

# 新生儿中冠状病毒感染的特点与防治

杨华珍, 袁天明

浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

## 摘要

目的: 研究分析新生儿冠状病毒感染的临床特征。方法: 选取2022年10月~2023年10月浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科收治的冠状病毒感染新生儿, 收集患儿的一般情况、临床特征等, 回顾性分析152例冠状病毒感染新生儿的临床特点, 探讨重症新生儿冠状病毒感染危险因素。结果: 共纳入152例冠状病毒感染新生儿, 男性患儿85例(55.9%), 女性患儿67例(44.1%), 早产儿7例(4.6%), 足月儿145例(95.4%), 131例(86.2%)患儿出现发热, 138例(90.8%)患儿行胸部X线检查, 67例无异常, 无一例患儿采用抗病毒治疗, 绝大部分患儿予以对症治疗好转, 所有患儿均好转出院, 重症组患儿16例, 轻症组患儿136例, 与轻症组相比, 重症组患儿更常出现胃纳下降( $P < 0.001$ ), 重症组氨基末端脑利钠肽前体和IL2均显著更高( $P < 0.05$ ), 重症组与轻症组患儿在性别、是否早产、发病年龄、发病季节方面差异无统计学意义, 而胎盘异常及合并呼吸道合胞病毒感染在两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 新生儿冠状病毒感染多为轻症感染, 以发热和咳嗽、鼻塞流涕等呼吸道症状为主, 即使重症患儿, 近期预后良好, 重症患儿更易出现胃纳下降, 合并胎盘异常及呼吸道合胞病毒感染患儿更易发生重症感染。

## 关键词

冠状病毒, 新生儿, 严重程度, 临床特征, 实验室指标, 危险因素

# Characteristics and Prevention of Coronavirus Infection in Neonates

Huanzhen Yang, Tianming Yuan

Department of Neonatology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Aug. 10<sup>th</sup>, 2024; accepted: Sep. 5<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 12<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To study and analyze the clinical features of neonatal coronavirus infection. **Methods:** The clinical features of 152 neonates with coronavirus infection admitted to the Neonatal Department of

Zhejiang University School of Medicine from October 2022 to October 2023 were retrospectively analyzed. The risk factors for severe neonatal coronavirus infection were explored. Results: A total of 152 neonates with coronavirus infection were included in the study. Among them, 85 (55.9%) were male and 67 (44.1%) were female. There were 7 premature infants (4.6%) and 145 term infants (95.4%). 131 (86.2%) of the infants had fever, and 138 (90.8%) underwent chest X-ray examination. 67 infants had no abnormalities. No infant received antiviral treatment, and most of them were treated symptomatically and improved. All infants improved and were discharged. There were 16 severe cases and 136 mild cases. Compared with the mild group, the severe group had more frequent decreased appetite ( $P < 0.001$ ). The levels of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and IL-2 were significantly higher in the severe group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in gender, whether premature or not, age of onset, or season of onset between the severe and mild groups. However, there was a statistically significant difference between the two groups in placental abnormalities and co-infection with respiratory syncytial virus (RSV) ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Newborn coronavirus infections are mostly mild, with fever, cough, and nasal congestion and runny nose as the main respiratory symptoms. Even in severe cases, the prognosis is good in the short term. Children with severe infections are more likely to have decreased appetite, and those with placental abnormalities or respiratory syncytial virus infections are more likely to develop severe infections.

## Keywords

Coronavirus, Neonate, Severity, Clinical Features, Laboratory Indicators, Risk Factors

Copyright © 2024 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. 引言

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 是 beta 冠状病毒家族中的一个有包膜的单链 RNA 病毒, 世界卫生组织将其引起的急性呼吸道传染性疾病称为 COVID-19。自 2019 年 10 月起, 全球已报告冠状病毒病确诊病例 7.74 亿, 死亡病例 700 万[1]。新生儿作为免疫脆弱人群, 免疫系统发育相对不完善, 更是冠状病毒病的易感人群[2], 然而目前国内外有关新生儿冠状病毒病的研究报道较少, 仍有许多问题需进一步明确, 本文回顾性分析了 152 新生儿冠状病毒感染的临床特征, 探讨新生儿冠状病毒病感染严重程度的相关危险因素。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

选取 2022 年 10 月~2023 年 10 月在浙江大学医学院附属儿童医院住院治疗确诊为 2019 冠状病毒病的患儿, 发病日龄在 28 天内, 诊断标准根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第十版)》[3]中的诊断标准进行筛选, 纳入符合诊断标准的患者: 1) 具有新冠病毒感染的相关临床表现; 2) 具有以下一种或以上病原学、血清学检查结果: ① 新冠病毒核酸检测阳性; ② 新冠病毒抗原检测阳性; ③ 新冠病毒分离、培养阳性; ④ 恢复期新冠病毒特异性 IgG 抗体水平为急性期 4 倍或以上升高。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第十版)》[3]、《新生儿新型冠状病毒感染的诊断与治疗专家共识》[4], 冠状病毒病可分为轻型、中型、重型及危重型, 依据患儿的临床表现, 将病例分为两组: 非重症组(轻型、中型)与重症组(重型、危重型), 分析各组临床特点及重症新冠患儿高危因素。

## 2.2. 资料收集

收集患儿的临床资料, 包括(1) 患儿的一般情况: 性别、出生胎龄、出生体重、胎产次、出生方式、脐带、羊水、胎盘、喂养情况、基础疾病、发病日龄、发病季节、入院体征等; (2) 母亲情况: 母亲年龄、身体状况、基础疾病、孕时感染情况; (3) 临床症状及合并症与并发症: 临床表现、辅助检查、治疗情况、住院天数、合并症与并发症、转归等。

## 2.3. 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对本次数据进行描述及相关分析。分类变量采用频数和率表示, 差异性分析采用  $\chi^2$  检验; 连续性变量首先进行正态性检验, 如果数据在不同分组中同时满足正态分布( $P > 0.05$ ), 则数据分布采用平均数  $\pm$  标准差表示, 差异性分析采用两独立样本  $t$  检验; 若不同时满足正态分布, 则数据分布采用中位数(P25, P75)表示, 差异性分析采用非参数检验。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料分析

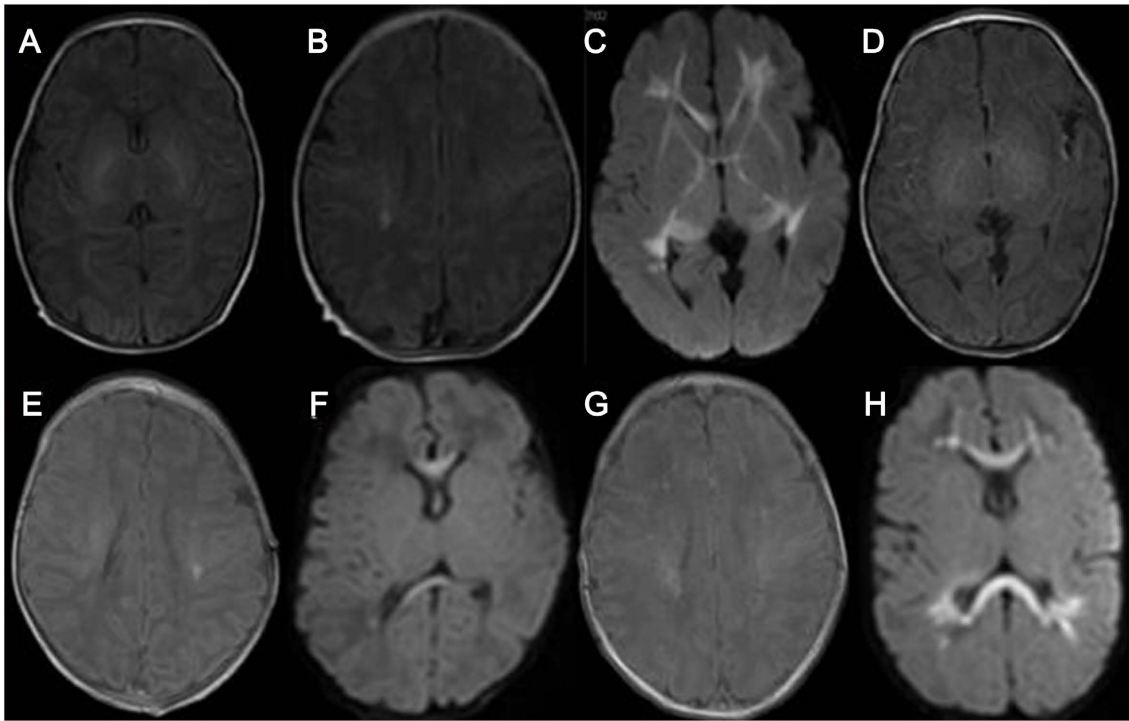
共纳入 152 例新生儿, 其中男性患儿 85 例(55.9%), 女性患儿 67 例(44.1%), 早产儿 7 例(4.6%), 足月儿 145 例(95.4%), 出生体重为 3210 g (2960, 3497), 胎龄( $38.97 \pm 1.39$ )周, 发病年龄 16.5 d (10.25, 22.75), 152 例患儿中, 非重症组患儿 136 例, 重症组患儿 16 例, 其中 6 例患儿出现抽搐, 1 例患儿出现休克前期表现, 2 例患儿出现呼吸衰竭, 需要呼吸机辅助通气, 需呼吸机辅助通气患儿均合并呼吸道合胞病毒感染。在 152 例患儿中, 有 131 例出现发热, 热峰  $38.1^\circ\text{C}$  ( $37.8^\circ\text{C}$ ,  $38.4^\circ\text{C}$ ), 持续时间 1~5 天, 1 例患儿表现为低体温, 体温最低  $35.0^\circ\text{C}$ , 30 例患儿合并神经系统症状, 6 例患儿发生抽搐, 详见表 1。13 例患儿行头颅磁共振检查, 6 例患儿 MRI 检查未提示异常, 1 例患儿 MRI 提示头皮血肿, 1 例患儿提示硬膜下出血, 1 例患儿提示脑桥内可疑异常信号。4 例患儿 MRI 提示脑损伤, 其中 3 例患儿表现为癫痫发作, 1 例患儿表现为少吃、低温伴有嗜睡, 需部分换血。4 例脑损伤患儿头颅 MRI 均提示深部白质异常信号, 3 例患儿出现胼胝体异常信号, 2 例患儿出现丘脑异常信号, 1 例患儿出现脑干异常信号, 详见图 1。

**Table 1.** General clinical data of 152 cases of neonatal coronavirus infection  
**表 1.** 152 例新生儿冠状病毒感染一般临床资料

| 一般临床特征      | 例数(%)      |
|-------------|------------|
| 男           | 85 (55.9)  |
| 女           | 67 (44.1)  |
| 胎龄          |            |
| <37 周       | 7 (4.6)    |
| $\geq 37$ 周 | 145 (95.4) |
| 分娩方式        |            |
| 顺产          | 73 (48.1)  |
| 剖宫产         | 79 (51.9)  |
| 出生体重        | 72 (47.4)  |
| 母乳喂养        | 35 (23.0)  |
| 发病年龄        |            |
| $\leq 7$ 天  | 24 (15.8)  |

续表

|             |            |
|-------------|------------|
| >7 天        | 128 (84.2) |
| 低体温         | 1 (0.6)    |
| 发热          | 131 (86.2) |
| 37.3℃~39℃   | 127 (83.6) |
| >39℃        | 4 (2.6)    |
| 呼吸系统症状      | 123 (80.9) |
| 鼻导管吸氧       | 7 (4.6)    |
| 呼吸机辅助通气     | 2 (1.3)    |
| 消化系统症状      | 67 (44.1)  |
| 神经系统症状      | 30 (19.7)  |
| 合并心律失常及心肌损害 | 2 (1.3)    |
| 合并感染        | 23 (15.1)  |



注：A、B 为同一患儿，C、D 同一患儿，E、F 同一患儿，G、H 同一患儿。

**Figure 1.** MRI findings of 4 children with craniocerebral injury  
**图 1.** 4 例颅脑损伤患儿 MRI 表现

### 3.2. 临床表现

新生儿冠状病毒感染重症组与非重症组在发热、咳嗽、呕吐上差异无统计学意义，共有 51 例患儿出现奶量下降，其中重症组 12 例(12/16)，非重症组 39 例(39/136)，两组对比，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )，见表 2。

**Table 2.** Clinical manifestations of severe and non-severe neonatal coronavirus infection**表 2.** 新生儿冠状病毒感染重症组与非重症组临床表现分析

| 临床特点[n (%)] | 非重症(n = 136 例) | 重症组(n = 16 例) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------------|----------------|---------------|------------|-------|
| 咳嗽          | 91 (66.9)      | 6 (37.5)      | 0.732      | 0.395 |
| 发热          | 118 (86.8)     | 13 (81.3)     | 0.049      | 0.825 |
| 腹泻          | 10 (7.4)       | 1 (6.3)       | 0.000      | 1.000 |
| 呕吐          | 20 (14.7)      | 2 (12.5)      | 0.000      | 1.000 |
| 奶量下降        | 39 (28.7)      | 12 (75.0)     | 11.779     | 0.001 |
| 惊厥          | 0 (0)          | 6 (37.5)      | 43.666     | 0.000 |

### 3.3. 实验室检查

在实验室指标方面, 两组患儿在白细胞计数、白细胞下降比例、中性粒细胞百分比、中性粒细胞减少比例、淋巴细胞百分比、血红蛋白、血小板计数等方面均无显著差异( $P > 0.05$ ), 在炎症指标方面, 所有患儿前降钙素均正常, 1 例重症患儿 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)增高, 7 例轻症患儿 CRP 升高, 两组差异无统计学意义; 37 例患儿(37/41)白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)升高, 其中重症组 5 例, 轻症组 32 例, 两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 5 例患儿(5/41)  $\gamma$ -干扰素(Human Interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )升高, 重症患儿 1 例, 两组差异无统计学意义; 在白细胞介素-2 (Interleukin 2, IL-2)上两组差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 但均在正常范围内。在心肌损伤标志物中, 重症组氨基末端脑利钠肽前体较轻症组升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表 3。

**Table 3.** Comparison of laboratory parameters between severe and non-severe neonatal coronavirus infection**表 3.** 新生儿冠状病毒感染重症组与非重症组实验室检查指标比较

| 实验室指标[n (%)]             | 非重症组(n = 136 例)      | 重症组(n = 16 例)          | $\chi^2/t$ 值 | P 值   |
|--------------------------|----------------------|------------------------|--------------|-------|
| 白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) | 7.72 (5.81~10.78)    | 9.45 (6.36~11.06)      | 1.000        | 0.317 |
| 白细胞下降                    | 18 (13.24)           | 2 (12.5)               | 0.000        | 1.000 |
| 中性粒细胞百分比(%)              | 37.3 (27.8~45.9)     | 32.8 (28.4~44.6)       | 0.614        | 0.539 |
| 中性粒细胞下降                  | 5 (3.68)             | 0 (0)                  | 0.000        | 1.000 |
| 淋巴细胞百分比(%)               | 41.9 (31.3~52.5)     | 41.9 (32.2~53.4)       | 0.058        | 0.954 |
| 血红蛋白(g/L)                | 141.5 $\pm$ 23.3     | 145.0 $\pm$ 40.2       | 0.517        | 0.606 |
| 血小板计数( $\times 10^9/L$ ) | 335 (252~421)        | 296 (194~355)          | 1.040        | 0.298 |
| CRP 升高(例)                | 7 (3.7)              | 1 (6.3)                | 0.000        | 1.000 |
| AST (U/L)                | 39 (31~51)           | 39 (28~46)             | 0.533        | 0.594 |
| NT-proBNP (pg/ml)        | 876.5 (664.7~1260.1) | 56283.(3475.3~17797.6) | 2.085        | 0.037 |
| IL-2 (pg/ml)             | 2.51 $\pm$ 0.79      | 3.52 $\pm$ 0.76        | 2.690        | 0.010 |
| IL-4 (pg/ml)             | 2.6 (1.95~3.05)      | 2.3 (1.8~2.5)          | 0.818        | 0.413 |
| IL-6 (pg/ml)             | 250.9 (20.6~801.6)   | 375.4 (29.6~685.6)     | 0.080        | 0.936 |
| IL-10 (pg/ml)            | 8.8 (6.4~12.7)       | 7 (4.9~7.3)            | 1.694        | 0.090 |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml)    | 2.9 (1.6~5.0)        | 10 (2.8~12.3)          | 1.475        | 0.150 |
| IFN- $\gamma$ (pg/ml)    | 3.7 (2.5~5.8)        | 3.8 (2.7~7)            | 0.478        | 0.632 |

3.4. 治疗与转归

多数新生儿 SARS-CoV-2 感染患儿入院后予以观察、监测体温, 77 例患儿予以雾化、吸痰等对症支持治疗, 重症组中 37.5% 的患儿予以抗生素应用, 两组间差异无统计学意义, 重症组 25% 的患儿予以丙种球蛋白治疗, 43.8% 的患儿需要吸氧, 18.75% 的患儿需要全身性糖皮质激素应用, 均高于非重症组, 差异有统计学意义。所有患儿症状均好转出院, 重症组住院天数( $8.94 \pm 7.30$ )天, 轻症组为( $5.39 \pm 2.81$ )天, 两组差异有统计学意义( $P < 0.001$ ) (表 4)。

**Table 4.** Treatment and outcome of neonatal coronavirus infection in severe and non-severe groups  
**表 4.** 新生儿冠状病毒感染重症组与非重症组治疗与转归

| 治疗与转归  | 非重症组(n = 136 例) | 重症组(n = 16)     | $\chi^2/t$ 值 | P 值   |
|--------|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| 丙种球蛋白  | 2 (1.5)         | 4 (25.0)        |              | 0.001 |
| 激素     | 0 (0)           | 5 (31.3)        |              | 0.001 |
| 呼吸支持   |                 | 9 (56.3)        |              | 0.000 |
| 鼻导管吸氧  | 0 (0)           | 7 (43.8)        |              |       |
| 呼吸机辅助气 |                 | 2 (12.5)        |              |       |
| 抗生素    | 28 (20.6)       | 6 (37.5)        | 1.485        | 0.223 |
| 住院天数   | $5.39 \pm 2.81$ | $8.94 \pm 7.30$ | -3.807       | 0.000 |

3.5. 一般情况比较

结果显示, 两组患儿在性别、足月与否、出生体重、入院体重、发病年龄、体重增加值、妊娠方式、胎数、分娩方式、羊水、脐带方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 重症组患儿胎盘异常者比例更高, 两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患儿在父母亲年龄、血型、身体状况、孕母孕期患病率上差异无统计学意义。在合并症上, 合并呼吸道合胞病毒感染患儿重症比例更高, 3 例患儿合并呼吸道合胞病毒感染, 其中重症组 2 例, 轻症组 1 例, 两组差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ), 而在合并细菌感染、合并病毒感染、存在室管膜下出血、合并先天性心脏病(包括动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损等)等方面, 两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。由表 5 可知, 病情严重组胎盘异常者占比、呼吸道合胞病毒阳性占比均显著更高。详见表 5。

**Table 5.** General data analysis of neonatal coronavirus infection in severe and non-severe groups  
**表 5.** 新生儿冠状病毒感染重症与非重症感染的一般资料分析

| 相关因素[n (%)] | 非重症组(n = 136)        | 重症组(n = 16)          | $\chi^2/t/Z$ 值 | P 值   |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------|-------|
| 性别          |                      |                      | 0.254          | 0.614 |
| 男           | 77 (56.6)            | 8 (50.0)             |                |       |
| 女           | 59 (43.4)            | 8 (50.0)             |                |       |
| 早产          | 5 (3.7)              | 2 (12.5)             | 0.606          | 0.436 |
| 出生体重(g)     | $3260.85 \pm 418.45$ | $3236.88 \pm 763.24$ | 0.195          | 0.845 |
| 入院体重(g)     | $3603.53 \pm 521.73$ | $3551.25 \pm 795.58$ | 0.356          | 0.722 |
| 体重增加值(g)    | 355 (40~570)         | 250 (-20~720)        | 0.513          | 0.608 |
| 发病年龄(d)     | 16.5 (11~22.5)       | 16.5 (8~22.5)        | 0.322          | 0.748 |



续表

|          |              |              |       |       |
|----------|--------------|--------------|-------|-------|
| 妊娠方式     |              |              | 0.578 | 0.447 |
| 试管婴儿     | 12 (9.0)     | 0 (0.0)      |       |       |
| 自然妊娠     | 122 (91.0)   | 16 (100.0)   |       |       |
| 胎数       |              |              |       | 1.000 |
| 单        | 132 (97.8)   | 16 (100.0)   |       |       |
| 双        | 3 (2.2)      | 0 (0.0)      |       |       |
| 分娩方式     |              |              | 0.111 | 0.739 |
| 顺产       | 65 (48.1)    | 7 (43.8)     |       |       |
| 剖宫产      | 70 (51.9)    | 9 (56.3)     |       |       |
| 羊水异常     | 21 (16.2)    | 3 (20)       | 0.000 | 0.990 |
| 脐带绕颈     | 10 (7.8)     | 2 (13.3)     | 5.822 | 0.121 |
| 胎盘异常     | 1 (0.8)      | 2 (13.3)     |       | 0.029 |
| 喂养方式     |              |              |       | 1.000 |
| 母乳喂养     | 57 (45.2)    | 7 (50.0)     |       |       |
| 配方奶喂养    | 16 (12.7)    | 1 (7.1)      |       |       |
| 混合喂养     | 53 (42.1)    | 6 (42.9)     |       |       |
| 父亲年龄(y)  | 32 (29~35)   | 30 (29~32.5) | 1.299 | 0.194 |
| 母亲年龄(y)  | 30.91 ± 4.50 | 31.27 ± 4.27 | 0.294 | 0.769 |
| 妊娠期疾病    | 43 (31.6)    | 7 (43.8)     | 0.484 | 0.487 |
| 甲状腺疾病    | 6 (4.4)      | 1 (6.3)      |       | 1.000 |
| 孕期新冠病毒感染 | 10 (7.4)     | 0 (0)        | 0.347 | 0.556 |
| 糖尿病      | 13 (9.6)     | 0 (0)        | 0.674 | 0.412 |
| 合并感染     | 20 (14.7)    | 3 (18.8)     | 0.003 | 0.954 |
| 合并病毒     | 10 (7.4)     | 2 (12.5)     | 0.054 | 0.816 |
| 合并细菌     | 10 (7.4)     | 1 (6.3)      |       | 1.000 |
| 呼吸道合胞病毒  | 1 (1.0)      | 2 (20.0)     |       | 0.020 |
| 室管膜下出血   | 21 (20.0)    | 3 (21.4)     | 0.000 | 1.000 |

#### 4. 讨论

随着 SARS-CoV-2 的不断变异,2021 年 11 月,南非报告了一个新的 SARSCoV-2 变异株——Omicron, Omicron 变异株在随后几周内迅速席卷全球,并取代之前的 Delta 变异株成为全球最流行的变异株[5]。Omicron 变异株免疫逃避能力强,传播速度快,但其在上下呼吸道的复制能力较弱,肺部感染较轻,因此严重程度较轻。自 2022 年 12 月起,我国对 2019 冠状病毒管控政策进行了调整,感染 2019 冠状病毒的人群迅速达到了一个高峰,作为易感人群,新生儿 SARS-CoV-2 感染也较前出现大幅度升高。由于冠状病毒病流行趋势的变化,新生儿 SARSCoV-2 感染多为 Omicron 变异株感染,绝大多数为轻症感染,极少数为重新型冠状病毒感染,死亡病例少见,死亡患儿多为早产等合并症引起[6][7]。本文研究患儿无死亡病例,与多数研究报道一致,但重症比例较高,为 10.5%,比多数研究报道高。这可能源于本病例组中冠

状病毒感染患儿部分存在其他合并症。

本研究中患儿绝大部分以发热或呼吸道症状如咳嗽、鼻塞作为首发表现, 5.9%以神经系统症状为首发表现, 主要为少哭少动、嗜睡, 3.9%以消化系统表现为首发表现。多数患儿也以发热和/或鼻塞、流涕、咳嗽等呼吸道症状为主要临床表现, 其次为胃纳下降、呕吐、腹泻、喂养不耐受等消化系统症状, 部分患儿出现嗜睡、反应差、易激惹、抽搐等神经系统表现, 2例患儿出现心血管系统表现, 未见多系统炎症综合征、肾损伤、及血栓性疾病, 与既往报道的新生儿 COVID-19 临床表现一致[7]。García 等的研究显示 10.6%的患儿需要机械通气, 14.1%需要无创通气, 27%需要鼻导管吸氧, 平均住院天数 12 天, 住院时间 1~69 天, 1.7%的患儿死亡, 导致死亡的原因主要为早产等其他合并症。本组患儿与其相比, 需要呼吸支持的患儿比例明显下降, 仅为 4.6%, 住院时间更短, 无死亡患儿, 与 2023 年董晓棋等[7]及李蕊等[6]的研究报道一致。这可能与本组新生儿均为非重症监护室患儿, 早产儿比例较少, 早产儿以晚期早产儿居多, 且纳入研究的新生儿发病时间为 2022 年 10 月后, 流行株以 Omicron 为主, 而 García 等纳入的研究项目以 2019~2020 年居多, 流行株以 D614G、Alpha、Beta、Gamma 和 Delta 等变异株为主[8], Alpha 变异株可能与更严重的疾病相关, Omicron 变异株在感染后发生严重疾病的风险要明显低于 Delta 变异株[9]。

李蕊等回顾性分析了 524 例新生儿 COVID-19 感染的实验室检查数据, 发现 15.5%的患儿出现白细胞计数降低, 17.3%出现中性粒细胞减少, 6.5%CRP 增高, 17.3%降钙素原增高[6]。本研究结果提示 13.2%的患儿白细胞计数下降, 3.3%的患儿中性粒细胞下降, 5.3%的患儿 CRP 升高, 未发现患儿出现降钙素原增高, 研究结果与李蕊等的研究结果基本相似, 但本研究中中性粒细胞下降及降钙素原升高的比例更低, 且中性粒细胞下降患儿均为轻症患儿。中性粒细胞在 COVID-19 中的作用机制尚未完全阐明, 但多项研究报道重症 COVID-19 感染更易出现中性粒细胞升高及淋巴计数下降[10]。SARS-CoV-2 感染细胞后产生趋化因子, 募集中性粒细胞至炎症感染部位, 细胞因子过量则会导致细胞因子风暴, 募集更多的中性粒细胞, 致使炎症损伤加重, 导致重症感染[11], 同时, 中性粒细胞受刺激后产生中性粒细胞外诱捕网, 引起血管炎性反应及血栓性微血管病变, 通过阻断相应的补体途径, 抑制炎症级联反应, 可使患者的中性粒细胞计数、IL-6 等水平迅速下降, 减轻炎症损伤[11]-[13]。故密切关注患儿的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数有助于及早了解患儿的病情进展及转归。

早产是众多感染性疾病的发展为重症的高危因素, 这可能是源于早产儿的免疫系统及呼吸系统发育不完善, 清除病毒的能力较弱, 然而不论是在本研究还是在 Akin 等[14]的研究中, 出生体重与新生儿 SARS-CoV-2 的严重程度无显著相关性。这可能是由于研究的偏倚所致, 在这两项研究中, 纳入的患儿多为足月儿, 早产儿也多为近足月儿, 患儿出生体重与胎龄基本相符。7 名早产儿中, 有 3 例新生儿胎龄  $\geq 36$  周, 1 例胎龄 35 周, 2 例胎龄 34~35 周, 仅 1 名患儿胎龄小于 34 周。Zimmermann 等[15]的研究提示与足月儿 2019 冠状病毒感染相比, 早产儿进入重症监护室的比例高于足月儿(29% vs 8%), 7 名早产儿中, 3 名(43%)需要吸氧, 其中 2 名患儿需要机械通气, 在住院时间上, 早产儿中位住院天数较足月儿高(6 天 vs 4 天), 但该研究尚难以区分患儿临床表现较重是早产儿或 COVID-19 所引起。在 Devin 等[16]的一项回顾性研究中, 分析了 918 例诊断 COVID-19 的新生儿, 其中重症 71 例, 非重症 847 例, 研究发现, 重症组患儿低出生体重比例高于非重症组( $P < 0.001$ ), 入院时年龄与病情严重程度无关, 而入院时体重与病情严重程度相关, 入院时低体重( $<2500$  g)患儿患重症 COVID-19 感染风险更高( $P < 0.001$ )。Devin 等[16]的研究结果显示, 与非重症 COVID-19 新生儿相比, 重症 COVID-19 感染的新生儿早产比例更高, 存在基础疾病(例如先天性心脏病、缺氧缺血性脑病、脑室内出血、癫痫、早产儿视网膜病变及其他先天性异常)的比例也更高( $P < 0.001$ ), 这与本研究的结果有差异。本研究未能证实早产是重症新冠感染的危险因素, 这可能是由于本组研究中的病例以足月儿为主, 早产儿样本少, 数据来源单一有关, 可扩大研



究范围, 扩展样本量。

研究发现合并呼吸道合胞病毒感染是重症 COVID-19 感染的高危因素, 且更易发生呼吸衰竭, 住院时间更长。与成人不同, 儿童及婴幼儿 SARS-CoV-2 感染临床症状相对轻微, 而 RSV 感染则更易引起儿童下呼吸道感染, 尤其是婴幼儿[17]。在鼻腔中, 鼻黏膜上皮细胞是 SARS-CoV-2 和 RSV 的共同靶细胞, SARS-CoV-2 感染时, 鼻纤毛细胞更丰富, 而 RSV 感染时, 分泌细胞占主导[18], 导致粘液产生过多以及小气道阻塞, 患儿易出现呼吸衰竭。有研究表明, SARS-CoV-2 的主要靶点是 2 型肺细胞[19], 而 RSV 靶向细胞主要是 1 型肺细胞中的纤毛细胞, 1 型肺细胞占肺泡表面的 95%, 一旦这些细胞被感染, 肺泡的结构就会失调, 轻则表现为鼻炎, 重则表现为致命性的重症肺炎[20]。Rodriguez-Fernandez 等[21]进行了一项回顾性研究, 分析比较了婴幼儿单一 RSV 感染与 RSV 合并 SARS-CoV-2 感染的严重程度, 研究结果显示合并感染与疾病的严重程度增加相关联, 住院时间更长(7 (7~9)天 vs 5 (4~8)天,  $P < 0.01$ ), 需要高流量鼻导管吸氧的患儿更多(76.9% vs 39.9%,  $P < 0.01$ )。本文研究表明, 氨基末端脑利钠肽前体水平与新生儿 COVID-19 重症感染相关。脑利钠肽与肺炎和心力衰竭相关, 肺血管收缩、肺炎引起的肺动脉高压以及组织缺氧都会导致脑利钠肽的升高[22], COVID-19 感染导致心肌损伤也被证明会引起其升高[23]。一项成人的研究表明, 重症患者氨基末端脑利钠肽水平较非重症患者明显增高(790.57 pg/mL vs 160.56 pg/mL,  $P < 0.001$ ) [24], 在儿童中, 研究报道 NT-proBNP 可以被用于预测和早期诊断 COVID-19 感染后心脏受累及多系统炎症综合征的发生, 其灵敏度为 100%, 特异度为 93% [25]。我们的研究也发现, 重症新冠感染新生儿 NT-proBNP 显著高于非重症新生儿。

在 COVID-19 流行初期, 母亲新冠感染时, 新生儿是否应该进行母乳喂养是一个有争议的话题, 但目前的研究表明, SARS-CoV-2 通过母乳感染的风险比较低[26], WHO 鼓励继续母乳喂养[27]。我们的研究显示, 喂养方式与疾病的严重程度之间不存在相关性。在 152 例新生儿中, 10 例患儿母亲孕期有 2019 冠状病毒感染史, 27 例患儿母亲产后有新冠感染病史, 仅有 1/9 的患儿予全配方奶喂养, 在 32 名发生母乳喂养的新生儿中, 仅 1 名新生儿需要短时间的呼吸支持。母婴亲密接触及母乳喂养有利于新生儿的成长, 母乳中的特异性 IgA 抗体可能对新生儿免疫力提供保护作用[28]。

## 参考文献

- [1] WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- [2] Galderisi, A., Lista, G., Caviglioli, F. and Trevisanuto, D. (2023) Clinical Features of Neonatal COVID-19. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **28**, Article ID: 101430.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>, 2023-01-06.
- [4] 蔡成, 余章斌, 李芳, 等. 新生儿新型冠状病毒感染的诊断与治疗专家共识[J]. 中华全科医学, 2023, 21(5): 726-731.
- [5] 杨献光, 张东伟, 胡冰. 新型冠状病毒变异株研究进展[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2023, 51(6): 137-145.
- [6] 李蕊, 冯婧, 陈诚等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株感染新生儿临床特征的多中心横断面调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(7): 678-684.
- [7] 董晓燕, 赵琪, 唐军, 等. 奥密克戎变异株感染所致新型冠状病毒感染疾病新生儿的临床特征分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2023, 19(5): 595-603.
- [8] 何军, 罗婉蓉, 夏艺丹, 等. 新型冠状病毒变异株的演化与研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2023, 29(4): 317-323+331.
- [9] Nyberg, T., Ferguson, N.M., Nash, S.G., Webster, H.H., Flaxman, S., Andrews, N., et al. (2022) Comparative Analysis of the Risks of Hospitalisation and Death Associated with Sars-Cov-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) Variants in England: A Cohort Study. *The Lancet*, **399**, 1303-1312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00462-7)

- [10] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, **323**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [11] Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., *et al.* (2020) Sars-Cov-2 and Viral Sepsis: Observations and Hypotheses. *The Lancet*, **395**, 1517-1520. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30920-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30920-x)
- [12] 王亮, 司萍, 沈永明, 等. 中性粒细胞在 COVID-19 发生发展中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(2): 341-345.
- [13] Risitano, A.M., Mastellos, D.C., Huber-Lang, M., Yancopoulou, D., Garlanda, C., Ciceri, F., *et al.* (2020) Complement as a Target in Covid-19? *Nature Reviews Immunology*, **20**, 343-344. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
- [14] Akin, I.M., Kanburoglu, M.K., Tayman, C., Oncel, M.Y., Imdadoglu, T., Dilek, M., *et al.* (2022) Epidemiologic and Clinical Characteristics of Neonates with Late-Onset COVID-19: 1-Year Data of Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 1933-1942. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04358-8>
- [15] Zimmermann, P., Uka, A., Buettcher, M., Fougère, Y., Plebani, M., Relly, C., *et al.* (2022) Neonates with Sars-Cov-2 Infection: Spectrum of Disease from a Prospective Nationwide Observational Cohort Study. *Swiss Medical Weekly*, **152**, w30185. <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30185>
- [16] Devin, J., Marano, R., Mikhael, M., Feaster, W., Sanger, T. and Ehwerhemuepha, L. (2022) Epidemiology of Neonatal COVID-19 in the United States. *Pediatrics*, **150**, e2022056297. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056297>
- [17] Li, Y., Wang, X., Blau, D.M., Caballero, M.T., Feikin, D.R., Gill, C.J., *et al.* (2022) Global, Regional, and National Disease Burden Estimates of Acute Lower Respiratory Infections Due to Respiratory Syncytial Virus in Children Younger than 5 Years in 2019: A Systematic Analysis. *The Lancet*, **399**, 2047-2064. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00478-0)
- [18] Koch, C.M., Prigge, A.D., Anekalla, K.R., Shukla, A., Do Umehara, H.C., Setar, L., *et al.* (2022) Age-Related Differences in the Nasal Mucosal Immune Response to Sars-Cov-2. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **66**, 206-222. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0292oc>
- [19] Huang, B. (2021) Mucins Produced by Type II Pneumocyte: Culprits in Sars-Cov-2 Pathogenesis. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1823-1825. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00714-8>
- [20] Carvajal, J.J., Avellaneda, A.M., Salazar-Ardiles, C., Maya, J.E., Kalergis, A.M. and Lay, M.K. (2019) Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2152. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02152>
- [21] Rodriguez-Fernandez, R., González-Martínez, F., Perez-Moreno, J., González-Sánchez, M.I., Toledo del Castillo, B., Minguez de la Paz, I., *et al.* (2023) Clinical Relevance of RSV and Sars-Cov-2 Coinfections in Infants and Young Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **42**, e473-e475. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004080>
- [22] Samad, M., Malempati, S. and Restini, C.B.A. (2023) Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, **96**, 137-149. <https://doi.org/10.59249/ncst6937>
- [23] Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., *et al.* (2020) Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, **5**, 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [24] Sorrentino, S., Cacia, M., Leo, I., Polimeni, A., Sabatino, J., Spaccarotella, C.A.M., *et al.* (2020) B-Type Natriuretic Peptide as Biomarker of COVID-19 Disease Severity—A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 2957. <https://doi.org/10.3390/jcm9092957>
- [25] Güllü, U.U., Güngör, Ş., İpek, S., Yurttutan, S. and Dilber, C. (2021) Predictive Value of Cardiac Markers in the Prognosis of COVID-19 in Children. *The American Journal of Emergency Medicine*, **48**, 307-311. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.06.075>
- [26] Altendahl, M., Afshar, Y., de St. Maurice, A., Fajardo, V. and Chu, A. (2020) Perinatal Maternal-Fetal/Neonatal Transmission of COVID-19: A Guide to Safe Maternal and Neonatal Care in the Era of COVID-19 and Physical Distancing. *NeoReviews*, **21**, e783-e794. <https://doi.org/10.1542/neo.21-12-e783>
- [27] World Health Organization (2020) Breastfeeding and COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>
- [28] Dutra, L.V., Silva, M.H., Lebrão, C.W., Affonso-Fonseca, F.L. and Suano-Souza, F.I. (2023) Impact of the Presence Anti-Sars-Cov-2 IGA in the Colostrum of Women Infected by COVID-19 during the Pregnancy in Neonatal Clinical Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Maternal and Child Health Journal*, **27**, 737-746. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03553-9>