

妊娠期新型冠状病毒肺炎研究进展

梁毓 王树玉

【摘要】新型冠状病毒肺炎(COVID-19)为新发急性呼吸道传染病,是严重的突发卫生公共事件。孕妇作为一类特殊群体,为新型冠状病毒(SARS-CoV-2)易感人群,因其特殊生理状态,病毒感染时会有与妊娠相关的临床特点,诊断和治疗也更为棘手。此外,妊娠期COVID-19对胎儿的影响亦是目前研究非常关注的问题。妊娠期COVID-19的临床表现与非妊娠患者相似,主要表现为发烧、咳嗽、呼吸困难和淋巴细胞计数减少;大部分COVID-19孕妇预后良好,但随着疫情的蔓延,部分国家和地区逐渐有孕妇因COVID-19而导致临床结局不佳的报道。截至2020年9月,尚未发现SARS-CoV-2通过胎盘垂直传播引起胎儿宫内感染的证据,但与普通人群相比,妊娠期COVID-19子痫前期、早产、胎儿宫内发育受限发生率更高。但现阶段对孕产妇COVID-19的认知仍十分有限,需在临床实践中不断总结经验教训,加强科研攻关,进一步深入了解COVID-19对母胎的影响。本文对妊娠期COVID-19的疾病特点、诊断、治疗及对胎儿、新生儿的影响进行综述。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;妊娠期;新型冠状病毒

Advances in pregnant women with coronavirus disease 2019 Liang Yu, Wang Shuyu. Human Reproductive Medicine Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: Wang Shuyu, Email: yushu572000@126.com

【Abstract】 The novel COVID-19 is a new acute respiratory infectious disease, which is a serious public health emergency. As a special group, pregnant women are susceptible to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Due to their special physiological state, pregnant women with SARS-CoV-2 infection will have pregnancy related clinical characteristics, while the diagnosis and treatment are more difficult. In addition, the impact of pregnant COVID-19 on the fetus is also a matter of great concern. Similar to nonpregnant patients, the predominant features of COVID-19 in pregnant patients are fever, cough, dyspnea and lymphopenia. Most patients have good prognosis, however, with the spread of the epidemic, some countries and regions have reported that pregnant women had poor clinical outcomes due to COVID-19 disease. Up to September 2020, the evidence of intrauterine infection caused by vertical transmission of SARS-CoV-2 through placenta had not been found. However, compared with general population, the rates of incidence of preeclampsia, premature delivery and intrauterine growth restriction of COVID-19 during pregnancy were higher. At present, the understanding of COVID-19 is still very limited. The experience and lessons in clinical practice should be summed up continually, scientific research should be strengthened to tackle key problems and further understand of the influence of COVID-19 on mother and fetus should be done. This paper presents a review of characteristics, diagnosis, treatment and influence on fetal newborns of COVID-19 during pregnancy.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Pregnant; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)为新发急性呼吸道传染病,目前已成为全球性重大的公共卫生事件,给社会经济以及人们生产生活带来严重的影响,受到广泛关注。新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)属单股

正链RNA病毒,其通过3'-端刺突(spike, S)蛋白与各种黏膜细胞中血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, AEC2)受体结合,经过内吞作用进入细胞,引发感染症状^[1]。COVID-19主要通过呼吸道及密切接触进行传播,具有传播快、致病性强等特点,已被纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,按照甲类传染病管理^[2]。孕妇作为特殊群体,因其免疫系统和心肺系统的生理变化,为呼吸系统疾病的易感人群^[3]; COVID-19在妊娠各个时期均可发生^[4],鉴于孕妇特殊的病理生理状

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.02.001

基金项目:北京市属医院科研培育项目(No. PX2021054)

作者单位:100026北京,首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科

通信作者:王树玉, Email: yushu572000@126.com

态,其诊治相对棘手。本文针对孕妇COVID-19的疾病特点、诊断、治疗、终止妊娠方式选择、母乳喂养及对胎儿、新生儿的影响进行综述。

一、妊娠期COVID-19患者的临床特点

相对于非妊娠人群,孕妇的生理结构、激素水平和免疫状态发生明显改变,对病毒性肺炎易感性增强而耐受性减弱。妊娠期患者体内雌、孕激素水平显著升高,呼吸道黏膜增厚,上皮细胞充血、分泌物增多,对呼吸系统病原体感染的炎症应激反应明显增强;妊娠期随着子宫不断增大,膈肌位置升高,肺部扩张受限,加之妊娠中晚期需氧量增加,孕产妇对于缺氧的代偿能力降低,感染后更易出现低氧血症;妊娠期机体产生向辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)的免疫转移,T细胞及淋巴细胞增殖分化能力下降,对外来病原体抵抗力下降。以上因素导致孕妇为严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)感染所致肺炎的高危人群,病死率高达25%^[5]。

截至2020年9月,COVID-19孕妇临床表现与普通人群表现相似,并无证据表明COVID-19孕妇重症风险更高。综合现有文献报道^[6-16],多数COVID-19诊断发生在妊娠晚期。最常见症状为发热,其次为咳嗽、呼吸困难和胃肠道功能改变,最常见的实验室表现为淋巴细胞减少症和中性粒细胞增多症。约25% COVID-19孕妇为无症状者,仅约3.24% COVID-19孕妇需进入重症监护病房^[6]。

在COVID-19疫情早期,Chen等^[7]报道了9例妊娠晚期合并COVID-19患者的病例资料,其中发热者7例,咳嗽4例,肌痛3例,喉咙痛和不适者各2例,5例伴淋巴细胞减少症。9例孕妇均诊断为COVID-19,但未出现需机械通气的重症肺炎或死亡病例。9例患者在妊娠晚期进行剖宫产术,新生儿Apgar评分1 min时为8~9分,5 min时为9~10分。雷帝等^[8]报道9例(1例双胞胎妊娠)COVID-19孕妇均出现发热症状,7例伴咳嗽,5例伴腹泻症状。刘耀丹等^[9]报道17例COVID-19孕妇中发热10例、咳嗽6例,同时出现咳嗽、腹泻、气促和乏力等症状各1例,无呼吸道症状患者4例。国内报道病例中,有2例危重型患者,但终止妊娠后经治疗均好转,未出现孕产妇死亡病例^[10-11]。

Zaigham等^[12]系统回顾来自全球多个国家108例妊娠期COVID-19患者。研究中孕妇平均年龄为29~32岁,大部分为妊娠晚期,仅22例(20.37%)为早孕期。研究发现,COVID-19孕妇症状并无特异性,发热(68%)和干咳(34%)为其入院时的主要临床症状。疲劳(13%)、气短(12%)和腹泻(6%)为较少见的症状。约20%患者出现间质性肺炎症状,导致不同程度的呼吸困难,其中3%病例需行机械通气,无死亡病例。

目前世界范围内出现越来越多的孕妇因患COVID-19导致临床结局不佳的报道。Breslin等^[13]报道43例确诊孕妇中有

14例无症状者、27例轻症患者,治疗后均痊愈出院;有2例患者进入ICU病房治疗,均伴多种并发症,如2型糖尿病、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠期胆汁淤积症、哮喘和体质量指数(body mass index, BMI)超过35 kg/m²。最终2例患者均因试产失败而行剖宫产,其中1例术后出现子宫收缩乏力和围产期出血;另1例孕妇在术后25 h出现呼吸功能衰竭,术后第5天仍需吸氧治疗,并发展为急性产科肾功能损伤。另外,来自美国12家机构的一项报告^[14]评估了64例COVID-19孕妇,其中69%为重症,31%为危重症。大部分患者既往有并发症,其中25%合并肺部疾病和心脏病;但此项研究中未出现孕产妇死亡病例。

自2020年2月26日(巴西报道首例COVID-19孕妇)至2020年6月18日,巴西已报道124例产妇死亡,同期墨西哥报道了7例产妇死亡^[15]。伊朗一项多中心研究报道称,在妊娠中期和晚期感染COVID-19孕妇中有7人死亡^[16]。病死率可能受当地医疗卫生条件、经济和政治条件等影响。

二、妊娠期COVID-19的诊断

截至2020年9月,对SARS-CoV-2特性的认知极为有限,COVID-19诊断尚缺乏特异准确的检测手段,需结合患者的流行病学史、临床表现、实验室指标、病毒核酸、血清学以及影像学检查等综合判断。妊娠期COVID-19检查及诊断与普通人群类似。虽然孕期行影像学检查相对安全^[17],但仍应注意做好有效的腹部防护、尽量使用低剂量扫描、适当延长检查间隔时间,最大程度避免影响胎儿发育,亦可减轻孕妇心理负担。

三、妊娠期COVID-19的治疗

COVID-19治疗应在保证孕妇安全的前提下兼顾胎儿安全,尽量选取对胎儿无害或影响较小的药物。根据需要进行对症支持治疗、抗病毒治疗、经验性抗菌药物治疗、根据病情制订个体化分娩计划。建议组建包括产科医生、感染科医生、呼吸科医生以及ICU医生在内的多学科治疗小组,需终止妊娠时还应联合助产士、新生儿科及麻醉科医生等共同协助。

1. 一般治疗:轻症COVID-19孕妇应加强营养,适当休息,给予对症支持治疗。因妊娠期耗氧量增加,对低氧的代偿能力降低,建议适当放宽吸氧指征,确保血氧饱和度达95%以上。机械通气需要更高的氧分压(PaO₂ > 70 mmHg)(1 mmHg = 0.133 kPa)和更低的二氧化碳分压维持胎盘灌注,防止胎儿低氧血症和酸中毒。

2. 抗病毒治疗:抗病毒是治疗COVID-19的主要手段,妊娠期使用抗病毒药物需谨慎,以食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)妊娠安全等级B类或C类药物为标准,避免使用D类药物。目前临床上针对妊娠期使用的抗病毒药物主要有磷酸氯喹和洛匹那韦/利托那韦。

磷酸氯喹是新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)^[18]所推荐的治疗药物,具有广谱抗病毒和免疫调节活

性, 可通过pH依赖性抑制病毒复制, 并干扰病毒黏蛋白与ACE2的结合^[19]。尽管氯喹及其代谢物能够穿过胎盘, 但现有证据显示其用于妊娠期是安全的, 不会增加不良围产期结局的风险^[20]。但妊娠期氯喹血浆药物浓度显著降低, 需适当加大剂量(至少500 mg/次、2次/d)。而大剂量氯喹的不良反应之一为收缩性低血压, 特别是仰卧位妊娠子宫压迫主动脉会进一步加重血流动力学变化^[21]。洛匹那韦/利托那韦为复合型蛋白酶抑制剂, 通过阻断Gag-Pol蛋白的裂解产生抗病毒作用, 临床已用于治疗妊娠合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染。对妊娠期使用洛匹那韦/利托那韦的监测数据分析发现, 胎儿畸形、早产或低出生体重儿的风险未增加, 其用于治疗妊娠期COVID-19较安全^[22]。第二版《妊娠期COVID-19管理策略建议》(华中科技大学联合医院出版), 洛匹那韦/利托那韦是治疗COVID-19妊娠的首选抗病毒药物。但在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[23]中提出: 不推荐单独使用洛匹那韦/利托那韦。对于孕产妇治疗应考虑其妊娠周数, 尽可能选择对胎儿影响较小的药物, 以及考虑是否终止妊娠后再进行治疗, 并对患者进行充分告知, 包括对患者本身潜在不良反应以及胎儿生长受限的风险。

Liu等^[24]报道中, 15例COVID-19妊娠期患者中仅11例患者于产后给予抗病毒治疗, 4例未分娩患者未接受抗病毒药物治疗, 均康复出院。故对COVID-19孕产妇是否需抗病毒治疗仍待进一步探讨。

3. 抗菌药物治疗: 对明确有继发细菌感染证据的COVID-19患者, 抗病毒治疗的同时应尽早选用有效的抗菌药物治疗。而妊娠期则尽量选择对胎儿影响小的抗菌药物, 避免盲目或不恰当使用抗菌药物。

4. 激素治疗: 糖皮质激素在COVID-19中的应用尚存在争议。有研究认为, 小剂量糖皮质激素可减少炎症渗出、抑制炎症细胞因子风暴, 也有助于减轻肺纤维化的发生^[25]。但WHO不建议常规使用全身性皮质类固醇, 认为激素延迟了病毒清除而无存活益处^[26]。妊娠期胎盘的11 β -羟基类固醇脱氢酶可有效灭活甲泼尼龙, 仅少许进入胎儿体内, 但长期暴露易导致母体高血糖, 形成免疫抑制, 使呼吸道病毒在肺上皮细胞内持续复制^[27]。而对于具有医学指征的早产, 是否使用皮质类固醇加速胎儿成熟和减少围产期并发症应个体化决定^[28]。

5. 对症治疗: 发热患者可使用2-(-4-异丁基苯基)丙酸等退热药物, 对一般人群建议将体温维持在38℃以下即可, 体温过低不利于抗病毒治疗, 但孕妇持续发热易对胎儿产生不利影响, 故孕妇体温是否应控制在正常范围内, 尚有待进一步研究。有胃肠道症状者可使用调节肠道菌群的药物; COVID-19对凝血系统的影响是其重要特征之一, 皇家妇产科医学院建议患COVID-19的孕产妇应接受预防性低分子量肝素降低肺栓塞风险^[29]; 危重症患者还应保证体液

平衡和内环境稳定; 维持患者血压及氧饱和度; 此外, 还应密切监测COVID-19孕妇胎儿宫内状态。

6. 中医治疗: COVID-19属于中医疫病范畴, 可结合中医专家会诊, 进行辨证施治。

7. 心理治疗: 妊娠期女性因身体及激素水平发生变化, 发生焦虑和抑郁的风险增加, 一旦患COVID-19, 出于对自身及胎儿安全的担心, 可能会出现不同程度的心理反应, 应予以重视。支持、安慰、鼓励患者, 帮助其正视并接纳自身情绪, 积极进行情感交流, 增强治疗信心。必要时结合精神科医生进行药物治疗及心理干预。

四、COVID-19孕妇终止妊娠方式的选择及母乳喂养

COVID-19并非终止妊娠的指征, COVID-19孕妇终止妊娠的时机应在保证母体安全的前提下, 根据孕妇病情严重程度以及胎儿状况进行个体化处理^[3]。在孕妇身体允许的条件下, 如无终止妊娠的产科指征, 可继续妊娠; 但出现危及母体生命安全症状时, 且符合国家卫生健康委定义的重型、危重型患者, 或病情持续未见好转等均应考虑终止妊娠。终止妊娠有助于减少母体的需氧量, 控制孕妇呼吸困难的症状; 产后有利于患者药物的选择、肺炎治疗及康复。COVID-19孕妇分娩场地应具备负压隔离条件, 配备经验丰富的医护人员, 严格执行隔离防护, 尽量缩短手术时间。分娩方式选择剖宫产还是阴道分娩目前尚无定论。

普通型COVID-19孕妇宫颈条件好, 心肺功能可耐受阴道分娩, 无试产禁忌证者可试产。阴道分娩过程中屏气用力、子宫收缩以及时间过长等均可加重孕妇的心肺负荷, 产程中应密切监测孕妇状态。可考虑通过阴道助产缩短第二产程, 若在产程中出现孕妇病情转差, 末梢氧饱和度下降, 或其他难产因素, 要果断中转剖宫产终止妊娠。目前关于脐带夹闭尚存在不同意见。我国指导方针建议为降低垂直传播的风险, 胎儿娩出后应及时夹闭和切断脐带, 并尽快将新生儿与感染母亲隔离开来^[30]。国际妇产科超声学会指南也建议尽早行脐带夹持^[31]; 英国皇家妇产科学会指南持不同观点, 认为延迟脐带夹持不会显著增加感染传播的风险^[29]。此外, 应尽早使用缩宫素, 以预防产后出血。

与阴道分娩相比, 剖宫产持续时间长, 能减少分娩过程中对孕妇心肺负荷的影响, 胎儿暴露在母体排泄物中的可能性降低, 可降低交叉感染风险, 因此多数专家建议适当放宽剖宫产指征。COVID-19孕妇剖宫产的指征包括: ①胎儿窘迫; ②临产但短时间不能完成分娩; ③病情控制不理想, 呼吸困难(呼吸频率增快 ≥ 30 次/min), 指氧饱和度 $\leq 93\%$; ④CT提示大面积病毒性肺炎或48 h内病灶进展 $> 50\%$; ⑤重症及危重症患者经积极治疗无好转; ⑥其他需剖宫产终止妊娠的产科及内外科状况。考虑到工作人员的风险, COVID-19孕妇剖宫产的麻醉方式建议采用区域性硬膜外麻醉, 对已行气管插管的患者可采取气管插管全身麻醉^[3]。剖宫产手术应由副主任医师以上职称人员完成,

应尽量缩短手术时间以降低感染风险。张露等^[32]回顾性比较16例COVID-19孕妇与45例普通孕妇的剖宫产特征,发现COVID-19孕妇术中因宫缩乏力而使用缩宫素的剂量增多,认为可能与孕妇处于感染及低氧状态,炎症因子水平增高引起子宫动脉或子宫平滑肌损伤有关,建议术中预防性使用长效宫缩剂以减少产后出血。

现已公布的指南中COVID-19并非母乳喂养的禁忌证,现有证据并未发现COVID-19孕妇乳汁中存在SARS-CoV-2,但因样本量有限,仍需谨慎对待^[33],但若无医学指征,感染SARS-CoV-2孕妇不应抑制泌乳,以便在康复后继续母乳喂养。母乳喂养的另一个重要危险因素为哺乳时的密切接触。根据最新指南和专家关于COVID-19感染的报道,应考虑将新生儿与疑似或确诊的COVID-19母亲暂时隔离,以降低传播风险^[29]。

五、垂直传播

宫内垂直传播是最难以干预及管理的一种母婴传播途径。截至目前,尚未发现SARS-CoV-2通过胎盘垂直传播引起胎儿宫内感染的证据。Chen等^[7]在剖宫产术中收集6例COVID-19患者的羊水、脐带血、胎盘组织及新生儿咽拭子标本,病毒检测结果均为阴性。雷帝等^[8]收集了4例COVID-19分娩孕妇的羊水、脐带血和新生儿鼻咽拭子标本,行新型冠状病毒核酸检测,结果均为阴性。张露等^[32]收集10例新生儿咽拭子行SARS-CoV-2核酸检测均为阴性,胸片或CT检查未见COVID-19影像学特征性改变。Yu等^[34]报道1例新生儿出生36 h后取鼻咽拭子结果显示病毒核酸性,但脐血和胎盘标本的RT-PCR结果均为阴性,尚不能除外产后接触性传播。Zeng等^[35]和Dong等^[36]报道了3例新生儿血清中SARS-CoV-2 IgM抗体滴度升高,但反复鼻咽拭子RT-PCR检测均呈阴性。鉴于IgM通常不会穿过胎盘屏障,推测可能是因病毒垂直传播在胎儿体内产生的。但并非决定性证据,也可能因胎盘改变导致IgM通过或检测结果为假阳性。此外,Alzamora等^[37]报道在分娩后16 h新生儿鼻咽拭子检测阳性,为最早出现PCR阳性结果的新生儿病例。该病例在分娩及产后实施了严格的隔离措施,不能排除垂直传播的可能性。因此,妊娠期SARS-CoV-2感染是否会引发垂直传播仍需进一步密切关注。

六、妊娠期COVID-19对胎儿及新生儿的影响

妊娠期SARS-CoV-2感染对胎儿或新生儿的影响一直备受关注。虽然目前尚无垂直传播的证据,但一项关于SARS-CoV-2感染孕妇的妊娠期和围产期结局的荟萃分析指出,与普通人群相比,妊娠期COVID-19孕妇产前、早产、胎儿宫内发育受限的发生率更高^[38]。

通过胎盘感染SARS-CoV-2可能是导致妊娠并发症的关键因素。有研究报道SARS-CoV-2感染的胎盘组织学,轻症COVID-19孕妇中20%~73%胎盘显示母体血管灌注不良,13%~20%显示慢性炎症,胎盘病理变化与胎儿早产密切相

关^[39]。有研究显示,COVID-19孕妇中41%在37周前分娩,15%发生在34周前^[37]。母体长期呼吸系统损伤会导致强有力的血管收缩剂如内皮素-1和低氧诱导因子释放,导致胎盘灌注不足,胎儿供氧减少,胎儿生长受限风险增加^[40]。此外,胎盘缺血/缺氧可引起炎症性标志物[如白细胞介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)-α]水平增高,从而导致子痫前期内皮细胞功能障碍^[41],越来越多COVID-19孕妇中被报道发生先兆子痫^[42-44]。

除以上产科并发症外,多数COVID-19孕妇出现发热症状,研究显示当孕妇持续发热时,易引起胎儿畸形、婴幼儿自闭症、多动症发生率升高等^[45]。母体对感染的反应也会促进胎儿的炎症反应,引起胎儿炎症反应综合征(fetal inflammatory response syndrome, FIRS),其特征是胎盘中高水平的炎症细胞因子,如IL-1、IL-6和IL-8等已被证实影响中枢神经系统和循环系统,并在动物模型中显示可导致胎儿形态异常,包括心室扩张和出血^[46]。除对胎儿大脑的形态学影响外,FIRS的存在与自闭症、精神分裂症、神经感觉缺陷和晚期精神病的发生风险增加有关^[47]。应持续关注因SARS-CoV-2感染引发的症状对婴幼儿的影响。以上提示孕妇发生感染时,无论是否发生垂直传播均会对胎儿造成严重影响。因此,孕妇感染SARS-CoV-2时应积极治疗,以防对母婴造成更严重的影响。

COVID-19疫情给人们的生活和生产均带来重大影响,现阶段对孕产妇COVID-19的认知仍十分有限,应继续在临床实践中不断总结经验教训,加强科研攻关,进一步深入了解COVID-19对母胎的影响。

参 考 文 献

- [1] 曾慧慧,蒋荣猛. 儿童冠状病毒感染[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):11-19.
- [2] 赵颂涛,毛青. 新型冠状病毒肺炎的临床特征与病原体检测[J]. 检验医学与临床,2020,17(9):1153-1156, 1160.
- [3] 陈敦金,杨慧霞. 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.
- [4] Juan J, Gil MM, Rong Z, et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2020,56(1):15-27.
- [5] Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol,2004,191(1):292-297.
- [6] Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review[J]. Mayo Clin Proc,2020,95(8):1750-1765.
- [7] 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, 2020,395(10226):809-815.
- [8] 雷帝,王晨,李春燕,等. 妊娠合并新型冠状病毒肺炎九例临床分析[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(3):159-165.
- [9] 刘耀丹,李隽,魏敏. 妊娠合并新型冠状病毒肺炎治愈17例临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2020,36(4):271-275.
- [10] 黄礼群,王君平,熊楚梅,等. 首例妊娠合并危重型新型冠状病毒肺炎

- 炎的成功救治[J]. 解放军医药杂志,2020,32(4):1-4.
- [11] 何淑明,王冬纳,池锐彬,等. 妊娠晚期危重型新型冠状病毒肺炎一例[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(4):220-223.
- [12] Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2020,99(7):823-829.
- [13] Breslin N, Baptiste C, Miller R, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*,2020,2(2):100111
- [14] Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*,2020,2(3):100134.
- [15] Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting[J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2020,151(1):154-156.
- [16] Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal death due to COVID-19 disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2020,223(1):109. e1-109. e16.
- [17] Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic[J]. *Rev Med Interne*,2020,41(5):308-318.
- [18] 中华人民共和国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]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>
- [19] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*,2020,30(3):269-271.
- [20] Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2016,81(5):835-848.
- [21] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies[J]. *Biosci Trends*,2020,14(1):72-73.
- [22] Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression[J]. *Int J Infect Dis*,2020,95(6):183-191.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[EB/OL]. [2020-08-18]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-08/19/5535757/files/da89edf7cc9244fbb34ecf6c61df40bf.pdf>
- [24] Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis[J]. *Am J Roentgenol*,2020,215(1):127-132.
- [25] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*,2012,76(1):16-32.
- [26] World Health Organization (WHO). Novel coronavirus technical guidance: patient management[EB/OL]. [2020-02-20]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.
- [27] Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: A killer combination?[J]. *Front Microbiol*,2017,8:861.
- [28] Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2020,222(6):521-531.
- [29] Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19[J]. *Physiol Rev*,2021,101(1):303-318.
- [30] Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition)[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(3):47.
- [31] Poon LC, Yang H, Lee J, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2020,55(5):700-708.
- [32] 张露,江燕,魏敏,等. 湖北地区新型冠状病毒肺炎流行期间孕妇的妊娠结局分析[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(3):166-171.
- [33] Martins-Filho PR, Santos VS, Santos HP Jr. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19[J]. *Rev Panam Salud Publica*,2020,44:e59.
- [34] Yu N, Li W, Kang Q, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study[J]. *Lancet Infect Dis*,2020,20(5):559-564.
- [35] Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia[J]. *JAMA*,2020,323(18):1848-1849.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*,2020,2(2):100107.
- [39] Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in COVID-19 positive mothers: preliminary findings[J]. *Pediatr Dev Pathol*,2020,23(3):177-180.
- [40] James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*,2006,12(2):137-144.
- [41] Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2008,294(2):H541-H550.
- [42] Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study[J]. *BJOG*,2020,127(11):1374-1380.
- [43] Hansen JN, Hine J, Strout TD. COVID-19 and preeclampsia with severe features at 34-weeks gestation[J]. *Am J Emerg Med*, 2021,39:252.e3-252. e5.
- [44] Abbas AM, Ahmed OA, Shaltout AS. COVID-19 and maternal preeclampsia: A synopsis[J]. *Scand J Immunol*,2020,92(3):e12918.
- [45] Le Gouez A, Benachi A, Mercier FJ. Fever and pregnancy[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*,2016,35(Suppl 1):S5-S12.
- [46] Madsen-Bouterse SA, Romero R, Tarca AL, et al. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome[J]. *Am J Reprod Immunol*,2010,63(1):73-92.
- [47] Shi L, Smith SE, Malkova N, et al. Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring[J]. *Brain Behav Immun*,2009,23(1):116-123.

(收稿日期: 2020-07-24)
(本文编辑: 孙荣华)