

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222181

· 论 著 ·

中国首例 COVID-19 孕妇治疗后分娩三胞胎早产儿阴性

封在李^{1,7}, 汪洋^{2,7}, 鲍盈生³, 杨应彪⁴, 尹兆青¹, 张尔娟⁵, 叶丽娅², 段生鸾⁶, 陈 远⁶

[1. 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)新生儿科, 云南 芒市 678400; 2. 盈江县人民医院感染科, 云南 盈江 679300; 3. 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)普外科, 云南 芒市 678400; 4. 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)医务科, 云南 芒市 678400; 5. 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)影像科, 云南 芒市 678400; 6. 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)产科, 云南 芒市 678400; 7. 瑞丽市中医傣医医院新生儿科, 云南 瑞丽 678600]

[摘要] 目的 了解新型冠状病毒肺炎(COVID-19)三胞胎孕妇的疾病特点、治疗和分娩早产儿结局。方法 分析中国首例 COVID-19 三胞胎孕妇的临床资料、诊疗过程, 以及分娩早产儿陪娩、监测方法、结局。结果 某院收治 1 例孕 28 周新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸阳性 13 h 入院患者, 病程中出现持续高热、呼吸困难等。给予 COVID-19 患者恢复期血浆(CP)、甲泼尼龙等治疗, 及时处理相关症状后病情好转。孕 32⁺5 周因重度妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、三绒毛膜和三羊膜腔(胎儿分别位于头位、臀位、横位), 行剖宫产分娩。监测患者 SARS-CoV-2 核酸连续 2 次阴性后出院。剖宫产出生的每例早产儿分别由新生儿陪娩转运团队(穿二级防护服)单独转运至单间新生儿重症监护病房隔离治疗, 住院期间监测 SARS-CoV-2 核酸为阴性; SARS-CoV-2 IgM 为阴性; SARS-CoV-2 IgG 为阳性, 数值逐渐变小。孕妇和三例早产儿治疗成功, 达到出院标准出院。结论 COVID-19 患者 CP、甲泼尼龙治疗三胞胎孕妇的 COVID-19 有效, 及时处理贫血、焦虑、失眠等相关症状对三胞胎孕妇的 COVID-19 治疗有帮助。COVID-19 三胞胎孕妇 ICP 进展快, 分娩是有效的治疗方法。COVID-19 三胞胎孕妇经剖宫产娩出的三例早产儿未发生宫内垂直传播。

[关键词] 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 感染; 三胞胎; 孕产妇; 早产儿

[中图分类号] R183 R714. 251

Chinese first COVID-19 pregnant woman gave birth to negative COVID-19 premature triplets

FENG Zai-li^{1,7}, WANG Yang^{2,7}, BAO Ying-sheng³, YANG Ying-biao⁴, YIN Zhao-qing¹, ZHANG Er-juan⁵, YE Li-ya², DUAN Sheng-luan⁶, CHEN Yuan⁶ (1. Department of Neonatology, Dehong People's Hospital [Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Mangshi 678400, China; 2. Department of Infectious Diseases, Yingjiang People's Hospital, Yingjiang 679300, China; 3. Department of General Surgery, Dehong People's Hospital [Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Mangshi 678400, China; 4. Department of Medical Administration, Dehong People's Hospital [Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Mangshi 678400, China; 5. Department of Imaging, Dehong People's Hospital [Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Mangshi 678400, China; 6. Department of Obstetrics, Dehong People's Hospital [Dehong

[收稿日期] 2021-12-01

[基金项目] 国家自然科学基金研究项目(81960290); 云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1316)

[作者简介] 封在李(1984-), 男(拉祜族), 云南省芒市人, 副主任医师, 主要从事围产与新生儿疾病研究。

[通信作者] 汪洋 E-mail: 1493995163@qq.com

Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Mangshi 678400, China; 7. Department of Neonatology, Ruili Chinese Medicine Dai Medical Hospital, Ruili 678600, China)

[Abstract] **Objective** To understand the disease characteristics and treatment of a pregnant COVID-19 woman who gave birth to triplets, as well as delivery outcome of triplets. **Methods** Clinical data, diagnosis and treatment process of the first pregnant COVID-19 woman who gave birth to triplets in China, as well as accompany delivery, monitoring methods and outcomes of premature infants were analyzed. **Results** One woman who was 28-week pregnancy and with 13-hour severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleic acid positive was admitted in a hospital, persistent high fever and dyspnea occurred during disease course. Convalescent plasma (CP) of COVID-19 patient and methylprednisolone were given, condition improved after timely treatment of relevant symptoms. At 32⁺⁵ weeks of gestation, cesarean section was performed due to severe intrahepatic cholestasis in pregnancy (ICP), as well as three chorionic villus and three amniotic cavity (the fetuses were in head, hip and transverse position respectively). Patient was discharged after two consecutive negative test result of SARS-CoV-2 nucleic acid. Each premature infant delivered by caesarean section was individually transported to a single neonatal intensive care unit by the neonatal escort transport team (wearing secondary protective clothing) for isolated treatment. During hospitalization, SARS-CoV-2 nucleic acid and SARS-CoV-2 IgM test were both negative; SARS-CoV-2 IgG test was positive, value gradually decreased. Pregnant woman and three premature infants were treated successfully and reached the discharge standard. **Conclusion** Convalescent plasma and methylprednisolone are effective for the treatment of COVID-19 pregnant woman with triplets, timely treatment of anemia, anxiety, insomnia and other related symptoms is helpful for the treatment of pregnant woman with triplets. The progress of ICP in pregnant COVID-19 woman with triplets is fast, and delivery is an effective treatment. Three premature infants by cesarean section of COVID-19 pregnant woman did not have intrauterine vertical transmission.

[Key words] SARS-CoV-2; COVID-19; infection; triplets; pregnant woman; premature infant

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的病原体是新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), SARS-CoV-2 传染性极强,对全世界人类健康构成严重威胁^[1-2]。孕妇感染 SARS-CoV-2 可导致孕妇和胎儿不良结局风险增加^[3]。随着孕周增大、孕妇子宫变大、肺容量变小、激素水平变化、免疫功能被抑制等,孕妇 COVID-19 更容易转为危重型。COVID-19 三胞胎孕妇分娩早产儿是否存在宫内垂直传播未见报道。现报告 1 例 COVID-19 三胞胎孕妇及分娩早产儿,总结本病的疾病特点、治疗及分娩早产儿结局。

1 临床资料

1.1 病史 现病史:患者 29 岁,2021 年 7 月 9 日因 SARS-CoV-2 核酸阳性 13 h 入院,G1P0 孕 28 周,三胎妊娠(三绒三羊)、自然受孕,孕期规律产检无异常。入院前 2 周偶感乏力、心悸,无发热、咳嗽、呼吸困难,无腹痛、腹泻,无味觉、嗅觉减退,精神、睡眠可,二便正常。既往史:既往体健,家人未感染 SARS-CoV-2。患者居住区为疫情流行区,患者及

家人无明确的流行病学史,孕妇因怀孕未接种 SARS-CoV-2 疫苗,入院前 6 个月内多次 SARS-CoV-2 核酸阴性。

1.2 体格检查 入院后体格检查:生命体征平稳,未吸氧下经皮氧饱和度 98%,一般情况可,心肺腹查体未见异常;产科查体偶有宫缩,三胞胎胎心均正常,无阴道流血、流液。

1.3 实验室血液及体液检测 使用 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国)进行 SARS-CoV-2 核酸检测,使用上海之江生物科技股份有限公司的 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)进行核酸检测,CT 值<43 为阳性,结果见表 1。使用迈克 i 3000 全自动化学发光免疫分析仪进行 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 检测,使用四川迈克生物股份有限公司的 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体检测试剂盒(直接化学发光法)进行 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 检测,S/CO 比值<1 为阴性,结果见表 2。孕妇入院后进行血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、生化指标等检查,结果见表 3。在病程及治疗中孕妇的 WBC、血小板(PLT)、淋巴细胞比率、淋巴细胞绝对值、凝血功能、PCT、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、空腹血糖(Glu)均未见异常。

表 1 三胞胎孕妇 SARS-CoV-2 核酸结果

Table 1 SARS-CoV-2 nucleic test results of pregnant woman with triplets

日期	ORF1ab 基因	N 基因
7 月 9 日	19.71	17.72
7 月 13 日	22.58	21.44
7 月 16 日	24.48	23.16
7 月 19 日	28.15	26.39
7 月 24 日	38.85	38.43
7 月 29 日	36.97	35.34
8 月 4 日	36.38	34.77
8 月 23 日	阴性	38.75
8 月 28 日	阴性	阴性
8 月 29 日	阴性	阴性

表 2 三胞胎孕妇抗体结果

Table 2 Antibody test results of pregnant woman with triplets

日期	IgM	IgG
7 月 9 日	0.029	0.050
7 月 14 日	0.033	0.070
7 月 15 日	0.055	1.121
7 月 16 日	0.089	3.227
7 月 22 日	0.346	3.611
7 月 27 日	1.638	4.923
7 月 31 日	4.187	3.396
8 月 6 日	4.566	3.325
8 月 13 日	3.566	4.903
8 月 19 日	1.963	6.297
8 月 25 日	1.420	7.022

表 3 三胞胎孕妇实验室检验结果

Table 3 Laboratory test results of pregnant woman with triplets

日期	Hb(g/L)	CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)	IL-6(pg/mL)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μ mol/L)
7 月 9 日	115	<5.00	0.22	32.80	14.68	19.67	1.85
7 月 14 日	94	38.00	<0.10	80.90	21.35	20.21	6.67
7 月 18 日	98	94.10	-	46.10	46.80	59.30	3.12
7 月 22 日	112	35.30	0.23	28.40	23.31	19.11	4.64
7 月 29 日	114	2.40	0.20	23.15	87.86	71.54	8.19
8 月 3 日	116	2.83	0.31	-	132.54	81.94	35.56
8 月 6 日	113	-	-	-	151.11	91.18	20.47
8 月 9 日	125	2.44	-	4.78	105.50	47.55	33.00
8 月 13 日	110	126.42	-	28.28	27.52	23.52	5.61
8 月 15 日	109	31.54	0.07	6.01	-	-	-

注: Hb 为血红蛋白, IL-6 为白介素 6, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为门冬氨酸氨基转移酶, TBA 为总胆汁酸, - 表示无数值。

1.4 影像学检查 病程第 4 天 CT 报告见图 1(A、B): 左肺下叶前内、外基底段见斑片状磨玻璃样影, 部分实变, 边缘模糊, 内见血管增粗见图 1(A); 部分病灶防护铅衣遮挡, 双肺上叶、下叶及右肺中叶多发小片状磨玻璃影, 部分实变, 边缘模糊, 内见血管增粗, 符合 COVID-19 表现。见图 1(B)。病程第 52 天复查 CT: 双肺病灶与前比较已明显吸收好转, 见图 1(C)。患者转为重型 COVID-19 期间监测孕妇超声提示肺实变、胸膜线异常、肺水肿, 治疗好转后显示正常肺影像; 病程中胎心监护三个胎儿未发生宫内窘迫, 早产儿出生后多次监测肺超声未见异常。

1.5 孕妇诊疗过程 COVID-19 诊断与分型依据为《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》, 诊断

与主要治疗见表 4。治疗中全程进行呼吸道隔离、接触隔离、每日进行胎心监测至胎儿出生。患者于 31⁺4 周出现皮肤瘙痒, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高, 总胆汁酸(TBA)增高, 排除其他肝病后诊断为重度妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)。孕妇的 SARS-CoV-2 抗体已形成, SARS-CoV-2 CT 值接近转阴, 孕妇宫高 38 cm, 腹围 104 cm, 对患者心肺压迫明显, 胎龄为 32⁺5 周, 预计早产儿有存活条件。因“多胎妊娠、COVID-19、三胞胎胎儿分别为头位、臀位和横位”, 选择剖宫产终止妊娠。于 32⁺5 周时在腰硬联合麻醉下行剖宫产分娩。



注:A、B为孕妇病程第4天CT报告,符合COVID-19表现;C为孕妇病程第52天复查CT;双肺病灶与前比较已明显吸收好转。

图1 三胞胎孕妇CT影像表现

Figure 1 CT image of pregnant woman with triplets

表4 三胞胎孕妇COVID-19诊断和主要治疗变化

Table 4 COVID-19 diagnosis and main therapeutic changes of pregnant woman with triplets

时间	临床表现	诊断	处理
2021年7月9日	偶感乏力、心悸,生命体征平稳	COVID-19 无症状感染者(本土)	7月9—10日地塞米松促进胎儿成熟 7月12—13日硫酸镁保护早产儿脑神经 7月11—16日低分子肝素钠预防微血管血栓
2021年7月11日	咽痛、咳嗽、咯痰,生命体征平稳	COVID-19 轻型(本土)	
2021年7月12日	咽干、鼻塞、咳嗽、持续高热、乏力、心悸,偶感腹胀	COVID-19 普通型(本土)	7月12—15日间断鼻导管低流量吸氧 7月15—18日甲泼尼龙琥珀酸钠 7月13—17日输注A型病毒灭活 COVID-19 患者CP,共1800 mL
2021年7月16日	持续高热、痰带血丝,偶感气促、呼吸困难,双侧中下肺呼吸音减弱,偶有宫缩,胎心正常,无阴道流血	COVID-19 重型(本土)	7月16—21日经鼻高流量吸氧,限制活动 7月16—21日夜间断吗啡0.5 mg/h泵入改善患者睡眠 7月16—18日输去白RBC悬液3U改善贫血 7月16日完善剖宫产术前准备,预启动后续早产儿救治
2021年7月22日	干咳,无胸闷、呼吸困难,无发热	COVID-19 普通型(本土)	7月22—27日鼻导管吸氧2 L/min 7月27日—8月3日低分子肝素钠预防微血管血栓
2021年8月3日	皮肤瘙痒,呼吸平稳,无发热	COVID-19 普通型(本土) ICP(重度)	8月4—11日熊去氧胆酸片 8月11日剖宫产 8月11—29日剖宫产后护理
2021年8月29日	无不适,生命体征平稳	COVID-19 治愈	8月29日出院

注:CP为恢复期血浆(convalescent plasma)。

1.6 早产儿陪娩出生与监测 早产儿经剖宫产出生,出生的每个早产儿分别由新生儿陪娩转运团队(穿二级防护服)单独转运至单间新生儿重症监护病房隔离治疗,每个早产儿配备1个专属的新生儿陪娩转运团队。取3个羊膜腔的羊水分别进行SARS-CoV-2核酸检测,均为阴性,在生后1 h内、第12 h、第24 h分别完成粪便、尿、胃液、鼻拭子、咽拭子的SARS-CoV-2核酸检测,3例早产儿均为阴性,第2天把3例早产儿转移至同一护理单元进行治疗至出院,住院期间多次检测SARS-CoV-2核酸均为阴性。3例早产儿出生后立即查SARS-CoV-2

抗体,IgM均为阴性(早产儿大、早产儿二和早产儿三分别为0.058、0.914、0.051),之后多次检测SARS-CoV-2 IgM均为阴性。出生后立即检查SARS-CoV-2 IgG均为阳性(早产儿大、早产儿二和早产儿三分别为4.513、3.978、4.138),之后多次检测均为阳性,随着住院时间延长数值均逐渐变小。
1.7 转归与随访 终止妊娠后孕产妇的TBA、ALT、AST渐下降,ICP治愈,SARS-CoV-2核酸检测连续2次阴性后转隔离点隔离监测14 d,无SARS-CoV-2核酸复阳。3例早产儿达到出院标准后出院。出院后继续对该母子进行SARS-CoV-2

核酸监测均为阴性。完善早产儿听力筛查、眼底筛查、脑功能监测、生化检测、血常规检测均未见异常。

2 讨论

2.1 疾病监测与宫内垂直传播 三胞胎孕妇被诊断为 COVID-19, 经治疗 SARS-CoV-2 核酸转阴后出院。出院后需要密切监测 SARS-CoV-2 核酸是否复阳。相对于重症及危重型患者, 年轻患者、无症状或轻微临床症状患者更容易发生复阳现象, 复阳患者多数不需要特殊治疗, 但需要隔离观察和监测 SARS-CoV-2 核酸^[4-6]。SARS-CoV-2 复阳原因可能为 SARS-CoV-2 残留再感染^[7], 或者 SARS-CoV-2 核酸检测假阴性^[8], 所以要求多部位采样、多次筛查^[9], 要求 SARS-CoV-2 转阴后严格自我隔离和长期随访^[10]。孕妇感染 SARS-CoV-2 后可对孕妇、胎儿和新生儿造成不良影响, 需要进行持续监测^[11-15]。本案例三胞胎孕妇随着治疗时间延长, SARS-CoV-2 核酸 CT 值逐渐升高, 在治疗第 50 天转为阴性, 继续监测无复阳。分娩的早产儿 SARS-CoV-2 核酸监测均阴性。

SARS-CoV-2 的受体是血管紧张转化酶, 其存在于人体全身多个器官, SARS-CoV-2 感染时可造成相应器官损伤^[16]。呼吸道和接触传播已被证实是 SARS-CoV-2 主要传播途径, 而粪口传播途径、母婴垂直传播途径尚有争议^[17-19]。研究^[20-25]结果认为, SARS-CoV-2 不存在母婴途径垂直传播; 也有研究^[26-28]结果显示, SARS-CoV-2 可能存在母婴途径垂直传播。有学者对支持 SARS-CoV-2 可能存在母婴途径垂直传播的文献提出质疑, 认为 IgM 阳性不排除孕妇感染 SARS-CoV-2 的同时感染了其他病毒所致^[29]。关于阴道分娩安全还是剖宫产分娩安全, 尚无定论。对 42 例 COVID-19 孕妇进行研究, 结果显示 52.4% 的孕妇经阴道分娩, 随访新生儿未感染 SARS-CoV-2^[24]。母乳喂养、母乳乳汁喂养是否会传播 SARS-CoV-2 尚不确定, 48 例 SARS-CoV-2 阳性的母亲对新生儿进行母乳喂养, 结果 1 例新生儿检出 SARS-CoV-2 阳性, 其余新生儿均未检出 SARS-CoV-2^[30]。本例报道的孕妇剖宫产分娩, 娩出的 3 例早产儿给予蔼尔舒奶粉喂养, 监测未发生 SARS-CoV-2 感染。

IgG 可以通过胎盘传播给胎儿, 3 例早产儿出生后立即检查 IgG 均为阳性, 之后多次检测均为阳性, 不排除 SARS-CoV-2 IgG 经胎盘传播给早产儿, 因为产妇孕期无其他病毒感染证据。三胞胎孕

妇随着治疗时间延长, SARS-CoV-2 IgM 在治疗第 18 天呈阳性, 继续治疗 1 个月仍为阳性。SARS-CoV-2 IgG 在 COVID-19 患者 CP 治疗后, 在病程第 7 天呈阳性, 在治疗第 50 天时仍为阳性, 且数值逐渐升高。由此可知, 在诊断是否发生 SARS-CoV-2 感染和判断疗效时, SARS-CoV-2 核酸较 SARS-CoV-2 抗体敏感。SARS-CoV-2 IgG 阳性较 SARS-CoV-2 IgM 阳性早不排除是输入 COVID-19 患者 CP 所致。随着孕妇病情逐渐好转, SARS-CoV-2 IgG 逐渐升高; 而 SARS-CoV-2 IgM 阳性和数值只说明近期感染 SARS-CoV-2, 不能反映病情变化。

2.2 COVID-19 患者 CP、甲泼尼龙治疗 COVID-19 有效, 及时处理贫血、焦虑、失眠等症状对 COVID-19 治疗有帮助 药物治疗 SARS-CoV-2 感染, 尤其是妊娠合并 SARS-CoV-2 感染仍在不断研究中^[19, 31-32]。文献报道 COVID-19 的病死率约为 3.1%~7.2%, 但是在重型 COVID-19 中病死率约为 15.7%~25.5%, 在危重型 COVID-19 中病死率高达 39.0%~61.5%^[33]。研究^[34-35]显示, COVID-19 患者 CP 治疗可降低病死率, 大多数 COVID-19 患者在出现症状 3~14 d, 尤其在 3~5 d 使用 COVID-19 患者 CP 治疗可能最有效。COVID-19 患者 CP 被动免疫治疗的作用包括中和病毒和免疫调节等, COVID-19 患者 CP 可以抑制病毒复制、早期炎症反应和器官组织损伤, 危重型患者使用 COVID-19 患者 CP 可降低病死率, 应早期使用, 多次给予^[36-39]。推荐 COVID-19 患者 CP 输注剂量通常为 200~500 mL (4~5 mL/kg), 如果捐献的 CP 中抗体滴度比较低, 那么可能需要更大剂量^[40]。COVID-19 患者 CP 治疗的不良反应发生率约 8%, 主要表现为体温升高、瘙痒或皮疹^[39, 41]。

较大剂量糖皮质激素的免疫抑制作用可能会延缓机体对病毒的清除, 只能 3~5 d 短期、每日 1~2 mg/kg 小剂量使用, 常在呼吸困难的严重低氧血症患者中使用。良好的免疫力可杀灭、清除体内 SARS-CoV-2, 免疫力受睡眠质量影响^[42-44], 存在睡眠障碍患者的机体免疫力低下, 导致机体对病毒的清除能力减弱^[45-46]。本例报告中患者出现持续高热、乏力、心悸, CT 影像表现提示病情加重, 给予 COVID-19 患者 CP、甲泼尼龙治疗后体温正常, 病情得到控制。提示 COVID-19 患者 CP 加甲泼尼龙治疗 COVID-19 有效。病程中患者焦虑、失眠, 给予心理治疗作用不明显, 给予吗啡治疗和适量运动计划后睡眠改善。病程中及时输血纠正贫血。积极

治疗 COVID-19 和及时处理相关症状后患者从重型转为 COVID-19 普通型,提示及时处理焦虑、失眠、贫血等相关症状对 COVID-19 治疗有帮助。

2.3 三胞胎孕妇 COVID-19 在病情加重时出现 CRP 增高、IL-6 升高、Hb 降低 CRP 常被用于感染性疾病评估,是一种敏感的炎症指标,81.5% 的重症 COVID-19 患者 CRP 升高^[47-48]。重型、危重型 COVID-19 患者常有炎症因子升高,研究^[31]显示,52% 的 COVID-19 患者 IL-6 升高,可高达 413.6 pg/mL。COVID-19 患者可发生急性炎症反应风暴,可出现 D-二聚体升高,肝酶、心肌酶增高,肌钙蛋白增高,血尿素和血肌酐升高,血糖升高,继发细菌感染时血清 PCT 增高等^[33,49-50]。严重时,COVID-19 患者骨髓造血功能可被抑制,导致 RBC 生成减少或单核巨噬细胞活化产生血管外溶血,导致 RBC 破坏增多、Hb 降低,出现贫血。所以,建议监测 COVID-19 患者血常规、CRP、PCT、生化指标、凝血功能、动脉血气分析、胸部影像学、细胞因子等。本例三胞胎孕妇 COVID-19 病情加重时出现 CRP 增高、IL-6 升高、Hb 降低明显,说明 CRP 增高、IL-6 升高、Hb 降低提示病情加重,较血常规中 WBC、淋巴细胞比率、淋巴细胞绝对值、Hb、PLT,以及凝血功能更敏感。在病程及治疗中,患者血常规中 WBC、淋巴细胞比率、淋巴细胞绝对值、Hb、PLT 和凝血功能等未见异常,分析可能因为在病情加重时及时治疗,尚未受影响。

研究提示,孕妇处于亚临床胆汁淤积状态,孕妇患 COVID-19 后更容易出现 ICP^[51]。肝损伤可能是病毒直接引起或由病毒诱导的全身炎症反应引起^[33],43% 的 SARS-CoV-2 感染患者合并肝损伤^[51]。ICP 的发生和加重可能与雌激素、甲状腺激素、环境、遗传、免疫因素等有关,ICP 可能对孕妇和胎儿造成不利影响。本例报告中三胞胎孕妇在孕 31⁺⁴周出现了 TBA、肝功能异常、心肌酶异常和皮肤瘙痒,诊断为重度 ICP,经熊去氧胆酸片治疗无明显好转,在完成激素促肺成熟后于孕 32⁺⁵周时进行剖宫产娩出,分娩后 TBA 下降,肝功能好转,ICP 治愈,提示 COVID-19 三胞胎孕妇 ICP 进展快,熊去氧胆酸片治疗效果不明显,分娩是有效的治疗方法。

综上所述,COVID-19 三胞胎孕妇,经剖宫产娩出的三个早产儿未发生宫内垂直传播;在诊断是否发生 SARS-CoV-2 感染和判断疗效时,SARS-CoV-2 核酸较 SARS-CoV-2 抗体敏感;随着 COVID-19 病情逐渐好转,SARS-CoV-2 IgG 逐渐升高,而 SARS-

CoV-2 IgM 阳性和数值只说明近期感染 SARS-CoV-2,不能反映病情变化。COVID-19 患者 CP、甲泼尼龙治疗 COVID-19 有效,及时处理贫血、焦虑、失眠等相关症状对 COVID-19 治疗有帮助;CRP 增高、IL-6 升高、Hb 降低提示三胞胎孕妇 COVID-19 病情加重,此 3 个指标较血常规中 WBC、淋巴细胞比率、淋巴细胞绝对值、Hb、PLT,以及凝血功能更敏感。COVID-19 三胞胎孕妇 ICP 进展快,熊去氧胆酸片治疗效果不明显,分娩是有效的治疗方法。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536-544.
- [3] Perlman S. Another decade, another coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 760-762.
- [4] Cheng VCC, Wong SC, To KKW, et al. Preparedness and proactive infection control measures against the emerging novel coronavirus in China[J]. *J Hosp Infect*, 2020, 104(3): 254-255.
- [5] An JH, Liao XJ, Xiao TY, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1084.
- [6] Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, et al. A guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. *FEBS J*, 2020, 287(17): 3633-3650.
- [7] Zhang B, Liu SY, Dong YH, et al. Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *J Infect*, 2020, 81(2): e49-e52.
- [8] Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 541-543.
- [9] Deng W, Guang TW, Yang M, et al. Positive results for patients with COVID-19 discharged from hospital in Chongqing, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 429.
- [10] Fu W, Chen Q, Wang T. Letter to the editor: three cases of re-detectable positive SARS-CoV-2 RNA in recovered COVID-19 patients with antibodies[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11): 2298-2301.
- [11] Dang D, Wang LY, Zhang C, et al. Potential effects of SARS-

- CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(10): 1951–1957.
- [12] Williams PM, Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(5): 488–493.
- [13] Chung M, Bernheim A, Mei XY, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)[J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 202–207.
- [14] Liu J. Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal lung disease[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(8): 856–861.
- [15] Kurepa D, Zaghoul N, Watkins L, et al. Neonatal lung ultrasound exam guidelines[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(1): 11–22.
- [16] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270–273.
- [17] To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 841–843.
- [18] de Graaf M, Beck R, Caccio SM, et al. Sustained fecal-oral human-to-human transmission following a zoonotic event[J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 22: 1–6.
- [19] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929–936.
- [20] Zhu HP, Wang L, Fang CZ, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(1): 51–60.
- [21] Chen HJ, Guo JJ, 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.
- [22] Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6): 521–531.
- [23] Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York city: a prospective cohort study[J]. *BJOG*, 2020, 127(12): 1548–1556.
- [24] Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(11): 2302–2308.
- [25] Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 150(1): 47–52.
- [26] Zeng LK, Xia SW, Yuan WH, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): 722–725.
- [27] Dong L, Tian JH, He SM, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn [J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1846–1848.
- [28] Zeng H, Xu C, Fan JL, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia[J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1848–1849.
- [29] Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed[J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1788–1789.
- [30] Lackey KA, Pace RM, Williams JE, et al. SARS-CoV-2 and human milk: what is the evidence? [J]. *Matern Child Nutr*, 2020, 16(4): e13032.
- [31] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [32] Chan JFW, Yuan SF, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514–523.
- [33] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475–481.
- [34] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 447–456.
- [35] To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(5): 565–574.
- [36] Shen CG, Wang ZQ, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma[J]. *JAMA*, 2020, 323(16): 1582–1589.
- [37] Pan Y, Zhang DT, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(4): 411–412.
- [38] Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection[J]. *Chest*, 2013, 144(2): 464–473.
- [39] Gutfraind A, Meyers LA. Evaluating large-scale blood transfusion therapy for the current Ebola epidemic in Liberia[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(8): 1262–1267.
- [40] Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(8): 599–609.
- [41] van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 33–42.
- [42] Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function [J]. *Pflugers Arch*, 2012, 463(1): 121–137.

- [43] Almeida CMOD, Malheiro A. Sleep, immunity and shift workers: a review[J]. *Sleep Sci*, 2016, 9(3): 164 - 168.
- [44] Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuro-immunology perspective[J]. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66: 143 - 172.
- [45] Huang XJ, Li HQ, Meyers K, et al. Burden of sleep disturbances and associated risk factors: a cross-sectional survey among HIV-infected persons on antiretroviral therapy across China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3657.
- [46] Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, et al. Is insomnia a risk factor for decreased influenza vaccine response? [J]. *Behav Sleep Med*, 2017, 15(4): 270 - 287.
- [47] Groeneveld GH, van't Wout JW, Aarts NJ, et al. Prediction model for pneumonia in primary care patients with an acute respiratory tract infection: role of symptoms, signs, and biomarkers[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 976.
- [48] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 82(18): 1708 - 1720.
- [49] Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061 - 1069.
- [50] Chen NS, 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.
- [51] Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, et al. Relationship between asymptomatic hypercholeanaemia of pregnancy and progesterone metabolism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 102(5): 587 - 593.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:封在李,汪洋,鲍盈生,等. 中国首例 COVID-19 孕妇治疗后分娩三胞胎早产儿阴性[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 330 - 337. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20222181.

Cite this article as: FENG Zai-li, WANG Yang, BAO Ying-sheng, et al. Chinese first COVID-19 pregnant woman gave birth to negative COVID-19 premature triplets[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(4): 330 - 337. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20222181.