI: 10.5812/jjm.34867.

[16] DHINGRA A, HAGE E, GANZENMUELLER T, *et al*. Molecular evolution of human adenovirus (HAdV) species C[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1039. DOI: 10.1038/s41598-018-37249-4.

[17] YANG Z, ZHU Z, TANG L, *et al*. Genomic analyses of recombinant adenovirus type 11a in China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 3082-3090. DOI: 10.1128/JCM.00282-09.

[18] ZHU Z, ZHANG Y, XU S, *et al*. Outbreak of acute respiratory disease in China caused by B2 species of adenovirus type 11[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(3): 697-703. DOI: 10.1128/JCM.01769-08.

[19] RONAN B A, AGRWAL N, CAREY E J, *et al*. Fulminant hepatitis due to human adenovirus[J]. Infection, 2013, 42(1): 105-111. DOI: 10.1007/s15010-013-0527-7.

[20] SCHABERG K B, KAMBHAM N, SIBLEY R K, *et al*. Adenovirus hepatitis: Clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(6): 810-819. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000834.

[21] CLAAS E C, SCHILHAM M W, DE BROUWER C S,

et al. Internally controlled real-time PCR monitoring of adenovirus DNA load in serum or plasma of transplant recipients[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4): 1738-1744. DOI: 10.1128/JCM.43.4.1738-1744.2005.

[22] GANZENMUELLER T, BUCHHOLZ S, HARSTE G, *et al*. High lethality of human adenovirus disease in adult allogeneic stem cell transplant recipients with high adenoviral blood load[J]. J Clin Virol, 2011, 52(1): 55-59. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.06.005.

[23] HEIM A. Advances in the management of disseminated adenovirus disease in stem cell transplant recipients: impact of adenovirus load (DNAemia) testing[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(11): 943-945. DOI: 10.1586/eri.11.113.

[24] UK Health Security Agency. Technical briefing 2: Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England[EB/OL] (2022-05-06). [2022-06-01]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf.

[25] ZAKI S R, ALVES V A F, HALE G L. 7-non-hepatotropic viral, bacterial, and parasitic infections of the liver[M]// BURT A D, FERRELL L D, HÜBSCHER S G. Macsween's Pathology of the Liver (Seventh Edition). Elsevier, 2018: 416-490.

[26] IICHENKO V, MANNAN R. com website. Adenovirus hepatitis[EB/OL] (2022-06-01). [2022-06-01]. https://www.pathologyoutlines.com/topic/liveradenovirus.html.

[27] 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.

[28] COOPER S, TOBAR A, KONEN O, *et al*. Long COVID-19 liver manifestation in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 75(3): 244-251. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003521.

[29] FLOMENBERG P, BABBITT J, DROBYSKI W R, *et al*. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients[J]. J Infect Dis, 1994, 169(4): 775-781. DOI: 10.1093/infdis/169.4.775.

[30] PARIZHSKAYA M, WALPUSK J, MAZARIEGOS G, *et al*. Enteric adenovirus infection in pediatric small bowel transplant recipients[J]. Pediatr Dev Pathol, 2001, 4(2): 122-128. DOI: 10.1007/s100240010132.

[31] OZBAY HOŞNUT F, CANAN O, OZCAY 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.

[32] WANNER N, ANDRIEUX G, BADIA I M P, *et al*. Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism[J]. Nat Metab, 2022, 4(3): 310-319. DOI: 10.1038/s42255-022-00552-6.

[33] SIVANDZADEH G R, ASKARI H, SAFARPOUR A R, *et al*. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(22): 6178-6200. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i22.6178.

[34] 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.

[35] KENDALL E K, OLAKER V R, KAELBER D C, *et al*. Elevated liver enzymes and bilirubin following SARS-CoV-2 infection in children under 10[J]. medRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.05.10.22274866.

[36] ZHAO B, NI C, GAO R, *et al*. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids[J]. Protein Cell, 2020, 11(10): 771-775. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6.

[37] HO A, ORTON R, TAYLER R, *et al*. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis[J]. medRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.07.19.22277425.

[38] LION T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(3): 441-462. DOI: 10.1128/CMR.00116-13.

[39] 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.

[40] ROCHOLL C, GERBER K, DALY J, *et al*. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis[J]. Pediatrics, 2004, 113(1 Pt 1): e51-56. DOI: 10.1542/peds.113.1.e51.

[41] KIWAN P, KAMEL R R, KAMEL R, *et al*. Adenoviral hepatitis in an immunocompetent child: case report[J]. J Pediatr Neonat Care, 2017, 7(3): 00290. DOI: 10.15406/jpnc.2017.07.00290.

[42] SOULTATI A, DOURAKIS S P. Pathogenesis of fulminant hepatic failure[J]. Ann Gastroenterol, 2006, 19(4): 313-324.

[43] 毛青, 赵颂涛. 关注儿童病因不明严重急性肝炎全球暴发流行[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(11): 1079-1086. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202205084.
MAO Q, ZHAO S T. Concerned about the global outbreak of

severe acute hepatitis of unknown etiology in children[J]. J Army Med Univ, 2022, 44(11): 1079-1086. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202205084.

[44] BONAVENTURA A, VECCHIE A, DAGNA L, *et al*. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 [J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(5): 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.

[45] LIU J, TAN Y, ZHANG J, *et al*. C5aR, TNF-alpha, and FGL2 contribute to coagulation and complement activation in virus-induced fulminant hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 62(2): 354-362. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.050.

[46] NOVAL RIVAS M, PORRITT R A, CHENG M H, *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children and long COVID: The SARS-CoV-2 viral superantigen hypothesis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 941009. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941009.

[47] PORRITT R A, PASCHOLD L, RIVAS M N, *et al*. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children[J]. J Clin Invest, 2021, 131(10). DOI: 10.1172/JCI146614.

[48] BRODIN P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes[J]. Immunity, 2022, 55(2): 201-209. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.014.

[49] YONKER L M, GILBOA T, OGATA A F, *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier[J]. J Clin Invest, 2021, 131(14). DOI: 10.1172/JCI149633.

[50] BROWN M, BHARDWAJ N. Super(antigen) target for SARS-CoV-2[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(2): 72. DOI: 10.1038/s41577-021-00502-5.

[51] CHENG M H, ZHANG S, PORRITT R A, *et al*. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(41): 25254-25262. DOI: 10.1073/pnas.2010722117.

[52] YAROVINSKY T O, MOHNING M P, BRADFORD M A, *et al*. Increased sensitivity to staphylococcal enterotoxin B following adenoviral infection[J]. Infect Immun, 2005, 73(6): 3375-3384. DOI: 10.1128/IAI.73.6.3375-3384.2005.

[53] BRODIN P, ARDITI M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens [J]. Lancet Gastroenterol Hepatolo, 2022, 7(7): 594-595. DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00166-2.

[54] KERKAR N, CHOUDHURI K, MA Y, *et al*. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease[J]. J Immunol, 2003, 170(3): 1481-1489. DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1481.

[55] ADIGUZEL Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(4): 102791. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102791.

[56] WANG Y, LIU Y. SARS-CoV-2 ORF1abA1061S potentiate autoreactive T cell responses *via* epitope mimicry: an explanation to hepatitis of unknown cause[J]. bioRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.05.16.491922.

[57] WANG E Y, MAO T, KLEIN J, *et al*. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19[J]. medRxiv, 2021. DOI:10.1101/2020.12.10.20247205.

[58] CHANG S E, FENG A, MENG W, *et al*. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5417. DOI: 10.1038/s41467-021-25509-3.

[59] VAN GERVEN N M, DE BOER Y S, ZWIERS A, *et al*. HLA-DRB1 * 03:01 and HLA-DRB1 * 04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1 [J]. Genes Immun, 2015, 16(4): 247-252. DOI: 10.1038/gene.2014.82.

[60] LLEWELYN M. Human leukocyte antigen class Ⅱ haplotypes that protect against or predispose to streptococcal toxic shock[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41 Suppl 7: S445-448. DOI: 10.1086/431986.

[61] LLEWELYN M, SRISKANDAN S, PEAKMAN M, *et al*. HLA class Ⅱ polymorphisms determine responses to bacterial superantigens[J]. J Immunol, 2004, 172(3): 1719-1726. DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1719.

[62] 国家卫生健康委员会. 不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南(试行)[J]. 传染病信息, 2022, 35(03): 195-196, 205. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2022.03.002.
National Health Commission. Guidelines of the diagnosis and treatment of severe acute hepatitis in children with unknown cause (trial version)[J]. Infect Dis Inf, 2022, 35(03): 195-196,205. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2022.03.002.

(**收稿**:2022-11-07;**修回**:2022-11-30)

(编辑 吴培红)