

新型冠状病毒肺炎专栏

首例妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎的成功救治

黄礼群, 王君平, 熊楚梅, 孙殿兴

[摘要] 目的 探讨妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎的诊治方法。方法 分析收治的首例妊娠合并新型冠状病毒肺炎患者的临床资料。结果 本例于 2020 年 1 月 27 日经新型冠状病毒基因核酸检测确诊为妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎, 多学科会诊后, 于 34⁺周时在病情加重之前予以剖宫产分娩一健康男婴, 产后给予抗病毒、抗感染、激素、增强免疫力等综合治疗, 密切监测各种并发症并随时处理, 2020 年 2 月 14 日复查肺部 CT 显示病变明显吸收。新生儿未发现新型冠状病毒肺炎症状。结论 孕妇易感且较易发展为危重型新型冠状病毒肺炎, 危重型患者不宜过早停用激素, 多学科的合作、及时剖宫产是母婴健康的基础保障, 为妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎的诊治提供借鉴意义。

[关键词] 妊娠; 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; SARS-CoV-2; 妊娠结局

[中国图书资料分类号] R563.12; R714.251 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 2095-140X(2020)04-0001-04

[DOI] 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.04.001

新型冠状病毒肺炎感染后的一般症状包括发热、乏力、干咳, 逐渐出现呼吸困难, 也可能出现更加严重或隐匿的表现, 孕妇在新型冠状病毒肺炎暴发期间, 出现严重感染的风险较高, 且妊娠期间感染危重型新型冠状病毒肺炎的治疗经验有限。笔者现报道首例妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎成功诊治的经验, 为临床提供参考。

1 病例资料

女, 31 岁, 因“咳嗽 6 d、发热 3 d、呼吸困难 1 d”于 2020 年 1 月 26 日入院, 妊娠 34⁺周, 二胎。患者自 2010 年 1 月 20 日开始出现咳嗽、干咳, 伴胸闷、呼吸困难、头痛, 1 月 21 日在湖北省妇幼保健院经胸部 X 线检查提示肺炎, 给予磷酸奥司他韦、头孢氨苄等治疗, 疗效欠佳, 1 月 23 日出现发热, 体温最高 38.8℃, 加服酚麻美敏片后维持在 37℃ 左右, 1 月 26 日晚收入中部战区总医院感染三病区。患者长期在武汉居住, 配偶于 1 月 28 日也出现发热。查体: 体温 38.5℃, 脉搏 98/min, 呼吸 30/min, 血压 131/95 mmHg, 咽充血, 扁桃体 1 度肿大, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿性啰音。医技检查: 湖北省妇幼保健院 2020 年 1 月 21 日胸部 X 线检查提示肺

炎。1 月 20 日血常规提示白细胞计数 $8.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 79.3%, 中性粒细胞绝对值 $6.94 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 10.7%, 淋巴细胞绝对值 $0.94 \times 10^9/L$ 。1 月 27 日新型冠状病毒基因核酸检测阳性。诊断为“妊娠合并新型冠状病毒肺炎”。

入院后立即给予传染病隔离护理, 予面罩吸氧 (6 L/min), 主要药物治疗包括: 抗病毒 (干扰素 500 万 U, 2/d, 雾化吸入)、激素 (甲泼尼龙 120 mg, 1/d, 静脉滴注)、增强免疫力 (注射用胸腺法新 1.6 mg, 1/d, 皮下注射、人免疫球蛋白 20 g, 1/d, 静脉滴注)、中药 (复方感冒清热颗粒, 10 g, 3/d, 冲服)、化痰 (盐酸氨溴索注射液 30 ml, 2/d, 静脉滴注)、抗感染 (美罗培南 1 g, 8 h 1 次, 静脉滴注) 等。入院次日请产科、儿科、呼吸内科、感染控制科及感染科等相关科室专家会诊, 决定立即行肺部 CT 检查, 根据肺部 CT 情况决定立即行剖宫产手术, 并制定了从患者转运、急诊剖宫产术、新生儿转儿科、产妇回感染病区等一系列感染防控与诊治无缝对接措施。1 月 27 日肺部 CT 提示两肺多发斑片、片絮状模糊密度增高影 (图 1A), 心肌酶谱提示磷酸肌酸肌酶 202 U/L、乳酸脱氢酶 311 U/L, 吸氧 (6 L/min) 状态下血气分析提示: pH 7.406, 二氧化碳分压 3.82 kPa, 氧分压 14.2 kPa, 考虑患者双肺炎症范围大, 已出现轻度急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 病情危重, 于 1 月 27 日晚急诊行剖宫产术, 娩出一健康男婴 (Apgar 评分 9 分), 立即送新生儿隔离监护室护理。1 月 28 日患者吸氧状态下仍有胸闷、呼吸困难, 给予无创呼吸机辅助通气, 血气分析提示: pH

[作者单位] 430070 武汉, 中国人民解放军中部战区总医院感染三科 (黄礼群、王君平、熊楚梅、孙殿兴); 050082 石家庄, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院全军肝病诊治中心 (王君平、孙殿兴)

[通讯作者] 孙殿兴, E-mail: sundianxing@hotmail.com

7.348,二氧化碳分压 4.1 kPa,氧分压 10.6 kPa,乳酸 1.6 mmol/L,氧合指数 177,提示 ARDS 加重,增加抗病毒(洛匹那韦/利托那韦片 500 mg,2/d,口服,疗程 14 d),缩宫(缩宫素 20 U,1/d,静脉滴注,疗程 5 d),加强化痰(蛇胆川贝枇杷膏 15 g,3/d,口服+桉柠蒎肠溶软胶囊 0.3 g,3/d,口服)。继续激素治疗(甲泼尼龙 120 mg,1/d,静脉滴注,2 d),1月31日肺部 CT 提示双肺炎症进展(图 1B),根据新版诊疗方案给予清除炎性介质(血必净注射液 100 ml,2/d,静脉滴注),2月2日复查肺部 CT 肺部炎症部分吸收(图 1C),甲泼尼龙减量为 80 mg 静脉滴注,

1/d,连用 4 d 后减量至 40 mg 静脉滴注,1/d,1 d 后停药。患者呼吸窘迫症状改善,抗生素改为注射用头孢哌酮舒巴坦钠 3 g 静脉滴注,8 h 1 次,2月8日复查肺部 CT 显示上肺炎症进展(图 1D),继续加用甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注,1/d,连用 6 d,2月11日复查肺部 CT 提示炎症略有进展,甲泼尼龙加量为 40 mg 静脉滴注,2/d,连用 3 d,2月14日复查肺部 CT 提示肺部炎症部分吸收(图 1E),甲泼尼龙减量为 40 mg 静脉滴注,1/d,连用 5 d,减量至 24 mg 口服,1/d,服用 5 d,逐渐减停。

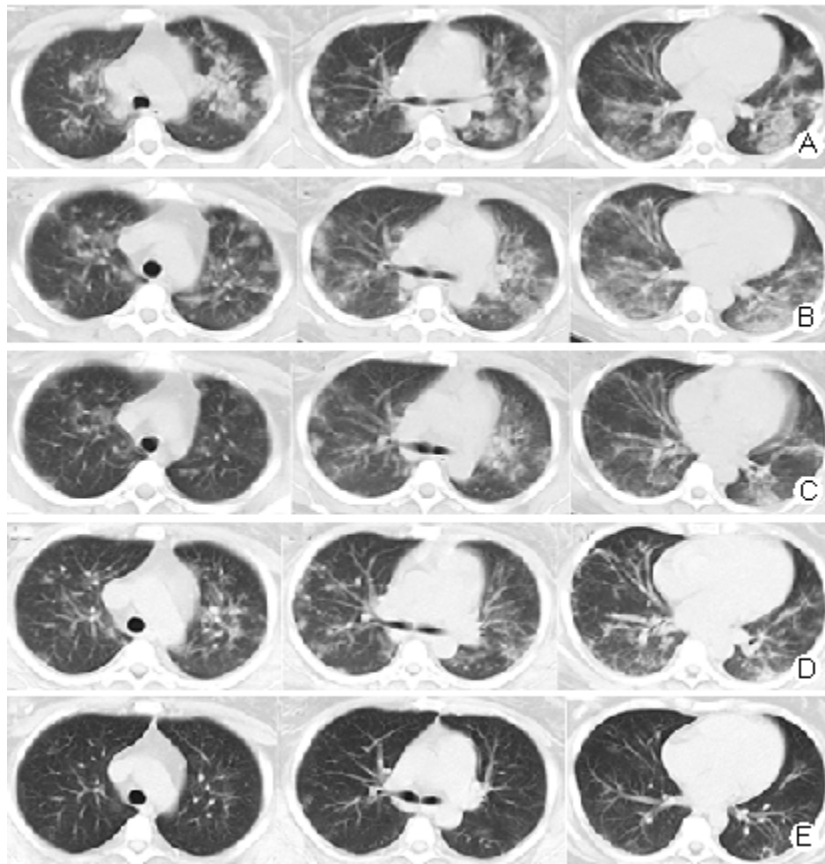


图 1 妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎患者治疗前后肺部 CT 变化情况

A. 患者入院第 2 天(2020-01-27)肺部 CT,两肺散在多发斑片、片絮状模糊密度增高影,两肺感染性病变;B. 2020 年 1 月 31 日复查肺部 CT 显示,双肺散在炎症范围扩大,心脏体积增大,双肺炎症进展;C. 2020 年 2 月 2 日复查肺部 CT 显示,双肺炎症略有吸收;D. 2020 年 2 月 8 日复查肺部 CT 显示,双肺上叶病灶较前范围稍增大,肺部炎症较前略进展;E. 2020 年 2 月 14 日复查肺部 CT 显示,双肺散在斑片影较前密度减低,范围缩小,肺部炎症较前吸收

监测心肌酶谱、心肌标志物、B 型钠尿肽(BNP)、肝功能等发现心肌酶谱增高、BNP 升高、转氨酶升高,D-二聚体最高 1492 pg/ml,心脏体积增大,但是淋巴细胞绝对计数、辅助性 T 细胞在疾病加重期(1月27日~1月31日)有明显下降;白介素-6、心肌酶谱在疾病加重期最高。产后 D-二聚体逐渐升高,应用低分子肝素抗凝后降低。此外,根据

心肌酶谱的变化给予营养心肌(辅酶 Q10 10 mg,3/d,口服)、利尿(螺内酯 20 mg + 氢氯噻嗪片 25 mg,1/d,口服)、护肝(还原型谷胱甘肽 1.8 g,1/d,静脉滴注)、抗凝(依诺肝素钠注射液 0.4 ml 皮下注射,1/d),各指标恢复正常。病程中持续监测了淋巴细胞分型情况,发现辅助性 T 淋巴细胞曾逐步下降,随着病情的缓解而回升至正常范围,抑制细胞毒性

T 淋巴细胞也具有类似的趋势,自然杀伤(NK)细胞逐步下降,B 淋巴细胞呈逐步升高趋势。由于患者产后及危重型新型冠状病毒肺炎状态,情绪低落、恐惧,积极给予心理疏导。经过 1 个月的综合治疗,患者体温正常,无明显咳嗽咳痰,精神、饮食、睡眠佳,吸气时血氧饱和度 100%,肺部炎症明显吸收,3 次新型冠状病毒基因核酸检测阴性,达到出院标准。

2 讨论

2.1 妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎的诊断

患者发病前曾至医院妇产科门诊常规产检,是其家中第一例出现咳嗽、发热症状者,配偶在其住院后第 3 天也出现发热等症状,肺部 CT 提示肺炎并住院治疗。这与严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)感染中孕妇具有易感性类似,表明孕妇的抵抗力可能降低,最先出现症状。根据 1957~1958 年流感大流行和 2009 年 H1N1 流感大流行收集的数据,孕妇患病毒性肺炎的风险明显高于其他人群^[1]。此例患者 1 月 20 日出现咳嗽,1 月 21 日胸部 X 线检查即提示肺炎,至 1 月 26 日才入院,在家中服用磷酸奥司他韦、头孢氨苄和酚麻美敏片,虽然体温处于低热,但症状在不断加重。患者有发热、干咳、胸闷、呼吸困难、头痛,无明显肌痛、乏力,实验室检查血常规提示白细胞计数不高,淋巴细胞计数减少,肺部 CT 提示多发炎症性病灶,新型冠状病毒基因核酸检测阳性,呼吸困难,需要无创呼吸机辅助通气,符合新型冠状病毒肺炎危重型的诊断标准^[2]。

2.2 密切监测各项指标,及时调整治疗方案 妊娠期间疾病发病机制受到影响,继发于 NK 细胞、炎症巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞活性降低^[3]。此外,机械和生化因素影响妊娠期间气体交换和肺功能,妊娠期血脑屏障功能残容量和残体积均下降^[4]。同时由于孕妇用药的特殊性,不能使用一般人群的治疗方案。以上因素均导致孕妇容易并发各种感染,并且较一般人群严重,治疗难度大,预后不佳。

孕产妇在 SARS、MERS 和 H1N1 流感等病毒性肺炎的病死率、死产、自然流产率和早产率均较高^[5-8]。沙特阿拉伯曾报道 1 例 32 岁经产妇孕 32 周,感染了 MERS 冠状病毒(MERS-CoV),在经过头孢曲松钠联合阿奇霉素、磷酸奥司他韦、利巴韦林治疗后病情进展,发展为脓毒症,应用万古霉素、美罗培南无效,需要呼吸机辅助通气,终因急性肾衰竭和 ARDS 合并休克死亡^[5]。沙特阿拉伯 5 例孕妇合并 MERS 的患者中 2 例孕妇死亡,1 例婴儿死产,提示

MERS 冠状病毒(MERS-CoV)可能对孕妇和胎儿都构成严重的健康风险^[6]。1 例护理职业的孕妇在接触 MERS-CoV 感染的患者 3 d 后出现感染症状^[7],其仅因为在患者转 ICU 途中无防护暴露 2 min,与患者间隔 50 cm 就发生感染,提示孕妇的易感性很强。在中国香港发生 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)感染期间,12 例妊娠合并 SARS-CoV 感染的孕妇中有 50% 需要入住 ICU,33% 需要机械通气,57% 在妊娠前 3 个月出现自然流产,孕晚期 80% 的孕妇早产,>80% 的孕妇因为严重缺氧需要通过急诊剖宫产分娩^[9]。

在本文中,我们首次报道了 1 例危重型新型冠状病毒肺炎的妊娠晚期孕妇,经过综合治疗后,病灶吸收,患者痊愈出院。鉴于以往的病例,为了确保母体和胎儿的安全,以及下一步能对母体新型冠状病毒肺炎的全面治疗,我们在发现患者肺部炎症严重、面积大时,抢在患者出现 ARDS 之前,急诊行剖宫产手术,既保证了胎儿的安全,同时也方便药物治疗。在给予干扰素、洛匹那韦/利托那韦片、甲泼尼龙、胸腺五肽、美罗培南以及中药血必净注射液等药物,无创呼吸机辅助通气等综合治疗后,患者低氧血症得到良好的纠正。本例低氧血症持续时间较短,在无创呼吸机辅助通气 2 d 后即可脱机,采用普通鼻导管高流量湿化通气给氧,维持血氧饱和度在 97%~99%。经急诊剖宫产分娩的健康男婴采用人工配方奶代替母乳喂养,重复的鼻咽拭子 PCR 检测结果显示新型冠状病毒基因核酸检测呈阴性。在病程中密切监测血常规、血红细胞沉降率、降钙素原、白介素-6、肝肾功能、心肌酶谱、心肌标志物和 BNP 等指标,监测患者肺部 CT 改变等,并关注患者的呼吸及血氧饱和度情况,及时调整治疗方案,在控制炎症的同时,预防各种并发症。在入院 1 周时,肺部 CT 提示患者病灶吸收,病情好转。不同于之前的妊娠合并 MERS-CoV 感染^[6-7]。本例抗病毒方案选用了干扰素和洛匹那韦/利托那韦片联合治疗,文献报道洛匹那韦/利托那韦片和干扰素可能对新型冠状病毒肺炎有效^[10]。我们认为,激素的及时应用及剂量调整在病程中起关键作用。本例初始时采用中等剂量、短疗程激素治疗,肺部 CT 显示病变减轻,当停用激素后,肺部 CT 显示病变加重,我们认为早期停用激素太快,再加用激素后并缓慢停用,病情稳步好转。激素能够抑制过度的炎症,也有助于减轻肺纤维化的发生。但 Russell 等^[11]不推荐在新型冠状病毒肺炎中应用激素,他们认为激素治疗会使 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染存活患者的病毒清除延迟并带

来更多的并发症。本例先后 3 次新型冠状病毒基因核酸检测阴性,表明未出现病毒的延迟清除。

2.3 多学科合作 本例成功救治,一个重要的因素是及时全面的多学科合作,由感染科、产科、儿科、感染控制科等多学科共同合作参与,为患者剖宫产、新生儿及产妇的治疗提供了无缝对接,保证了每个环节都能顺利进行。

综上所述,在新型冠状病毒感染中,孕妇易感且较易发展为危重型;危重型患者不宜过早停用激素;多学科的合作、及时剖宫产是母婴健康的基础保障。

作者贡献声明 黄礼群:资料收集、论文撰写;王君平:技术指导;孙殿兴:技术指导、论文修改;熊楚梅:行政支持

[参考文献]

[1] Mosby L G, Rasmussen S A, Jamieson D J. 2009 pandemic influenza a (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1):10-18.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL](2020-01-27)[2020-03-29] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[3] Robinson D P, Klein S L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis[J]. *Horm Behav*, 2012, 62(3):263-271.

[4] Weinberger S E, Weiss S T, Cohen W R, et al. Pregnancy and the lung[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1980, 21

(3):559-581.

[5] Malik A, El Masry K M, Ravi M, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during Pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(3):515-517.

[6] Assiri A, Abedi G R, Al Masri M, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection During Pregnancy: A Report of 5 Cases From Saudi Arabia[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7):951-953.

[7] Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:105.

[8] Payne D C, Iblan I, Alqasrawi S, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(12):1870-1872.

[9] 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.

[10] 江华,邓红飞,王宇,等. 洛匹那韦利托那韦(LPV/r)用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性:基于既往冠状病毒肺炎的快速系统评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2):182-186.

[11] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):473-475.

(收稿时间:2020-03-30)