

# 新生儿水痘的临床特征

朱 静

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘 要

目的: 探讨新生儿水痘的临床特征。方法: 回顾分析2011年1月至2021年6月收治的68例新生儿水痘的临床资料。结果: 68例患儿中通过垂直传播被感染54例(79.4%), 仅4例无明确水痘患者接触史, 1月及12月为发病高峰。所有患儿均有典型皮疹, 伴随发热症状45例(66.2%), 并发皮肤细菌感染者46例(67.6%), 并发肺炎者43例(63.2%), 并发脑炎者7例(63.2%), 并发肝炎者6例(8.8%), 无并发症者4例(5.9%), 重症水痘7例(10.3%)。60例接受静脉注射用免疫球蛋白治疗, 29例接受静脉阿昔洛韦治疗, 并发细菌感染予以抗生素治疗, 最终死亡3例(4.4%)。结论: 新生儿水痘临床表现典型, 并发症多, 有较高的病死率, 应积极治疗, 重在预防。

## 关键词

新生儿, 水痘, 临床特征

# The Clinical Feature of Neonatal Varicella

Jing Zhu

Department of Infection, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To explore the clinical feature of neonatal varicella. **Methods:** The clinical data of 68 neonates with varicella admitted from January 2011 to June 2021 were retrospectively analyzed. **Results:** Among 68 cases, 54 cases (79.4%) were infected through vertical transmission, and only 4 cases had no clear history of exposure to varicella, and the peak incidence was in January and De-

ember. All of the cases had the typical skin rashes, including 45 cases (66.2%) with fever, 46 cases (67.6%) with bacterial infection, 43 cases (63.2%) with pneumonia, 7 cases (63.2%) with encephalitis, 6 cases (8.8%) with hepatitis, 4 cases (5.9%) without complications, and 7 cases (10.3%) with severe varicella. 60 patients were treated with intravenous immunoglobulin, 29 cases with intravenous acyclovir, and antibiotics for bacterial infection, resulting in 3 deaths (4.4%). Conclusions: The clinical manifestations of neonatal varicella are typical, with many complications and a high mortality rate. It should be actively treated, focusing on prevention.

## Keywords

Neonate, Varicella, Clinical Feature

Copyright © 2022 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

水痘是由水痘带状疱疹(varicella zoster virus, VZV)感染引起的高传染性疾病,其典型表现为特征性皮疹,伴/不伴发热,是儿童常见的良性及自限性疾病之一。新生儿期感染水痘很少见,但患病后可引发严重的并发症,甚至导致死亡。本研究回顾分析了我院 2011 年 1 月至 2021 年 6 月住院的 68 例新生儿水痘的临床资料,并将结果报告如下。

## 2. 临床资料

回顾调查 2011 年 1 月至 2021 年 6 月重庆医科大学附属儿童医院收治住院的新生儿水痘患儿。纳入标准:发病年龄 < 28 天,根据流行病学史及典型的皮疹特征可临床诊断。重症水痘诊断标准:2 个及以上内脏器官受累、凝血障碍、严重出血及持续发生皮肤水泡损害[1]。

分析期间我院共收治 68 例新生儿水痘患儿,2011~2020 年分别为 8 例、6 例、8 例、7 例、9 例、12 例、11 例、2 例、2 例,其中 1~3 月 16 例(1 月 8 例,2 月 6 例,3 月 2 例),4~6 月 15 例(4 月 3 例,5 月 5 例,6 月 7 例),7~9 月 14 例(7 月 6 例,8 月 7 例,9 月 1 例),10~12 月 23 例(10 月 4 例,11 月 7 例,12 月 12 例);2021 年 1~6 月为 3 例。

68 例中男 35 例、女 33 例,早产儿 3 例(33<sup>+4</sup>、34<sup>+3</sup>、36<sup>+2</sup>周),出生胎龄 39<sup>+1</sup>(38<sup>+6</sup>~40)(33<sup>+4</sup>~42)周,出生体重 3198.53 ± 439.36 克,住院天数 6(5~7)(1~31)天,平均发病日龄 13.96 ± 7.06 天,平均诊断日龄 17.47 ± 7.93 天,平均诊断时间 3.5(2~5)(0~14)天。

68 例中 54 例为垂直传播,10 例为水平传播(父亲、姐姐且均接种过 1 剂水痘疫苗、祖母及姨祖母;发病日龄均 > 10 天),4 例不详。所有患儿均具有典型的水痘皮疹,伴随发热症状的患儿 45 例(66.2%),未发热的患儿 23 例(33.8%);其中低热(37.5℃~37.9℃)12 例(27.9%),中热(38℃~38.9℃)23 例(51.2%),高热(≥39℃)7 例(14.0%),发热体温不详 3 例(7.0%);热程 1~3 天为 36 例(80%)、4~6 天为 9 例(20%),其中热程达 6 天的患儿仅 2 例。比较发热患儿与未发热患儿的住院天数,差异无统计学意义(P = 0.145)。

68 例患儿并发皮肤细菌感染者 46 例(67.6%);并发肺炎者 43 例(63.2%);并发脑炎者 7 例,且均为重症水痘;并发肝炎者 6 例(8.8%),其中重症水痘 5 例;并发急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)4 例(5.9%),其中最终死亡的患儿 3 例;并发凝血功能障碍者 3 例(4.4%),且均抢救无

效死亡；并发脓毒性休克者 2 例(2.9%)，最终均死亡；并发肺出血者 2 例(2.9%)，均抢救无效死亡；并发血小板减少者 1 例(1.5%)，且最终死亡；无并发症者 4 例(5.9%)，其中 3 例无发热，1 例低热(37.5℃)。

7 例重症水痘均为垂直传播，其中 5 例患儿的母亲产前 1~4 天发病，2 例患儿的母亲发病时间不详；7 例中 2 例为早产儿，且最终均死亡；1 例中 4 例发热，3 例未发热；7 例中 4 例死亡，3 例存活。4 例死亡患儿中 2 例发热，2 例未发热，均并发 ARDS、多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)、肝炎及脑炎。

68 例患儿确诊后，60 例患儿予静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗，每次 2.5 g/次，1~4 次，60 例接受 IVIG 治疗的患儿中有 3 例死亡(5%)，8 例未接受 IVIG 治疗的患儿中有 1 例死亡(12.5%)；29 例患儿接受静脉阿昔洛韦治疗，5~10 mg/kg/次，8 小时/次，29 例接受阿昔洛韦治疗的患儿中有 2 例死亡(6.9%)，39 例未接受阿昔洛韦治疗的患儿中有 2 例死亡(5.1%)；并发皮肤、肺部等细菌感染时予以抗生素治疗，并发皮肤细菌感染时外涂莫匹罗星软膏或使用一代头孢抗感染；痰培养检测出病原菌且为致病菌，根据药敏结果使用抗生素，其中 2 例死亡病例的深部痰培养分别提示肺炎克雷伯菌亚种、粘质沙雷菌，另 2 例死亡病例的痰培养为阴性；5 例重症水痘患儿使用呼吸机辅助呼吸，4 例死亡(80%)。

### 3. 讨论

水痘通常是一种良性及自限性疾病，好发于 15 岁以下的儿童[2]，6 个月内婴儿可从母体获得保护性抗体而很少发病，新生儿发病更少。新生儿水痘发病前未获得被动免疫，感染途径可分为胎盘传播、阴道内病变引起的上行感染、新生儿出生后的呼吸道感染[3]，其中前两者为垂直传播，最后者包括垂直传播和水平传播，本研究显示 79.4%新生儿水痘感染源自母亲的垂直传播，与王佳丽等[4]研究数据接近(70.5%)，均表明垂直传播占多数。资料显示我国每年水痘的发病呈现 3~5 月及 12~1 月的双峰[5]，本研究表明新生儿水痘每月均有发生，12 月份(12 例，17.6%)及 1 月份(8 例，11.8%)为发病高峰，可能与 VZV 耐冷有关。

本研究发现新生儿水痘的传染源较为明确，68 例患儿仅 4 例无法提供病史确定传染源，国内有研究显示 78 例新生儿水痘有 13 例传染源不明[4]，另一研究中 14 例新生儿水痘均报道了传染源[6]。水痘带状疱疹病毒潜伏期很长(10~23 天)，日龄 10~12 天前发病的患儿可认为是产前感染[3]，本研究水平传播的水痘均发生在日龄 10 天以后的患儿。新生儿水痘发热症状多见，且发热持续时间多在 3 天以内，继发皮肤细菌感染是最常见的并发症，有学者发现 1 岁以下患儿的并发症中皮肤感染占 65% [7]，与本研究的 67.6%接近，其次易并发肺炎，不同于孕产妇的水痘肺炎为其严重并发症[3]，本研究显示新生儿严重的并发症为脑炎、肝炎、ARDS、肺出血、凝血功能障碍、血小板减少、脓毒症等，治疗难度加大，死亡率提升，本研究 7 例重症水痘有 4 例死亡，其中包含 2 例早产儿。宫内获得性水痘的严重程度与母亲的发病时间密切相关，若孕产妇在分娩前 5 天至产后 2 日间患有水痘，新生儿患重症水痘的风险率升至 20%~50% [8]，本研究 5 例重症水痘患儿母亲的详细发病时间均在此时段，余 2 例发病时间不详。重症水痘的特征是 VZV 广泛而长时间的复制，常伴随发热，新发皮损持续时间  $\geq 5$  天，和/或累及肺、肝和/或大脑[9]，新生儿重症水痘可能与新生儿未获得保护性抗体及未成熟的细胞免疫相关[10]。

发热是水痘的典型症状，本研究 45 例新生儿伴随发热症状(66.2%)，主要是中热为主(51.2%)，热程 1~3 天居多(80%)。新生儿由于体温中枢尚未发育完善，体温随环境影响大，主要采用松解包被等物理方法进行降温，避免药物降温过度而出现体温不升。水痘患儿首先的退热剂为对乙酰氨基酚[9]，阿司匹林可致水痘患儿发生瑞氏综合征[11]，布洛芬可能会增加水痘患儿感染侵袭性 A 组链球菌的风险[12]。

新生儿被动免疫可以缩短病程，但不能预防水痘发生[8]。带状疱疹免疫球蛋白(varicella zoster immune globulin, VZIG)是从人血浆中制备的针对 VZV 的纯化免疫球蛋白，其中含有 5% IgG，可通过肌肉注射及

静脉输注的方式给药,在暴露 10 天内使用 VZIG 可降低水痘感染的风险[7],2012 年美国食品和药物管理局(FDA)批准用于新生儿接触后预防[13],英国卫生部门建议孕产妇若在分娩前后 1 周内患水痘,新生儿需使用 VZIG [14]。有学者则认为孕产妇在分娩前 5 天至产后 2 天患有水痘,新生儿患重症水痘的风险升高,因此新生儿需使用 VZIG [8] [15] [16] [17]。所有胎龄 < 28 周或体重 < 1000 g 的住院新生儿存在水痘及带状疱疹暴露史,需使用 VZIG [8] [14] [15]。VZV 暴露后尽量在 96 小时内给予 VZIG,但有研究显示暴露后 10 天内使用 VZIG 是安全,并可以降低水痘发生率,且与美国疾病控制与预防中心在给高危人群使用 VZIG 预防水痘的意见相一致[18]。IVIG 含有高滴度的特异性 VZV-IgG,在疗效上和 VZIG 相当 [19],目前我国使用 IVIG 治疗儿童水痘。

水痘的抗病毒治疗适用于免疫功能低下的个体、新生儿、慢性皮肤或肺部疾病患者以及年龄在 13 岁以上的个体[20]。抗病毒治疗可以缩短发热时间,但不能预防并发症的发生[21]。近年来阿昔洛韦是治疗水痘的首选抗病毒药物[22],阿昔洛韦是一种鸟苷类似物,通过胸苷激酶转化为三磷酸阿昔洛韦,抑制 VZV-DNA 聚合酶的作用并结合到 VZV-DNA 中,从而可抑制 VZV-DNA 的复制[20]。若孕产妇在分娩前 5 天至产后 2 天间患有水痘,由于此期的新生儿尚未获得具有保护作用的母体抗体,在未使用阿昔洛韦治疗的情况下,可能会出现高达 20% 的致死性新生儿水痘[23]。免疫功能正常的个体感染水痘后出现肺炎或脑炎等并发症,无论何时发病,都需要使用阿昔洛韦[21]。阿昔洛韦一般使用 7~10 天,可在最后一个病灶出现后 48 小时改为口服治疗,或持续到所有病灶结痂,但口服阿昔洛韦的生物利用度差[9]。阿昔洛韦有一定的肾毒性,当小剂量、短疗程的阿昔洛韦未起效时,需加大剂量、延长疗程,同时增加了药物不良反应的风险,对于病情较重的、需要接受其它肾毒性药物治疗的患儿,需严密监测患儿病情变化,及时调整用药[24]。

本研究中有 2 名传染源为水痘儿童,上述儿童既往均接种过水痘疫苗。发生突破性水痘可能与免疫间隔时间长、单剂接种、疫苗病毒体变异、初始免疫月龄小于 15 月龄、抗体效价低等有关[25]。我国目前只有部分地区开展了儿童 2 剂次水痘接种程序,如北京、天津、广东、山东、浙江、新疆等,建议儿童在 4~6 岁时接种第 2 剂次水痘疫苗,有效降低水痘的发生率[26]。本研究显示患儿母亲是新生儿水痘最主要的传染源,母亲妊娠期感染 VZV 会导致严重的水痘肺炎,若母亲在妊娠前 20 周发生水痘会导致新生发展为先天性水痘综合征(CVS) [27],VZV 疫苗接种可以预防母亲和胎儿的感染,并降低 CVS 和新生儿水痘的发病率[28]。所有未免疫的育龄妇女均应接种水痘疫苗,水痘疫苗是减毒活疫苗,不建议孕期及 1 月内计划怀孕的妇女接种,不应因妊娠期间意外接种疫苗而终止妊娠[29] [30]。

本研究为单中心回顾性研究,数据收集有限,存在选择偏移及回忆偏移,无法计算发病率,需增加数据进一步探讨新生儿重症水痘的高危因素、临床表现、治疗及预防。

新生儿水痘少见,并发症多,有较高的病死率,本研究对此病的分析以期提高临床医生的认识,早期诊断,积极治疗,贵在预防。

## 参考文献

- [1] 江载芳,主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [2] Ahn, K.H., Park, Y.J., Hong, S.C., Lee, E.H., Lee, J.S., Oh, M.J. and Kim, H.J. (2016) Congenital Varicella Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **36**, 563-566. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1127905>
- [3] Lamont, R.F., Sobel, J.D., Carrington, D., et al. (2011) Varicella-Zoster Virus (Chickenpox) Infection in Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **118**, 1155-1162. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02983.x>
- [4] 王佳丽, 夏爱梅. 78 例新生儿水痘的护理[J]. 中华护理杂志, 2018, 53(9): 1092-1095. <https://doi.org/10.3761/j.issn.0254-1769.2018.09.015>

- [5] Bakker, K.M., Martinez-Bakker, M.E., Helm, B. and Stevenson, T.J. (2016) Digital Epidemiology Reveals Global Childhood Disease Seasonality and the Effects of Immunization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 6689-6694. <https://doi.org/10.1073/pnas.1523941113>
- [6] 刘新晖, 高喜容, 罗如平, 杨慧, 张蜜. 14例新生儿水痘分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(10): 1525-1526.
- [7] Lo Presti, C., Curti, C., Montana, M., Bornet, C. and Vanelle, P. (2019) Chickenpox: An Update. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **49**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.395>
- [8] Sauerbrei, A. and Wutzler, P. (2001) Neonatal Varicella. *Journal of Perinatology*, **21**, 545-549. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210599>
- [9] Gershon, A.A., Breuer, J., Cohen, J.I., Cohrs, R.J., Gershon, M.D., Gilden, D., Grose, C., Hambleton, S., Kennedy, P.G., Oxman, M.N., Seward, J.F. and Yamanishi, K. (2015) Varicella Zoster Virus Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article ID: 15016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.16>
- [10] Miller, E., Cradock-Watson, J.E. and Ridehalgh, M.K. (1989) Outcome in Newborn Babies Given Anti-Varicella-Zoster Immunoglobulin after Perinatal Maternal Infection with Varicella-Zoster Virus. *The Lancet*, **2**, 371-373. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90547-3)
- [11] Belay, E.D., Bresee, J.S., Holman, R.C., Khan, A.S., Shahriari, A. and Schonberger, L.B. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 1377-1382. <https://doi.org/10.1056/NEJM199905063401801>
- [12] Souyri, C., Olivier, P., Grolleau, S. and Lapeyre-Mestre, M. (2008) French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe Necrotizing Soft-Tissue Infections and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical and Experimental Dermatology*, **33**, 249-255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x>
- [13] Castillo, S.A., Pham, A.K. and Dinulos, J.G. (2017) Cutaneous Manifestations of Systemic Viral Diseases in Neonates: An Update. *Current Opinion in Pediatrics*, **29**, 240-248. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000469>
- [14] Holland, C. and Sadarangani, M. (2020) Fifteen-Minute Consultation: Prevention and Treatment of Chickenpox in Newborns. *ADC Education & Practice*, **105**, 24-30. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316715>
- [15] Sauerbrei, A. and Wutzler, P. (2007) Herpes Simplex and Varicella-Zoster Virus Infections during Pregnancy: Current Concepts of Prevention, Diagnosis and Therapy. Part 2: Varicella-Zoster Virus Infections. *Medical Microbiology and Immunology*, **196**, 95-102. <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0032-z>
- [16] Prober, C.G., Gershon, A.A., Grose, C., McCracken Jr., G.H. and Nelson, J.D. (1990) Consensus: Varicella-Zoster Infections in Pregnancy and the Perinatal Period. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **9**, 865-869. <https://doi.org/10.1097/00006454-199012000-00001>
- [17] Nathwani, D., Maclean, A., Conway, S. and Carrington, D. (1998) Varicella Infections in Pregnancy and the Newborn. A Review Prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *Journal of Infection*, **36**, 59-71. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)80156-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(98)80156-4)
- [18] Levin, M.J., Duchon, J.M., Swamy, G.K. and Gershon, A.A. (2019) Varicella Zoster Immune Globulin (VARIZIG) Administration up to 10 Days after Varicella Exposure in Pregnant Women, Immunocompromised Participants, and Infants: Varicella Outcomes and Safety Results from a Large, Open-Label, Expanded-Access Program. *PLoS ONE*, **14**, e0217749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217749>
- [19] Paryani, S.G., Arvin, A.M., Koropchak, C.M., et al. (1984) Comparison of Varicella Zoster Antibody Titers in Patients Given Intravenous Immune Serum Globulin or Varicella Zoster Immune Globulin. *The Journal of Pediatrics*, **105**, 200-205. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80113-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80113-4)
- [20] 魏国义, 胡仪吉. 抗病毒药物的化学结构及药理作用[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(8): 454-456.
- [21] Cohen, J. and Breuer, J. (2015) Chickenpox: Treatment. *Clinical Evidence*, **2015**, Article No. 912.
- [22] 王莉, 樊卓, 覃净静, 徐锐, 王丹. 水痘-带状疱疹病毒治疗的研究进展[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(9): 571-573.
- [23] Sauerbrei, A. (2016) Diagnosis, Antiviral Therapy, and Prophylaxis of Varicella-Zoster Virus Infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **35**, 723-734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>
- [24] Downes, K.J., Boge, C.L.K., Baro, E., et al. (2020) Acute Kidney Injury during Treatment with Intravenous Acyclovir for Suspected or Confirmed Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *The Journal of Pediatrics*, **219**, 126-132.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.056>
- [25] 刘盈. 突破性水痘及预防[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(1): 75-77. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20201102-00993>
- [26] 邱凌娟, 余小娟, 苏迎盈, 程通, 吴婷. 水痘疫苗的临床研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(12): 951-957.

- [27] Smith, C.K. and Arvin, A.M. (2009) Varicella in the Fetus and Newborn. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **14**, 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.008>
- [28] Hanaoka, M., Hisano, M., Watanabe, N., Sugawara, K., Kambe, Y., Kanda, E., Sago, H., Kato, T. and Yamaguchi, K. (2013) Changes in the Prevalence of the Measles, Rubella, Varicella-Zoster, and Mumps Virus Antibody Titers in Japanese Pregnant Women. *Vaccine*, **31**, 2343-2347. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.012>
- [29] Swamy, G.K. and Heine, R.P. (2015) Vaccinations for Pregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*, **125**, 212-226. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000581>
- [30] Shrim, A., Koren, G., Yudin, M.H. and Farine, D. (2018) No. 274-Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **40**, E652-E657. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.034>