

妊娠合并 COVID-19 病例资料分析

朱颖^{1#}, 刘晓丽^{2#}, 田艳红^{3#}, 务秋蕾¹, 袁红芳¹, 曾想枝¹, 林琳¹,
蔡雪红¹, 王征⁴, 徐鲁明⁵, 雷世俊⁵, 杨倩倩⁵, 夏革清^{1Δ}, 王琳^{5Δ}

华中科技同济医学院附属协和医院¹妇产科⁴外科⁵检验科, 武汉 430032

²武汉市红十字会医院妇产科, 武汉 430015

³湖北省天门市第一人民医院妇产科, 天门 431700

关键词: 妊娠; 新型冠状病毒肺炎; 临床特征

中图分类号: R512.99 DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

自 2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市陆续发现的不明原因肺炎病例, 现已被证实为新型冠状病毒感染所致。目前疫情已呈全球蔓延趋势。2020 年 2 月 8 日, 世界卫生组织(WHO)正式将这一不明原因肺炎命名为 COVID-19, 国际病毒分类委员会冠状病毒小组(CGS)也将新型冠状病毒正式命名为 SARS-CoV-2^[1]。孕产妇作为特殊人群, 在妊娠期间和产时、产后, 其心血管系统、呼吸系统以及免疫系统均发生很大变化, 若发生呼吸系统感染则并发症明显升高。为更好地认识孕产妇新型冠状病毒肺炎特征, 以减少 COVID-19 的传播及不良母胎结局, 现将我们早期收集的 2 例妊娠合并 COVID-19 确诊病例总结、报告如下:

1 病例资料

1.1 病例 1 临床资料

患者 1(patient 1, P1), 女, 27 岁, 武汉市民。因“第 1/0 胎孕 35 周+4 d, 间断发热伴全身酸痛 3 d”于 2020 年 1 月 16 日在武汉市中心医院门诊就诊。就诊时无咽痛、流涕、咳嗽、咳痰及呼吸困难。体检: 体温 37.8~38.5℃, 脉搏 114 次/min, 呼吸 21 次/min, 血压 115/78 mmHg。咽喉充血, 双肺呼吸音粗。查血常规: 白细胞计数 $6.42 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $1.04 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比 16.2%, 嗜酸性粒细胞计数 $0 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞百分比 0%; C 反应蛋白(CRP)0.03 mg/L; 血呼吸道疾病 5 项(支

原体、衣原体、腺病毒、合胞病毒、柯萨奇病毒)及甲型/乙型流感抗原均为阴性。给予抗感染(头孢曲松钠 1 g, 静脉滴注, 1 次/d, 连续 3 d)治疗, 体温仍波动在 37.3~38.5℃, 并开始出现干咳, 调整抗感染(阿奇霉素 0.5 g, 口服, 1 次/d, 连续 5 d)及抗病毒(奥司他韦 75 mg, 口服, 2 次/d, 连续 5 d)治疗。1 月 20 日复查血常规: 白细胞计数 $4.7 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $1.05 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比 22.3%, 嗜酸性粒细胞计数 $0 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞百分比 0%; CRP 10.63 mg/L。1 月 21 日, 患者出现胸闷、活动后气喘, 咳白色粘痰, 转诊至武汉市协和医院急诊科留观, 测指脉氧饱和度为 93%(自然状态)。1 月 22 日肺部 CT 提示双肺多发斑片状实变影并周围磨玻璃样影, 边界不清, 以胸膜下分布为著, 考虑双肺感染性病变, 病毒性感染可能性大。门诊诊断“妊娠合并疑似新型冠状病毒肺炎”, 予以隔离留观, 治疗方案不变。1 月 22 日, 患者胸闷气喘减轻, 体温 37.5~38.5℃, 指脉氧饱和度 93%~96%(自然状态), 鼻导管吸氧后指脉氧饱和度 98%。1 月 23 日~24 日, 患者心悸、胸闷、气喘症状逐渐减轻, 体温正常。

1 月 24 日患者转入武汉市红十字会医院, 因“疑似胎儿宫内窘迫”行急诊剖宫产术, 分娩一男活婴, 羊水、胎盘均未发现肉眼可辨的异常。术后持续抗感染(莫西沙星 0.4 g/次, 静脉滴注, 1 次/d, 1 月 24 日~2 月 4 日; 头孢他啶 2 g/次, 静脉滴注, 2 次/d, 1 月 26 日~2 月 4 日)、抗病毒(阿昔洛韦 0.5 g/次, 静脉滴注, 2 次/d, 1 月 24 日~2 月 4 日; 阿比多尔 0.2 g/次, 口服, 3 次/d, 1 月 27 日~2 月 2 日)及中药(莲花清瘟颗粒, 1 袋/次, 3 次/d, 1 月 29 日~2 月 3 日)等对症支持治疗。

共同第一作者

朱颖, 女, 1975 年生, 副主任医师, E-mail: caozhuying@163.com

刘晓丽, 女, 1972 年生, 副主任医师, E-mail: liuxl109@126.com

田艳红, 女, 1975 年生, 副主任医师, E-mail: 418482607@qq.com

Δ 通讯作者, Corresponding author, E-mail: xgq1967@vip.sina.com

(夏革清); lin_wang@hust.edu.cn(王琳)

1月25日(术后第1天),患者诉轻度咳嗽咳痰,体温 37.3°C ,指脉氧饱和度 80% (自然状态),持续低流量吸氧。1月26日~27日(术后第2~3天),患者诉轻度咳嗽咳痰,活动后胸闷,体温正常,指脉氧饱和度 97% (持续面罩加压吸氧)。1月28日~29日(术后第4~5天),患者自觉咳嗽、咳痰及活动后胸闷等症状减轻,体温正常,指脉氧饱和度 98% (持续面罩加压吸氧)。1月30日患者自诉咳少许黄痰,1月31日~2月9日患者无咳嗽、咳痰,及呼吸困难,体温持续正常直至2月9日出院。

患者住院期间实验室及辅助检查情况如下。血常规:1月24日入院时,白细胞计数 $5.31\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $0.74\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 13.9% ,嗜酸性粒细胞计数 $0.01\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0.1% ;1月26日复查,白细胞计数 $6.49\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $1.19\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 18.3% ,嗜酸性粒细胞计数 $0\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0% ;2月1日复查,白细胞计数 $5.27\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $1.79\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 33.9% ,嗜酸性粒细胞计数 $0.05\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 1.0% ,CRP 5.06 mg/L 。鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸检测:1月27日,阳性;2月3日、2月5日复查2次,均为阴性。肺部CT检查:1月28日,提示双肺多发感染样病变,双侧轻度胸膜增厚;2月2日复查,提示双肺多发感染样病变,较前(1月28日)明显吸收;2月8日复查,双肺多发感染样病变,较前(2月2日)部分病灶有所吸收。

P1新生儿正常出院,出生1周随访,临床表现无异常。

1.2 病例2临床资料

患者2(patient 2, P2),女,28岁,湖北天门人。因“孕2产0,孕28周+6d,双胎,咳嗽1周,阴道流血11h余”,于2020年1月11日在湖北省天门市第一医院产科就诊入院。患者自诉自1月4日开始,无明显诱因出现干咳,夜间明显,无发热及其它不适,在家休息,未特殊治疗。本次入院时,患者体温 36.2°C ,呼吸 $21\text{次}/\text{min}$,心率 $121\text{次}/\text{min}$ 。查血常规:白细胞计数 $5.16\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $0.84\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 16.30% ,嗜酸性粒细胞计数 $0.01\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0.20% ;CRP 37.23 mg/L ;尿常规:尿蛋白(+1);肝肾功能、大便常规等基本正常。给予普米克令舒 $0.5\text{ mg}+$ 特布他林 5 mg 雾化吸入,并行美洛西林($4\text{ g}/\text{次}$,静脉滴注, $2\text{次}/\text{d}$,连续 6 d)抗感染、硫酸镁保胎、地塞米松

促胎儿肺成熟等治疗。1月13日,患者诉发热,查体温最高为 37.8°C ,咳嗽较前明显好转。1月15日,患者仍诉干咳,卧位加重,查 24 h 体温均在 37°C 以内。复查血常规:白细胞计数 $4.21\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $0.75\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 17.8% ,嗜酸性粒细胞计数 $0\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0% ;CRP 29.67 mg/L 。治疗加入奥司他韦 $75\text{ mg}/\text{次}$,口服, $2\text{次}/\text{天}$ 。1月16日,患者诉夜间偶感憋喘,不能平卧,双下肢水肿逐渐加重,查体温正常,行急诊心脏彩超检查未见明显异常,家属要求转院至武汉市进行治疗。此次住院期间患者血压正常。

1月17日患者至武汉同济医院光谷分院急诊内科门诊留观 3 d 。留观期间患者无发热,诉夜间不能平卧,咳嗽,但白天症状不明显;生命体征:血压 $119/73\sim 124/69\text{ mmHg}$,心率 $110\sim 130\text{次}/\text{min}$,呼吸 $20\sim 30\text{次}/\text{min}$;指脉氧饱和度基本稳定于 95% 以上(自然状态),1月18日凌晨 $4:30$ 指脉氧饱和度 88% (自然状态),予 $2\text{ L}/\text{min}$ 吸氧后指脉氧饱和度升至 $93\%\sim 94\%$ 。1月17日,查血常规:白细胞计数 $3.22\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $0.8\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 24.8% ,嗜酸性粒细胞计数 $0.01\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0.3% ;CRP 36.2 mg/L ;未行CT检查。门诊留观期间治疗给予奥司他韦 $75\text{ mg}/\text{次}$,口服, $2\text{次}/\text{天}$;头孢米诺钠 $2\text{ g}/\text{次}$,静脉滴注, $2\text{次}/\text{d}$ 。1月20日患者从武汉回天门居家观察。

1月24日,患者因“发热 1 d 伴阵发性下腹痛”于湖北省天门市第一医院急诊就诊。患者诉1月23日体温 37.8°C ,无头晕、头痛、鼻塞、流涕,无恶心、呕吐。患者在急诊等待CT结果时,阵发性下腹痛加剧,突发抽搐。急诊抢救时体征:体温 36.6°C ,心率 $136\text{次}/\text{min}$,血压 $180/160\text{ mmHg}$,指脉氧饱和度 82% (自然状态),神智不清,抽搐,呼吸急促,双肺呼吸音粗糙,可闻及湿罗音,心律齐。急诊血常规结果白细胞计数 $13.16\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $1.32\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞百分比 10.0% ,嗜酸性粒细胞计数 $0\times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞百分比 0% ;CRP 73.56 mg/L 。CT检查示左侧胸廓缩小,左侧胸膜不均匀增厚;双肺内可见多发片状磨玻璃影,边界欠清。CT诊断意见:肺内感染性病变,左侧胸膜不均匀增厚,左侧胸廓缩小。患者遂急诊收治入院,入院诊断:疑似新型冠状病毒肺炎,妊娠合并呼吸衰竭;子痫;双胎妊娠;先兆临产。

入院后立即给予面罩吸氧、地西洋(10 mg)镇静、呋塞米(20 mg)利尿、西地兰控制心室率,酚妥

拉明扩血管等治疗。20 min 后患者血压下降不明显(170/110 mmHg),遂停用酚妥拉明,改用硝普纳(25 mg)降压,并加用甲泼尼龙 40 mg 治疗。30 min 后血压降至 140/90 mmHg,指脉氧饱和度 88%,心率 138 次/min。患者因规律宫缩临产,于入院当晚 19:20 自然分娩 2 个男活婴,羊水、胎盘均未发现肉眼可辨的异常,早产儿转新生儿科。

患者产后给予抗感染(头孢哌酮钠他唑坦纳 2 g/次,静脉滴注,2 次/d;莫西沙星 0.4 g/次,口服,1 次/d)、抗病毒(奥司他韦 75 mg/次,口服,2 次/d)及激素(1 月 24 日~30 日,甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg/次,静脉滴注,1 次/d;1 月 31 日~2 月 6 日,甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg/次,静脉滴注,1 次/天;2 月 9 日~13 日,甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg/次,静脉滴注,1 次/d)等对症支持治疗。

1 月 25 日(产后第 1 天),患者间断发热,体温最高 39 °C,端坐呼吸 30 次/min,指脉氧饱和度 85%(给予面罩给氧处理),未抽搐,全身乏力,双肺呼吸音粗糙,可闻及少许湿罗音。1 月 26 日(产后第 2 天),患者体温 37.8 °C,乏力及呼吸急促明显好转,面罩给氧状态下指脉氧饱和度均在 95%以上。1 月 27 日(产后第 3 天),患者体温正常,无呼吸困难,此后直至出院,患者在鼻导管给氧状态下指脉氧饱和度均在 95%以上。1 月 27 日~2 月 6 日,患者体温正常;2 月 7 日~2 月 15 日患者再次间断高热,体温最高 39 °C;2 月 16 日~3 月 10 日间断低热;3 月 11~3 月 17 日,患者无咳嗽、咳痰,及呼吸困难,体温均正常,遂于 3 月 17 日出院。

患者鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测情况:1 月 25 日检测结果为阳性;2 月 12 日、13 日、21 日多次复查均为阴性。

1 月 26 日、30 日,2 月 2 日复查 CT 示:双肺感染性病变伴双侧胸膜增厚,病灶变化不明显。2 月 6 日、9 日、12 日复查 CT 示:双肺感染性病变,较前病灶密度增高,范围增大,双侧胸膜增厚。2 月 21 日复查 CT 示:双肺感染性病变,较前(2 月 12 日)病灶减少,双侧胸膜增厚。3 月 5 日复查 CT 示:双肺感染性病变,较前(2 月 21 日)病灶略增多,双侧胸膜增厚。3 月 15 日复查 CT 示:双肺感染性病变,较前(3 月 5 日)病灶减少,双侧胸膜增厚。

1 月 25 日,2 月 8 日、12 日、13 日多次复查血常规:白细胞计数 $4.34 \times 10^9 \sim 13.07 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.28 \times 10^9 \sim 1.06 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比 6.5%~22.7%,嗜酸性粒细胞计数 $0 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞百分比 0%;CRP 48.03~56.89 mg/L。2 月 17 日、18 日、19 日、26 日、29 日,3 月 5 日、9 日多次复查血常规:白细胞计数 $2.53 \times 10^9 \sim 4.02 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.73 \times 10^9 \sim 1.24 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比 27.0%~37.1%,嗜酸性粒细胞计数 $0.03 \times 10^9 \sim 0.08 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞百分比 2.8%~1.6%;CRP 6.25~14.27 mg/L。

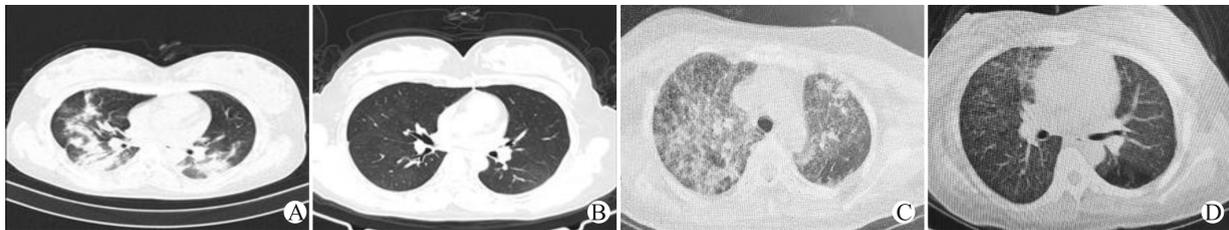
P2 双胎早产新生儿,大男婴因“肺部感染”2 月 13 日死亡,小男婴因“肺部感染”住院治疗后期痊愈出院。他们的鼻咽部 SARS-CoV-2 核酸检测均为阴性。

两病例资料总结见表 1,肺部 CT 治疗前后表现见图 1。

表 1 两病例资料

Table 1 Clinical data of the two patients

一般资料	P1	P2
年龄(岁)	27	28
入选孕周	36 周+5 d	28 周+6 d
孕/产史	1/0	2/0
接触史	有	有
并发症	无	双胎,子痫
首发症状	发热、全身酸痛	干咳
最高体温	38.5 °C	39 °C
孕期呼吸困难	无	有
产后呼吸困难	有	有
CT 检查时间	产前	产前
SARS-CoV-2 核酸检查时间	产后	产后
抗病毒开始时间	产前	产前
治疗依据	疑似诊断	疑似诊断
最后诊断	确诊诊断	确诊诊断
分娩方式	剖宫产	双胎,早产临产,自然分娩
分娩孕周	37 周	30 周+5 d
新生儿 Apgar 评分	1~5 min:8~9 分	1~5 min:均 8~8 分
新生儿异常(体温、呼吸)	无	无



A: P1 治疗前(1月28日), 双肺多发感染样病变; B: P1 治疗后复查(2月22日); C: P2 治疗前(1月24日), 双肺内可见多发片状磨玻璃影; D: P2 治疗后复查(2月6日)

图1 两病例肺部CT图像

Fig. 1 Lung CT findings of the two patients

2 讨论

2.1 两例妊娠合并 COVID-19 的产前病情演化特点

P1 妊娠期间以“发热, 全身酸痛”为首发症状, 5 d 后出现“干咳”, 8 d 后出现“胸闷、活动后气喘, 咳白色粘痰”。若以 2020 年 1 月 13 日的“发热、全身酸痛”为 COVID-19 临床表现初始观察点, 至 1 月 22 日肺部 CT 出现典型表现, 及 1 月 27 日鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性, 从起病到确诊时间为 10~15 d; P2 病程较长, 病情复杂, 以妊娠期间“干咳”为首发症状, 9 d 后出现“发热”, 12 d 后出现“夜间偶感喘憋, 不能平卧”。因 P2 同时合并先兆早产, 临床表现为“阴道流血”, 发热出现在“阴道流血”2 d 以后, 不排除生殖系统感染与病毒性肺炎的“发热”临床表现互相重叠。P2 1 月 16 日~22 日出现“下肢水肿、夜间咳嗽明显、不能平卧”, 但体温正常。1 月 23 日再次“发热”, 24 日因“发热”合并早产临产、子痫住院抢救。若以 2020 年 1 月 4 日“干咳”为 COVID-19 临床表现初始观察点, 至 1 月 16 日~18 日症状加重, 1 月 24 日肺部 CT 出现典型表现, 及 25 日鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性, P2 起病到确诊时间为 21~22 d。

有文献报道部分 COVID-19 患者的首发症状为其他非呼吸系统症状, 有以消化系统症状为首表现者, 如表现为轻度纳差、恶心呕吐、腹泻等; 有以神经系统症状为首表现者, 如表现为头痛; 有以心血管系统症状为首表现者, 如表现为心慌、胸闷等; 有以眼科症状为首表现者, 如出现结膜炎等; 有以腹痛为首发症状者, 多表现为不典型腹痛, 但与宫缩无关; 或仅以轻度四肢或腰背部肌肉酸痛为首发症状者^[2]。虽然 P1、P2 的首发症状仍然是感冒样症状, 如咳嗽、乏力、发热等, 但考虑到仅有 2 个病例, 样本量太少, 对于妊娠合并 COVID-19 的首发症状是否还有其他非呼吸系统症状, 仍然有待进一步研

究。

P1、P2 的临床症状均以发热、干咳为主, 且均在发病 1 周左右出现呼吸困难和/或低氧血症, 与报道的多数 COVID-19 患者主要临床表现基本一致^[3]。一般孕妇咳嗽均以夜间卧位时加重, 该特点可能与妊娠晚期的生理性改变有关: 妊娠晚期腹压增加、膈肌上抬使胸廓变形、胸膜受压, 平卧位时更明显。妊娠合并 COVID-19 时, 由于肺部病灶以肺外带明显, 紧临胸膜下, 导致胸膜水肿增厚, 在妊娠晚期原有胸膜受压情况下, 加重胸膜刺激症状, 以“咳嗽”为主要表现的胸膜刺激症状出现早而明显, 并与体位有关。

2.2 两例妊娠合并 COVID-19 的产后病情演化特点

P1、P2 从首发症状到终止妊娠的时间分别为 12 和 21 d。P1 终止妊娠指征为“疑似胎儿宫内窘迫”, P2 终止妊娠指征为“早产临产”。P1、P2 均在产后 24 h 内病情迅速加重, 产后 48 h 病情开始好转, 距首次抗病毒治疗时间为 7~12 d。P1、P2 产后 24 h 内临床症状均迅速加重, 指脉氧饱和度迅速下降, P1 产后第 1 天指脉氧饱和度为 80%, P2 为 85%, 推测可能与产妇产后心肺系统血液循环负荷迅速增加, 加剧肺部病灶扩散有关。此外, 分娩后催产素的使用, 也有可能诱导组织水钠潴留, 加重组织水肿, 造成指脉氧饱和度下降更加明显。因此, 对于妊娠合并 COVID-19 的产妇, 产后是否常规使用催产素, 其利弊有待进一步研究。

P1、P2 病例均在临床症状消失, 多次鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阴性, 多次肺部 CT 复查显著好转的情况下出院, 整个病程期间均未接受机械通气及重症监护。Wong 等^[4] 2003 年的报道表明, SARS-CoV 感染的孕妇发生胎膜早破及早产的风险增加, 约 28% 孕妇出现死亡, 57% 孕妇接受了机械通气的重症监护。香港关于 SARS 孕妇的资料报告, 由 SARS 引起的相关急性呼吸窘迫综合征导致 40% 的感染孕妇出现流产现象; 感染 SARS-CoV

的孕妇发生急性肾功能衰竭、败血症和弥散性血管内凝血病的风险显著高于非感染组;感染组通常需要更长的住院时间,ICU 比例显著高于非感染组(60% vs. 17.5%),且感染组 30% 孕妇死亡^[5-6]。全世界约 80% 的 MERS-CoV 确诊病例来自沙特阿拉伯的报告,其中人群 MERS-CoV 感染的死亡率为 35%~40%。在 2012 年 11 月至 2016 年 2 月沙特阿拉伯向世界卫生组织报告的共计 449 名女性 MERS 患者中,生育期年龄(15~45 岁)死亡率为 8.9%,合并 MERS-CoV 感染孕妇的死亡率为 40%。2019 年 Alfaraj^[7]报道,妊娠合并 MERS-CoV 感染的临床表现可从无症状或轻微表现到更严重和致命的情况。在此研究中,36% 为初产妇,54% 合并 MERS-CoV 感染的孕妇进入 ICU 治疗,其中 27% 孕妇在住院期间死亡。而直至目前,妊娠合并 COVID-19 的妊娠并发症发生率、接受机械通气的重症监护率、死亡率等尚有待大样本统计分析。

2.3 两例妊娠合并 COVID-19 的外周血化验特点

目前,已有报道 COVID-19 患者发病早期外周血白细胞总数正常或减少、淋巴细胞计数减少的情况,且多数患者 CRP 升高^[8]。本报道 P1、P2 的外周血检查均表现出白细胞总数变化不明显、淋巴细胞计数减少、CRP 升高的特点。需要特别关注的是,迄今为止尚未见关于 COVID-19 患者外周血嗜酸性粒细胞变化的报道,而本报道发现 P1、P2 患者均在感染后出现了外周血嗜酸性粒细胞的显著变化。P1、P2 均在发病早期(尤其是发热时)即出现外周血嗜酸性粒细胞计数和百分比均为 0 的情况;临床表现加重(胸闷、活动后气喘、夜间憋喘、不能平卧)时外周血嗜酸性粒细胞计数和百分比持续为 0;随着临床症状好转,嗜酸性粒细胞计数和百分比出现上升趋势(产前);产后患者临床表现再次加重(指脉氧饱和度迅速下降)时,嗜酸性粒细胞计数和百分比再次降低为 0,随后随临床症状逐渐好转而上升,直至恢复正常。P1、P2 整个病程中淋巴细胞计数下降的程度与临床表现的严重程度无关,而嗜酸性粒细胞计数和百分比的变化则与临床表现的严重程度呈现高度一致的变化趋势。

正常妊娠期间外周血血细胞数量会有生理性波动,但嗜酸性粒细胞的计数和百分比基本不变。有研究报道,COVID-19 患者脾脏明显缩小,骨髓病理检查发现三系细胞数量减少^[9]。这种现象在 SARS-CoV 肺炎病例中也有报道;骨髓组织内单核-粒细胞系统相对抑制、脑垂体嗜酸性细胞、甲状旁腺嗜酸性细胞也是 SARS-CoV 的作用靶点^[10]。因此

推测,本报道病例出现的嗜酸性粒细胞数量变化可能与 SARS-CoV-2 对骨髓系统和内分泌系统的攻击、抑制作用有关。

2.4 两例妊娠合并 COVID-19 的临床诊疗分析

妊娠合并 COVID-19 感染者临床表现多样,病情轻重不等,如何做到早期诊断,尤其是对不典型症状的感染者或无症状感染者,是目前临床最关心的问题。目前认为,至少 10 次妊娠期胸部 CT 方能使胎儿达到致畸最低辐射吸收剂量^[11],且低剂量螺旋 CT 已被证实是筛查肺部疾病的有效手段^[12]。P1 起病到确诊时间为 10~15 d, P2 起病到确诊时间为 21~22 d,因此结合流行病学史和临床表现综合分析,对孕妇进行低剂量胸部 CT 检查、SARS-CoV-2 核酸检测和血清学抗体检测均有助于早期诊断^[8]。

目前针对 SARS-CoV-2 感染尚无特异性治疗,可试用的抗病毒治疗包括: α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等,对孕产妇患者的治疗应结合妊娠周数,尽可能选择对胎儿影响较小的药物,以及是否终止妊娠后再进行治疗等问题,并知情告知^[8]。P1、P2 的治疗方案主要是抗菌药物治疗、抗病毒治疗、激素治疗、中医治疗、呼吸支持、循环支持等^[8,13],尤其是在 COVID-19 感染尚未确诊时即开始治疗,最大限度避免了病情向危重型发展,避免了孕产妇、胎儿或新生儿的死亡。

对妊娠合并 COVID-19 患者需要多学科团队进行管理和个体化综合治疗。根据“妊娠期与产褥期 2019 新型冠状病毒感染专家建议”,COVID-19 不是终止妊娠的指征,应在保障孕产妇安全前提下结合孕周考虑^[14]。但曾有关于中晚孕期感染 SARS-CoV 病毒报道,称其在感染后继续妊娠过程中发生了羊水过少及严重胎儿生长受限^[15]。因此,对于生命体征平稳的妊娠合并 COVID-19 患者,临床医师需充分权衡利弊综合决定是否继续妊娠。本报道中 P1 因入院时已近足月,且“疑似胎儿宫内窘迫”,遂急诊剖宫产终止妊娠。P2 因入院时已“早产临产”,遂自然分娩。

2.5 两例妊娠合并 COVID-19 的母婴传播分析

P1、P2 病例新生儿出生时均未发现有发热、呼吸困难等呼吸系统异常情况。P1 新生儿出生 1 周随访,临床表现无异常。P2 双胎早产新生儿,大男婴因“肺部感染”出生 21 d 后死亡,小男婴因“肺部感染”住院治疗痊愈出院。此 3 名新生儿的鼻咽部 SARS-CoV-2 核酸检测均为阴性,因此 P1、P2 尚未发现明确的宫内经胎盘垂直传播和产时传播证据,这与目前仅有的少数病例研究报告是一致

的^[16]。虽然暂无证据表明 SARS-CoV-2 可通过胎盘垂直传播至胎儿,但既往动物实验证明,妊娠期病毒感染会导致胎儿大脑和肺发育异常,即使没有母婴垂直传播,母体对感染的反应也会引起胎儿炎症反应,进而导致器官损伤和潜在的发育缺陷^[17]。COVID-19 感染可能导致母体免疫系统活化,产生大量的细胞因子,如 IL-6 等,通过胎盘炎症反应,继而系统性激活新生儿的先天性免疫系统,导致胎儿全身炎症反应综合征的发生^[18]。鉴于目前仅有的研究报告都是妊娠中晚期合并 SARS-CoV-2 感染,病例样本数量少,缺少妊娠早期合并 SARS-CoV-2 感染的病例研究,且 SARS-CoV-2 感染者中存在相当比例的无症状感染者,因此妊娠合并 COVID-19 的母婴宫内经胎盘垂直传播风险及其对子代的远期影响,还有待进一步深入研究。

合并其他病毒感染的孕妇,如妊娠合并 HIV 感染,由于潜伏期长,早期感染无明显表现,使孕产妇在感染早期易漏诊。2018 年对巴西 15885 例艾滋病病例的回顾性分析显示,女性感染率为 31.5%,每年约有 17200 名巴西孕妇感染 HIV^[19]。而早期合并 HIV 感染的孕妇与正常孕妇相比,临床表现差异不大,但由于 HIV 可通过母婴垂直传播方式感染下一代,这使得母婴传播成为巴西 13 岁以下儿童感染 HIV 的重要原因。此外,MERS-CoV 感染也可能对新生儿产生严重的后果,婴儿死亡率高达 27%^[7]。

虽然仅有的少数病例研究报告显示乳汁中未检测到 SARS-CoV-2^[16],但仍建议 COVID-19 产妇不宜进行母乳喂养,以防潜在的母婴传播风险^[14]。

参 考 文 献

- [1] Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-11)[2020-03-29]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Wong S F, Chow K M, Swiet M. Severe Acute Respiratory Syndrome and pregnancy [J]. *BJOG*, 2003, 110 (7): 641-642.
- [5] Lam C M, Wong S F, Leung T N, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome [J]. *BJOG*, 2004, 111 (8): 771-774.
- [6] Maxwell C, McGeer A, Tai K F Y, et al. No. 225-Management Guidelines for Obstetric Patients and Neonates Born to Mothers with Suspected or Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39 (8): 130-137.
- [7] Alfaraaj S H, Al-Tawfiq J A, Memish Z A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52 (3): 501-503.
- [8] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-29]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
- [9] 魏小平, 黎庆恩, 陈福雄, 等. 重症 SARS 患者骨髓表现及分析 [J]. *临床医学*, 2004, 24 (1): 1-2.
- [10] 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 严重急性呼吸综合征的临床病理及发病机制研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2003, 17 (3): 217-221.
- [11] Williams P M, Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure [J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82 (5): 488-493.
- [12] Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers [J]. *Radiology*, 2002, 222 (3): 773-781.
- [13] 张劲农. 武汉协和医院上呼吸道感染及病毒样肺炎初步诊疗方案(草案)第四版 [EB/OL]. (2020-01-22)[2020-03-29]. <https://mp.weixin.qq.com/s/d7btF9glwMhNgFnHy5vY1Q>.
- [14] 中国医师协会妇产科医师分会母胎医师专业委员会, 中华医学会儿产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 等. 妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议 [J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23 (2): 73-79.
- [15] Li A M, Ng P C. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in neonates and children [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90 (6): F461-F465.
- [16] 庄思颖, 郭娟娟, 曹羽明, 等. 围产期新型冠状病毒感染一例 [J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23 (2): 85-90.
- [17] Cardenas I, Means R E, Aldo P, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (2): 1248-1257.
- [18] Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al. Neonatal leukemoid reaction with fetal inflammatory response syndrome is associated with elevated serum granulocyte colony stimulating factor and interleukin-6 [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244 (2): 145-149.
- [19] Silva C M D, Alves R S, Santos T S D, et al. Epidemiological overview of HIV/AIDS in pregnant women from a state of northeastern Brazil [J]. *Rev Bras Enferm*, 2018, 71 (1): 568-576.

(2020-04-13 收稿)

声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。