

不明原因儿童肝炎“阴云未散”

●岳佩红 / 整理

近期，不明原因儿童肝炎的阴云仍在全球蔓延。

自今年4月，英国国际卫生条例国家协调中心向世界卫生组织(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后，类似不明原因严重急性肝炎的病例在多个欧美国家均有报道，已超过以往各个地区的年均病例数。

截至目前，全球有22个国家共报道了约450例相关病例，其中至少18例需进行肝移植治疗，并已出现死亡病例。

目前，我国尚未见类似病例报道，但因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，北京协和医院组织相关领域专家制定《北京协和医院关于“不明原因严重急性肝炎”的诊疗建议》(以下简称《建议》)并发表于《协和医学杂志》。

人际传播证据不足

WHO全球肝炎项目资深科学家伊斯特布鲁克指出，目前，有12个国家报告了5例以上的儿童不明原因肝炎病例数，这12个国家中有9个在欧洲。

在现有的病例中，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。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。

“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。”上述《建议》的通讯作者、北京协和医院感染内科主任李太生表示，引起儿童急性肝炎的病因有多种，主要感染途径是经过消化道和血液感染。

不过，此次不明原因严重急性肝炎大多数患者都没有明确的既往病史，疾病的发病机制和传播途径尚不清楚，人际传播证据不足。目前，全球各公共卫生部门正收集流行病学和危险因素等相关信息，同时排查接触食品、药物或毒素等因素。

英国国家卫生安全局及美国疾病控制与预防中心(CDC)等机构的综合公开信息表示，有超过一半的人感染了腺病毒，这是一种通过呼吸道飞沫传播的常见病毒，通过接触感染者或病毒表面传播。

复旦大学附属儿科医院感染传染科主任王建设认为，不明原因儿童急性肝炎有可能是多种病因混合之后的结果，单一因素或许并不足以解释数百例患儿发病的原因，一切都要时间验证。

研究表明，患者血清样本中检测到了人腺病毒(HAdV)，其中至少18例为F亚型HAdV-41。但腺病毒感染在当前儿童肝炎流行中的作用尚不可知。

目前，各国均要求对不明原因急性肝炎患者筛查腺病毒，并积极探讨最佳的标本采集及检测方法。当前，病原体鉴定技术很多，如宏基因组测序等技术，可以较快锁定病原体。《建议》指出，有条件者行肝穿刺活检，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。

“我们还得耐心等待，看能不能找到确切的病因。我觉得用不了太久结果就会出来。”北京生命科学研究所资深研究员、清华大学生物医学交叉研究院教授李文辉说。

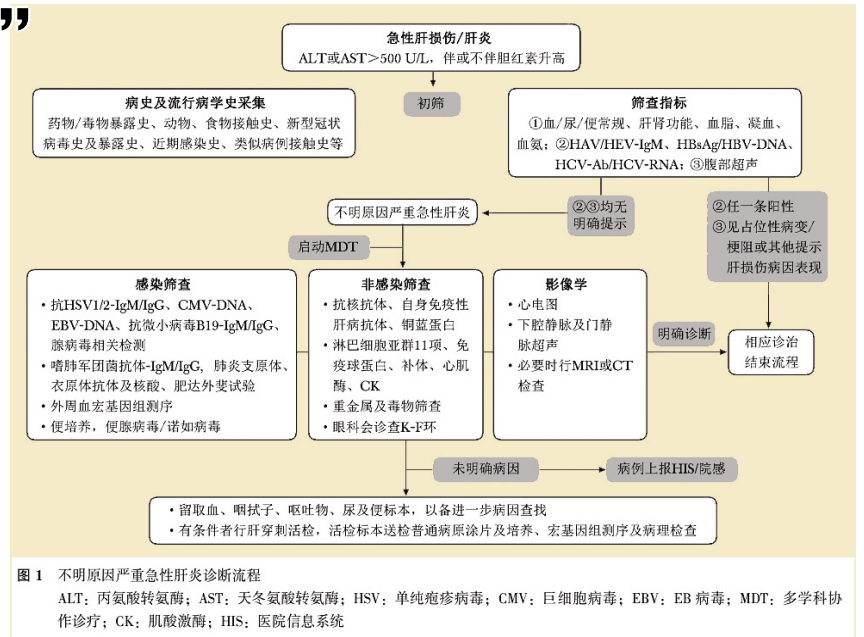
探寻“中国治疗模式”

面对不明原因严重急性肝炎，我国该如何应对？

对此，《建议》给出了相应的诊断流程，提示要重点关注16岁及以下人群，兼顾成人；初步筛查要排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染；血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)在500U/L以上，伴或不伴胆红素升高；既往病史采集和其他筛查指标均无明确提示的前提下，考虑不明原因急性肝炎。

“目前，我国尚未报道类似病例，但鉴于本次公共卫生事件的病因不确定性、重症率高等特点，且国外新的病例仍有出现，故及时建立不明原因严重急性肝炎患者的‘中国模式’诊疗体系显得尤为重要。”李太生表示。

为此，《建议》指出，由于该病目前



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

“目前，我国尚未报道类似病例，但鉴于本次公共卫生事件的病因不确定性、重症率高等特点，且国外新的病例仍有出现，故及时建立不明原因严重急性肝炎患者的“中国模式”诊疗体系显得尤为重要。

病因尚不明确，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，评估后建立由感染内科、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。

在治疗方面，综合现有的方案，可分为一般治疗、药物治疗和手术治疗。一般治疗要保证卧床休息，减少体力消耗和肝脏负担。保证热量，以肠内营养为主，包括高碳水化合物、低脂、适量蛋白饮食。进食不足者，每日静脉补给热量、液体、维生素和微量元素。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、酸碱平衡及凝血功能变化。

药物治疗应选用抗炎护肝药物、肝细胞膜保护剂、解毒保肝药物以及利胆药物等保肝退黄；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、凝血因子等纠正凝血异常。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等预防肝性脑病；要及时纠正低血容量，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)联合白蛋白输注等预防肝肾综合征。

在手术治疗方面，《建议》指出，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，同时也可对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，可根据患者病情选用。同时，重症患者内科治疗无效者，若无禁忌证，可选择肝移植治疗。

“还要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。”李太生表示。

“虽然目前没有确认这种肝炎为传染性病症，但即使有传染性，其传播和致病力也远不及新冠病毒，以我们目前的医疗水平和新冠大背景下的疾病防控措施而言，不用担心这类病例在国内的传播。”王建设表示。

《建议》认为，快速准确查明病因，是诊疗新发传染病和疫情防控的基础。儿科、感染科及相关科室医师应高度警惕不明原因肝功能异常的儿童及成人患者，接诊时仔细询问家族史、既往病史、药物接触史、饮食史、流行病学史等。医疗机构和卫生部门应加强疫情监测，携手全球科学家深入调研，以尽早确定该类不明原因急性重症肝炎的病因，并积极开展临床救治和公共卫生管控行动。