

· 原 著 ·

三例妊娠合并 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者诊治分析

陈旭¹, 李央¹, 王金希¹, 蔡洪流², 曹红翠³, 盛吉芳³

1. 浙江大学医学院附属第一医院妇产科, 浙江 杭州 310003

2. 浙江大学医学院附属第一医院重症医学科, 浙江 杭州 310003

3. 浙江大学医学院附属第一医院感染科, 浙江 杭州 310003

[摘要] **目的:** 研究妊娠合并 2019 冠状病毒病(COVID-19)孕妇的临床特点及妊娠结局。**方法:** 对浙江大学医学院附属第一医院 2020 年 1 月 19 日至 2 月 10 日收治的 3 例妊娠合并 COVID-19 患者的临床表现、辅助检查、治疗经过、妊娠结局进行回顾性分析。**结果:** 3 例患者早孕(例 1)、中孕(例 2)、晚孕(例 3)各 1 例, 例 1 和例 3 为普通型, 例 2 患者为重型; 以咳嗽、发热、乏力、肺部影像学改变为主要表现, 例 1、例 3 实验室检查白细胞计数、淋巴细胞百分比等无明显变化, 炎症指标如 C 反应蛋白、红细胞沉降率、IL-6、IL-10 等轻度升高, 例 2 淋巴细胞计数及淋巴细胞百分比明显降低, 炎症因子明显升高。3 例患者经过抗病毒、止咳、吸氧等综合治疗, 其中例 2 和例 3 患者使用糖皮质激素, 例 2 使用丙种球蛋白调节免疫治疗后, 均符合出院标准。例 1 出院后选择终止妊娠; 例 2 无产科并发症选择继续妊娠; 例 3 因胎心监护异常行剖宫产终止妊娠, 母胎情况良好。**结论:** 妊娠合并 COVID-19 经积极治疗可以痊愈, 母胎结局良好, 但对子代的影响仍需进一步研究。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 2019 冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 妊娠

[中图分类号] R714.251 **[文献标志码]** A

Pregnant women complicated with corona virus disease 2019 (COVID-19): a clinical analysis of 3 cases

CHEN Xu¹, LI Yang¹, WANG Jinxi¹, CAI Hongliu², CAO Hongcui³, SHENG Jifang³ (1.

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University

School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First

Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3.

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of
Medicine, Hangzhou 310003, China)

收稿日期: 2020-02-28 接受日期: 2020-03-05

第一作者: 陈旭(1990—), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事产科疾病诊治和发病机制研究;

E-mail: 1517009@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-3652-3455>

通信作者: 李央(1970—), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事产科疾病诊治和发病机制研究;

E-mail: liyang2014@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-9803-0616>

Corresponding author: LI Yang, E-mail: liyang2014@zju.edu.cn,
<https://orcid.org/0000-0002-9803-0616>

[Abstract] Objective: To analyze the clinical characteristics and pregnancy outcomes of pregnant women complicated with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** The clinical data of 3 pregnant women with COVID-19 admitted to the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 19 to February 10, 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** There was one case in the first-trimester pregnancy (case 1), one in the second-trimester pregnancy (case 2) and one in third-trimester pregnancy (case 3). Cough, fever, fatigue, lung imaging changes were the main manifestations. The white cell count, lymphocyte percentage had no significantly changes in case 1 and case 3, while the levels of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), IL-6 and IL-10 elevated. The lymphocyte count and lymphocyte percentage decreased and the inflammatory indicators significantly increased in case 2. All patients were treated with antiviral, antitussive, oxygen inhalation; case 2 and case 3 received glucocorticoids, and case 2 with severe illness additionally received gamma globulin. All three cases were cured and discharged. Case 1 with early pregnancy chose to terminate pregnancy after discharge; case 2 chose to continue pregnancy without obstetric complications; and case 3 had cesarean section delivery due to abnormal fetal heart monitoring. **Conclusion:** The report shows that COVID-19 in pregnancy women could be cured with active treatment, and the maternal and fetal outcomes can be satisfactory.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Pregnancy

自2019年12月以来,2019冠状病毒病(corona virus disease-19, COVID-19)以武汉为中心暴发并蔓延至全国,给人民的生命安全带来严重的威胁。从理论上讲,孕妇是COVID-19的易感人群,而且一旦感染,容易发展为重型。有研究表明,COVID-19对妊娠结局可能产生不良影响且妊娠合并COVID-19须进行特殊管理^[1]。此次疫情中,浙江大学医学院附属第一医院(以下简称“浙大一院”)共收治妊娠合并COVID-19孕妇3例,母胎结局良好。为了进一步了解COVID-19对孕产妇和胎儿的影响,本文对浙大一院收治的妊娠合并COVID-19患者进行回顾性分析。

1 临床资料

1.1 一般情况

2020年1月19日至2月10日,浙大一院共收治COVID-19孕妇3例,年龄30~38岁,发病孕周分别为6周(例1)、25周(例2)、35周(例3),均为经产妇,其中例2及例3有剖宫产史。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[2],例2为重型,其余为普通型。

1.2 流行病学史和临床表现

3例患者均有明确的COVID-19确诊患者密切接触史。例1居住杭州,朋友从武汉出差回来与其聚餐一次,朋友确诊为COVID-19,患者聚餐后6d出现发热伴干咳症状;例2长期居住在武汉,其父母、丈夫先后确诊,患者入院前8d出现乏力、咳嗽症状,后出现发热、胸闷;例3的婆婆居住在武汉,来浙江探亲,与患者及其丈夫密切接触,后患者婆婆及丈夫先后确诊,患者于20d后出现发热症状。

3例患者体温最高37.5~38.3℃,发热持续时间分别为3、6、2d,发热时有寒战、肌肉酸痛;例1有腹泻症状,并于住院期间出现恶心、呕吐;例2入院时有明显胸闷伴气促,静息状态下氧饱和度92%,氧合指数为275 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),属重型。

1.3 实验室检查结果

例1入院时白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比均在正常范围,例2入院时白细胞计数在正常范围,中性粒细胞百分比增加,淋巴细胞计数及淋巴细胞百分比降低,例3入院时白细胞计数、淋巴细胞百分比均在正常范围,中性粒细胞百分比增加;3例患者入院时C反应蛋白、红细胞沉降率、IL-6、IL-10均不同程度增加,以例2更为显著;在未吸氧状态下,例2氧分压及氧合指数明显降低;3例患者均无明显肝肾功能损害,见表1。

表1 3例妊娠合并COVID-19患者入院时实验室检查结果

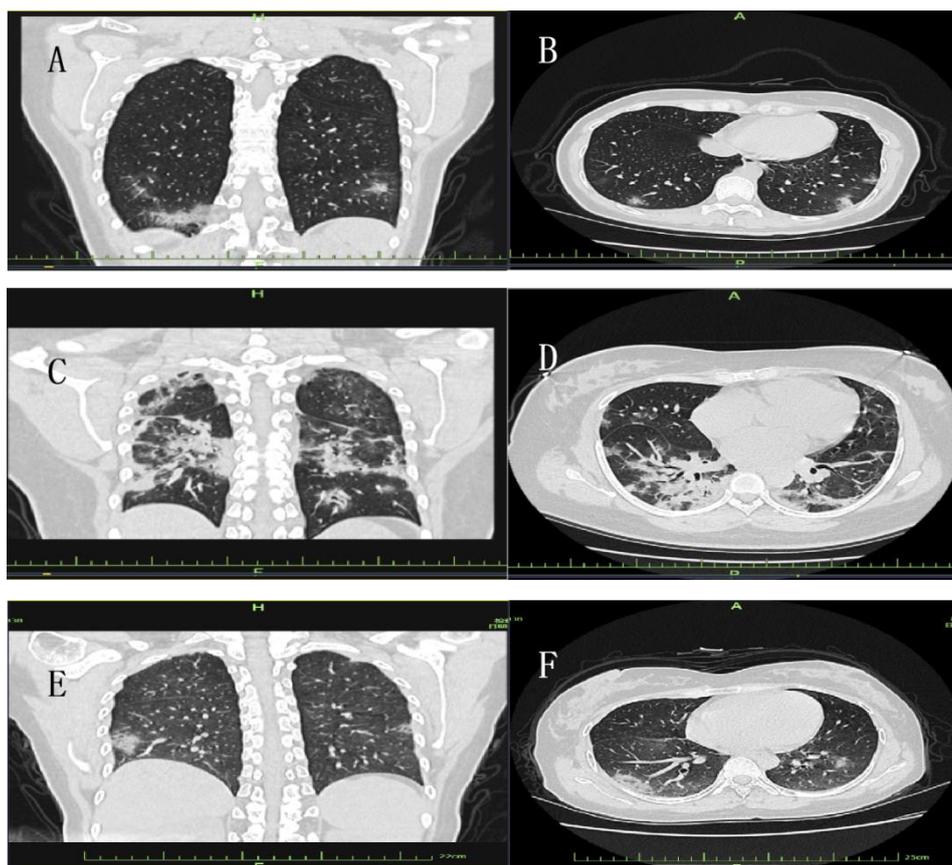
Table 1 Laboratory examination of 3 pregnant patients with COVID-19 at admission

实验室检查项目	正常值范围	例1	例2	例3
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.0~10.0	5.1	7.5	8.2
中性粒细胞百分比(%)	50~70	61.8	85.2	81.4
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.8~4.0	1.4	0.4	0.9
淋巴细胞百分比(%)	20~40	26.6	10.8	12.9
红细胞沉降率(mm/h)	0~20	30	75	34
C反应蛋白(mg/L)	0~10	17	50.95	11.76
IL-6(pg/mL)	0.1~2.9	23.04	458.59	21.93
IL-10(pg/mL)	0.1~5.0	6.66	8.83	7.89
丙氨酸转氨酶(U/L)	7~40	13	17	12
天冬氨酸转氨酶(U/L)	13~35	11	15	17
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	41~73	64	50	46
呼吸频率(次/min)	16~20	18	25	20
氧分压(mmHg)	80~110	107	90.8	174
氧饱和度(%)	91~99	97	92	97
氧合指数(mmHg)	400~500	462	279	527

1 mmHg=0.133 kPa.

1.4 影像学检查结果

3例患者肺部CT均表现为不同程度的片状、斑片状浸润性阴影,累及双肺,其中例2呈弥漫性浸润(图1)。例1在病程第10天肺部病灶开始明显吸收,第16天符合出院标准出院,肺部影像基本恢复正常;例2在病程第14天肺部病灶开始明显吸收,病程第21天肺部仍未完全正常,但符合出院标准出院;例3在病程第9天肺部病灶开始吸收,病程第14天出院时肺部CT已基本恢复正常。



A、B：例 1 患者入院时 CT 检查示双肺散在斑块状磨玻璃影，双肺纹理尚清晰；C、D：例 2 患者入院时 CT 检查示双肺弥漫性絮片状淡薄高密度影，小叶间隔明显增粗，部分呈亚实性改变；E、F：例 3 患者入院时 CT 检查示双肺散在斑块状磨玻璃影，靠近胸膜，双肺纹理稍增粗。

图 1 3 例妊娠合并 COVID-19 患者入院时肺部 CT 表现

Figure 1 CT findings of 3 pregnant patients with COVID-19 at admission

1.5 治疗经过与转归

3 例患者入院后均采用抗病毒治疗，其中例 2、例 3 使用糖皮质激素治疗，例 2 使用丙种球蛋白调节免疫，3 例患者均予鼻导管吸氧，未发生缺氧（表 2）。例 1 在病程第 10 天出现恶心、呕吐等不适，考虑妊娠反应，予甲氧氯普胺、复方异丙嗪片止吐治疗，未出现腹痛、阴道流血等先兆流产症状，超声提示胚芽生长基本正常，病程第 12 天首次痰液病毒核酸检测阴性，病程第 16 天予出院，后居家隔离 14 d 后选择人工流产终止妊娠；例 2 在病程中未出现产科并发症，超声检查提示胎儿生长发育良好，病程第 16 天首次痰液病毒核酸检测阴性，病程第 23 天出院，出院后选择继续妊娠；例 3 在病程第 4 天出现不规则宫缩伴子宫下段疤痕轻压痛，行胎心监护示基线由 140 次/min 下降为 100 次/min，有反应型，遂急诊行剖宫产术终止妊娠，手术顺利，新生儿 1、5、10 min Apgar 评分分别为 9、10、10 分，出生体质量为 2670 g，术中羊水、脐带、胎盘等未见异常。术后予头孢哌酮舒巴坦预防感染，手术当天首次痰液病毒核酸检测阴性，羊水、脐血、胎盘病毒核酸检测均阴性，新生儿术后连续 3 d 咽拭子病毒核酸检测阴性，术后 1~5 d 乳汁病毒核酸检测均为阴性，病程第 14 天出院，出院后选择母乳喂养。

表2 3例妊娠合并 COVID-19 患者住院期间主要治疗情况

Table 2 Treatments for 3 pregnant patients with COVID-19 during hospitalization

例序	抗病毒	糖皮质激素	丙种球蛋白	氧疗
例1	阿比多尔 200 mg 口服, 3 次/d, 共 8 d 洛匹那韦/利托那韦 160 mg/40 mg 口服, 2 次/d, 共 8 d	无	无	持续鼻导管吸氧 3 L/min, 共 8 d
例2	洛匹那韦/利托那韦 160 mg/40 mg 口服, 2 次/d, 共 12 d	首次甲泼尼龙 80 mg 静脉滴注, 1 次/d*	丙种球蛋白 20 g 静脉滴注, 1 次/d, 共 5 d	持续鼻导管吸氧 3 L/min, 共 16 d
例3	洛匹那韦/利托那韦 160 mg/40 mg 口服, 2 次/d, 共 9 d	首次甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注, 1 次/d*	无	鼻导管吸氧 3 L/min, 每次 30 min, 3 次/d, 共 10 d

*甲泼尼龙首次 40~80 mg/d, 症状控制 3~4 d 后, 按 1/2~1/3 量给药, 每 3~4 d 减 1 次, 逐渐减量, 直至停用并酌情改为口服。

2 讨论

COVID-19 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的一种病毒性疾病, 临床表现以发热、干咳、乏力为主, 少数患者伴有不同程度的呼吸困难、咽痛、肌痛、消化系统症状等, 重型患者表现为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、多器官功能衰竭等。目前国内孕妇发生 COVID-19 人数不详, 浙大一院是浙江省收治 COVID-19 的省级定点单位, 截至目前共收治 3 例妊娠合并 COVID-19 患者。

孕妇处于免疫抑制状态, 易感染各种呼吸道病原体。怀孕期间的生理变化如膈肌抬高、耗氧量增加和呼吸道黏膜水肿等使其无法耐受缺氧, 因此妊娠合并肺炎易发展为重型。研究表明, SARS-CoV-2 在基因上与两种蝙蝠衍生的类 SARS 冠状病毒 bat-SL-CoVZC45/bat-SL-CoVZXC21 基因组序列的同源性较 2003 年 SARS 的病原 SARS-CoV-1 更高, 但与 SARS-CoV-1 具有相似的受体结合区域^[3]。因此, COVID-19 孕妇发生危重症的比例可能与 SARS 相近。Lam 等^[4]报道显示, 在 SARS 暴发过程中, 约 50% 的 SARS 孕妇须入住 ICU, 约 33% 的孕妇须机械通气, SARS 孕妇的病死率高达 25%。本文所述病例中, 例 1、例 3 为普通型, 例 2 为重型, 考虑可能是因为例 2 患者久居疫源地, 而例 1、例 3 为输入型, 两者感染病毒的毒力不同。因治疗及时, 3 例患者病情均未明显进展, 无危重型病例。

本文资料中 3 例患者分别处于妊娠不同时期, 因此各例症状与治疗方案略有不同。其中例 1 早孕患者发病时孕周为 6 周, 病程第 8 天开始出现下腹酸胀、腰酸等先兆流产症状, 同时伴有食欲差、恶心呕吐等不适, 可能与妊娠反应相关; 例 2 入院时自觉胎动无明显异常, 偶有较微弱下腹紧缩感, 可能由于炎症因子水平过高, 咳嗽等诱发宫缩; 例 3 于病程第 4 天出现不规则宫缩, 并伴有子宫下段疤痕局限性压痛, 同时胎心监护示胎心基线明显下降。治疗上, 根据发病孕周及各例出现的不同症状, 例 1 抗病毒使用阿比多尔与洛匹那韦/利托那韦联合方案, 同时给予止吐、护胃治疗, 告知病毒感染、放射性检查及所用药物可能存在致畸、流产等风险; 例 2 单独使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗, 同时给予糖皮质激素、丙种球蛋白控制病情, 定期行超声检查胎儿生长发育情况及宫内环境未见异常, 卧床休息并自数胎动, 妊娠 28 周后行胎心监护, 病程中胎儿生长发育良好, 患者无自觉宫缩, 胎心监护有反应型; 例 3 在入院后给予间断低流量吸氧, 抗病毒方案为洛匹那韦/利托那韦单独用

药并使用糖皮质激素控制病情,同时告知患者自数胎动,每日行胎心监护,注意宫缩、阴道分泌物情况。

3例患者妊娠结局也各不相同,例1考虑病毒感染的影响及住院期间的药物影响,出院后要求终止妊娠;例2出院后要求继续妊娠,出院后定期超声检查示胎儿生长发育好,胎心监护有反应型,患者无自觉宫缩等不适症状,告知其继续严密监护;例3入院第2天由于不规则宫缩同时伴胎心基线下降,此次妊娠距离上次剖宫产间隔时间仅为9个月,遂紧急行剖宫产终止妊娠,手术经过顺利,由于胎儿各系统发育基本完善,病程及用药时长相对较短,新生儿结局良好,产妇经院外隔离14d后要求母乳喂养。针对不同孕周患者,治疗过程中应注意以下方面:①早孕期患者应关注先兆流产、妊娠反应情况并及时治疗,同时应尽量减少放射性检查次数及药物使用,如病情重、病程长、放射性检查次数多或已出现先兆流产症状,可根据患者意愿于病情稳定后终止妊娠;②中孕期患者应密切关注胎儿宫内情况,如未出现先兆流产、胎儿宫内窘迫等情况,可继续妊娠,但仍需密切监护,告知其早产、新生儿并发症发生风险较高;③晚孕期患者由于炎症因子、咳嗽等影响,极易诱发宫缩,引起早产,故应加强胎心监护、密切关注胎动情况,适时终止妊娠并与新生儿科医生做好新生儿抢救准备。由于目前无经阴道分娩是否引起新生儿感染相关报道,终止妊娠方式建议首选剖宫产。

病毒感染理论上存在母胎垂直传播,但目前暂无相关证据支持 COVID-19 存在垂直传播。Wong 等^[1]研究发现, SARS 孕妇垂直传播的风险很低, COVID-19 可能与其相似。Chen 等^[5]报道了 9 例 COVID-19 孕妇分娩的新生儿连续咽拭子病毒核酸检测均为阴性,未见垂直传播。本文所述病例中,例 3 经剖宫产分娩,其羊水、脐血、胎盘组织及乳汁中病毒核酸检测均为阴性,新生儿咽拭子连续核酸检测也为阴性。因此,基于现有证据,我们推测 COVID-19 发生母胎垂直传播的风险较低。

以往的研究表明,孕期 SARS 与孕产妇和新生儿严重并发症的发生率高相关,如自然流产、早产、胎儿生长受限、入住 ICU、肾功能衰竭和弥漫性血管内凝血等^[1,4]。例 3 新生儿出生后入住新生儿隔离病房,连续 7 d 检测新生儿咽拭子、粪便 SARS-CoV-2 病毒核酸均为阴性,双肺 CT、肝肾功能、凝血功能等检查未见异常。于隔离病房观察 15 d 后出院,由于产妇仍处于居家隔离期,目前尚未母婴接触。新生儿于当地医院随访肺功能、进食、体质量、神经系统发育均无异常。但由于随访时间较短且目前分娩病例较少, SARS-CoV-2 是否对新生儿造成远期影响尚未可知。所以对于痊愈后要求继续妊娠的孕妇,应告知病毒导致上述不良并发症的潜在风险。

综上所述,本次 COVID-19 疫情爆发期间,我院收治的小样本孕产妇病情相对稳定,无危重型病例出现,经治疗后均符合出院标准。孕晚期患者妊娠结局良好,无严重新生儿并发症发生,暂未发现垂直传播证据。在孕晚期患者出现先兆早产征象可能与 COVID-19 感染相关。由于目前病例资料相对较少,随访时间尚短,暂不能明确 COVID-19 是否影响早中孕期患者的妊娠结局。因此,仍需大样本、长时间的随访研究来明确妊娠并发 COVID-19 的风险,以制订相应的诊疗方案。

参考文献

- [1] WONG S F, CHOW K M, LEUNG T N, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,191(1):292-297. DOI:10.1016/j.ajog.2003.11.019.
- [2] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[S/OL]. 国卫办医 涵 [2020]103 号, (2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel

- coronavirus pneumonia (Trial version 6)[S/OL]. No. 103 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-02-19)[2020-2-28].
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)
- [3] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. **Lancet**, 2020,395(10224):565-574. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [4] 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. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x.
- [5] CHEN H, GUO J, WANG C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records[J]. **Lancet**, 2020. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30360-3.

[本文审编 金敏 余方]