专家论坛

儿童不明原因严重急性肝炎的病因与临床特征及评估和治疗策略

王能里，王建设
复旦大学附属儿科医院 感染传染科（上海 200000）

【摘　要】自2022年年初，儿童不明原因严重急性肝炎引起关注。截至6月22日，已有33个国家共报告了920例疑似病例，重症占比较高。国内虽尚无相关病例报告，为提前做好诊疗准备，国家卫生健康委办公厅亦发布了《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）》。基于现有已公开的资料，本文将从儿科临床医生的角度，初步梳理儿童不明原因严重急性肝炎的定义、可能病因和临床特征，浅谈其评估和治疗策略，以期增强儿科临床医生对该病的认识和处治能力。

【关键词】儿童不明原因严重急性肝炎；临床特征；诊断；治疗
【中图分类号】R725.1　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.003

Acute severe hepatitis of unknown aetiology in children and its management

WANG Nengli, *WANG Jianshe*
Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 200000, China

【**Abstract**】Since the beginning of 2022, acute severe hepatitis of unknown aetiology in children has attracted great attention. As of June 22, a total of 920 probable cases have been reported from 33 countries with a high proportion of severe cases. To prepare for the management of possible cases, the National Health Commission of the People's Republic of China issued the Guidelines for acute severe hepatitis with unknown aetiology in children (Trial). Based on the published data, this paper summarized its definition, possible etiology and clinical features from a perspective of pediatrician, and discussed the strategies of evaluation and treatment, in order to enhance the cognition of pediatric clinicians for this disease.

【**Key words**】Acute severe hepatitis of unknown aetiology; Clinical features; Diagnosis; Treatment



专家简介：王建设，复旦大学教授，国家儿童医学中心复旦大学附属儿科医院感染传染科主任。学术贡献：在国际上鉴定MYO5B、USP53、ZFYVE19等相关胆汁淤积症，参与鉴定RINT1突变引起的发热相关反复肝功能衰竭，受邀在第四、第五届世界儿科胃肠肝病和营养大会等专题报告，创立吕鹤鸣基金上海儿童肝病培训项目，2018、2019年度复旦大学上海医学院优秀教师，2020复旦大学优秀医生。学术团体：中华医学会儿科学分会感染学组副组长、中华医学会肝病学分会遗传性肝病协作组副组长，上海市医师协会儿科医师分会第二届委员会小儿肝病工作组（创始）组长；中华医学会感染病分会第八至十届委员会委员兼全国小儿肝病和感染学组组长，上海市医学会肝病专业委员会第四至六届委员会委员兼儿童和遗传性肝病学组组长等；中华传染病杂志、中华儿科杂志、中华临床感染病杂志等编委；主持科技部重点研发计划项目1项（首席科学家），国家自然科学基金8项，包括中国加拿大健康合作计划，在*Lancet*、*Hepatology*、*Am J Hum Genet*等发表SCI论文84篇。

2022年年初，英国公共卫生局监测到不明原因严重急性肝炎（acute severe hepatitis of unknown aetiology，ASHep-UA）患儿的病例数较以往明显增加，并于4月5日向世界卫生组织（WHO）报告儿童ASHep-UA疫情[1]。4月15日，WHO发布首份通告；4月23日，WHO修订儿童ASHep-UA定义，鼓励报告符合定义的病例并开展相关调查研究[2]。截至6月22日，全球范围内已有来自欧洲、美洲、东南亚等地的33个国家共报告了920例疑似病例，其中至少45（4.9%）例需肝移植、18（2.0%）例死亡[3]。

虽然美国和欧洲均报告了ASHep-UA病例，但美国CDC表示：在2018年1月至2022年3月间，因急性肝炎至急诊就诊的患儿（≤11岁）数保持稳定；2021年10月后，因急性肝炎住院的11岁以下患儿数量也未增加[4]。欧洲罕见肝病网络组织的调查数据显示：2022年1月至3月，严重急性肝炎的病例并未增加[5]。因此，

基金项目：复旦大学附属儿科医院重点发展项目（EK2022ZX05）
第一作者简介：王能里，博士，主治医师。
通信作者：王建设，E-mail: jshwang@shmu.edu.cn
引用本文：王能里，王建设. 儿童不明原因严重急性肝炎的病因与临床特征及评估和治疗策略[J]. 西南医科大学学报，2022，45（6）：474-477. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.003

ASHep-UA并不是今年才出现的疾病。由于缺乏相应的监测网络，尚不清楚2022年后我国ASHep-UA病例数是否增加。目前，国内暂无相关病例报告。鉴于ASHep-UA病因未明、重症占比较高，已引起广泛的社会关注、专家学者的高度重视。国家卫生健康委办公厅亦于6月14日发布了《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）》[6]。

本文将从儿科医生的角度，通过梳理现有已公开的资料，尝试回答以下几个问题：①怎么定义ASHep-UA；②可能的病因是什么；③具有怎样的临床表现；④如何评估和治疗，以期增强儿科临床医生对该病的认识和处治能力。

1 ASHep-UA的定义

自ASHep-UA疫情发生后，WHO于2022年4月15日发布了ASHep-UA的定义，包括确诊病例、疑似病例和关联病例[1]；4月23日，WHO分别对确诊病例、疑似病例和关联病例的定义进行了修订，并注明：存在可解释临床表型的其它病因的病例应被排除[2]。此后，WHO于5月27日和6月24日发布的2份通告均沿用了该定义。根据该定义，确诊病例的定义为暂缺。

欧洲疾病预防和控制中心（ECDC）于6月2日发布的《Hepatitis of unknown origin - Reporting Protocol 2022 (Version 3.0)》，对ASHep-UA的定义与WHO的定义相似，但欧洲CDC明确指出：由特定感染、药物毒性、遗传代谢缺陷、自身免疫性疾病引起的严重急性肝炎病例不应被报告[7]。同时要求在已报告的病例中，剔除经后续评估证实不符合疑似病例和关联病例诊断标准的病例。

根据英国公共卫生局发布的《Technical briefing 3》，英国保留了确诊病例的定义[8]。确诊病例和疑似病例的主要差别：10岁及以下的病例被定义为确诊病例；11至15岁的病例则被定义为疑似病例。英国公共卫生局同时指出：应在除外嗜肝病毒感染、其他肝病（包括代谢性疾病、遗传性疾病、先天性疾病或机械性因素等）的急性发作，再报告病例。

我国卫健委要求在诊断ASHep-UA时，排除药物毒性、常见非肝炎病毒感染、遗传代谢病、自身免疫性疾病等病因，具体定义如下[6]：①确诊病例：暂缺；②疑似病例：自2021年10月1日起发生的急性肝炎（排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染），ALT或AST > 500U/L，且年龄在16岁及以下；③关联病例：自2021年10月1日起发生的任何年龄的急性肝炎（排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染），且有疑似病例密切接触史。

2 ASHep-UA的可能病因

根据已公开的资料，报告病例之间缺乏流行学关联，也无家庭聚集性发病现象。目前，ASHep-UA的病因和发病机制尚不清楚。英国公共卫生局于5月19日发布的《Technical briefing 3》提出6种不同的假说[8]，包括：（1）常见的腺病毒株感染，但可能存在：①SARS-CoV-2流行期间暴露减少导致宿主对腺病毒感染异常敏感或应答；②短期内大量病例感染导致腺病毒感染相关的罕见不良反应增加；③前期SARS-CoV-2或其它病毒感染导致宿主对腺病毒感染异常敏感或应答；④合并SARS-CoV-2或其它病毒感染导致宿主对腺病毒感染异常敏感或应答；⑤或特定的药物、毒物或者环境暴露导致宿主对腺病毒感染异常敏感或应答等情况；（2）腺病毒的新变异株感染；（3）SARS-CoV-2感染后出现的某种综合征；（4）特定的药物、毒物或者环境暴露；（5）新的病原感染；（6）SARS-CoV-2的新变异株感染。6种假说中，主要的假设仍与腺病毒感染有关[6]。

腺病毒感染作为ASHep-UA患儿的病因存在争议。支持腺病毒感染可能是ASHep-UA病因的依据包括：①在ASHep-UA患儿血和粪等样本中，腺病毒是最常被检出的病毒，英国病例的阳性率为65%，美国为45%，均以腺病毒F41型感染为主[4]；②英国监测到ASHep-UA病例数（主要累及5岁及以下儿童）的增加与腺病毒流行高度吻合[8]；③已报道腺病毒感染可引起健康儿童发生严重急性肝炎[9]，甚至是健康儿童发生急性肝衰竭的可能病因[10]。因此，将腺病毒作为ASHep-UA的可能病因具有一定的合理性。

不支持腺病毒感染是儿童ASHep-UA可能病因的依据包括：①通常病毒性肝炎患儿血中病毒载量较高，比如EB病毒、嗜肝病毒等感染引起的急性肝炎。但英国报告的ASHep-UA患儿血中腺病毒的滴度较低；②已报告的ASHep-UA病例以16岁以下健康儿童为主。在免疫功能健全病人中，腺病毒主要引起胃肠道感染，发生急性肝炎的情况比较少见。目前尚无腺病毒F41型引起严重急性肝炎的病例报道；③9例完成腺病毒免疫组化，肝细胞均对腺病毒特异性抗体无免疫反应；且1例完成肝组织的腺病毒PCR，结果为阴性[11-12]。ASHep-UA患儿肝组织病理表现与腺病毒肝炎也存在明显差异[13]。

也有推测SARS-CoV-2感染可能与ASHep-UA有关。SARS-CoV-2含有与超抗原葡萄球菌肠毒素B（SEB）高度相似的基序[14]。动物研究发现：SEB重复刺激可显著加重腺病毒感染导致的DBA/2鼠肝损伤[15]。有学者提出：SARS-CoV-2感染后，肠道反复释放棘突蛋白作为超抗原激活T细胞；后续发生的腺病毒感染可诱导Ⅰ型免疫，产生过量炎症因子诱导肝细胞凋亡，发生严重急性肝炎[16]。研究表明，SARS-CoV-2感染后，胃肠道病毒核酸可检出时间明显长于呼吸道[17]。因此，该假说具有一定的合理性，但需要进一步深入的

调查研究予以证实。

3 ASHep-UA的临床表现

截至6月22日，WHO接到920例ASHep-UA病例报告，但仅422例有年龄和性别信息，其中202(48%)例为男性；发病年龄可为1月至16岁，绝大多数(78%)病例的发病年龄小于6岁[3]。美国要求报告病例的发病年龄必须小于或等于10岁，截至6月22日，共报告了305例，50%为男性，中位发病年龄为2岁[4]。截至6月30日，ECDC共接到473例ASHep-UA病例报告，76.1%的病例发病年龄小于或等于5岁[18]。

报告病例的转氨酶均显著升高，多数病例在2 000 IU/L以上[13]，常伴有黄疸和大便色浅，多数病例在发病前有胃肠道症状。根据英国公共卫生局发布的数据[8]，约68.8%的病例有黄疸、42.7%有大便色浅；呕吐(57.6%)是最常见的胃肠道症状，然后依次是腹泻(43.1%)、腹痛(36.1%)和恶心(25.7%)；此外，约48.6%的病例出现神软乏力、28.5%有发热、18.1%有呼吸道症状。WHO的数据显示ASHep-UA患儿最常见的临床表现包括恶心呕吐(54%)、黄疸(49%)、神软乏力(45%)和腹痛(45%)[3]。

在美国阿拉巴马州之前报告的9例ASHep-UA患儿中，巩膜黄染是最常见的阳性体征(n = 8)，其次是肝大(n = 7)，脾大(n = 1)并不常见[12]。以色列报告的5例患儿也有类似结果：5例有黄疸，4例有肝大，未发现脾大[13]。值得注意的是，ASHep-UA患儿体格检查可无明显阳性体征。

4 ASHep-UA的评估和治疗策略

根据ASHep-UA的定义，报告疑似病例或关联病例需排除可解释患儿表型的已知病因，包括药物毒性、免疫性疾病、已知病原感染、遗传代谢病、以及机械性梗阻等。与药物性肝损伤(DILI)鉴别时，应详尽地询问3月内用药史，具有肝毒性的药物或毒物暴露史是诊断DILI的重要线索；在排除《药物性肝损伤诊治指南》列出的其他肝病后，通过因果关系评估可确定可疑药物与肝损伤的关联程度[19]。与免疫性肝损伤鉴别时，应首先鉴别自身免疫性肝炎(AIH)和巨细胞肝炎合并自身免疫性溶血性贫血(GCH-AHA)，评估自免肝抗体、免疫球蛋白、网织红细胞和Coombs试验，必要时肝活检明确[20]；若合并发热，还需注意鉴别川崎病、儿童多系统炎症综合征(MIS-C)、嗜血细胞综合征等。与感染性肝损伤鉴别时，需鉴别嗜肝病毒感染、以及常见的非肝炎病毒感染，包括EB病毒和CMV感染等[6]；临床实践中应注意到EB病毒感染在国内较为常见，但发生严重急性肝炎的比例较低[21]，巨细胞病毒(CMV)感染更是如此。与遗传代谢病鉴别时，应鉴别肝豆状核变性、线粒体病、糖代谢缺陷、脂肪酸氧化障碍、非酒精性脂肪性肝炎等；临床上鉴别困难时，可行基因检测和肝活检。与机械性因素鉴别，依赖于影像学检查。

所有报告病例均应排除甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染。然后，在疾病早期采集血、痰、粪等标本完成其它病原学评估；若临床需要行肝活检，可留取肝组织做病原学评估。血标本可进行PCR(建议全血、血浆/血清均检测)和特异性抗体检测，包括SARS-CoV-2(推荐同时检测核酸和特异性抗体)、EB病毒、CMV、单纯疱疹病毒1型/2型、细小病毒B19、肠道病毒、人疱疹病毒6型/7型等。存在呼吸道症状时，留取呼吸道标本检测流感病毒、呼吸道合胞病毒、肺炎支原体、腺病毒等。存在呕吐腹泻时，可留取粪标本检测腺病毒、轮状病毒、诺如病毒等。感染中毒症状明显时，应送检血细菌和真菌培养。上述病原学评估为阴性时，可对血、肝组织进行宏基因组学第二代测序检测[6]。

根据国家卫生健康委办公厅发布的《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南(试行)》，儿童ASHep-UA的治疗以对症支持治疗为主[6]：①注意休息，减少体力消耗，必要时卧床休息；②营养支持，保证热卡和维生素摄入，经口摄入不足可静脉补液，保持大便通畅；③保持内环境稳定，避免低血糖，纠正低蛋白血症、电解质紊乱和代谢性酸中毒；④恰当使用保肝药物，存在胆汁淤积时可利胆治疗。若病情进展发生急性肝衰竭，可参考该指南中“肝衰竭治疗”部分[6]、或者北美小儿胃肠病、肝病和营养学会发布的相关指南[22]。

5 小结

本文对儿童不明原因严重急性肝炎的定义、病因、临床特征及评估和治疗策略进行了论述，可供相关专业临床医生学习与借鉴。随着我国儿科临床医生对儿童ASHep-UA认识的提高和全国性多中心监测网络的建立，我国将来也可能会报告儿童ASHep-UA病例。国家卫生健康委员会已发布相关诊疗指南，在未来报告儿童ASHep-UA疑似病例时，国内社会应不必感到恐慌。对严重急性肝炎患儿进行充分评估、积极开展发病机制研究，有助于揭开儿童ASHep-UA的神秘面纱。

(利益冲突：无)

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). https://www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368.

[2] 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.

[3] World Health Organization. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children – multi-country[EB/OL]. (2022-06-24). https://www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON394.
[4] Centers for Disease Control and Prevention. Technical report: acute hepatitis of unknown cause[EB/OL]. (2022-08-17). https://www. cdc. gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html.
[5] DE KLEINE RH, LEXMOND WS, BUESCHER G, *et al*. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022[J]. Euro Surveill, 2022, 27(19): 2200369.
[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 国家卫生健康委办公厅关于印发不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南(试行)的通知: 国卫办医函〔2022〕206号[EB/OL]. (2022-06-16).http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202206/2765dbe6609e4580b9859a73fdb8fa14.shtml.
[7] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis of unknown origin: reporting protocol 2022 version 3.0[EB/OL]. (2022-06-02). https://www. ecdc. europa. eu/sites/default/files/documents/Hepatitis-of-unknown-origin-Reporting-Protocol-v3.0.pdf.
[8] UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: technical briefing 3 [EB/OL]. (2022-05-19). https://assets. publishing. service. gov. uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf.
[9] MATOQ A, SALAHUDDIN A. Acute hepatitis and pancytopenia in healthy infant with adenovirus[J]. Case Rep Pediatr, 2016, 2016: 8648190.
[10] OZBAY HOŞNUT 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.
[11] 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.
[12] 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.
[13] 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.
[14] CHENG MH, ZHANG S, PORRITT RA, *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 U S A, 2020, 117(41): 25254-25262.
[15] YAROVINSKY TO, MOHNING MP, BRADFORD MA, *et al*. Increased sensitivity to staphylococcal enterotoxin B following adenoviral infection[J]. Infect Immun, 2005, 73(6): 3375-3384.
[16] BRODIN P, ARDITI M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(7): 594-595.
[17] CAI JH, XU J, LIN DJ, *et al*. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1547-1551.
[18] UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children[EB/OL]. (2022-04-08). https://www. gov. uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children.
[19] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
[20] MIELI-VERGANI G, VERGANI D, BAUMANN U, *et al*. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(2): 345-360.
[21] 叶丽静, 张婧, 叶颖子, 等. 急性EB病毒感染患儿肝功能损害临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22): 1713-1716.
[22] SQUIRES JE, ALONSO EM, IBRAHIM SH, *et al*. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74 (1): 138-158.

(2022-08-17 收稿, 2022-09-03 修回)

对医学论文“论著摘要”编写的基本要求

医学论文摘要是对论文全文精确、扼要的表达,应尽可能突出论文的创新性、科学性、完整性和简明性。医学论文摘要的编写有多种类型,对医学论文“论著摘要”的编写,基于国标要求应采用“结构式摘要”,并应有完整的中、英文摘要。结构式摘要一般包括四项:(1)目的(Objective) 简要说明为什么进行这项研究?(2)方法(Methods) 简要介绍用哪些方法进行研究? 包括课题的基本设计,使用资料(材料)与方法,如何分组对照? 研究项目的选取与评判,数据如何获取? 采用什么统计学方法处理等。(3)结果(Results) 简要列出获得的主要结果和数据,以及统计学显著性检验的准确值。(4)结论(Conclusion) 简要客观表述通过研究得出什么结论? 有何理论或应用价值? 是否可推荐或推广应用? 摘要通常要求用第三人称书写,不列图、表,不写主观认识、解释、推断和推论,不引用参考文献。近年学术期刊界不少学者提倡编写长摘要,以提升论文的简明全貌、价值与可读性,一般中文摘要以400~600个汉字符为宜,英文摘要须与中文摘要的内容相对应、一致,并符合英文的用法与语法规则要求。

(本刊编辑部)