

# 儿童接种疫苗后感染Omicron变异株的临床特征及实验室血化验检查研究进展

杜 敏\*, 李淑芬<sup>#</sup>

新疆医科大学第二附属医院儿科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年10月31日; 发布日期: 2023年11月7日

## 摘 要

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染可导致新型冠状病毒肺炎(2019, COVID-19)疾病, 当前Omicron变异毒株有着十分强烈的传染致病性, 对人类的生命健康造成的严重影响及威胁, 同时对于全球的医疗模式也迎来了全新挑战。目前已有众多文献资料显示SARS-CoV-2对儿童的呼吸、消化及心理等有全身性损害, 但当前毒株针对儿童多以轻症为主, 住院率增高, 但预后情况良好, 部分研究考虑与儿童接种疫苗有关。本文将总结近3年有关儿童新型冠状病毒文献, 讨论新型冠状病毒感染与儿童接种疫苗后相关临床特征等相关进展情况。

## 关键词

新型冠状病毒, 新型冠状病毒肺炎, 新型冠状病毒肺炎疫苗, 儿童感染Omicron变异毒株, 临床特征

## Research Progress on Clinical Characteristics and Laboratory Blood Tests of Omicron Variants in Children Infected with Vaccines

Min Du\*, Shufen Li<sup>#</sup>

Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 31<sup>st</sup>, 2023; published: Nov. 7<sup>th</sup>, 2023

\*第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

## Abstract

The infection of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) can lead to the novel coronavirus pneumonia (2019, COVID-19) disease. The current Omicron mutant strain has a very strong infectious pathogenicity, causing serious impact and threat to human life and health, and also ushers in new challenges to the global medical model. At present, a large number of literatures have shown that SARS-CoV-2 has systemic damage to children's respiration, digestion and psychology. However, the current strain of SARS-CoV-2 is mainly mild in children, with an increase in hospitalization rate and a good prognosis. This article will summarize the literature on 2019-ncov in children in the past three years, and discuss the progress of 2019-ncov infection and the clinical characteristics of children after vaccination.

## Keywords

SARS-CoV-2, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), COVID-19 Vaccines, Children Infected with Omicron Variant, Clinical Features

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 现流行现状

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染后引起新型冠状病毒肺炎(2019, COVID-19)是2019年由中国武汉爆发的一种传染性疾病,后多地相继出现该疾病大面积流行,早期儿童人群感染的正规相应报道及数据缺乏,并且最初病历中仅有2%是儿童,但随着流行期间 SARS-CoV-2 不断变异产生变异株,经历了 Alpha (阿尔法)、Beta (贝塔)、Gamma (伽玛)和 Delta 和 2021 年 11 月 26 日 WHO 在南非发现的 Omicron 变异株后, Silvia Cocchio 等人报道从 Delta 期到 Omicron 期, SARS-CoV-2 病例发病率大约增加了三倍,但由于接种疫苗后起到了一定的保护作用[1]。期间荷兰、香港等地报道在接种疫苗后发现 Omicron 变异株的突变可能会极大地增强该变异株逃避当前疫苗的能力,因此仍需注意防控[2]。另相对于早期病毒株 Omicron 变异株接受疫苗反应后持续时间较短,不会受到疫苗实质性的影响[3] [4]。儿童在感染 Omicron 变异株后的数量也在显著增加,提示 Omicron 变异株在儿童中有更快更高的传播力,成为绝对优势株。疫情期间在南非、英国、美国、新加坡等多国及我国上海、天津等地都观察到了 Omicron 带来的儿童感染潮。根据 WHO 统计,自 2019 年 12 月 30 日至 2022 年 5 月 30 日,儿童感染约 3431 万例,死亡约 4508 例[5],与成人相比死亡比例较低,其中儿童感染 Omicron 以无症状及轻型症状为主, Wang L 等人报道其疾病严重程度、住院率、重症率均较 Delta 变异株明显降低[6], Mantovani 等人也报道儿童感染 Omicron 后预后良好[7],这可能跟接种疫苗及该毒株免疫逃逸等因素有关,本篇旨在阐明对儿童接种疫苗后感染 Omicron 的临床分析及化验检查进展。

## 2. 病原学

冠状病毒是一类包膜单链 RNA 病毒,人和动物均可感染,其分为四属: $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ 。迄今为止,已知有 7 种冠状病毒感染人类,都属于 alpha 和 beta 属。四种人类冠状病毒广泛传播,通常在儿童和成人中引起轻度、自限性上呼吸道感染。根据大量文献报道, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV-1 一样,利用血

管紧张素转换酶-2 (ACE-2)受体与上皮细胞结合后进入细胞。Liguoro 等表明其中 SARS-CoV-2 的 Omicron 变异株(BA.1.1.529)糖基化刺突蛋白(S)与 ACE-2 结合的亲和力至少是 SARS-CoV-1 的 10 倍[8],可能与其传播力增强有关,而刺突蛋白是唯一修饰病毒粒子表面的病毒蛋白,也是自然感染和疫苗设计的主要抗原靶标[9]。孙丹等人也有报道,2019 COVID-19 野生株的基本传播数( $R_0$ )在 2.5 左右,Delta 变异株的  $R_0$  在 5~8,而 Omicron 变异株的  $R_0$  数值可能高达 10,表示其传染性可能高于之前的任何变异株[10],且 Callaway E [11]研究也发现,病毒传染性的增强可能与 Omicron 变异株的基因突变有关,但是其致病力有所减弱[12]。Rubin 等也表示 Omicron 变异株具有较强的传播能力[13]。但是荷兰也有报道接种疫苗后仍有感染的风险[14],虽目前疫苗针对 Omicron 变异株感染的保护效力降低,但接种疫苗加强针依旧可以显著增强机体免疫[15][16]。其传染源主要为无症状或亚临床感染的 COVID-19 感染者通过呼吸道[17]及易感人群接触污染物[18]后传播,而儿童感染多以家庭聚集性起病为主,因此在 Omicron 变异株流行时,在广州、德国、英国、美国等对于变异株的研究报道中发现儿童对于新冠病毒 Omicron 变异株的易感性与成年人相近甚至高于成年人,儿童已成为规模较大的脆弱人群[19]。

### 3. 临床表现

SARS-CoV-2 的潜伏期为 2~14 d,而 Omicron 变异株的潜伏期多为 3~7 d 更早的出现症状,极少数患者在接触后 10 天以上出现症状[18][20]。根据儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第五版)[21]示儿童临床表现多样化,以轻症为主,可引起多个系统出现不同的症状,少数儿童及青少年会伴有味觉、嗅觉下降,睡眠障碍及急慢性应激反应等。7 岁以下儿童比年龄较大的儿童更容易出现发烧、腹泻和呕吐,而年龄较大的儿童则更容易出现咳嗽[22],大部分儿童为轻症或者无症状,出现呼吸困难的患者比例低于此前报道的成人患者比例。但各国陆续也有 Omicron 感染后出现神经系统症状的相关报道,主要表现为抽搐、惊厥,严重者可表现为癫痫持续状态,其他神经系统症状如嗜睡、谵妄等也有报道[23]。其中 Cloete J 等人在南非一项研究中表明 10~19 岁儿童的入院发生率低于 0~9 岁儿童,而住院期间最常见的症状是癫痫发作,多以考虑热性惊厥为主,不排除潜在脑炎的可能性[24]。Lin T 等[25][26]进行调查研究,结果显示,感染 Omicron 变异株的疫苗接种人群(至少接种 2 针)感染后临床表现多以喉咙痛、声嘶等上呼吸道症状变多,而嗅觉丧失、眼睛疼痛、发热及重型症状减少,在上海的 380 例儿童感染报道中,多轻型为主,少部分为普通型,无重型及危重型,这与国外大量研究结果是相似的,在 Omicron 流行时期,5 岁以下的儿童感染率最高,这可能与该年龄段儿童 COVID-19 疫苗接种率较低有关。接种 COVID-19 疫苗的好处之一是保护免受长期 COVID-19 及后遗症带来的侵害[27]。接种疫苗的儿童其病程时间及新型冠状病毒核酸转阴时间均有缩短,这与王雪琳等[28]报道的结果是一致的。Espenhain L、Maslo C、Gold JAW 等多个研究表示接种疫苗可显著减少感染和传播、降低重症和危重症发生率及病死率,但我国 3 岁以下儿童未进行疫苗接种,与马来西亚、厄瓜多尔、智利、哥伦比亚、泰国、巴林等国家和地区一样仅批准 3 岁以上人群接种 SARS-CoV-2 疫苗,2022 年 6 月美国已批准在紧急授权下向 6 个月至 5 岁儿童应用新冠疫苗,可见儿童接种疫苗与 Omicron 变异株感染后轻型及无症状有关[29],Sharon H.X. Tan 等人也在研究中报道疫苗可能在减少感染和住院治疗中发挥重要作用[30]。

### 4. 辅助检查

1) 目前 SARS-CoV-2 中 Omicron 感染者的诊断金标准是呼吸道标本实时聚合酶链反应(RT-PCR)。RT-PCR 的诊断准确性高度依赖于病毒特异性诊断模式,而由于病毒载量低,这种检测方法的分析灵敏度可能会受到虚假的 SARS-CoV-2 阴性影响,特别是在无症状或轻度症状的患者中,这些患者也可能传播疾病,因此还需要进一步研究提高准确度[31]。

2) 生物标志物: 当前炎症指标仍是 Omicron 感染者的可靠预测指标, 其中血液学检查是目前最方便、快速、费用低、准确的一项检测炎症指标手段[32]。Huanhuan Chang 等人对上海感染 Omicron 患者炎症指标数据研究后表明, 淋巴细胞(LYM)、中性粒细胞(NEU)计数下降可作为早期诊断指标[33]; 而 Citu C 等人报道中衍生中性粒细胞与淋巴细胞比率(dNLR)、单核细胞与淋巴细胞比率(MLR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)和全身炎症反应指数(SIRI), 有助于预测 COVID-19 患者的死亡率, 但是哪一个指标最优目前仍需研究证明[34]。Zhou P 等人也研究中表示在患者严重的情况下, 中性粒细胞比例显著升高, 而嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和单核细胞比例降低[35]。而 COVID-19 患者的中性粒细胞升高或降低, 淋巴细胞由于病毒感染引起的炎症免疫反应。此外, 血小板产生相关的炎症因子, 在疾病期间调节免疫和炎症有重要作用[36]。因此, 白细胞亚群和血小板的衍生物、dNLR、NLR 和 SIRI 可能是 COVID-19 Omicron BA.2 感染的相关预测参数, 但是在疫苗接种与儿童感染 Omicron 炎症指标的预测相关性并没有大量文献研究去证明。儿童感染在早期可出现白细胞(WBC)减少或正常, 可见淋巴细胞计数减少, 可有 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)升高, 降钙素原(PCT)正常, 极少数患儿出现肝酶、乳酸脱氢酶、肌酶、肌红蛋白、肌酐、铁蛋白和肌钙蛋白增高, 而确诊患者的转氨酶和总胆红素水平似乎没有显著变化[37]。但年龄较小的儿童 WBC、CRP、ESR、AST、LDH、D-二聚体的升高往往高于年龄较大的儿童, 而对于淋巴细胞减少其数量与 SARS-CoV-2 阳性持续时间呈负相关的临床意义和机制有待进一步研究[32]。在相关文献中有报道血小板减少和淋巴细胞减少在成人中与疾病严重程度相关, 但是在儿童和青少年中并未有相关报道, 仍需对 Omicron 变异株感染儿童后期血液学检查进行相关研究。美国最近的一项研究报告, 与 Delta 变异相比, Omicron 变异的儿童和青少年住院率更高, 但是使用呼吸机、入住 ICU 比例较低, 这符合该毒株传染性增加、致病性减弱的特点。

3) 影像学检查: Omicron 变异的儿童一般无症状或轻型不做影像学检查, 而根据临床病情需检查患儿, 其影像学表现与成人的模式一致。但是在完善影像学检查后发现极少数儿童会出现异常, 其毛玻璃影是 CT 上最常见的异常, 但与成人相比, 儿童没有发现小叶间隔增厚。目前研究认为儿童的影像学表现与有症状疾病的相关性似乎很差。

## 5. 总结

当前新型冠状病毒(SARS-CoV-2)已在全球肆意流行三年有余, 目前多以 Omicron 变异株肆意流行, 儿童感染比例显著增高, 当前我国在针对疫情控制方面仍是取得了很大的成绩, 2020 年 8 月乌鲁木齐市也面临了该疫情的流行, 而对于乌鲁木齐市儿童接种疫苗感染 Omicron 变异株的临床表现及生物标志物是否有相关性, 仍需大量样本数据及各项实验室相关检查结果进一步研究证明, 为今后乌鲁木齐市 Omicron 儿童的诊治、转归及防控提供更有力的临床指导。

## 参考文献

- [1] Cocchio, S., Zabeo, F., Facchin, G., et al. (2022) Differences in Immunological Evasion of the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 Variants: A Retrospective Study on the Veneto Region's Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 8179. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138179>
- [2] 高春, 冯富娟, 江晶晶, 等. 新冠病毒变异株“奥密克戎”的最新研究进展[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(7): 481-485.
- [3] Liew, F., Talwar, S., Cross, A., Willett, B.J., et al. (2023) SARS-CoV-2-Specific Nasal IgA Wanes 9 Months after Hospitalisation with COVID-19 and Is Not Induced by Subsequent Vaccination. *EBioMedicine*, **87**, Article No.104402.
- [4] Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., et al. (2022) Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1532-1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>



- [5] Allan, M., Lièvre, M., Laurenson-Schaefer, H., *et al.* (2022) The World Health Organization COVID-19 Surveillance Database. *International Journal for Equity in Health*, **21**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01767-5>
- [6] Wang, L., Berger, N.A., Kaelber, D.C., *et al.* (2022) COVID Infection Severity in Children under 5 Years Old before and after Omicron Emergence in the US.
- [7] Mantovani, A., Rinaldi, E., Zusi, C., *et al.* (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children and/or Adolescents: A Meta-Analysis. *Pediatric Research*, **89**, 733-737. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>
- [8] Liguoro, I., Pilotto, C., Bonanni, M., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children and Newborns: A Systematic Review. *European Journal of Pediatrics*, **179**, 1029-1046. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
- [9] Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., *et al.* (2020) Evolution Patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on Its Genome Variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **538**, 88-91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>
- [10] 孙丹, 杨金燕, 夏婷婷, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株的流行病学特征及防控研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1266-1270.
- [11] Callaway, E. (2021) Heavily Mutated Omicron Variant Puts Scientists on Alert. *Nature*, **600**, 71. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03552-w>
- [12] Callaway, E. and Ledford, H. (2021) How Bad Is Omicron? What Scientists Know So Far. *Nature*, **600**, 197-199. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03614-z>
- [13] Rubin, E.J., Baden, L.R., Karim, S., *et al.* (2021) Audio Interview: The Omicron Variant of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, **385**, e96. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2118839>
- [14] 康殷楠, 郑立婷, 张久聪, 等. 新冠病毒“奥密克戎亚型变异毒株 BA.2”的最新研究进展[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(8): 561-565.
- [15] 王媛, 王景雨, 李天宁, 等. 接种与未接种新型冠状病毒疫苗 Omicron 变异株感染患者临床表现、肝功能、抗体水平对比观察[J]. 山东医药, 2022, 62(23): 6-10.
- [16] Zhang, L., Li, Q., Liang, Z., *et al.* (2022) The Significant Immune Escape of Pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron. *Emerging Microbes & Infections*, **11**, 1-5.
- [17] Anfinrud, P., Stadnytskyi, V., Bax, C.E., *et al.* (2020) Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *New England Journal of Medicine*, **382**, 2061-2063. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- [18] Rajapakse, N. and Dixit, D. (2021) Human and Novel Coronavirus Infections in Children: A Review. *Paediatrics and International Child Health*, **41**, 36-55. <https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1781356>
- [19] 赵思敏, 陈正光. 新型冠状病毒肺炎的研究进展[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2021, 19(2): 103-107, 111.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. (2019) Frequently Asked Questions about SARS. <https://www.cdc.gov/sars/about/faq.html>
- [21] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20230114-00036>
- [22] Christophers, B., Marin, B.G., Rocío, O., *et al.* (2020) Trends in Clinical Presentation of Children with COVID-19: A Systematic Review of Individual Participant Data. *Pediatric Research*, **91**, 494-501. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01161-3>
- [23] Bova, S.M., Serafini, L., Serati, I., *et al.* (2022) Seizures May Be an Early Sign of Acute COVID-19, and the Omicron Variant Could Present a More Epileptogenic Profile. *Acta Paediatrica*, **111**, 1814-1815. <https://doi.org/10.1111/apa.16424>
- [24] Cloete, J., Kruger, A., Masha, M., *et al.* (2022) Paediatric Hospitalisations Due to COVID-19 during the First SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant Wave in South Africa: A Multicentre Observational Study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, **6**, 294-302. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00027-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00027-X)
- [25] Lin, T.B., Macdonald, E., Veneti, L., *et al.* (2021) Outbreak Caused by the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*, **26**, Article ID: 2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>
- [26] Buikema, A.R., Buzinec, P., Paudel, M.L., *et al.* (2021) Racial and Ethnic Disparity in Clinical Outcomes among Patients with Confirmed COVID-19 Infection in a Large US Electronic Health Record Database. *EClinicalMedicine*, **39**, Article ID: 101075. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101075>
- [27] 薛凤霞, 申昆玲. 5 岁以下儿童新型冠状病毒感染的免疫预防最新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(14): 1041-1045.

- [28] Adedokun, K.A., Kamorudeen, R.T. and Bello, I.O. (2021) Authorization of the First COVID-19 Emergency Vaccines: The Matters Arising. *EXCLI Journal*, **20**, 655-660.
- [29] Collie, S., Champion, J. and Moultrie, H. (2022) Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 494-496.
- [30] Dong, E., Du, H. and Gardner, L.M. (2020) An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, 533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- [31] Bzeizi, K., Abdulla, M., Mohammed, N., *et al.* (2021) Effect of COVID-19 on Liver Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 10599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89513-9>
- [32] Chang, H.H. and Li, J. (2022) “Lymphocyte \* Neutrophil” Count Decreased in SARS-CoV-2 Omicron Patients in Shanghai with No Significant Change in CRP and SAA. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24671. <https://doi.org/10.1002/jcla.24671>
- [33] Citu, C., Gorun, F., Motoc, A., *et al.* (2022) The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRS in COVID-19 Mortality. *Diagnostics*, **12**, Article 122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010122>
- [34] Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., *et al.* (2020) A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, **579**, 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [35] Foy, B.H., Sundt, T.M., Carlson, J.C.T., *et al.* (2022) Human Acute Inflammatory Recovery Is Defined by Co-Regulatory Dynamics of White Blood Cell and Platelet Populations. *Nature Communications*, **13**, Article No. 4075. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32222-2>
- [36] Qiu, W., Shi, Q., Chen, F., *et al.* (2022) The Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio Can Be the Predictor of Prognosis for COVID-19 Omicron BA. 2 Infected Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1065345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1065345>
- [37] Zhang, Y.H., Li, H., Xiang, B.Q., Du, J., Huang, Y., Lin, G.W. and Wu, D.Z. (2022) Dynamic Characteristics of COVID-19 Infection in Chinese Children. *American Journal of Translational Research*, **14**, 6357-6381.