

## · 标准与指南 ·

# 不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南(试行)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

【关键词】 严重急性肝炎; 儿童; 诊断; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220616-00136

## Guidelines for the diagnosis and treatment of acute severe hepatitis of unknown aetiology in children (trial version)

National Health Commission of the People's Republic of China

【Key words】 Acute severe hepatitis; Children; Diagnosis; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220616-00136

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 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)  $\geq 15$  s 或国际标准比值 (INR)  $\geq 1.5$ , 伴肝性脑病; (2) PT  $\geq 20$  s 或 INR  $\geq 2$ , 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、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、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  $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ;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。

(收稿日期:2022-06-16)

·读者·作者·编者·

## 本刊可直接使用的缩略语

下列缩略语为本刊常用词汇,第一次出现时,可以不标注中文,它们是:

甲胎蛋白(AFP)	乙型肝炎病毒(HBV)	核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )
艾滋病(AIDS)	乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)	自然杀伤细胞(NK 细胞)
碱性磷酸酶(ALP)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)	外周血单核细胞(PBMC)
丙氨酸转氨酶(ALT)	乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)	磷酸盐缓冲液(PBS)
抗原提呈细胞(APC)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)	血小板(PLT)
天冬氨酸转氨酶(AST)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)	结核菌素试验(PPD)
共价闭合环状 DNA(cccDNA)	血红蛋白(Hb)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )	肝细胞癌(HCC)	严重急性呼吸道综合征(SARS)
疾病预防控制中心(CDC)	丙型肝炎病毒(HCV)	结核(TB)
细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	总胆红素(TBil)
树突细胞(DC)	人乳头状瘤病毒(HPV)	总胆固醇(TC)
弥漫性血管内凝血(DIC)	重症监护病房(ICU)	甘油三酯(TG)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	干扰素(IFN)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
$\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)	白细胞介素(IL)	肿瘤坏死因子(TNF)
高效抗逆转录病毒治疗(HAART)	主要组织相容性复合体(MHC)	白细胞(WBC)
甲型肝炎病毒(HAV)	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	世界卫生组织(WHO)