专家述评

儿童不明原因严重急性肝炎述评

庄　辉
北京大学医学部 病原生物学系与感染病研究中心（北京 100191）

【摘　要】本文评述了儿童不明原因严重急性肝炎的最新进展，包括流行病学、诊断、临床表现、病因、防控措施。
【关键词】严重急性肝炎；儿童；病毒；肝移植；病因不明
【中图分类号】R725.1　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.001

Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children

ZHUANG Hui
Department of Microbiology and Center of Infectious Diseases, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】 This paper summarizes the latest advance of severe acute hepatitis of unknown etiology in children, including epidemiology, diagnosis, clinical feature, aetiology and measures for prevention and control.
【Key words】 Severe acute hepatitis; Children; Virus; Liver transplantation; Unknown aetiology



专家简介：庄辉，中国工程院院士，北京大学医学部病原生物学系和感染病中心教授、博士生导师。曾任世界卫生组织病毒性肝炎咨询委员会、世界卫生组织西太区免疫控制乙型肝炎专家委员会和世界卫生组织西太区消灭脊髓灰质炎证实委员会委员。现任亚太区消灭病毒性肝炎联盟委员、中华医学会肝病学分会终身名誉主任委员。获国家科技进步二等奖3项，获美国专利1项、中国专利3项、新药证书3项，获卫生部、教育部和北京市科技进步一等和二等奖多项，发表论文700余篇，主编中文专著4册，参编英文专著5册、中文专著32册，译著1册。E-mail：zhangbmu@126.com

2022年3月31日英国苏格兰卫生局发布苏格兰儿童不明原因严重急性肝炎增多，4月1日英国卫生部向世界卫生组织（World Health Organization，WHO）报告该疫情[1]，4月5日WHO向全球发布疫情警报[2]。由于本病病情重、侵犯健康幼儿、可进展为暴发性肝炎和肝移植，且发生在冠状病毒病-19（coronavirus disease-2019，COVID-19）大流行期间，因此，很快受到国际上的重视。本病最早发生在英国，尔后许多国家也相继报告[2-4]。

1 流行病学

1.1 全球病例分布

截至2022年7月8日全球35个国家共报告1 010例儿童不明原因严重急性肝炎可疑或流行病学相关病例，其中欧洲最多（484例），美洲其次（435例），西太、中东和东南亚地区分别为70例、19例和2例；肝移植46例（4.6%），死亡22例（2.2%），全球不同地区和国家病例分布见表1。美国报告的病例数最多，占33.1%（334/1 010），英国其次，占26.9%（272/1 010），墨西哥第三，占6.8%（69/1 010），日本第四，占6.6%（67/1 010）。

1.2 流行趋势

对571例（占所有可疑病例57%）有发病日期资料的可疑病例分析表明，本病最早发生于2021年10月1日，从2022年3月发病明显增多，于2022年5月达最高峰，每周维持在26～39例，从6月开始下降，至7月中旬降至最低，见图1[5]。全球各区域的流行趋势基本一致，但因多数国家对本病的报告滞后，且疾病监测系统不够健全，可能低估本病的流行。

基金项目：十三五传染病国家科技重大专项（2018ZX10732401-003-015）
引用本文：庄辉. 儿童不明原因严重急性肝炎述评[J]. 西南医科大学学报，2022，45（6）：461-465.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.001

表1 2021年10月1日至2022年7月8日全球儿童不明原因严重急性肝炎可疑或流行病学相关病例按WHO地区分布

Table 1 Global distribution of probable or epidemiologically linked cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children by WHO region from October 1, 2021 to July 8, 2022

WHO分区	国家	可疑或流行病学关联病例数(*n*)	需肝移植病例数(*n*)
欧洲	奥地利	3	0
	比利时	14	0
	保加利亚	1	0
	塞浦路斯	2	0
	丹麦	8	0
	法国	8	0
	希腊	12	0
	爱尔兰	17	2
	以色列	5	1
	意大利	36	0
	拉塔维亚	1	0
	卢森堡	1	0
	摩尔多瓦	1	0
	荷兰	15	3
	挪威	5	0
	波兰	11	0
	葡萄牙	19	0
	塞尔维亚	1	1（等候移植）
	西班牙		1
	瑞典	12	2（包括等候移植）
	英国	272	12
	小计	484	22
美洲	阿根廷	3	1
	巴西	2	0
	加拿大	21	2
	哥伦比亚	2	0
	哥斯达黎加	3	无资料
	墨西哥	69	40
	巴拿马	1	0
	美国	334	21
	小计	435	24
西太区	日本	67	0
	新加坡	3	0
	小计	70	0
东南亚	印度尼西亚	18	0
	马尔代夫	1	0
	小计	19	0
中东	巴勒斯坦国	1	0
	卡塔尔	1	无资料
	小计	2	0
合计		1 010	46（4.6%）

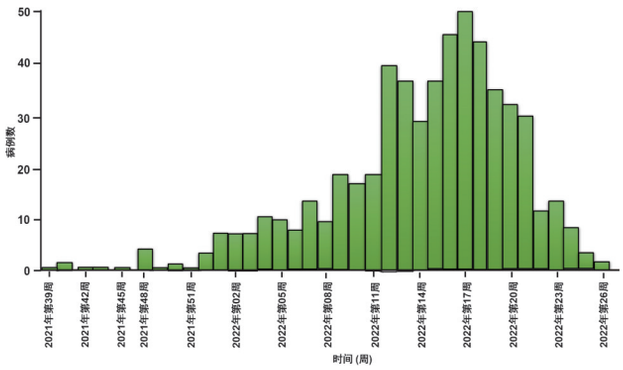


图1 2021年10月1日至2022年7月8日全球儿童不明原因严重急性肝炎可疑或流行病学相关病例发病时间分布

Figure 1 Global time distribution of probable or epidemiologically linked cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children from October 1, 2021 to July 8, 2022

1.3 性别和年龄分布

对478例有性别和年龄资料的本病可疑病例分析表明，其中48%（232/479）为男性，52%为女性（247/479）。绝大多数患者为6岁以下，无1例成人患者（见图2）。

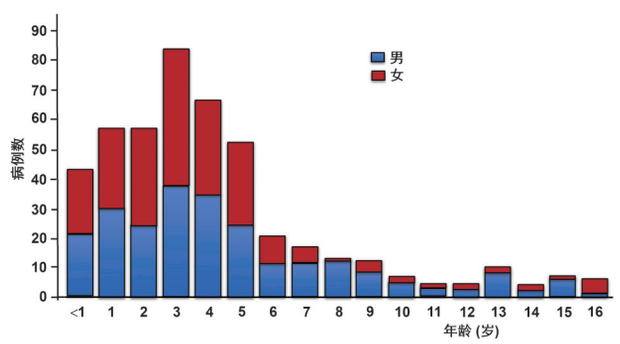


图2 从2021年10月1日至2022年7月8日儿童不明原因严重急性肝炎可疑病例年龄和性别分布

Figure 2 Age and gender distribution of probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children from October 1, 2021 to July 8, 2022

1.4 其他流行病学特点

病例呈散发，无聚集性；本病在同一国家的不同地区发生；病例间无流行病学关联，仅个别病例有接触史；患者无疫区旅游史、无特殊毒物、药品、食品和饮水暴露史[6-9]。

2 诊断

欧洲疾病预防控制中心（European Centre for Disease Prevention and Control，ECDC）、WHO、欧盟和欧洲经济区（European Union and European Economic Area，EU/EEA）和英国健康与安全管理局（UK Health Security Agency，UKHSA）分别提出了儿童不明原因严重急性肝炎确证、可疑和流行病学相关病例的定义（见表2）[6,8-10]。ECDC和WHO只提出可疑和流行病学相关病例的定义，而EU/EEA和UKHSA则提出确证、可疑和流行病学相关病例的定义。由于至今本病病因尚不明

确，因此，目前确证病例尚难诊断，只能诊断为可疑或流行病学相关病例。

表2 儿童不明原因严重急性肝炎病例定义

Table 2 Definitions of cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children

诊断	欧洲疾控中心和世界卫生组织 (ECDC/WHO)	欧盟和欧洲经济区 (EU/EEA)	英国健康与安全管理局 (UKHSA)
确证病例	目前无	自2022.1.1以来急性肝炎 (非甲~非戊)，AST或ALT>500 IU/L，10岁及以下	自2022.1.1以来急性肝炎 (非甲-非戊)，AST或ALT >500 IU/L，10岁及以下
可疑病例	自2021.10.1以来急性肝炎 (非甲~非戊)，AST或ALT>500 IU/L，<16岁	自2022.1.1以来急性肝炎患者 (非甲~非戊)，AST或ALT>500 IU/L，11~16岁	自2022.1.1以来急性肝炎，AST或ALT>500 U/L，11~16岁
流行病学相关病例	自2021.10.1以来与可疑患者有密切接触的任何年龄组急性肝炎 (非甲~非戊)	自2022.1.1以来与确证病例密切接触的任何年龄急性肝炎 (非甲~非戊)，AST或ALT>500 IU/L	自2022.1.1以来与确诊病例有过密切接触的任何年龄的急性肝炎 (非甲-非戊)

3 临床表现

UKHSA分析了81例儿童不明原因严重急性肝炎病例的主要临床症状，见图3[10]。

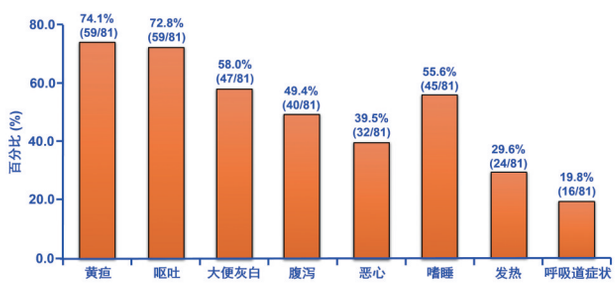


图3 81例不明原因儿童急性严重肝炎病例的主要临床症状

Figure 3 Main clinical symptoms of 81 cases of acute severe hepatitis of unknown aetiology in children

KELGERI等[11]对英国伦敦一所儿童肝移植中心从2022年1月1日至4月11日符合UKHSA确证病例定义的44例患者进行回顾性调查，患者中位数年龄为4岁（1～7岁），黄疸93%（41/44），呕吐54%（24/44），腹泻32%（14/44）。腹部超声检查发现：胆囊壁增厚45%（20/44），轻度肝肿大27%（12/44），轻度脾肿大8%（18/44），检测到腹部淋巴结6%（14/44），腹水1%（2/44），肝实质呈星空状图像2%（4/44）；发生急性肝衰竭14%（6/44），但无1例死亡，所有病例（包括6例肝移植）均康复出院。

4 病因

关于不明原因儿童严重急性肝炎的病因，有如下研究，但至今仍未被证实。

4.1 COVID-19病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）

美国报告，9例本病患儿无1例SARS-CoV-2阳性[9]。英国检测2022年1～4月共计44例本病患儿，SARS-CoV-2阳性率仅为16%，显著低于同期该年龄组的SARS-CoV-2阳性率（1～4岁组和5～11岁组分别为47%和67%）[10,12]。英国HO等[13]检测9例本病患儿，无1例SARS-CoV-2阳性。UKHSA报告，本病患儿COVID-19抗体阳性率与年龄配对的对照组无差异[14]。此外，英国儿童不明原因严重急性肝炎患儿中，无1例接种过COVID-19疫苗。上述数据表明，SARS-CoV-2现症或既往感染及COVID-19疫苗接种与本病无关[15]。全球COVID-19大流行2年后，才发生本病流行。上述研究结果均不支持SARS-CoV-2感染与本病有关。

4.2 人类腺病毒41型（human adenovirus 41，HAdV 41）

英国检测53例本病患儿，其中40例（75%）HAdV阳性，血液/血清样本的检出率明显高于粪便和呼吸道样本。对11份阳性样本进行分型，均为HAdV 41F[10]。美国报告，阿拉巴马儿童医院住院的9例不明原因严重急性肝炎，住院时均伴有HAdV感染[9]。

目前支持HAdV为本病病因的依据是：①本病患儿HAdV检出率高达45%～77%[10]；②肝移植患儿血中腺病毒DNA水平较非肝移植患儿高12倍[6-7]；③本病发病与HAdV感染的年龄段一致[10]；④有文献报道，动物实验感染HAdV后发生严重肝炎[16]。

不支持HAdV为本病病因的依据是：①既往多报道免疫功能低下者感染HAdV后发生严重急性肝炎[17-22]；②无肝组织学、免疫组化、免疫电镜等法检出肝内HAdV结果[10]；③无HAdV全基因组测序结果[10]；④约30%病例HAdV阴性，但检测到其他病毒[10]。

4.3 环境和食品中毒物

UKHSA对患儿所在环境、人口统计数据、食品、水源等进行了回顾性调查，发现一些食品材料可能被污染；水中曾检出腺病毒，但未被证实与本病有关[23]。

4.4 超抗原介导的肝细胞损伤（superantigen-mediated hepatocellular injury）

BRODIN等[24]认为超抗原介导免疫细胞激活可能是儿童不明原因严重急性肝炎的发病机制，SARS-CoV-2可定植在胃肠道，通过肠道上皮细胞不断释放含超抗原基序的S蛋白，然后HAdV感染诱导S蛋白介导的重度炎症应答，从而导致严重肝损伤。其依据是：① 2022年2月，美国绝大多数1～4岁儿童感染SARS-CoV-2奥米克戎变异株，而后于3月和4月报告儿童不明原因严重急性肝炎[25-26]，符合本病潜伏期；②轻症急性COVID-19发病后7个月，患者肠道粘膜中可持续存在SARS-CoV-2及其抗原[27-28]；③ COVID-19可直接和间接引起肝损伤[29-30]。但美国和英国报告，儿童不明原因严重急性肝炎组SARS-CoV-2阳性率低，其COVID-19抗体阳性率与年龄配对的对照组无差异，且SARS-CoV-2易发生突变，难以保留超抗原特性等，均不支持此假设。

4.5 COVID-19防疫解封、腺相关病毒2型（adeno-associated virus 2，AAV-2）、人类腺病毒（human adenovirus，HAdV）感染和宿主易感基因协同作用

COVID-19疫情封控期间，AAV-2和HAdV感染极少发生，但随着封控结束，人员开始流动，儿童AAV-2和HAdV感染急剧上升。HO等[13]检测9名苏格兰不明原因严重急性肝炎和58名非本病患儿的血液、肝组织、粪便样本和鼻咽拭子，未发现常见致肝炎的病毒，6例本病患者HAdV阳性，9例AAV-2阳性；但58例非本病患儿均未检测到AAV-2。既往3岁左右儿童绝大多数已感染AAV-2并有抗体，AAV-2一般需依赖于其他病毒才能复制。HAdV可能是AAV-2的辅助病毒，可能发生在AAV-2感染之后或两者同时感染。HO等[13]对本病患儿遗传基因检测发现，89%含有DRB1*0401等位基因，但在苏格兰一般人群中，仅16%含此基因。已知DRB1*0401等位基因可影响免疫系统功能，主要是该基因编码的蛋白辅助免疫细胞致器官损伤。

英国伦敦MORFOPOULOU等[31]对28名不明原因严重急性肝炎患儿（其中5例曾接受肝移植）进行检测，结果AAV-2检出率为96%，而非本病患儿仅4%阳性。检出AAV-2基因，证明有病毒复制，但检测不到病毒颗粒，提示AAV-2可能是间接作用，即通过免疫系统损伤靶器官。因此，可能是HAdV辅助AAV-2（或两者联合）导致含有易感基因的儿童发生不明原因严重急性肝炎。

但该2项研究病例数较少，且尚未正式在学术期刊上发表，今后需进行更大样本的病例对照研究证实。

5 防控措施

WHO[32]和ECDC[33]提出如下防控措施：

5.1 发现和报告病例

鼓励WHO成员国鉴别、调查和符合病例定义的潜在患者。

5.2 开展风险因素评估和病因研究

①收集和提交流行病学和风险因素信息，如病例间的关联、病例及其密切接触者的时空信息等；②对血液（全血比血清更好）、血清、尿液、粪便和呼吸道样本，以及肝活检样本进行病原学检测，进一步研究病原学特性，包括基因测序等；③全面研究其他传染性和非传染性疾病的危险因素。ECDC对可疑病例病原学检测的推荐意见见表3。

表3 ECDC对可疑病例病原学检测的推荐意见

Table 3 ECDC recommendations for etiological testing of probable cases

标本	检测方法	病原体
血液	血清学	甲、乙、丙、丁*、戊肝炎病毒/巨细胞病毒/EB病毒、 水痘病毒、艾滋病毒、新冠病毒S抗体和N抗体**
		腺病毒***
	血清学	布氏菌、汉氏巴尔通体、伯氏疏螺旋体 (如由流行病学史)
	培养	如有临床指征，如发热，常规细菌学检测
	培养	腺病毒、巨细胞病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、流感病毒
	PCR****	腺病毒***、肠道病毒、巨细胞病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、人乳头病毒6和7型、副肠孤病毒、甲、丙和戊型肝炎病毒
	毒理学筛查	病例对照研究时用液相色谱/高分辨质谱、气相色谱/质朴分析、感应耦合电浆质谱
咽拭子	PCR	多重PCR筛查呼吸道病毒 (包括流感病毒、腺病毒、副流感病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、人类博卡病毒1~3型等)、新冠病毒、肠道病毒、人偏肺病毒
	培养	链球菌A
粪便或	PCR	多重PCR筛查肠道病毒 (包括诺如病毒、肠道病毒、轮状病毒、星状病毒、札幌病毒
肛拭子	PCR	肠道致病菌 (包括沙门氏菌，如用参比系列筛查)
	培养	弯曲杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、大肠杆菌0157
	培养	腺病毒、肠道病毒、轮状病毒
尿	PCR	钩端螺旋体
	培养	如有临床指征，常规检测致病性细菌
	毒理学筛查	感应耦合电浆质谱法

5.3 采用对腺病毒和其它常见感染的常规预防措施

如洗手和预防呼吸道传播的措施等。

5.4 不建议对发现病例的任何国家实施旅行和/或贸易限制。

6 小结

本文就儿童不明原因严重急性肝炎的流行病学、诊断、临床表现、病因、防控措施等进行了介绍与评述，至今我国尚未发现本病患者，但疾病预防控制、临床和卫生行政部门仍应高度重视，加强监测，外防输入。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] MARSH K, TAYLER R, POLLOCK L, *et al*. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022[J]. Euro Surveill, 2022, 27(15): 2200318.

[2] World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [EB/OL]. (2022-04-15). https://www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368.

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

[4] World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology in children - multi-country[EB/OL]. (2022-05-27). https:

//www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389.

[5] World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology [EB/OL]. https://www.who.int/emergencies/emergency-events/item/2022-e000081.

[6] SCIENCE M, CAMPIGOTTO A, NG VL.severe acute hepatitis of unknown cause in Childrem[J]. C MAJ, 2022, 194(31): E1089.

[7] UK Health Security Agency. Cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children[EB/OL]. (2022-04-06). https://covidgpportal. hiowccgpartnership. nhs. uk/index. php? option=com_docman&view=download&alias=2452-20220406-ukhsa-bn034-hepatitis-unknown-aetiology-v01-03&Itemid=294.

[8] European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in acute hepatitis of unknown origin among children United Kingdom[EB/OL]. (2022-04-12). https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-acute-hepatitis-unknown-origin-among-children-united-kingdom.

[9] BAKER JM, 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.

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

[11] KELGERI C, COUPER M, GUPTE GL, *et al*. Clinical spectrum of children with acute hepatitis of unknown cause[J]. N Engl J Med, 2022, 387(7): 611-619.

[12] LEDFORD H. Mysterious child hepatitis continues to vex researchers[J]. Nature, 2022, 607(7917): 20-21.

[13] HO A, ORTON R, TAYLER R, *et al*. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis[J]. medRxiv. (2022-07-19). DOI: 10.1101/2022.07.19.22277425.

[14] UK Health Security Agency. Hepatitis (liver inflammation) cases in children latest updates[EB/OL]. (2022-07-19). https://www. gov. uk/government/news/hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-latest-updates.

[15] HAMZELOU J. We're starting to understand the mysterious surge of hepatitis in children[EB/OL]. (2022-07-25). https://www. technologyreview. com/2022/07/25/1056455/explaining-hepatitis-children/.

[16] RODRÍGUEZ E, IP WH, KOLBE V, *et al*. Humanized mice reproduce acute and persistent human adenovirus infection[J]. J Infect Dis, 2017, 215(1): 70-79.

[17] SCHABERG KB, KAMBHAM N, SIBLEY RK, *et al*. Adenovirus hepatitis: clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(6): 810-819.

[18] RONAN BA, AGRWAL N, CAREY EJ, *et al*. Fulminant hepatitis due to human adenovirus[J]. Infection, 2014, 42(1): 105-111.

[19] ROTHENBERG M, CHEUNG R, AHMED A. Adenovirus-Induced acute liver failure[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(2): 218-221.

[20] KONERU B, JAFFE R, ESQUIVEL CO, *et al*. Adenoviral infections in pediatric liver transplant recipients[J]. JAMA, 1987, 258(4): 489-492.

[21] MICHAELS MG, GREEN M, WALD ER, *et al*. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients[J]. J Infect Dis, 1992, 165(1): 170-174.

[22] CAMES B, RAHIER J, BURTOMBOY G, *et al*. Acute adenovirus hepatitis in liver transplant recipients[J]. J Pediatr, 1992, 120(1): 33-37.

[23] SIVA N. Hunt begins for the cause of acute hepatitis cases[J]. Lancet, 2022, 399(10337): 1765.

[24] BRODIN P, ARDITI M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(7): 594-595.

[25] MALLAPATY S. Most US kids have caught the coronavirus, antibody survey finds[J]. Nature, 2022, 605(7909): 207.

[26] MILLER AD, ZAMBRANO LD, YOUSAF AR, *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children-United states, February 2020-July 2021[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(1): e1165-e1175.

[27] ZOLLNER A, KOCH R, JUKIC A, *et al*. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2): 495-506.e8.

[28] NATARAJAN A, ZLITNI S, BROOKS EF, *et al*. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection[J]. Med (N Y), 2022, 3(6): 371-387.e9.

[29] WANG YJ, LIU SH, LIU HY, *et al*. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19[J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 807-816.

[30] SAVIANO A, BAUMERT TF. Unraveling the role of liver sinusoidal endothelial cells in COVID-19 liver injury[J]. J Hepatol, 2021, 75(3): 503-505.

[31] MORFOPOULOU S, BUDDLE S, TORRES MONTAGUTH OE, *et al*. Genomic investigations of acute hepatitis of unknown aetiology in children[J]. medRxiv. (2022-07-28). DOI: 10.1101/2022.07.28.22277963.

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

[33] European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of unknown aetiology in children, joint epidemiological overview[EB/OL]. (2022-08-26). https://www. ecdc. europa. eu/en/hepatitis/joint-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin.

（2022-08-27 收稿，2022-09-07 修回）