·系统综述/Meta分析·

儿童不明原因急性肝炎事件

郑英杰[1]　胡安群[2]　陆国平[3]　李意杰[1]　董遥[1]　王凯琳[1]
[1]复旦大学公共卫生学院流行病学教研室/国家卫生健康委员会卫生技术评估重点实验室/公共卫生安全教育部重点实验室，上海 200032；[2]安徽医科大学附属安庆医院/安庆市立医院检验科，安庆 246003；[3]复旦大学附属儿科医院重症医学科，上海 201102
通信作者：郑英杰，Email：yjzheng@fudan.edu.cn

【摘要】 近来，全球不明原因急性肝炎（AHUE）儿童病例数正在快速增加，已涉及26个国家（病例数超过396例），全球公共卫生行动（监测、健康警示、研究等）正在实施中。AHUE主要影响免疫功能健全的儿童，具有典型的急性肝炎表现，可出现重症化且需要肝移植。目前系统的研究仍然较少，其危险因素未明，病因有待于确立，临床特征及发病机制有待于阐明，加强AHUE病例的监测及研究迫在眉睫。

【关键词】 肝炎；　儿童；　公共卫生

基金项目：国家重点研发计划（2021YFC2701800，2021YFC2701801）；国家自然科学基金（82173582，81773490）

The event of acute hepatitis of unknown etiology in children

Zheng Yingjie[1], Hu Anqun[2], Lu Guoping[3], Li Yijie[1], Dong Yao[1], Wang Kailin[1]
[1]Department of Epidemiology, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Key Laboratory for Health Technology Assessment, National Commission of Health/School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; [2]Department of Clinical Laboratory, Anqing Hospital Affiliated in Anhui Medical University/Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, China; [3]Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China
Corresponding author: Zheng Yingjie, Email: yjzheng@fudan.edu.cn

【Abstract】 Recently, the cases of acute hepatitis of unknown etiology (AHUE) in children worldwide have been increasing continuously and rapidly, involving more than 396 cases in 26 countries, and global public health actions, including surveillance, health alerts, research, are being implemented. AHUE mainly affects immunocompetent children with typical acute hepatitis, which can be severe and require liver transplantation. There are few systematic studies at present; the risk factors are unknown, the etiology remains to be established, and the clinical features and pathogenesis remain elucidated. It is urgent to strengthen the monitoring and research of AHUE cases.

【Key words】 Hepatitis;　Children;　Public health

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2701800, 2021YFC2701801); National Natural Science Foundation of China (82173582, 81773490)

近来，全球不明原因急性肝炎（AHUE）儿童病例正在持续并快速地增加着，已涉及26个国家，累计病例数已超过396例[1-8]。AHUE系一种新发现的急性肝炎，临床表现以胃肠道症状伴有黄疸为

DOI：10.3760/cma.j.cn112338-20220504-00376
收稿日期　2022-05-04　　**本文编辑**　斗智
引用格式：郑英杰，胡安群，陆国平，等. 儿童不明原因急性肝炎事件[J]. 中华流行病学杂志，2022，43(8)：1326-1332. DOI：10.3760/cma.j.cn112338-20220504-00376.
Zheng YJ, Hu AQ, Lu GP, et al. The event of acute hepatitis of unknown etiology in children[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(8):1326-1332. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220504-00376.

主，肝脏酶的水平升高明显，且已排除甲型肝炎病毒、HBV、HCV、丁型肝炎病毒和HEV。AHUE主要发生于≤16岁、既往健康的儿童，约10%发生重症且需要肝移植，并可导致死亡。国内学者对此先后进行报道[9-11]，本文系围绕3个规范的研究/报告[7,12-13]，结合相关机构的技术文件、调查进展、新闻、Blog等信息，试图厘清AHUE事件的起源、发生发展脉络，初步展示AHUE的特征。

一、事件经过

1. 英国AHUE事件：2022年3月31日，服务于苏格兰3家最大儿童医院的儿科顾问小组发现，英国格拉斯哥皇家儿童医院在3周内出现5例不明原因重症肝炎的儿童[12]，这与往年的全年发病数（4~8例）相当，疑为病例聚集信号；随即向当地苏格兰国民健康服务大格拉斯哥和克莱德卫生局上报，后者又上报苏格兰卫生署[14]。

苏格兰卫生署和当地卫生局立即成立多学科问题评估小组，确定信号的有效性并了解其他国家的情况，向英国卫生安全局报告，随后成立了国家事件管理小组来管理正在进行的公共卫生调查和响应。2022年4月5日，英国国际卫生条例国家联络点向WHO报告了第1批10例患者的情况[2]，由后者向WHO欧洲区和美洲区等国家通报进行病例的主动搜索与报告[15]。

2022年4月6日苏格兰卫生署发布初步调查报告发现[16]，在苏格兰4个国民健康服务区域（拉纳克郡、泰赛德、大格拉斯哥和克莱德、法夫）发现11例AHUE儿童，该数字已超过苏格兰往年的全年发病数（7~8例），聚集信号得以确认。患者年龄1~5岁，主要出现于3月，非甲~非戊型急性肝炎，需入院治疗。苏格兰卫生署正持续地发布了“若有黄疸应立即联系社区医生”的健康警示。

英国卫生安全局随即启动了≤10岁儿童的全国性监测（主动病例搜索、报告和流行病学调查）、健康警示和研究等[14]：截至2022年4月8日，英国已发现74例病例，截至4月25日发现145例，其中英格兰108例、苏格兰17例、威尔士11例和北爱尔兰9例，均未接种新型冠状病毒（新冠病毒）疫苗，其中有10例肝移植。英国卫生安全局召集由国家卫生服务局和学术合作伙伴组成的专家组来指导全面调查。同日，用于欧盟成员国进行AHUE病例报告的欧洲监测系统第1版正式发布；英国卫生安全局于5月6日规范了病例定义并报告截至5月3日的118例英格兰患者的描述性分析结果[7,17]，其中72.2%（91/126）检出腺病毒，初步分型与腺病毒41F型一致；5月6日，WHO发布AHUE为全球“非常紧急的事情”的警报[8]。

2. 美国AHUE事件：与英国相比，美国早在5个月前已发生类似事件。2021年11月美国阿拉巴马州一家大型儿童医院的临床医生向阿拉巴马州公共卫生局报告了该院既往健康儿童发生重症肝炎并伴有腺病毒血症的病例5例，其中3例出现肝衰竭[18-19]；随后美国CDC协同调查。2022年2月1日，阿拉巴马州公共卫生局和阿拉巴马州应急响应技术和健康警报网络发布信息呼吁进行AHUE病例的报告[19]，美国另1个州也发现1例。2022年4月15日，阿拉巴马州在同一医院共发现9例AHUE伴有腺病毒血症[20]：患者出现胃肠道症状和不同程度的肝损伤，包括肝功能衰竭，可能与腺病毒41型相关。阿拉巴马州公共卫生局联合阿拉巴马州儿童基金会/德克萨斯儿童基金会、纽约州卫生局沃兹沃思中心和CDC传染病病理学科进行研究。4月21日，美国CDC向全国医生发布了关于AHUE的健康警示。随后，CDC发布1项全国性健康咨询，在其他州寻找病因不明或与腺病毒感染相关的临床类似病例，并正与国际同事讨论可能与腺病毒相关的类似肝炎病例。阿拉巴马州9例AHUE的正式报告于2022年4月29日发表在*Morbidity and Mortality Weekly Report*[4,13]。所有5例被测序的患者都发现41型腺病毒感染。

事件自发生至今，英国从发现、报告到启动公共卫生行动或反应的整个过程是快速而规范的，迄今可追溯的首例AHUE儿童发生于2022年1月11日的苏格兰中部，经通报于WHO之后，推动西方发达国家AHUE的信息披露（图1）。而美国比英国早了近半年出现病例，于4月29日才发布第1批9例的正式报告[12-13]。随着相关国家对AHUE监测的加强，病例正持续并快速地增加着。美国CDC于5月6日通报目前正在调查25个州的109例AHUE病例，其中8名儿童需要进行肝移植，5名儿童已经死亡；几乎所有的儿童（94%）需要住院治疗[8]。至2022年5月6日，全球已发生396例，涉及26个国家：其中英国（163例）、美国（109例）、欧盟/欧洲经济区（95例）和其他国家或地区（29例）[1,3-6]。还有一些国家的病例在核实中。

二、病例定义及其特征

病例的定义尤为重要，有助于判断病例的特征、聚集信号存在与否。基于病例情况、发病日期

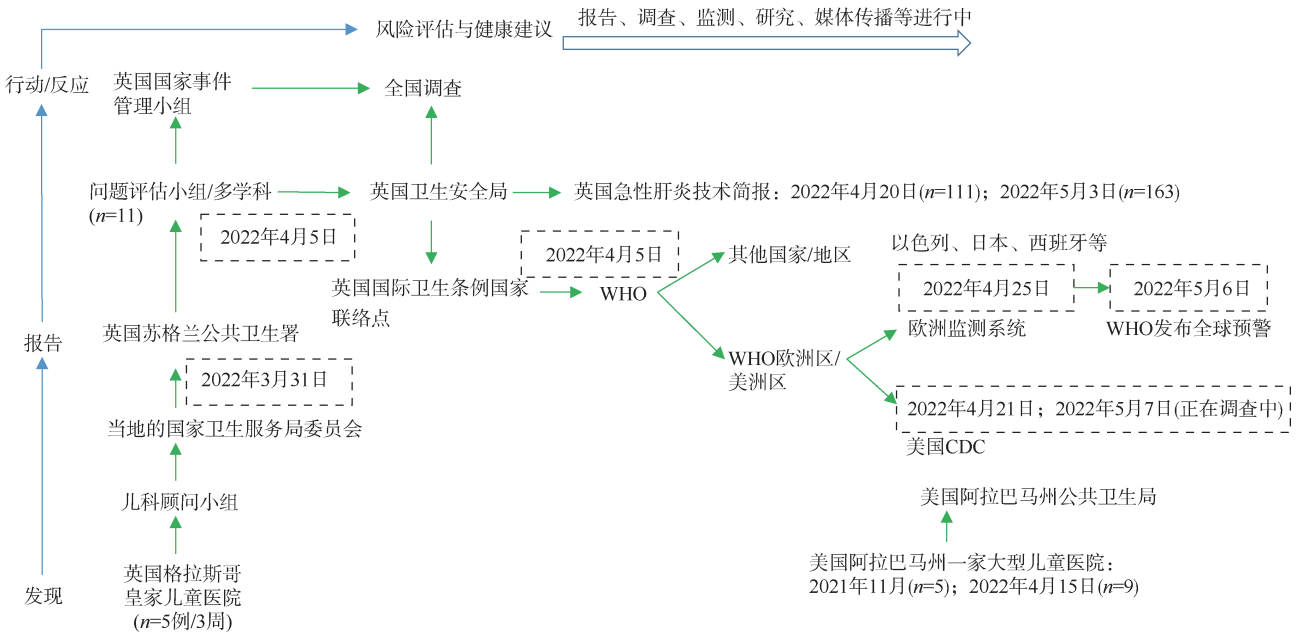

图 1　英国和美国不明原因急性肝炎事件的脉络及主要进展

和发病年龄，病例的工作定义先后由苏格兰卫生署、英国卫生安全局和 WHO 等分别提出（表 1）[1-2,7,12,17]，包括确诊病例、疑似病例、关联病例和待分类病例，其含义随着对疾病的临床特点和流行病学特征的认识不断变化着。

目前仅有 3 篇文章或研究对合计 185 例的病例特征进行较为正式的分析[7,12-13]。AHUE 儿童病例多数既往健康、无免疫低下史或免疫抑制治疗史。病例多数为白人，女孩约是男孩的 1.1 倍（72/68），中位年龄约为 3 岁，年龄波动在 1 月龄至 16 岁之间（表 2）。临床表现为急性肝炎，以及病理性肝脏炎症[13]：多数病例发生胃肠道症状之后出现黄疸；出现比例最高的临床表现为黄疸（72.1%），其次为呕吐（64.9%），白粪便（50.0%）与嗜睡（50.0%）的出现比例也较高，其他常见的临床症状包括腹泻（48.1%）、腹痛（44.1%）、发热（41.2%）、恶心（30.5%）等（表 3）。也可出现上呼吸道症状（19.7%），而肝性脑病、脾肿大、腹水则少见。通常患儿的住院天数≥6 d，超过 50% 可康复；约 1/4 患儿出现肝衰竭，约 1/13 患儿需要肝移植（表 2），这比 WHO 于 4 月 25 日的报道略低（10.1%，17/169）[1]。3 个研究中目前均未出现病例死亡。

AHUE 特征性表现之一是患儿肝脏酶的水平异常地升高（AST 或 ALT>500 U/L）；Marsh 等[12]报道第一批 13 名儿童患者中多数>2 000 U/L。而血清胆红素水平可能正常或异常。

表 1　不明原因急性肝炎病例的定义

病例分类	英国苏格兰卫生署[12,17]（2022 年 4 月 12 日）	英国卫生安全局（2022 年 4 月 25 日）[17]和 WHO（2022 年 4 月 15 日）[2]	WHO（2022 年 4 月 23 日）[1]	英国卫生安全局（2022 年 5 月 6 日）[7]
确诊	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②AST（或 ALT）>500 U/L 且原因不明；③年龄≤10 岁；④与任何年龄的可能或确诊病例的接触者	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎且 AST 或 ALT>500 U/L；③年龄≤10 岁	未提供	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎，且非代谢、遗传或基因、先天性或机械性原因的预期表现。AST 或 ALT>500 U/L；③年龄≤10 岁
疑似	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②原因不明的黄疸；③年龄≤10 岁；④与任何年龄的可能或确诊病例的接触者	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎且 AST（或 ALT）>500 U/L；③年龄 11~16 岁	①2022 年 10 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎且 AST（或 ALT）>500 U/L；③年龄≤16 岁	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎，且非代谢、遗传或基因、先天性或机械性原因的预期表现。AST 或 ALT>500 U/L；③年龄 11~15 岁
关联[a]	无	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎；③任何年龄；④与确诊病例密切接触	①2022 年 10 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎且 AST 或 ALT>500 U/L；③年龄≤16 岁；④与疑似病例密切接触	①2022 年 1 月 1 日以后发病；②非甲~非戊型急性肝炎；③任何年龄；④与确诊病例密切接触

注：[a] 待分类病例：如甲~戊型肝炎血清学结果未出，但符合表 1 其他标准并排除临床表现其他解释的，归类为待分类病例

表2 3个不明原因急性肝炎正式研究中病例的基本情况及其转归

第一作者	研究时间	病例地点	不明原因例数及其工作定义	社会人口学特征	结局：例数/总数(%)			
					肝衰竭	肝移植	住院中	康复
Baker等[13]	2021年10月至2022年2月	美国阿拉巴马州	确诊病例9例；年龄≤10岁；未知原因肝炎伴有腺病毒感染	年龄$M(Q_1,Q_3)$为2.7(1.7,5.8)岁；男女性别比为2∶7；种族为西班牙裔/其他族裔之比为6/3	2/9(22.2)	2/9(22.2)	2/9(22.2)	7/9(77.8)
Marsh等[12]	2022年1月11日至2022年4月12日	英国苏格兰	确诊病例13例；年龄≤10岁；根据苏格兰卫生署2022-04-12定义(表1)	年龄$M(Q_1,Q_3)$为3.9(3.6,4.6)岁；男女性别比为7∶6；均为苏格兰白人	3/13(23.1)	1/13(7.7)	5/13(38.5)	8/13(61.5)
英国卫生安全局[7,17]a	2022年1月11日至2022年5月3日	英国	确诊病例163例，就诊后28 d；根据英国卫生安全局2022-04-25定义(表1)	年龄$M(Q_1,Q_3)$为3(3,4)岁；男女性别比为1∶1；白人占86%(92/107)	–	11/163(6.7)	13/163(8.0)	88/163(54.0)
合计b	–	–	–	–	5/22(22.7)	14/185(7.6)	23/185(12.4)	103/185(55.7)

注：a人口学特征基于英国英格兰118例统计，人种比例中分母有缺失；b样本量加权法计算比例；–无数据

三、AHUE的原因探索

引起急性肝炎的甲型肝炎病毒、HBV、HCV、HEV和丁型肝炎病毒等常见病毒均未检出。除此之外，对肝炎的常见病毒学检测涉及17种病毒和钩端螺旋体(表4)，而细菌病原体未深入探讨[12]。英国卫生安全局报道，检测较多的有腺病毒、新冠病毒、EB病毒和巨细胞病毒，当前未提供检测的具体数字结果[7,17]；此外，每名患者的病原学检测集中在入院的时候，其所处的临床病程不一，检测用的生物样本、检测方法以及病原体也不一致。

总体上，检出率位居第1位的是腺病毒(72.2%)，美国第1批病例纳入时即包括了腺病毒血症[13]，而英国第1批13例中仅有5例阳性(38.5%)[12]，18例被成功扩增的腺病毒均为腺病毒F种(血清型41)[7,13,17]；位居第2位的是EB病毒(6/9)；位居第3位的是肠道病毒(23.8%)、诺如病毒(23.8%)和鼻病毒(28.6%)；位居第4位的是新冠病毒(18.8%)；呼吸道合胞病毒、沙波病毒、偏肺病毒偶有检出；共感染也可看到。见表4。

四、分析与讨论

对2021年10月至今发生的AHUE事件进行梳理，苏格兰一家儿童医院3周内出现AHUE例数高于寻常的集聚信号，该地疫情得以确立。英国随后启动了针对AHUE的公共卫生行动是快速而相对规范的，推动西方发达国家AHUE的信息披露。因其特发于儿童，且具有较高比例的重症及需要肝移植等特征，从而引发了持续而紧密的临床和病原学的监测，广泛的病例搜索可能发现更多的病例，也可能发现更早的AHUE病例。全球报告的病例数正持续上升，这是否属于一起全球性流行的传染病，尚需进一步观察。

由于纳入的患儿肝脏酶水平异常高、重症患儿较多等原因，目前的数据更可能反映病情相对较重AHUE的特征，即AHUE儿童绝大部分既往健康且免疫功能正常，女孩略多，多发于3岁年龄段，表现为典型的急性肝炎表现：黄疸、呕吐常见，嗜睡、白色粪便、腹痛、腹泻次之，可有发热、恶心、上呼吸道症状等。肝脏酶水平异常地升高，可康复的比例超过50%，大概4例患儿中出现1例肝衰竭、13例患儿中出现1例需要肝移植。

不明原因肝炎并不少见。本研究者曾先后对上海市90年代初期和2005年急性肝炎进行甲型肝炎病毒、HBV、HCV和HEV分型检测，约20%均未检出这4种病毒[21-22]。历史上，除了经典的5型肝

表3　不明原因急性肝炎的临床表现

临床表现[a]	Baker等[13]（*n*=9）	Marsh等[12]（*n*=13）	英国卫生安全局[7,17]（*n*=118）[a]	合计[b]
呕吐	7/9	4/4	74/118（62.7）	85/131（64.9）
腹痛	–	7/9	49/118（42.5）	56/127（44.1）
不适	–	6/9	–	6/9
恶心	–	–	36/118（30.5）	36/118（30.5）
腹泻	6/9	4/4	53/118（44.9）	63/131（48.1）
发热	5/9	0/4	49/118（41.5）	54/131（41.2）
上呼吸道症状	3/9	–	22/118（18.6）	25/127（19.7）
嗜睡	–	–	59/118（50.0）	59/118（50.0）
巩膜黄染	8/9	–	–	8/9
肝肿大	7/9	–	–	7/9
黄疸	6/9	8/9	84/118（71.2）	98/136（72.1）
肝性脑病	1/9	–	–	1/9
脾肿大	1/9	–	–	1/9
腹水	0/9	–	–	0/9
白粪便	–	–	59/118（50.0）	59/118（50.0）

注：括号外数据为例数/病例总数，括号内数据为比例（%）；[a]分母有缺失值；[b]样本量加权法计算比例；–：无数据

表4　不明原因急性肝炎的病原学检测结果

病原学检测[a]	Baker等[13]（*n*=9）	Marsh等[12]（*n*=13）	英国卫生安全局[7,17]（*n*=163）	合计（率，%）
腺病毒	9/9[b]	5/13[c]	91/126[c]（72.2）	105/148（70.9）
腺病毒41型[d]	5/5	–	18/18	23/23（100.0）
EB病毒	6/9	–	部分检测，未提供病例数	6/9
肠道病毒	4/8	1/13	部分检测，未提供病例数	5/21（23.8）
诺如病毒	4/8	1/13	–	5/21（23.8）
鼻病毒	4/8	2/13	部分检测，未提供病例数	6/21（28.6）
偏肺病毒	1/8	–	–	1/8
巨细胞病毒	–	0/13	部分检测，未提供病例数	0/13
副流感病毒	–	2/13	部分检测，未提供病例数	2/13
呼吸道合胞病毒	1/8	–	–	1/8
人类冠状病毒	1/8（OC43亚型）	1/13（NL63亚型）	–	2/21（9.5）
新型冠状病毒	0/9	5/13	24/132（18.2）	29/154（18.8）
沙波病毒	–	1/13	–	1/13
甲型肝炎病毒/HBV/HCV	0/9	0/13	–	0/21
HEV	–	0/12	–	0/12
人类疱疹病毒6型/7型	–	–	部分检测，未提供病例数	–
人类单纯性疱疹病毒1型/2型	–	–	部分检测，未提供病例数	–
微小病毒B19	–	–	部分检测，未提供病例数	–
水痘病毒	–	–	部分检测，未提供病例数	–
钩端螺旋体	–	–	部分检测，未提供病例数	–
流感病毒	–	–	部分检测，未提供病例数	–

注：[a]括号外数据为例数/病例总数，括号内数据为构成比或比例（%）；[b]全血标本；[c]标本为咽拭子/血液/粪便；[d]测序结果；–：未检测

炎病毒之外，也曾提出了庚型肝炎病毒、输血传播病毒等肝炎相关病毒；但是，这些病毒与肝炎的致病性关系均未能得以建立。

对AHUE发生的原因，自其被发现至今一直得到关注[7,12-14,16-17,23-24]；围绕AHUE特发于既往健康者，且多发于3岁年龄段、4月为高峰期的特点，提出不少假设，区分病因是感染性的还是非感染性的，尤为重要。目前，各有2例病例存在着家庭或其他环境的联系[12]，尚未发现国家间、旅行、家庭结构、父母职业、饮食、水源或潜在的毒物、金属、免疫抑制与AHUE有关[7,17]。患儿接触犬的比例较高（69.6%，64/92），约3/4使用乙酰氨基酚[7]，但是这

2 个因素在英国是常见的，很难说明这两者对 AHUE 的影响。

更多的关注在于 AHUE 的感染性病因，尤其是病毒。在已检测的 17 种病毒和钩端螺旋体中，患儿新冠病毒和腺病毒检出率相对较高。约 1/5 患儿出现新冠病毒阳性，推测其对 AHUE 发生的影响有限[17]；以色列卫生部报道施耐德儿童医学中心收治的 7 例患儿被诊断为新冠病毒相关肝炎，其中 2 例经激素治疗后恢复，2 例需要肝移植。本次事件发生在新冠病毒流行期间，绝大多数 AHUE 儿童尚未接种新冠病毒疫苗，新冠病毒感染的影响有待于进一步明确，包括接种新冠病毒疫苗及其不良反应可能与此无关[12, 17]。另外，新冠病毒流行期间的隔离等各种措施，是否影响儿童对其他病原体的易感性，这些问题都有待于进一步研究。

AHUE 病例的腺病毒检出率约 71%；在已明确的腺病毒 AHUE 病例中，约 1/4 的比例为腺病毒 F 种（血清型 41）[1]。这为 AHUE 的腺病毒病因假设奠定了基础。腺病毒较为常见，目前已报道超过 100 种基因型和 52 种血清型可引起人类感染，并可被分为 7 种腺病毒[25]。腺病毒多引起轻型自限性感染，如呼吸道、消化道、结膜和膀胱等。重型感染多见于免疫缺陷者，如器官移植患者、HIV 感染等，死亡率可高达 50%[25-26]；腺病毒肝炎及其重症化通常均报道于免疫缺陷患者中[27-29]。免疫健全的婴儿、儿童或成年人可发生腺病毒肝炎[30-32]，通常预后良好；当儿童发生播散性腺病毒感染累及到肝脏时，死亡率也很高，但主要与腺病毒 3 型、5 型和 7 型有关[33]。然而，腺病毒 41 型通常引起儿童的胃肠道症状，未见其与肝炎间的联系；与其他型别类似，婴儿感染易因脱水而死亡，免疫低下感染者易发重症等。免疫功能不同的儿童，其感染腺病毒的血清型及致病性也不同，这反驳了 AHUE 的腺病毒 41 型病因假设；特别是该型病毒如何获得其他型别才具有的针对肝脏的高致病性呢？腺病毒序列的分析结果，令人期待。6 例患者的肝活检标本均未能发现腺病毒感染肝脏的证据，如病毒包涵体、免疫组化证据和病毒颗粒[13]，这也反驳了 AHUE 的腺病毒假设。

综上所述，AHUE 病例数在持续增加，病例系列研究能提供的信息有限，病因假设需要进一步的检验。目前，英国卫生安全局正在进行的分析性流行病学、症状监测、肝损伤机制、病原学、宿主特征等研究可能带来更多的信息。各国应加强对 AHUE 的监测和研究。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　郑英杰：研究设计、论文撰写、经费支持；胡安群、陆国平：研究设计、论文撰写；李意杰、董遥、王凯琳：数据整理、论文修改

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Disease outbreak news; Multi-country-Acute, severe hepatitis of unknown origin in children[EB/OL]. (2022-04-23) [2022-04-29]. https://www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376.

[2] World Health Organization. Disease outbreak news;Acute hepatitis of unknown aetiology-the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland[EB/OL]. (2022-04-15) [2022-04-29]. https://www. who. int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology-the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland.

[3] European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children[EB/OL]. (2022-04-28)[2022-04-30]. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children.

[4] Howard J, Christensen J. CDC issues health advisory about acute hepatitis in children[EB/OL]. (2022-04-21) [2022-05-01]. https://edition. cnn. com/2022/04/21/health/hepatitis-unknown-children-cdc-advisory/index.html.

[5] in-cyprus. Cyprus reports case of acute hepatitis[EB/OL]. (2022-04-28) [2022-05-01]. https://in-cyprus. philenews. com/cyprus-reports-case-of-acute-hepatitis.

[6] in-cyprus. Communicable disease threats report[EB/OL]. (2022-05-06) [2022-05-08]. https://www. ecdc. europa. eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-1-7-may-2022-week-18.

[7] UK Health Security Agency. Technical briefing 2: investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England[EB/OL]. (2022-05-06). https://www. gov. uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing.

[8] ProMED. Hepatitis, undefined, global (07): children, adenoviruspossible, 2021-2022[EB/OL]. (2022-05-07) [2022-05-08]. https://promedmail. org/promed-post/?id=8703088.

[9] 李彤, 庄辉. 近期欧美儿童病因不明急性重型肝炎疫情简介[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(5): 466-469. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20220423-00220.
Li T, Zhuang H. Recent introduction of the epidemic of severe acute hepatitis with unknown etiology in children in Europe and America[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(5): 466-469. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20220423-00220.

[10] 马科, 杨中原, 陈韬, 等. 高度关注当前全球多国不明原因儿童严重急性肝炎的特征及发展动向[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1429-1432. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20220505-00986.
Ma K, Yang ZY, Chen T, et al. Pay close attention to the current characteristics and development trend of severe acute hepatitis with unknown etiology in children worldwide[J]. Natl Med J China, 2022, 102(20): 1429-

1432. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220505-00986.

[11] 朱贞, 毛乃颖, 张燕, 等. 对当前全球部分国家出现的不明原因儿童严重急性肝炎病例的思考[J/OL]. 中华预防医学杂志, 2022, 56. (2022-04-28) [2022-05-01]. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20220427-00423.
Zhu Z, Mao NY, Zhang Y, et al. Consideration on the emerging of severe acute hepatitis cases with of unknown etiology in children worldwide[J/OL]. Chin J Prev Med, 2022, 56. (2022-04-28) [2022-05-01]. https://doi. org/10.3760/cma.j.cn112150-20220427-00423.

[12] Marsh K, Tayler R, Pollock L, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022[J]. Euro Surveill, 2022, 27(15):2200318. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318.

[13] Baker JM, Buchfellner M, Britt W, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children-Alabama, October 202-February 2022[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71(18):638-640. DOI:10.15585/mmwr.mm7118e1.

[14] Public Health Scotland. Recognising the signs-investigating a global upsurge in severe hepatitis among young children[EB/OL]. (2022-04-26) [2022-05-01]. https://www. publichealthscotland. scot/our-blog/2022/april/recognising-the-signs-investigating-a-global-upsurge-in-severe-hepatitis-among-young-children.

[15] UK Health Security Agency. Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation[EB/OL]. (2022-04-25) [2022-05-01]. https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation.

[16] Public Health Scotland. Cases of non A to E Hepatitis [EB/OL]. (2022-04-06) [2022-05-01]. https://www.publichealthscotland. scot/news/2022/april/cases-of-non-a-to-e-hepatitis.

[17] UK Health Security Agency. Technical briefing 1: investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England [EB/OL]. (2022-04-25) [2022-05-01]. https://www. gov. uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing.

[18] Howard J, Christensen J. CDC issues health advisory about acute hepatitis in children [EB/OL]. (2022-04-21) [2022-04-29]. https://edition. cnn. com/2022/04/21/health/hepatitis-unknown-children-cdc-advisory/index.html.

[19] Alabama Department of Public Health. Call to report: providers encouraged to report certain symptomatic patients with adenovirus infections[EB/OL]. (2022-02-01)[2022-04-29]. https://www.alabamapublichealth.gov/bcd/assets/adph_han_report_adenovirus_020122.pdf.

[20] Alabama Department of Public Health. Investigations of 9 young children with adenovirus underway; 2 required liver transplants[EB/OL]. (2022-04-15) [2022-04-29]. https://www. wbrc. com/2022/04/15/adph-investigations-9-young-children-with-adenovirus-underway-2-required-liver-transplants.

[21] 王娜, 郑英杰, 姜庆五, 等. 急性肝炎患者系列血清分型及发病特征研究[J]. 疾病控制杂志, 2005, 9(6):533-537. DOI:10.3969/j.issn.1674-3679.2005.06.003.
Wang N, Zheng YJ, Jiang QW, et al. Study on serial-sera classification and clinical characteristics of acute hepatitis patients[J]. Chin J Dis Control Prev, 2005, 9(6): 533-537. DOI:10.3969/j.issn.1674-3679.2005.06.003.

[22] 郑英杰, 张军, 高眉扬, 等. 上海市20世纪90年代早期病毒性肝炎的病原学特征[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(6): 410-412. DOI:10.3760/j.issn:1000-6680.2005.06.015.
Zheng YJ, Zhang J, Gao MY, et al. Etiological characteristics of viral hepatitis in early 1990s in Shanghai[J]. Chin J Infect Dis, 2005, 23(6): 410-412. DOI: 10.3760/j. issn: 1000-6680.2005.06.015.

[23] Samarasekera U. Mystery outbreak of severe acute hepatitis in children [J/OL]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, Apr 29. [Online ahead of print]. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00159-5.

[24] Siva N. Hunt begins for the cause of acute hepatitis cases [J]. Lancet, 2022, 399(10337):1765. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00818-2.

[25] Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42(6): 800-821. DOI: 10.1055/s-0041-1733802.

[26] Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 586-602. DOI:10.1055/s-0036-1584923.

[27] Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:high mortality in the era of cidofovir[J]. Transpl Infect Dis, 2007, 9(2): 108-113. DOI:10.1111/j.1399-3062.2006.00184.x.

[28] Schaberg KB, Kambham N, Sibley RK, et al. Adenovirus hepatitis: clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(6):810-819. DOI:10.1097/PAS.0000000000000834.

[29] Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus[J]. Infection, 2014, 42(1): 105-111. DOI:10.1007/s15010-013-0527-7.

[30] Matoq A, Salahuddin A. Acute Hepatitis and pancytopenia in healthy infant with adenovirus[J]. Case Rep Pediatr, 2016, 2016:8648190. DOI:10.1155/2016/8648190.

[31] Khalifa A, Andreias L, Velpari S. Adenovirus hepatitis in immunocompetent adults[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2022, 10: 1-3. DOI: 10.1177/23247096221079192.

[32] Shike H, Shimizu C, Kanegaye J, et al. Quantitation of adenovirus genome during acute infection in normal children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(1): 29-33. DOI: 10.1097/01.inf.0000148882.97399.79.

[33] Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(5):1194-1200. DOI:10.1086/514978.