

新生儿新型冠状病毒 Omicron 变异株感染 23 例临床分析

王彦梅¹ 朱艳萍¹ 江立英² 杨月霞²

(1. 新疆医科大学第一附属医院新生儿科, 新疆乌鲁木齐 830000;

2. 乌鲁木齐市第一人民医院/乌鲁木齐儿童医院新生儿科, 新疆乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 总结新生儿新型冠状病毒 Omicron 变异株感染病例的临床特点。**方法** 回顾性分析 2022 年 10—12 月乌鲁木齐市第一人民医院城北院区收治的 23 例新型冠状病毒 Omicron 变异株感染新生儿的临床资料。

结果 23 例患儿生后与新型冠状病毒感染确诊看护人有接触史, 均非垂直传播。临床分型: 无症状感染 5 例, 轻型 18 例, 无中型、重型及危重型病例。首发症状为发热 13 例, 咳嗽 3 例, 鼻塞 1 例, 腹泻 1 例, 同时多数病例存在一种或多种伴随症状。2 例血白细胞计数减少, 1 例 C 反应蛋白增高。7 例患儿因咳嗽或呼吸急促表现行胸部 X 线检查, 提示其中 1 例局灶性渗出性改变, 余未见异常改变。所有患儿对症治疗后均痊愈出院, 住院时间中位数为 6 d。*N* 基因 Ct 值、*ORF1ab* 基因 Ct 值与新型冠状病毒核酸持续阳性时间均呈负相关 (r_s 分别为 -0.719、-0.699, 均 $P < 0.05$)。出院后 1 个月随访, 均无症状复现及核酸复阳表现。**结论** 新生儿新型冠状病毒 Omicron 变异株感染的临床表现通常为轻型或无症状型。新型冠状病毒核酸 *N* 和 *ORF1ab* 基因 Ct 值越低, 核酸持续阳性时间越长。患儿经对症治疗后转归良好。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 516-520]

[关键词] 新型冠状病毒感染; Omicron 变异株; 水平传播; 新生儿

Clinical features of 23 neonates infected with Omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

WANG Yan-Mei, ZHU Yan-Ping, JIANG Li-Ying, YANG Yue-Xia. Department of Neonatology, Urumqi First People's Hospital/Urumqi Children's Hospital, Urumqi 830000, China (Yang Y-X, Email: 1062216307@qq.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical features of neonates infected with Omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Methods** The medical data of 23 neonates with Omicron variant of SARS-CoV-2 infection admitted to the City North Campus of Urumqi First People's Hospital from October to December 2022 were retrospectively reviewed. **Results** All 23 infants had a history of exposure to confirmed caregivers with SARS-CoV-2 infection after birth, and none of them was vertically transmitted. Clinical classification: 5 cases of asymptomatic infection, 18 cases of mild infection, and no cases of moderate, severe, or critically ill. The first symptoms were fever in 13 cases, cough in 3 cases, nasal congestion in 1 case, and diarrhea in 1 case. Blood white blood cell counts decreased in 2 cases, and C-reactive protein increased in 1 case. Seven infants underwent chest X-ray examination due to cough or shortness of breath, and one of which showed focal exudative changes, while the rest showed no abnormal changes. All infants were discharged after symptomatic treatment and the median hospital stay was 6 days. The duration of nucleic acid positivity of SARS-CoV-2 was negatively correlated with *N* gene Ct values and *ORF1ab* gene Ct values ($r_s = -0.719$ and -0.699 , respectively; $P < 0.05$). One month after discharge, all infants had no symptoms or signs of nucleic acid re-positivity. **Conclusions** The clinical manifestations are usually mild or asymptomatic in neonates infected with SARS-CoV-2 Omicron variant. The lower the Ct values of the *N* and *ORF1ab* genes of SARS-CoV-2, the longer the duration of nucleic acid positivity. Neonates infected with SARS-CoV-2 Omicron variant can have a good prognosis after symptomatic treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 516-520]

Key words: Coronavirus disease 2019; Omicron variant; Horizontal transmission; Neonate

[收稿日期] 2022-12-23; [接受日期] 2023-03-28

[作者简介] 王彦梅, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 杨月霞, 女, 副主任医师。Email: 1062216307@qq.com。

自2019年12月新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情暴发至今,我国采用科学有效的防控措施抗击新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,以下简称新冠病毒)3年余,取得了显著的成绩。但是,新冠病毒毒株不断演变,新一轮的Omicron变异株其传染性更强,潜伏期更短,且存在明显的免疫逃逸现象,给国内的防疫工作造成了很大的冲击^[1-3]。新冠病毒疫苗接种可有效减少危重症及死亡病例的发生,但是新生儿出生后未行新冠病毒疫苗接种,其免疫力低下,更易受到疫情的波及,且新生儿感染后有一定的病死率^[4]。为保障新生儿生命安全,需要提高对本病的认识,科学应对。为总结新生儿COVID-19的诊疗经验,本研究对2022年10—12月新疆乌鲁木齐COVID-19定点医院收治的23例新冠病毒Omicron变异株感染新生儿的病例资料进行回顾性分析。目前国内文献尚未见描述新冠病毒核酸*N*和*ORF1ab*基因Ct值与患儿临床病程有无关联的相关报道,本研究通过病例资料对此进行研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对2022年10—12月乌鲁木齐市第一人民医院城北院区COVID-19定点医院新生儿隔离病房收治的Omicron变异株感染所致的COVID-19新生儿的病例资料进行回顾性分析。

1.2 纳入标准

同时符合以下2条:(1)起病日龄 ≤ 28 d的足月儿或纠正胎龄 ≤ 44 周的早产儿;(2)符合《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》的诊断标准^[5],在乌鲁木齐市第一人民医院城北院区行新冠病毒核酸检测呈阳性。本组病例根据《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》进行分型^[5]:无症状感染、轻型、中型、重型和危重型。本研究经乌鲁木齐市第一人民医院伦理委员会批准(审批号:K2022-21)。

1.3 研究方法

本研究中所有新生儿均来自社区由门诊收入,在外院就诊时发现咽拭子新冠病毒核酸检测阳性,患儿及家长乘指定专用车辆送往乌鲁木齐市第一人民医院城北院区COVID-19定点医院新生儿隔离病房。收集患儿一般信息(年龄、性别、民族、

出生方式)、临床症状、体征、流行病学史、胸部X线检查、实验室检查、新冠病毒核酸检测及陪护人员新冠病毒核酸检测等资料,并随访患儿出院后病情恢复情况,分析患儿流行病学情况、临床特点、实验室检查特点、治疗及转归。

患儿收住新生儿隔离病房后,每日采集咽拭子标本,采用实时荧光逆转录聚合酶链反应法检测新冠病毒核酸。新冠病毒核酸检测试剂盒(SLAN-96S)由上海宏石医疗科技有限公司提供,核酸检测针对的位点包含病毒基因组中*N*基因和*ORF1ab*基因,每间隔24 h复测一次核酸。连续2次新冠病毒核酸检测*N*基因和*ORF1ab*基因Ct值 ≥ 35 (界限值40),体温恢复正常3 d以上,且病情稳定,其他症状体征消失,为出院标准。

1.4 统计学分析

应用JMP16.0软件进行统计学分析。计量资料使用中位数及范围描述,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用Spearman秩相关分析探讨变量间的相关性。计数资料用例数和百分率(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

所有新生儿出生时无窒息缺氧病史,无先天畸形。23例新生儿中,男性13例(57%),女性10例(43%)。入院时年龄最小的1 d,最大的53 d(早产儿纠正年龄未达足月)。足月儿21例(91%),早产儿2例(9%)。汉族17例(74%),维吾尔族3例(13%),回族2例(9%),哈萨克族1例(4%)。顺产12例(52%),剖宫产11例(48%)。

2.2 流行病学史

23例新生儿的母亲分娩期间新冠病毒核酸检测均为阴性。患儿的传染源均为确诊COVID-19的父亲或母亲,系出生后经水平传播感染,属于家庭聚集性发病。患儿新冠病毒感染潜伏期中位数为2 d(范围:1~7 d)。

2.3 临床表现

23例新生儿中,无症状感染5例(22%),轻型感染18例(78%),无中型、重型及危重型病例。首发症状依次为发热13例(57%),咳嗽3例(13%),鼻塞1例(4%),腹泻1例(4%),同时多数病例存在一种或多种伴随症状,如呼吸急促、

流涕、纳差、嗜睡、眼睛分泌物多等。发热症状均为入院前出现；发热患儿年龄中位数为16 d（范围：3~28 d）；发热患儿最低体温为37.5℃，最高体温达40℃（水银体温计测量腋温）。经物理降温后患儿体温可恢复正常，为间断发热，无惊厥、抽搐等表现。

23例患儿新冠病毒核酸持续阳性中位时间为5 d（范围：1~17 d）。病程中因新生儿隔离病房条件限制无法完成听诊。其余体格检查均未见异常。

2.4 实验室检查

23例患儿入院后均进行了血常规检查，14例患儿进行了血清降钙素原检查，13例患儿进行了凝血功能检查，9例患儿进行了血清D-二聚体检查。2例患儿白细胞计数减少；9例患儿淋巴细胞绝对值及淋巴细胞百分比升高；6例患儿血红蛋白降低；1例C反应蛋白显著增高，结合患儿发热，考虑细菌感染，给予抗生素治疗后复查恢复正常；降钙素原及血小板计数均在正常范围内；9例患儿D-二聚体增高；凝血酶原时间、纤维蛋白原含量、凝血酶凝结时间、活化部分凝血活酶时间等凝血功能指标均在正常范围内。见表1。

表1 患儿血液检查结果及新冠病毒核酸检测结果

指标	检测例数	中位数	最小值	最大值
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	23	8.05	4.49	17.52
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	23	4.47	3.45	5.75
中性粒细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	23	2.74	0.88	7.49
中性粒细胞百分比 (%)	23	35.4	11.2	63.8
淋巴细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	23	3.90	1.50	9.37
淋巴细胞百分比 (%)	23	45.5	20.3	78.5
血红蛋白 (g/L)	23	155	104	198
血小板 ($\times 10^9/L$)	23	243	120	509
降钙素原 (ng/mL)	14	0.18	0.10	1.28
C反应蛋白 (mg/L)	23	0.47	0	41.89
凝血酶原时间 (s)	13	13.4	12.5	15.8
活化部分凝血活酶时间 (s)	13	45.6	37.8	58.4
纤维蛋白原含量 (g/L)	13	2.38	1.00	4.25
凝血酶凝结时间 (s)	13	18.8	15.6	22.1
D-二聚体 ($\mu g/mL$)	9	0.91	0.52	2.64
N基因Ct值	23	31.69	21.17	34.82
ORF1ab基因Ct值	23	30.82	22.34	34.82

2.5 新冠病毒核酸检测

所有患儿每日行新冠病毒核酸检测，2次核酸检测间隔24 h以上。入院时核酸检测的N基因Ct

值和ORF1ab基因Ct值见表1。

无症状患儿核酸持续阳性中位时间为4 d（范围：1~17 d），有症状患儿核酸持续阳性中位时间为7 d（范围：1~12 d），二者比较差异无统计学意义（ $Z=1.47$, $P=0.251$ ）。

Spearman秩相关分析显示，N基因Ct值和ORF1ab基因Ct值与新冠病毒核酸持续阳性时间呈负相关（ $P<0.05$ ），见表2。

表2 N基因Ct值和ORF1ab基因Ct值与核酸持续阳性时间的相关性

指标	核酸持续阳性时间	
	r_s 值	P值
N基因Ct值	-0.719	<0.001
ORF1ab基因Ct值	-0.699	<0.001

2.6 影像学检查

7例患儿因出现咳嗽或呼吸急促表现予以胸部X线检查；1例提示局灶性渗出性改变，以肺下叶为主；余均提示双肺未见异常改变。

2.7 治疗及转归

所有入院新生儿均闭环转移至隔离病区进行治疗与观察。2例发热患儿体温 $\geq 38.5^\circ C$ 时给予物理降温后体温恢复正常；其余发热患儿未予退热处理，体温自动恢复正常。4例腹泻患儿给予蒙脱石散及益生菌口服治疗。1例纳差患儿给予适量配方奶少量多次喂养后好转；另1例纳差患儿酌情补液。1例眼睛分泌物增多患儿排除泪囊管堵塞后给予妥布霉素滴眼液治疗。出现上述症状的患儿经对症治疗后均好转。对于患儿的其余症状未行干预治疗。所有患儿均未行抗病毒治疗。23例患儿均达出院标准，予以出院。中位住院时间为6 d（范围：4~22 d）。出院后1个月随访，均无症状复现及核酸复阳表现。

3 讨论

新冠病毒Omicron变异株目前已成为全球流行的主要变异株，与既往病毒株比较，传染性更强，婴幼儿普遍易感。本研究所有病例均按照2022年10—12月当时的疫情防控政策予以管理，在定点医院实施诊治。本研究通过对这些病例的总结分析，为进一步科学管理新生儿COVID-19提供依据。

本研究对患儿的流行病学史进行调查,发现所有患儿的母亲分娩期间均未患COVID-19,出生后与确诊COVID-19的父母有密切接触史,属于家庭聚集性发病,经呼吸道水平传播引起。患儿父母出现症状或新冠病毒核酸检测阳性至患儿确诊时间为1~7 d,与2022年上海疫情期间Omicron感染新生儿数据一致^[4],这表明家庭内部的密切接触者会显著增加传播的风险^[6-7]。目前我国《围产新生儿新型冠状病毒感染防控管理预案(第三版)》明确指出,对于COVID-19母亲所生婴儿,应提倡母乳喂养,除非存在母乳喂养禁忌证^[8]。Salvatore等^[9]已经证明了COVID-19母亲母乳喂养的安全性,强烈建议对新生儿进行母乳喂养。

既往研究表明COVID-19新生儿中存在普通型及重型病例,包括死亡病例,且这些病例多合并一些基础疾病,如早产儿、先天畸形等^[10-13]。本研究的研究对象包括足月儿和早产儿,均为无症状感染者或轻型病例。本组病例多为轻症,这可能与新冠病毒感染人类时作用的主要靶点是血管紧张素转化酶2受体,而新生儿该受体功能相对较弱或者表达低下,导致病毒侵入途径受限有关^[14-15],也可能与医疗机构在新生儿出生后采取强有力的防控措施阻断传播途径,并积极向产妇及家属大力宣教隔离防护等措施相关,其确切原因有待进一步研究。

发热和咳嗽是儿童COVID-19的主要症状,并可能伴有疲劳、肌痛、鼻黏膜充血、流鼻涕、打喷嚏、咽喉痛、头痛、头晕、呕吐及腹痛等其他症状^[16]。一项来自土耳其的关于新生儿COVID-19的前瞻性队列研究显示,发热是最常见的症状(64.2%),其次是喂养不耐受(25.6%)和咳嗽(21.6%)^[13]。相对于儿童来说,新生儿COVID-19病例较少,目前尚未有大样本研究。本组病例中,首发症状主要为发热,同时多数病例存在一种或多种伴随症状。由此可见,新生儿COVID-19病例的症状与儿童类似,常以发热及呼吸系统症状为主。

既往研究显示,多数COVID-19儿童血白细胞计数正常或降低,少数可有血淋巴细胞降低^[1]。本组病例中,2例患儿血白细胞计数减少,其余均正常;9例患儿血淋巴细胞绝对值及淋巴细胞百分比升高,其余均正常。因机体内淋巴细胞是免疫应答功能的重要组成部分,承担着发挥免疫功能的主要作用,故淋巴细胞计数减少可作为COVID-19患儿

疾病严重程度和疾病进展的预测因子^[17]。本研究中9例患儿血清D-二聚体水平增高,但凝血酶原时间、纤维蛋白原含量、凝血酶凝结时间、活化部分凝血活酶时间等凝血功能指标均在正常范围内,因此未行特殊干预。本研究中7例患儿因出现咳嗽或呼吸急促表现予以胸部X线检查,除1例提示局灶性渗出性改变(以肺下叶为主),余均显示双肺未见异常改变。这提示,新生儿COVID-19病例出现肺部感染者少见,与以往儿童病例类似,不需要常规进行胸部影像学检查。

目前新冠病毒核酸检测针对的位点主要包含在病毒基因组中的3段保守基因序列,即ORF1ab、N和E基因作为检测靶标^[18],而ORF1ab和N基因作为最主要的靶标,通过实时荧光逆转录聚合酶链反应法可以快速地获取样本中的病毒载量,且当两个靶标同时确定为阳性时样本才能确定为阳性。目前国内文献尚未见描述ORF1ab和N基因Ct值与患儿临床病程有无关联的相关报道。本研究发现,新冠病毒核酸检测中(咽拭子)ORF1ab和N基因Ct值越低,新冠病毒核酸持续阳性的时间越长。此研究结果可为Omicron变异株感染所致COVID-19新生儿病例的治疗疗程的确定提供参考。

本研究中所有Omicron变异株感染新生儿均闭环转移至新生儿隔离病房,无家属陪护,专职医护人员按三级防护管理,进行医疗护理操作时严格执行手卫生等院感防控要求,定时进行开窗通风及消毒清洁,将患儿使用的物品、排泄物和分泌物置入感染专用垃圾袋内,并用含氯消毒剂喷洒袋内外表面后置入感染专用垃圾桶。所有患儿均未行抗病毒治疗,经一般对症治疗后病情得到改善。所有患儿每日行咽拭子新冠病毒核酸检测,2次核酸检测间隔24 h以上。若连续2次核酸检测结果为阴性,体温恢复正常3 d以上,且病情稳定,其他症状体征消失,达出院标准。住院时间为4~22 d。这表明,针对Omicron变异株感染新生儿,感染防护及护理尤为重要,无需特殊治疗,病程呈自限性。

综上所述,本研究显示,大多数新冠病毒Omicron变异株感染新生儿病例表现为轻型或无症状感染者,临床表现主要为发热、呼吸道及消化道症状,病程呈自限性,无需抗病毒治疗。新冠病毒核酸检测中ORF1ab和N基因Ct值越低,新冠病毒核酸转阴时间越长。患儿近期转归良好,远期预后还需随访。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] 蒋荣猛, 谢正德, 姜毅, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第五版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): 20-30. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230114-00036.
- [2] Pascarella S, Ciccozzi M, Bianchi M, et al. The electrostatic potential of the Omicron variant spike is higher than in Delta and Delta-plus variants: a hint to higher transmissibility? [J]. J Med Virol, 2022, 94(4): 1277-1280. PMID: 34914120. DOI: 10.1002/jmv.27528.
- [3] Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa[J]. Science, 2022, 376(6593): eabn4947. PMID: 35289632. PMCID: PMC8995029. DOI: 10.1126/science.abn4947.
- [4] 张可, 蒋思远, 严恺, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株流行期间新生儿感染 16 例临床特征分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(11): 1158-1162. PMID: 36319150. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220617-00561.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(1): 1-11. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2023.01.001.
- [6] Liotti FM, Menchinelli G, Marchetti S, et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(5): 702-704. PMID: 33180119. PMCID: PMC7662488. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7570.
- [7] Buonsenso D, Parri N, De Rose C, et al. Toward a clinically based classification of disease severity for paediatric COVID-19[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 22. PMID: 32422205. PMCID: PMC7228718. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30396-0.
- [8] 中国当代儿科杂志编辑委员会围产新生儿新型冠状病毒感染防控管理预案工作组. 围产新生儿新型冠状病毒感染防控管理预案(第三版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(1): 1-4. PMID: 36655656. PMCID: PMC9893817. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2212074.
- [9] Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(10): 721-727. PMID: 32711687. PMCID: PMC7377726. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30235-2.
- [10] Spoulou V, Noni M, Koukou D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(9): 3041-3045. PMID: 33786658. PMCID: PMC8009690. DOI: 10.1007/s00431-021-04042-x.
- [11] Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, et al. Coronavirus infection in neonates: a systematic review[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2021, 106(3): 330-335. PMID: 32943533. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319837.
- [12] García H, Allende-López A, Morales-Ruiz P, et al. COVID-19 in neonates with positive RT-PCR test. Systematic review[J]. Arch Med Res, 2022, 53(3): 252-262. PMID: 35321802. PMCID: PMC8919773. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.03.001.
- [13] Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(5): 1933-1942. PMID: 35061093. PMCID: PMC8776552. DOI: 10.1007/s00431-021-04358-8.
- [14] Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 206. PMID: 32391299. PMCID: PMC7192005. DOI: 10.3389/fped.2020.00206.
- [15] 刘洁, 罗万军, 邓志宏, 等. 91 例儿童新型冠状病毒肺炎确诊病例临床及流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(11): 1625-1629. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200550.
- [16] 祁正红, 贝泽锋, 滕淑, 等. 杭州市 19 例新型冠状病毒 Omicron 变异株感染儿童的临床特征[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(10): 1092-1097. PMID: 36305108. PMCID: PMC9627995. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2205122.
- [17] Sun DW, Zhang D, Tian RH, et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: a sentinel? [J]. Clin Chim Acta, 2020, 508: 122-129. PMID: 32417210. PMCID: PMC7224669. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.027.
- [18] Wang HJ, Xiang YH, Hu R, et al. Research progress in laboratory detection of SARS-CoV-2[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(2): 509-517. PMID: 33763777. PMCID: PMC7990494. DOI: 10.1007/s11845-021-02604-4.

(本文编辑: 邓芳明)