

不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南 (试行)

2022年3月31日，英国苏格兰地区首次报道不明原因儿童严重急性肝炎（acute severe hepatitis of unknown aetiology in children, ASHep-UA），此后全球多个国家或地区出现此类病例，且重症病例占比较高，引起广泛关注。2022年4月12日以来，欧洲疾病预防控制中心和世界卫生组织（WHO）官方网站多次公布此病相关信息。2022年4月23日，WHO发布了诊断建议，但因病因不明，对治疗方案尚无推荐意见。我国尚无相关病例报告。为切实强化该病的早期识别和规范诊疗，全力提升救治效果，我委根据相关报道和文献，结合肝炎诊疗实践，形成《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南（试行）》。

一、流行概况

2022年3月31日，英国苏格兰地区报道5名儿童在3周内发生不明原因严重肝炎，患儿年龄为3~5岁。2022年4月5日，英国向WHO报告10岁以下健康儿童中不明原因急性肝炎病例有所增加，患儿多有呕吐、黄疸，伴转氨酶升高等表现。截至2022年5月20日，欧洲监测系统数据显示，该病可见于各年龄段儿童，5岁以下多见；住院患儿中14.1%

需住重症监护病房。2022年5月27日，WHO公布，33个国家报告650例疑似病例，至少38例需肝移植，死亡9例。

现有证据未发现各病例之间存在明显的流行病学关联，尚不支持其为传染性疾病。

二、病因和发病机制

不明原因儿童严重急性肝炎的病因和发病机制尚在研究中。目前WHO认为，尽管将腺病毒感染作为病因的假说有一定合理性，但腺病毒通常引起低龄儿童轻度、自限性的消化道或呼吸道感染，不能完全解释该病一些较严重的临床表现，故该病与腺病毒的关联需进一步明确。大部分患儿未接种过新冠病毒疫苗，不支持该病与新冠病毒疫苗副作用有关的假说。其他致病因素尚在探索中，例如新冠肺炎流行期间，腺病毒流行水平较低致儿童易感性增加；出现新型腺病毒；腺病毒合并新冠病毒感染；新冠病毒感染并发症导致超级抗原介导的免疫细胞活化，从而引起儿童多系统炎症综合征等。对其他病原体的探索也在进行中，非感染性因素也需进一步排除。

三、临床表现

急性起病，多表现为乏力和纳差、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状，随之出现尿色黄赤，皮肤、巩膜黄染，部分患儿可有大便颜色变白、肝脏肿大、发热和呼吸道症状，

个别可有脾脏肿大。少数病例可在短时间内进展为急性肝衰竭，出现黄疸进行性加重、肝性脑病等表现。

四、病例定义

（一）疑似病例：自 2021 年 10 月 1 日起，患有急性肝炎（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）且血清转氨酶 $>500\text{IU/L}$ （ALT 或 AST），年龄在 16 岁及以下。

（二）流行病学关联病例：自 2021 年 10 月 1 日起，与疑似病例密切接触的任何年龄的急性肝炎（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）患者。

（三）目前暂无确诊病例诊断标准。

疑似病例和流行病学关联病例须注意排除药物、常见非肝炎病毒感染（如 EB 病毒、巨细胞病毒等）、自身免疫性疾病、遗传代谢病等所致肝炎。

五、急性肝衰竭的诊断

疑似病例或流行病学关联病例同时符合以下 3 条标准：

1. 急性发作的肝脏疾病，没有慢性肝病的证据；
2. 有严重肝损伤的生化证据；
3. 维生素 K 不能纠正的凝血异常，且满足以下 2 条之一：
 - （1）凝血酶原时间（PT） $\geq 15\text{s}$ 或国际标准比值（INR） ≥ 1.5 ，伴肝性脑病；
 - （2）PT $\geq 20\text{s}$ 或 INR ≥ 2 ，伴或不伴肝性脑病。

六、实验室检查

根据病情需要进行以下实验室检查，以辅助明确病因和判断病情等。

（一）常规检查。血常规和网织红细胞、C 反应蛋白、降钙素原及尿、便常规等指标。

（二）血生化检查。

1. 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素和直接胆红素、白蛋白、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、胆汁酸等。

2. 其他：血电解质、血糖、乳酸、血氨、肾功能、心肌酶谱等。

（三）凝血功能检查。PT、凝血酶原活动度、INR 和活化部分凝血活酶时间等。

（四）病原学检查。

在除外甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染的情况下，应尽可能留取多种样本以便进行病因学调查，包括血液（全血和血浆）、呼吸道（鼻咽或口咽拭子、鼻咽吸取物等）、粪便和尿样本等。若临床需要穿刺检查，可保存组织样本。建议优先进行下列病原学检查。无条件检测时，应积极收集标本并妥善保存备检。

1. 核酸检测：合适标本为血液、呼吸道或组织样本，有条件者尽量完成新冠病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、人疱疹病毒 6 型、人肠道病毒（肠道病毒通用型）、单纯疱疹病毒、

腺病毒（注意试剂可检测的腺病毒型别，应尽量包括腺病毒 40/41 型）、细小病毒 B19 型等病毒核酸检测；有吐泻等胃肠道症状者，可用大便标本进行人腺病毒、轮状病毒及诺如病毒等核酸检测。

2. 抗原检测：有吐泻等胃肠道症状者，可在大便标本中进行腺病毒、轮状病毒、诺如病毒等抗原检测。

3. 血清特异性抗体检测：有条件者尽量完成新冠病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19 型和单纯疱疹病毒等病毒特异性 IgM 和 IgG 检测。

4. 上述病原学检查阴性，临床高度疑似的感染者，可对血、肝穿刺组织等样本进行宏基因组二代测序。

（五）其他检查。根据临床诊治需要可进行毒物筛查、药物检测、免疫功能检查、自身免疫性抗体检查及遗传代谢病筛查等。

（六）肝穿刺活检。根据病情诊治需要确定是否进行肝穿刺活检，活检组织可进行病理和病原学等检查。

七、影像学表现

（一）腹部超声。建议首选。超声检查可用于评估肝脏大小、轮廓、硬度、肝实质回声、胆囊胆道及腹水等情况，还可作为肝移植前的评估手段。

（二）腹部核磁共振成像。可根据患儿情况酌情选择。

八、治疗措施

应采取对症和支持治疗为主的综合救治措施，要密切观察病情变化，评估精神状态，监测实验室指标，预防并发症。肝衰竭患者应及时转诊至有救治能力的医院。

（一）肝炎期治疗。

1. 一般治疗及护理：

（1）休息：减少体力消耗，避免剧烈运动；出现黄疸、呕吐、乏力、纳差时，应适当卧床休息。

（2）营养支持：保证热量摄入，对能进食的患儿给予高碳水化合物、低脂、优质蛋白饮食，并补充多种维生素。进食不足者需静脉补充。

（3）监测病情变化，积极纠正低白蛋白血症、低血糖、水电解质及酸碱平衡紊乱，警惕肝衰竭等并发症。

2. 对症治疗：酌情选用护肝药物，有胆汁淤积者可使用熊去氧胆酸等；注意保持大便通畅，便秘者可使用乳果糖，以减少毒物吸收。

（二）肝衰竭治疗。

可转入重症监护病房，在严密监护下给予生命支持治疗。多学科团队的密切协作有助于提高患者存活率。

1. 液体治疗：应限制静脉输液总量，避免使用含乳酸的液体，根据血糖水平调整葡萄糖输注速率，维持电解质平衡，注意纠正低白蛋白血症。如出现循环不稳定，应予液体复苏。

2. 肝性脑病和颅内高压：保持环境安静；减少不必要的刺激；谨慎使用镇静药物；及时发现并治疗可能使病情加重的因素，包括感染、休克、消化道出血、急性肾损伤和水电解质紊乱等；有脑水肿、颅内高压者，可予甘露醇、高渗盐水和利尿剂等。

3. 高氨血症：血氨明显升高或伴有肝性脑病时，应将蛋白摄入量降至 1g/kg/d；给予乳果糖等口服或高位灌肠促进排便，减少肠道内氨的吸收；静脉输注精氨酸、门冬氨酸-鸟氨酸等促进氨的排泄；酌情使用支链氨基酸。若仍无效或血氨严重增高，应考虑血液净化治疗。

4. 凝血功能障碍：静脉补充维生素 K1；有活动性出血或侵入性操作时补充新鲜冰冻血浆和/或血小板，纤维蛋白原降低 ($<1\text{g/L}$) 可予冷沉淀物等；若无活动性出血或侵入性操作，不建议常规给予血液制品纠正凝血异常，以避免液体超载等输血相关不良反应。

5. 呼吸衰竭：出现缺氧时予鼻导管吸氧，仍不缓解或加重者，酌情予无创或有创通气。

6. 心血管功能障碍：维持有效循环血容量；出现血压降低、心功能障碍者可予升压和强心药物维持适当血压，改善心肌收缩力。

7. 急性肾损伤：减少或停用利尿剂，避免使用肾毒性药物，维持有效血容量。伴低血压者可选用特利加压素或去甲

肾上腺素联合白蛋白输注。药物治疗后仍有严重少尿或无尿、液量超载、血清肌酐进行性升高、严重电解质及酸碱平衡紊乱者可予肾替代治疗。

8. 控制继发感染：疑有继发感染时应在留取相关病原学标本后开始抗菌药物治疗，病原明确后根据培养和药敏结果及时调整，感染控制后尽早停用。

9. 体外肝脏支持治疗：主要用于常规治疗不能缓解的严重凝血异常、肝性脑病等，或作为肝移植前的过渡治疗。可酌情选用血浆置换、血液灌流及血浆吸附等。

10. 肝移植：对内科治疗无效的严重肝衰竭患者，应尽早组织多学科团队评估，决定是否行肝移植。

九、防控措施

（一）加强手卫生，注意佩戴口罩和饮食卫生等。

（二）在临床工作中，医务人员需采取标准预防措施，一旦发现疑似病例，应按要求及时上报。