

妊娠晚期新型冠状病毒感染孕产妇妊娠结局及母婴垂直传播风险的研究

李艺珊¹, 朱翔翡², 韩秋峪^{1,2*}

(1. 徐州医科大学研究生院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 评估妊娠晚期感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)对孕产妇妊娠结局的影响,并进一步探究SARS-CoV-2是否存在母婴垂直传播的可能。**方法** 选取2022年12月20日—2023年3月1日于徐州医科大学附属医院产科住院的感染SARS-CoV-2且已治愈的晚期妊娠(28~41周)孕妇30例作为研究组。选取同期收治且未感染过SARS-CoV-2的正常晚期妊娠孕妇30例作为对照组。入院后检测孕妇核酸抗原,并记录结果。收集患者一般资料,采集妊娠晚期感染SARS-CoV-2产妇的样本,采用实时逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测新生儿咽拭子及羊水样本中新型冠状病毒RNA。对胎盘进行组织病理学检查,评估胎盘有无炎症反应、梗死灶及血栓形成等。**结果** 所有妊娠晚期感染SARS-CoV-2产妇均为选择性剖宫产终止妊娠。产妇羊水及新生儿咽拭子行SARS-CoV-2核酸检测,结果均为阴性。绝大多数胎盘表现出常见的病理变化,如绒毛梗死、纤维蛋白沉积、慢性绒毛炎、壁内纤维蛋白沉积等,获得了类似胎盘血流灌注不良结果。随访产妇和新生儿均预后良好。**结论** 本研究尚未发现晚期感染SARS-CoV-2治愈后会产生不良的妊娠结局及宫内垂直传播的证据。但短期内母体炎症反应的增加可能影响胎儿组织及胎盘血流灌注不足,导致不良产科结局。

关键词: 妊娠; 新型冠状病毒; 妊娠结局; 垂直传播; 胎盘; 新生儿; 流产

中图分类号: R714.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2023)08-0620-05

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.08.013

Research on the pregnancy outcome of pregnant women infected with SARS-CoV-2 in late pregnancy infection and mother-to-infant vertical transmission risks

LI Yishan¹, ZHU Xiangfei², HAN Qiuyu^{1,2*}

(1. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002)

Abstract: Objective To evaluate the impact of severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) on pregnant woman in the late pregnancy, and further explores the possibility of mother-to-infant vertical transmission risks. **Methods** Patients with missed abortion who were admitted to Department of Obstetrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 20, 2022 to March 1, 2023 were selected. A total of 30 pregnant women who were infected with SARS-CoV-2 in late pregnancy (28 to 41 weeks) and cured were set as a study group. Meanwhile, another 30 normal late pregnant women who were admitted without SARS-CoV-2 infection were set as a control group. After admission, nucleic acid antigen was detected. Their general information was recorded, and real-time reverse transcription polymerase chain reactions (RT-PCR) was used to detect new coronary virus RNAs in newborn swallows and amniotic fluid samples. The placenta was observed for pathological examinations to evaluate the presence of inflammatory reactions, infarction stoves and thrombosis formation. **Results** All pregnancy women infected with SARS-CoV-2 in the late pregnancy were subject to maternal cesarean section. Then, SARS-CoV-2 detection showed negative results, using maternal amniotic fluid and neonatal throat swabs. Most of the placenta presented normal pathological characteristics, such as chronic fluffy inflammation and fibrin in the wall, with poor results similar to placental blood flow. These pregnant women and newborns had good prognosis. **Conclusions** The current study has not shown poor pregnancy outcome in

* 通信作者, E-mail: h-hong@yeah.net

pregnant women who are cured after SARS-CoV-2 infection in the late pregnancy, as well as evidence concerning mother-to-infant vertical transmission. However, increases in female inflammatory response in the short term may result in insufficient perfusion of fetal tissue and placenta blood flow, leading to adverse obstetrics, such as neonatal pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and neonatal jaundice.

Key words: pregnancy; severe acute respiratory syndrome corona virus 2; pregnancy ending; vertical transmission; placenta; newborn; abortion

新型冠状病毒肺炎^[1] (corona virus disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)是由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)引起的肺炎,其致病机制目前尚不明确,临床表现复杂,人群普遍易感,表现出高传染性^[2-4]和高隐蔽性^[2-4]。在新冠肺炎疫情常态化防控阶段,我国通过采取“外防输入、内防反弹”策略,有效地控制疫情发生与扩散。疫情期间,孕产妇是需要重点保护的特殊群体。研究显示,妊娠所产生的特殊的免疫状态可能会增加新冠肺炎的严重程度^[5],与普通人群相比,孕妇的死亡率更高,并发症更多。然而,SARS-CoV-2感染对妊娠结局的影响以及是否存在母婴垂直传播尚未明确。

目前,关于孕妇在怀孕期间感染 SARS-CoV-2 是否影响母婴结局的研究非常有限。Yang 等^[6]研究发现,妊娠晚期发生新冠肺炎与不良分娩结局的风险增加有关,包括医源性早产和剖宫产。Dong 等^[7]报道,一名患有新冠肺炎的母亲其新生儿经剖宫产出生 2 h 后 SARS-CoV-2 IgM 抗体升高,细胞因子检测结果异常,提示新生儿在子宫内感染。Alzamora 等^[8]报道了一名在怀孕期间出现严重新冠肺炎症状的患者,新生儿经剖宫产分娩并隔离后 16 h 采集的新生儿鼻咽拭子 SARS-CoV-2 呈阳性。Saadaoui 等^[9]研究提示,新型冠状病毒感染孕产妇的母婴垂直传播率约为 3%,依据检测样本来源而不同。随着疫情的常态化管理,SARS-CoV-2 感染孕产妇数量不断增加,上述研究结果是否可以应用于妊娠合并 SARS-CoV-2 感染患者治愈后的母婴结局情况仍需进一步探讨。因此,本研究对自疫情放开以来妊娠晚期合并 SARS-CoV-2 感染治愈后的孕妇的临床资料、母婴结局进行总结分析,旨在探讨孕妇在妊娠晚期感染新型冠状病毒治愈后对妊娠结局及母婴垂直传播的影响,为临床管理及防控工作提供可行性建议。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 12 月 20 日—2023 年

3 月 1 日于徐州医科大学附属医院产科住院的感染 SARS-CoV-2 且已治愈的晚期妊娠(28~41 周)孕妇 30 例作为研究组,收集临床资料。以国家卫生健康委员会印发的《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》的诊断及治愈标准为依据进行诊断。本研究纳入晚期妊娠(28~41 周)感染 SARS-CoV-2 且已治愈的孕妇均为住院行选择性剖宫产分娩的单胎妊娠,无高血压、心脏病、糖尿病等内外科合并症,无产科并发症,且入院后 SARS-CoV-2 核酸咽拭子阴性。选取同期收治且未感染过 SARS-CoV-2 的正常晚期妊娠孕妇 30 例作为对照组,且入院后 SARS-CoV-2 核酸咽拭子阴性。

1.2 样本采集与实验方法 所有妊娠晚期研究对象住院后,先采集新型冠状病毒咽拭子核酸送检,在其剖宫产过程中破膜前通过注射器直接吸入留取透明羊水样本 5 ml。新生儿娩出后立即在手术室采集新生儿咽拭子样本,送至我院感染科,采用实时逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测新型冠状病毒 RNA。胎盘娩出后送至我院病理科行组织学检查,判读胎盘有无炎症反应、梗死灶及血栓形成等。

胎盘组织病理学表现:符合孕晚期绒毛表现为正常;内见纤维蛋白样物沉积、血栓梗死灶、中性白细胞浸润为异常胎盘表现。根据新生儿 Apgar 评分:8~10 分者为正常;≤7 分为新生儿窒息。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用独立样本 *t* 检验。非正态分布变量的结果以中位数和四分位数范围表示,分析采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用例数及百分比进行描述,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇临床基本资料比较 2 组孕妇年龄、孕次、产次、体重指数(BMI)、分娩孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 一般资料比较($n=30$)

项目	研究组	对照组	t	P
年龄(岁)	26.7±2.5	27.0±3.4	-0.427	0.671
孕次 ^a	2(1-3)	2(1-3)	—	0.860
产次 ^a	1(0-2)	1(0-3)	—	0.719
BMI(kg/m ²)	26.9±1.9	27.2±2.5	-0.482	0.632
分娩孕周	38.5±0.9	38.6±0.9	-0.437	0.664

a. 数据以中位数(四分位数范围)表示,使用 Mann-Whitney U 检验分析非正态分布变量

2.2 晚期妊娠感染 SARS-CoV-2 孕产妇的临床特征及妊娠结局比较 30 例妊娠晚期感染 SARS-CoV-2 且在分娩时符合治愈标准的孕妇均为孕足月后选择剖宫产分娩。其中,1 例患儿出生后出现急性呼吸窘迫综合征,7 例患儿出生后 48 h 内出现新生儿肺炎,8 例患儿出生后 3 d 内出现新生儿黄疸,以上患儿均转至新生儿科治疗。后期随访显示,以上患

儿均顺利出院,余新生儿生长发育情况均未发现明显异常,且以上孕妇均选择母乳喂养同时辅以人工喂养。研究组与对照组孕妇分娩后相关炎症指标无明显差异,但胎盘病理改变及新生儿结局比较差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组与对照组新生儿结局均良好,但研究组的新生儿肺炎发生情况明显高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 研究组与对照组妊娠结局的比较($n=30$)

组别	研究组	对照组	P
分娩后 C 反应蛋白情况	<50 mg/L	2(6.7)	3(10.0)
	50~100 mg/L	21(70.0)	22(73.3)
	>100 mg/L	7(23.3)	5(16.7)
胎盘病理	正常	7(23.3)	20(66.7)
	异常	23(76.7)	10(33.3)
新生儿结局	正常	14(46.7)	25(83.3)
	窒息	0(0)	0(0)
	急性呼吸窘迫综合征	1(3.3)	0(0)
	新生儿肺炎	7(23.3)	0(0)
	新生儿黄疸	8(26.7)	5(16.7)
	低出生体重儿	0(0)	0(0)
	新生儿死亡	0(0)	0(0)

2.3 不同症状 SARS-CoV-2 感染孕产妇妊娠结局比较 这些孕妇在感染 SARS-CoV-2 时的临床特征与一般人群相似,临床分型主要是普通型,其中有 11 例没有口服药物自行缓解,其余 19 例均服用退

烧药物(如对乙酰氨基酚)治疗,没有出现重症肺炎或孕产妇死亡病例。我们根据研究组孕妇感染 SARS-CoV-2 症状的轻重及治疗情况对其进行分组,通过胎盘病理观察和新生儿结局分析发现,2 组

胎盘病理及新生儿结局存在显著差异,症状明显且需药物治疗的孕妇其胎盘病理改变为中性白细胞浸润的比例显著高于症状较轻未用药物治疗的孕妇($P=0.007$),新生儿发生肺炎的比例也显著升高($P=0.029$)。见表 3。

表 3 不同新型冠状病毒感染严重程度孕产妇妊娠结局比较

妊娠结局		症状明显且需药物治疗($n=19$)	症状较轻未用药物治疗($n=11$)	P
胎盘病理	正常	1(5.3)	6(54.5)	0.004
	中性白细胞浸润	12(63.2)	1(9.1)	0.007
	纤维蛋白样物沉积	5(26.3)	3(27.3)	1.000
	血栓形成	1(5.3)	1(9.1)	1.000
新生儿结局	正常	11(57.9)	5(45.5)	0.707
	窒息	0(0)	0(0)	—
	急性呼吸窘迫综合征	1(5.3)	0(0)	1.000
	新生儿肺炎	7(36.8)	0(0)	0.029
	新生儿黄疸	3(15.8)	5(45.5)	0.104
	低出生体重儿	0(0)	0(0)	—
	新生儿死亡	0(0)	0(0)	—

2.4 妊娠晚期感染 SARS-CoV-2 是否存在母婴垂直传播 我们对研究组 30 例孕妇行子宫下段剖宫产分娩时所采集的羊水样本及新生儿娩出后即刻的咽拭子样本进行 SARS-CoV-2 核酸检测,结果均为阴性。所有新生儿均正常出院,且出院 1 周后随访母婴均无并发症。

病理检查发现,研究组胎盘组织见绒毛膜滋养

层细胞间有少量中性粒细胞浸润 13 例,胎盘存在壁内纤维蛋白沉积 8 例,胎盘显示胎儿血管灌注不良或胎儿血管血栓形成 2 例,余胎盘胎膜组织未见明显异常。研究组与对照组胎盘病理改变比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且研究组孕妇胎盘组织学表现为纤维蛋白样物沉积的比例明显高于对照组($P=0.026$)。见表 4。

表 4 研究组与对照组胎盘病理改变比较

分类	研究组($n=30$)	对照组($n=30$)	χ^2	P
正常	7(23.3)	20(66.7)	11.380	0.001
中性白细胞浸润	13(43.3)	8(26.7)	1.832	0.176
纤维蛋白样物沉积	8(26.7)	1(3.3)	—	0.026
血栓形成	2(6.7)	1(3.3)	—	1.000

3 讨论

新冠疫情是一项全球性的重大公共卫生挑战, SARS-CoV-2 作为一种新型的尚未攻克的病毒, 病原机制复杂, 且人群普遍易感。孕妇免疫及生理机制较为特殊, 感染 SARS-CoV-2 后可能面临更多的潜在风险。

对于妊娠晚期感染 SARS-CoV-2 且在分娩时达临床治愈标准的产妇及其新生儿, 我们分析了临床资料分析以及新生儿出生后即刻咽拭子核酸检测、羊水核酸检测结果, 尚未发现存在母婴垂直传播的证据。但短期内母体炎症反应的增加可能影响胎儿组织, 导致不良产科结局, 如新生儿肺炎、急性呼吸窘迫综合征、新生儿黄疸等。虽然没有对其胎盘进行 SARS-CoV-2 的直接评估, 但绝大多数胎盘绒毛梗死、纤维蛋白沉积、慢性绒毛炎、壁内纤维蛋白沉积等病理表现正常, 出现类似胎盘血流灌注不良表现, 可能是致使产科不良结局的原因之一^[10-11]。本研究没有对感染过 SARS-CoV-2 的产妇胎盘进行系统病理评估, 因此不能明确胎盘病理改变是否归因于感染 SARS-CoV-2 的变化。我们对以上出院孕妇产后及新生儿 1 周内进行随访, 孕产妇及其新生儿产科结局较好。

综上, 现有临床证据尚不支持妊娠早期及晚期感染 SARS-CoV-2 治愈后会产生不良妊娠结局及宫内垂直传播。为了论证以上观点的合理性, 仍需要收集更大队列妊娠不同时期感染 SARS-CoV-2 孕产妇的妊娠结局进行进一步研究。同时针对孕妇产褥恢复及其新生儿的远期生长发育情况进行密切随访, 评估感染 SARS-CoV-2 的孕产妇所生婴儿的远期状况及长期影响。

参考文献:

[1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients

with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.

- [2] Rashid NN. The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(9): 761-765.
- [3] 刘春长, 李永刚, 陈英磊, 等. 新型冠状病毒肺炎的流行及防控现状 [J]. *医疗装备*, 2022, 35(7): 193-196.
- [4] 何昊, 张海南, 陶澄, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间急危重症患者的筛查与救治 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16(6): 589-591, 594.
- [5] Öcal DF, Öztürk FH, Şenel SA, et al. The influence of COVID-19 pandemic on intrauterine fetal demise and possible vertical transmission of SARS-CoV-2 [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(6): 1021-1026.
- [6] Yang R, Mei H, Zheng T, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China [J/OL]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 330.
- [7] Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn [J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1846-1848.
- [8] Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission [J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(8): 861-865.
- [9] Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID-19 infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes [J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 28, 11(6): 483.
- [10] Al Riyami N, Sheik S. COVID-19 and pregnancy: A narrative review of maternal and perinatal outcomes [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2022, 22(2): 167-178.
- [11] Malinowski AK, Noureldin A, Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations [J]. *Reprod Biol*, 2020, 20(4): 568-572.

收稿日期: 2023-04-08 修回日期: 2023-05-06

本文编辑: 郭昊