

· 新型冠状病毒肺炎研究 ·

南京地区SARS-CoV-2感染儿童的临床特征及淋巴细胞亚群分析

郭晶, 陈菲, 费贤树, 曾谊, 胡春梅, 林霏申*, 张侠*

南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)结核科, 江苏 南京 211131

[摘要] 目的:分析南京地区11例严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染儿童的临床特征,为临床防治工作提供参考。方法:将南京地区(南京市第二医院汤山院区)2020年1—3月收治的11例SARS-CoV-2感染儿童纳为研究对象,按照年龄分为3~9岁年龄组和10~18岁年龄组,收集患者的一般情况、流行病学特点、临床症状、实验室检查、胸部CT、治疗及预后等资料进行比较分析。结果:3~9岁年龄组淋巴细胞绝对计数、CD3⁺总T细胞、CD4⁺T细胞、CD19⁺B细胞数高于10~18岁年龄组,核酸转阴时间短于后组,且组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:不同年龄段SARS-CoV-2感染儿童淋巴细胞反应不同,核酸转阴时间不同,故应当依据年龄制定合理的抗病毒方案,必要时予免疫干预。

[关键词] SARS-CoV-2; 儿童; 临床表现

[中图分类号] R512.99

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-793-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200604

严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)属于 β 属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径60~140 nm,人群普遍易感^[1]。其导致的新型冠状病毒感染疾病(corona virus disease 2019, COVID-19)于2019年12月暴发,随着疫情进展和病原学检测工作的开展,儿童感染报告病例正在逐渐增多,并出现婴儿及新生儿感染病例^[2]。基于上述背景,本研究收集了南京地区11例SARS-CoV-2感染儿童的一般资料、流行病学特点、临床表现、实验室检查、胸部CT检查、治疗及预后等资料并进行分析,对可能的机制进行初步探讨,为今后的临床工作提供初步依据。

1 对象和方法

1.1 对象

2020年1月21日—3月6日南京市第二医院汤山分院(南京市新型冠状病毒肺炎定点收治医院)共收治SARS-CoV-2感染儿童12例(其中确诊3例,无症状感染者9例),行咽拭子SARS-CoV-2核酸检测均

为阳性,诊断及出院标准参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]。剔除1例9个月患儿(因该患儿属于婴儿期,与其他年龄段儿童年龄差距大),将其他11例患儿,依据儿科学年龄分期原则分为3~9岁年龄组(包括学龄前期和学龄期)4例和10~18岁年龄组(青春期)7例。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者或其监护人知情同意。

1.2 方法

入院当天采集患者一般情况、流行病学特点、临床症状等信息,收集实验室检查、胸部CT结果,随后收集患者治疗方案、不良反应、预后信息。为减少研究偏倚,以上信息由接受过专门培训的临床医师采集,实验室指标和胸部CT由南京市公共卫生医疗中心统一检测。资料完整准确、真实可靠。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计学分析,计量数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{27})$]表示,两组之间比较采用秩和检验;计数资料采用例数或百分比表示,两组之间比较采用Fisher精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及流行病学特点

本研究共收治11例患儿,按年龄分为3~9岁年

[基金项目] 南京市卫生局科研课题(YKK11064);南京市科技计划项目(ZX2020008)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: feishenlin1974@sina.cn; zhangxia365@sina.com

龄组和10~18岁年龄组,一般情况及流行病学特点见表1。两组性别、合并基础疾病、流行病学特点比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 实验室检测指标

两组咽拭子SARS-CoV-2核酸检测均为阳性。3~9岁年龄组淋巴细胞绝对计数及CD3⁺总T细胞、CD4⁺T细胞、CD19⁺B细胞数量大于10~18岁年龄组,差异有统计学意义($P < 0.05$),余指标组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 临床分型

两组患者临床分型见表3。10~18岁年龄组3例普通型患者中1例有武汉旅居史;临床表现为发热、干咳、胸痛及头晕;胸部CT影像学表现,1例为条索

影,2例为磨玻璃影(图1)。其余患者无症状,均为无症状感染者。

2.4 治疗过程及预后转归

因合并药物不良反应或SARS-CoV-2核酸转阴慢,11例患儿在治疗期间使用至少1种抗病毒药物,治疗用药情况见表4。3~9岁年龄组患者咽拭子SARS-CoV-2核酸检测转阴时间[(5.25±3.19)d]短于10~18岁年龄组患者[(19.86±5.57)d],差异有统计学意义($P=0.008$)。3例确诊病例的胸部CT病灶明显吸收时间分别为26 d、14 d、9 d。

3 讨论

据报道,SARS-CoV-2可引起呼吸系统、消化系

表1 患者一般情况及流行病学特点情况

指标	3~9岁年龄组(n=4)	10~18岁年龄组(n=7)	Z值	P值
性别(例)			—	1.000
男	2	3		
女	2	4		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	6.50 ± 1.50	13.00 ± 2.88	-2.683	0.007
武汉及周边旅居史[n(%)]	1(25.00)	3(42.86)	—	1.000
SARS-CoV-2感染接触史[n(%)]	4(100.00)	7(100.00)	—	—
聚集性发病[n(%)]	4(100.00)	7(100.00)	—	—
基础疾病[n(%)]	0(0)	1(14.29)	—	1.000
先天性心脏病并行瓣膜修补术[n(%)]	0(0)	1(14.29)	—	1.000

表2 患者实验室检测指标情况

[M(P_{25}, P_{27})]

指标	3~9岁年龄组(n=4)	10~18岁年龄组(n=7)	Z值	P值
白细胞($10^9/L$)	6.97(6.55, 7.36)	5.04(4.80, 6.58)	-1.512	0.131
中性粒细胞绝对计数($10^9/L$)	2.60(2.29, 2.88)	2.69(2.27, 4.07)	-0.378	0.705
淋巴细胞绝对计数($10^9/L$)	3.20(3.04, 3.81)	1.87(1.77, 2.10)	-2.646	0.008
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	21.35(15.48, 27.65)	18.40(14.85, 50.20)	-0.567	0.571
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	24.70(21.65, 28.23)	29.00(20.30, 34.05)	-0.378	0.705
乳酸脱氢酶(U/L)	225.00(184.25, 262.00)	232.00(188.50, 259.00)	0.000	1.000
磷酸肌酸激酶(U/L)	54.00(50.75, 87.50)	73.00(51.00, 80.00)	-0.189	0.850
磷酸肌酸激酶同工酶(ng/mL)	5.90(2.94, 9.94)	2.85(2.65, 3.37)	-1.144	0.252
肌钙蛋白I(ng/mL)	0.14(0.08, 0.27)	0.09(0.03, 0.11)	-0.095	0.924
C反应蛋白(mg/L)	1.38(0.66, 2.15)	0.80(0.59, 1.29)	-0.378	0.705
血沉(mm/h)	7.50(6.25, 8.25)	8.00(4.50, 9.00)	-0.096	0.924
降钙素原(ng/mL)	0.06(0.05, 0.11)	0.02(0.02, 0.03)	-1.555	0.120
D-二聚体(mg/L)	0.22(0.17, 0.72)	0.19(0.09, 0.31)	-0.567	0.571
CD3 ⁺ 总T细胞(个/ μL)	2 517.50(2 412.00, 2 861.75)	1 352.00(1 271.00, 1 570.50)	-2.646	0.008
CD4 ⁺ T细胞(个/ μL)	1 380.00(1 340.25, 1 541.75)	675.00(471.00, 812.00)	-2.646	0.008
CD8 ⁺ T细胞(个/ μL)	786.50(669.25, 988.00)	587.00(471.00, 658.00)	-1.701	0.089
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.75(1.51, 2.13)	1.07(0.88, 1.44)	-1.701	0.089
CD16/56 ⁺ NK细胞(个/ μL)	307.50(134.00, 608.75)	301.00(178.00, 342.00)	-0.189	0.850
CD19 ⁺ B细胞(个/ μL)	776.00(748.25, 816.25)	282.00(222.50, 397.50)	-2.646	0.008

表3 两组患者临床分型比较 (n)

分型	3~9岁年龄组(n=4)	10~18岁年龄组(n=7)
无症状感染	4	4
轻型	0	0
普通型	0	3
重型及危重型	0	0

统、神经系统等损害^[4]。COVID-19具有普遍易感性,儿童及青少年也可发病,多为轻型及普通型。本研究纳入的南京地区11例SARS-CoV-2核酸检测阳性患者,依据《儿童新型冠状病毒感染诊疗方案》^[5]分型分析,无症状感染者多见,可见普通型,未发现重型及危重型,患者普遍症状轻、恢复快、预后好,



A:患儿,男,15岁,两肺多发磨玻璃影;B:患儿,女,11岁,右肺上叶条索影;C:患儿,女,18岁,左肺下叶胸膜下磨玻璃影。

图1 3例确诊患者影像学表现

表4 患者的治疗方案 [n(%)]

药物	[n(%)]	
	3~9岁年龄组 (n=4)	10~18岁年龄组 (n=7)
干扰素α2b雾化	4(100.00)	7(100.00)
洛匹那韦利托那韦片	1(25.00)	4(57.14)
达芦那韦考比司他片	0(0.00)	3(42.86)
阿比多尔	0(0.00)	3(42.86)
利巴韦林	0(0.00)	2(28.57)

与成人感染SARS-CoV-2的临床特征有一定区别,与文献报道一致^[2]。

南京地区11例感染儿童仅4例有武汉及周边地区旅居史,余患者均为本地聚集性发病,以家庭聚集为主。两组患儿临床表现不明显,3~9岁年龄组均为无症状感染者;10~18岁年龄组3例为普通型,表现为发热、干咳、胸痛及头晕,其余患儿无症状。

文献报道儿童病例白细胞计数和淋巴细胞绝对数大多正常^[2]。在本地区患儿中白细胞计数和淋巴细胞绝对计数虽与报道相符,但部分患者出现中性粒细胞计数下降。且3~9岁年龄组淋巴细胞绝对计数高于10~18岁年龄组,差异有统计学意义,可解释10~18岁年龄组出现3例确诊病例,而3~9岁年龄组均为无症状感染者。针对上述情况,进一步比较分析淋巴细胞分型,发现11例患儿中3~9岁年龄组2例CD16/56⁺NK细胞减少,10~18岁年龄组2例CD16/56⁺NK细胞减少及1例CD4⁺T细胞减少,余淋巴细胞水平未见降低。3~9岁年龄组CD3⁺总T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD19⁺B细胞数量和CD4⁺/CD8⁺值高于10~18岁年龄组。

部分研究指出血白细胞、中性粒细胞、淋巴细

胞数量,与患者的临床分型、预后相关^[4,6-7]。本研究中淋巴细胞数量多的3~9岁年龄组,不仅病情轻,临床症状不明显,且核酸检测转阴时间短于10~18岁年龄组患者。本研究11例患儿淋巴细胞各亚群绝对计数的中位数均高于同期本地区91例成人COVID-19患者的淋巴细胞各亚群绝对计数^[8],本研究的儿童患者病情轻于蔡兴龙等^[9]研究的成人患者^[8]。出现上述现象的机制需考虑宿主抗病毒的免疫反应,如活化的效应T细胞会产生细胞因子等抑制病毒复制、清除病毒^[9]。研究发现在中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)和严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)感染过程中,气道记忆性CD4⁺T细胞能间接起到清除病毒的作用^[10]。部分文献报道宿主抗病毒免疫反应可以阻止病毒基因的长期表达^[6],而SARS-CoV-2是否也通过该机制,可进一步研究。

综上所述,儿童感染SARS-CoV-2后,不同年龄段患儿淋巴细胞反应不同,核酸转阴时间不同,故应当依据年龄制定合理的抗病毒方案,必要时予免疫干预,可能缩短病毒核酸转阴时间。因为本研究儿童SARS-CoV-2感染病例偏少,临床预后方面还缺乏长期的SARS-CoV-2核酸、胸部CT等检测,仍然需要长期随访,以考察肺功能或肺组织有无损伤及核酸检测有无复阳等情况。

[参考文献]

[1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[J]. 江苏中医药,2020,52(2):95-96

(下转第820页)

- lation of Mxi1-0 promotes hypoxia-induced apoptosis in endothelial cells[J]. *Cell Signal*, 2018, 51: 233-242
- [7] HU Z, DONG N, LU D, et al. A positive feedback loop between ROS and Mxi1-0 promotes hypoxia-induced VEGF expression in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2017, 31: 79-86
- [8] ZHENG D, WU W, DONG N, et al. Mxd1 mediates hypoxia-induced cisplatin resistance in osteosarcoma cells by repression of the PTEN tumor suppressor gene[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(10): 2234-2244
- [9] QIN X, CHENG J, ZHONG Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 88
- [10] 李明熹, 屈 艺, 母得志. 线粒体自噬对新生大鼠缺氧缺血脑损伤的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 242-249
- [11] LI Q, ZHANG T, WANG J, et al. Rapamycin attenuates mitochondrial dysfunction via activation of mitophagy in experimental ischemic stroke [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(2): 182-188
- [12] CUI D, SUN D, WANG X, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to neuronal death in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2919
- [13] SHEN Z, ZHENG Y, WU J, et al. PARK2-dependent mitophagy induced by acidic postconditioning protects against focal cerebral ischemia and extends the reperfusion window[J]. *Autophagy*, 2017, 13(3): 473-485
- [14] LÖFSTEDT T, FREDLUND E, NOGUERA R, et al. HIF-1 α induces MXI1 by alternate promoter usage in human neuroblastoma cells [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(11): 1924-36
- [15] LI L, LI L, ZHOU X, et al. Silver nanoparticles induce protective autophagy via Ca/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in SH-SY5Y cells and rat brains[J]. *Nanotoxicology*, 2019, 13(3): 369-391
- [16] ZHANG HT, MI L, WANG T, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy play a protective role in manganese induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2016, 34: 212-219
- [17] ZUO W, ZHANG S, XIA C Y, et al. Mitochondria autophagy is induced after hypoxic/ischemic stress in a Drp1 dependent manner: the role of inhibition of Drp1 in ischemic brain damage [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 103-115
- [18] WU X, LI X, LIU Y, et al. Hydrogen exerts neuroprotective effects on OGD/R damaged neurons in rat hippocampal by protecting mitochondrial function via regulating mitophagy mediated by PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 89-98
- [19] LI F, TAN J, ZHOU F, et al. Heat shock protein B8 (HSPB8) reduces oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury via the induction of mitophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1492-1504

[收稿日期] 2019-09-28

(上接第 795 页)

- [2] 重庆医科大学附属儿童医院新型冠状病毒感染诊治专家组, 许红梅, 罗征秀, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊疗方案(重庆医科大学附属儿童医院试行第二版)[J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26(4): 10-14
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(2): 192-195
- [4] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506
- [5] 赵东赤, 金润铭, 刘智胜, 等. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(2): 96-99
- [6] NIDETZ N F, MCGEE M C, TSE L V, et al. Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: understanding barriers to gene delivery [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107453
- [7] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513
- [8] 蔡兴龙, 刘 璇, 黄 玲, 等. 南京地区 91 例新型冠状病毒肺炎患者首次入院相关实验室检查结果分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(4): 478-484
- [9] CHANNAPPANAVAR R, ZHAO J, PERLMAN S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses [J]. *Immunol Res*, 2014, 59(1-3): 118-128
- [10] ZHAO J, ZHAO J, MANGALAM A K, et al. Airway memory CD4 (+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses [J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1379-1391

[收稿日期] 2020-04-16