

## 北京协和医院关于“不明原因严重急性肝炎”的诊疗建议

曹 玮<sup>1</sup>, 李正红<sup>2</sup>, 朱华栋<sup>3</sup>, 周 翔<sup>4</sup>, 杨启文<sup>5</sup>, 韩 扬<sup>1</sup>,  
刘继海<sup>3</sup>, 常 青<sup>6</sup>, 李太生<sup>1</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 感染内科<sup>2</sup> 儿科<sup>3</sup> 急诊科<sup>4</sup> 重症医学科<sup>5</sup> 检验科<sup>6</sup> 医务处, 北京 100730

通信作者: 李太生, E-mail: litsh@263.net

**【摘要】** 2022年4月以来, 全球21个国家和地区陆续报道约450例儿童不明原因严重急性肝炎病例, 超过以往各个地区的年发病例数, 引发了国际广泛关注。病例主要见于16岁以下儿童, 临床表现为急性肝炎症状伴肝酶明显升高, 且排除了甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒等常见病毒感染。我国目前尚未见类似病例报道。但鉴于此种肝炎涉及地域较广、致病原因尚不明确且重症率较高等原因, 北京协和医院特组织相关专家制定了本诊疗建议, 用于规范和指导临床诊治流程, 以应对可能发生的公共卫生事件。

**【关键词】** 不明原因严重急性肝炎; 儿童; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R519.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)03-0412-04

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2022-0276

### Diagnosis and Clinical Management of Acute Severe Hepatitis of Unknown Origin: Operational Recommendation of Peking Union Medical College Hospital

CAO Wei<sup>1</sup>, LI Zhenghong<sup>2</sup>, ZHU Huadong<sup>3</sup>, ZHOU Xiang<sup>4</sup>, YANG Qiwen<sup>5</sup>, HAN Yang<sup>1</sup>, LIU Jihai<sup>3</sup>,  
CHANG Qing<sup>6</sup>, LI Taisheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, <sup>3</sup>Department of Emergency, <sup>4</sup>Department of Critical Care Medicine,

<sup>5</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>6</sup>Department of Medical Affairs, Peking Union Medical College Hospital,

Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Taisheng, E-mail: litsh@263.net

**【Abstract】** About 450 cases of acute severe hepatitis of unknown origin in children have been reported in 21 countries and regions globally since April 2022, which has exceeded the past annual incidences of related regions, and has aroused wide concern. Affected patients were predominantly children under 16 years of age, presented with symptoms of acute hepatitis with markedly elevated liver enzymes, and had been ruled out of common viral infections such as hepatitis A, B, C, D, and E. Similar cases haven't been reported in China yet. However, considering that this acute hepatitis of unknown origin has involved worldwide areas and the incidence of severe cases is relatively high, we formulated this recommendation in Peking Union Medical College Hospital to standardize the diagnosis and treatment of acute severe hepatitis of the unknown origin so as to get fully prepared for the possible public health event.

**【Key words】** acute severe hepatitis of unknown origin; children; diagnosis; treatment

*Med J PUMCH*, 2022,13(3):412-415

2022年4月,英国国际卫生条例国家协调中心向世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告了2022年1月以来苏格兰地区10例10岁以下不明原因儿童严重急性肝炎病例。这些儿童病例临床主要表现为急性肝炎症状并伴肝酶明显升高,且排除了常见肝炎病毒(甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒)感染。随后,类似不明原因严重急性肝炎的病例在多个欧美国家激增,已超过以往各个地区的年发病例数,引发了全球广泛关注<sup>[1]</sup>。截至2022年5月10日,全球21个国家和地区已累计报道约450例不明原因儿童严重急性肝炎,其中至少18例需行肝移植治疗<sup>[2]</sup>。目前,我国尚未见类似病例报道,但此种肝炎涉及地域较广、新病例仍不断出现、致病原因尚不明确且重症率较高,为应对可能发生的不明原因严重急性肝炎公共卫生事件,北京协和医院特组织相关专家制定了本建议,用于规范和指导临床诊疗流程。

需要特别说明的是,由于目前国内尚无明确诊断的此类病例报道,现有建议主要基于国际报道及类似患者的既往临床诊疗经验。本建议编写组将密切关注国际国内动向,适时更新内容。

## 1 流行概况

截至目前,已报道的不明原因严重急性肝炎病例主要集中在欧美地区。大部分患者年龄在10岁以下,主要为1~5岁儿童,既往均体健。病例出现时间相对集中,但病例呈散发,目前缺乏明确流行病学关联。现有病例数据提示发病高峰在2022年3月。

本次严重急性肝炎的病因尚不明确,但一半以上患者血清样本中检测到了人腺病毒(human adenovirus, HAdV),其中至少18例为F亚型HAdV-41<sup>[1,3]</sup>。此外,尽管有部分病例合并新型冠状病毒感染,但目前暂无证据表明二者具有发病关联性。

## 2 诊断流程(图1)

### 2.1 筛查标准<sup>[1]</sup>

#### 2.1.1 疑似病例

符合急性肝炎特征的患者,同时:(1)血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)在500 U/L以上,伴或不伴胆红素升高;(2)经初步筛查排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染;(3)重点关注16岁及以下人群,兼顾成人。

#### 2.1.2 流行病学相关病例

与疑似病例密切接触的任何年龄的急性肝炎(非甲、乙、丙、丁、戊型病毒性肝炎)患者。

注意:目前本病尚缺乏可实际应用的确诊标准,一旦符合上述两条筛查标准之一,均应进行病例上报并启动以下诊疗流程。

### 2.2 临床评估

#### 2.2.1 流行病学史

(1)起病前3个月内药物、毒物暴露史;

(2)动物、食物接触史;

(3)新型冠状病毒免疫史、感染史以及3个月内其他感染史;

(4)类似病例接触史。

#### 2.2.2 临床表现

急性起病,最常见的临床表现为黄疸、恶心或呕吐、食欲减退,可合并腹痛或腹泻以及发热、乏力、嗜睡等全身症状,呼吸道症状较少见。病情进展者可合并出血倾向、神志改变;进展至肝衰竭者可发生肝肾综合征,出现少尿、水肿等症状。

如在起病2周内出现黄疸迅速加深(胆红素每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 或大于正常值上限10倍),肝脏进行性缩小,伴或不伴不同程度的肾脏损伤、出血现象及肝性脑病表现,提示进展至急性肝衰竭。

#### 2.2.3 家族史

重点明确肝病及自身免疫性疾病家族史。

### 2.3 辅助检查

本类患者最突出的检验异常为肝功能异常,包括转氨酶(ALT或AST)及胆红素升高,疾病进展可出现凝血酶原时间延长、血氨升高等。

#### 2.3.1 所有严重急性肝炎病例均应完善如下检查:

(1)血常规、尿常规、便常规、肝肾功能(含白蛋白、球蛋白)、血脂、凝血功能、血氨、胰蛋白酶;

(2)抗HAV-IgM、HBsAg(如阳性完善HBV-DNA)、抗HCV-Ab(如阳性完善HCV-RNA)、抗HEV-IgM;

(3)腹部超声。

#### 2.3.2 满足不明原因严重急性肝炎疑似病例需继续完善如下检查(幼龄患者酌情分批完成):

(1)抗单纯疱疹病毒1/2-IgM/IgG、巨细胞病毒-DNA、EB病毒-DNA、抗微小病毒B19-IgM/IgG、腺病毒分型、嗜肺军团菌抗体-IgM/IgG、肺炎支原体抗体、衣原体抗体、肥达外斐试验、便培养、便腺病毒+诺如病毒检测、外周血宏基因组测序;

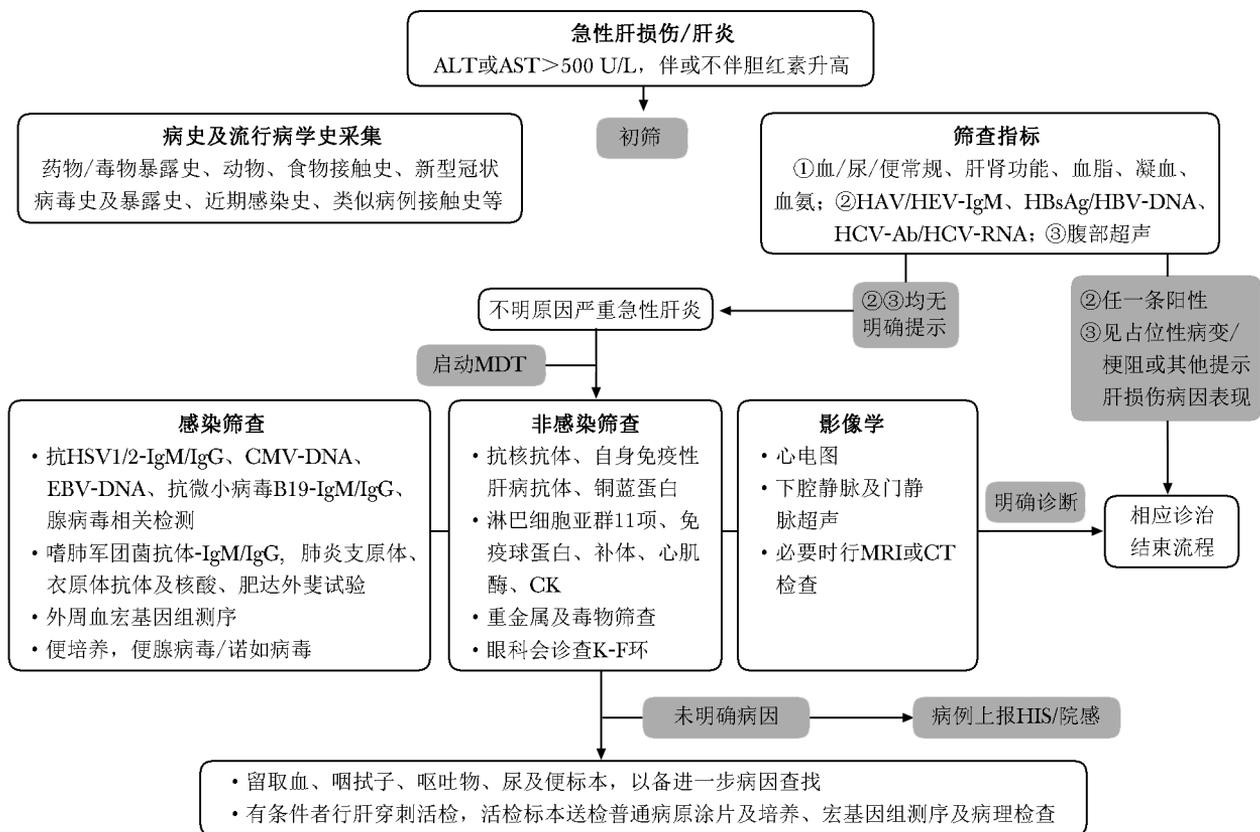


图1 不明原因严重急性肝炎诊断流程

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; HSV: 单纯疱疹病毒; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB病毒; MDT: 多学科协作诊疗; CK: 肌酸激酶; HIS: 医院信息系统

(2) C反应蛋白、肌酸激酶、心肌酶，可酌情查淋巴细胞亚群11项、免疫球蛋白、补体；

(3) 抗核抗体、自身免疫性肝病抗体（抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体I型抗体、抗肝细胞胞质I型抗体等）以及铜蓝蛋白；

(4) 重金属及毒物筛查；

(5) 影像学检查：心电图、下腔静脉及门静脉超声，根据临床判断必要时可行MRI或CT检查；

(6) 眼科会诊明确有无K-F环。

2.3.3 经上述筛查仍无法明确诊断者建议完善如下检查：

(1) 留取外周血、咽拭子、呕吐物、尿及便标本，以备进一步病因查找；

(2) 有条件者，可行肝穿刺活检，活检标本送检普通病原涂片及培养、宏基因组测序及病理检查。

## 2.4 动态监测

应密切关注初诊患者的病情变化，根据患者临床情况决定指标监测频率。建议对所有初诊患者，就诊后3d内每天复查血常规、肝功能、凝血功能，此后根据病情变化决定复查频率。

## 3 治疗<sup>[4]</sup>

由于本病原因目前尚不明确，建议诊疗过程中对疑似病例执行隔离期管理，对患者的粪便、分泌物、排泄物及血液污染物进行严格消毒处理。

一旦出现疑似病例，立即联系医务处，评估后启动由感染内科、儿科、急诊科、重症医学科等相关专家组成的不明原因严重急性肝炎多学科协作诊疗团队。

### 3.1 一般治疗

卧床休息，减少体力消耗和肝脏负担。保证热量，肠内营养为主，包括高碳水化合物、低脂、适量蛋白质饮食。进食不足者，每日静脉补给热量、液体、维生素及微量元素。积极纠正低蛋白血症。密切监测临床病情及实验室指标如肝功能、电解质、酸碱及凝血功能变化。

### 3.2 保肝退黄

根据临床情况适当选用抗炎护肝药物、肝细胞膜保护剂、解毒保肝药物以及利胆药物。

### 3.3 纠正凝血异常

必要时静脉补充维生素 K1 (需警惕过敏症状), 根据出血情况酌情补充血浆、凝血因子等。

### 3.4 防治肝性脑病

适当蛋白饮食, 保持大便通畅, 可常规使用乳果糖及益生菌, 适当补充支链氨基酸。

### 3.5 防治肝肾综合征

纠正低血容量, 积极早期控制感染, 避免肾毒性药物, 经常规综合治疗后无效者需考虑是否合并肝肾综合征, 可使用血管收缩剂 (特利加压素或去甲肾上腺素) 联合白蛋白输注。

### 3.6 人工肝

人工肝可暂时替代肝脏功能, 使部分急性或亚急性肝衰竭时肝细胞有机会再生, 同时也可作为肝细胞不能再生者进行肝移植争取时间。非生物型人工肝技术包括血液灌注、血浆吸附和血浆置换等, 可根据临床病情选用。

### 3.7 肝移植

重症患者内科治疗无效者, 若无禁忌证, 可选择肝移植治疗。

### 3.8 防治继发感染

应警惕继发胆系感染或自发性腹膜炎, 如临床有提示, 可选用覆盖革兰氏阴性杆菌及厌氧菌的经验性方案, 并进一步寻找病原学证据进行针对性治疗。

**作者贡献:** 曹玮负责起草建议初稿并修订论文; 李太生负责方案设计, 组织专家讨论并审阅论文; 李正红、朱华栋、杨启文、韩扬、刘继海参与方案讨论及修改; 周翔负责查阅文献、给予信息支持并参与方案讨论; 常青负责专家统筹协调, 参与方案讨论及论文修订。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

**审核专家** (按姓氏首字母排序):

陈丽萌 (中国医学科学院北京协和医院肾内科)  
杜斌 (中国医学科学院北京协和医院院长办公室)  
范洪伟 (中国医学科学院北京协和医院感染内科)  
韩丁 (中国医学科学院北京协和医院院长办公室)  
黄晶 (中国医学科学院北京协和医院感染管理处)  
金征宇 (中国医学科学院北京协和医院放射科)

荆志成 (中国医学科学院北京协和医院心内科)  
李雪梅 (中国医学科学院北京协和医院肾内科)  
梁智勇 (中国医学科学院北京协和医院病理科)  
刘晓清 (中国医学科学院北京协和医院感染内科)  
刘正印 (中国医学科学院北京协和医院感染内科)  
隆云 (中国医学科学院北京协和医院重症医学科)  
马小军 (中国医学科学院北京协和医院感染内科)  
潘慧 (中国医学科学院北京协和医院内分泌科)  
桑新亭 (中国医学科学院北京协和医院肝外科)  
宋红梅 (中国医学科学院北京协和医院儿科)  
王孟昭 (中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)  
翁利 (中国医学科学院北京协和医院内科 ICU)  
吴沛新 (中国医学科学院北京协和医院院长办公室)  
徐英春 (中国医学科学院北京协和医院检验科)  
杨爱明 (中国医学科学院北京协和医院消化内科)  
曾小峰 (中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科)  
张抒扬 (中国医学科学院北京协和医院院长办公室)  
周宝桐 (中国医学科学院北京协和医院感染内科)  
周道斌 (中国医学科学院北京协和医院血液内科)  
朱以诚 (中国医学科学院北京协和医院神经科)

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Multi-Country-Acute, severe hepatitis of unknown origin in children [EB/OL]. (2022-04-23) [2022-05-15]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>.
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children [EB/OL]. (2022-05-11) [2022-05-15]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>.
- [3] BakerJM, BuchfellnerM, BrittW, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children-Alabama, October 2021-February 2022 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71: 638-640.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22: 164-171.

(收稿: 2022-05-14 录用: 2022-05-19 录用: 2022-05-20)

(本文编辑: 李 娜)