

· 平台与临床管理体系建设助力新冠肺炎疫情防控 ·

## 新冠肺炎对母婴安全及生殖健康影响的研究成果回顾与展望

孔菲<sup>1,2</sup> 王媛媛<sup>1,2\*</sup> 乔杰<sup>1,2\*</sup>

1. 北京大学第三医院 国家妇产疾病临床医学研究中心,北京 100191

2. 北京大学第三医院 妇产科,北京 100191

**[摘要]** 自新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)疫情暴发以来,其对母婴安全及生殖健康的影响就受到了持续性的广泛关注。本文较为全面总结了在国家自然科学基金委员会多个项目资助下,乔杰院士及其研究团队立足整体、统筹布局,以保障育龄人群生殖健康及母婴安全为中心所开展的新型冠状病毒肺炎对于妊娠期、分娩期和围产期,以及出生后影响的全链条临床与基础研究成果,并在此基础上优化以辅助生殖机构及医疗机构为基础的新发重大传染病管理体系,展望新发重大传染病防控体系中妇幼保健服务未来建设方向,为后续母婴及生殖健康保障工作提供了较为全面的参考资料和重要依据。

**[关键词]** 新冠肺炎;母婴安全;生殖健康;研究进展;临床管理

预防和控制孕产妇感染、母婴垂直传播风险以及育龄人群生殖健康是新型冠状病毒(即严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2),以下简称“新冠病毒”)疫情中妇幼领域的主要关注点。孕产妇相比普通人群存在特殊的生理和病理特点,是呼吸道病原体的易感人群,特别是在分娩期,不可避免的过度通气会增加呼吸道病毒暴露的可能性;此外,羊水、阴道分泌物、血性液体喷溅等也可能会增加病毒传播的风险,使得分娩期病毒传播感染防护更加困难<sup>[1]</sup>。本文系统梳理了自2019年12月新冠肺炎疫情暴发以来,乔杰院士及其研究团队(以下简称“研究团队”)聚焦新冠肺炎对孕产妇及育龄人群生殖健康影响,迅速开展的一系列基础与临床科研攻关及临床管理体系探索,为加强领域内科研进展交流,指导育龄人口适时生育,最大程度保障母婴安全,指导疫情常态化下妇幼领域工作有效安全开展具有重要参考意义。



**乔杰** 中国工程院院士,北京大学医学部主任,北京大学第三医院院长。长期致力于妇产及生殖健康相关临床、基础研究与转化工作,守护妇儿全生命周期健康。国家杰出科学青年基金获得者,曾获全国创新争先奖等奖励。



**孔菲** 细胞生物学博士,北京大学第三医院妇产科助理研究员,科研秘书。目前主要从事科研管理及妇幼公共卫生政策研究等。



**王媛媛** 妇幼保健学博士,北京大学第三医院国家妇产疾病临床医学研究中心,副研究员,主要研究方向是生殖健康流行病学。

收稿日期:2022-07-15;修回日期:2022-07-29

\* 通信作者,Email:jie.qiao@263.net;yyuanwang@163.com

本文受到国家自然科学基金项目(72042013、81521002、81730038)的资助。

## 1 主要研究进展和成果

### 1.1 分析孕产妇感染新冠病毒临床特征及子代健康情况

新冠肺炎疫情暴发初期,社会大众,特别是孕产妇及其家庭对母婴垂直传播和子代健康风险普遍表现普遍担忧。因此,就新冠病毒是否存在母婴垂直传播问题是首先要解决的一个重要问题。研究团队率先于2020年2月12日在*The Lancet*发表评论性文章<sup>[2]</sup>,通过对最新基因序列遗传学分析和临床观察性研究等科学证据进行综合比较分析,认为尚缺乏能够有效支持新冠病毒存在母婴垂直传播的可靠证据;与重症急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)冠状病毒相比,感染新冠病毒的孕产妇的临床表现和治疗结局也相对较好。但孕产妇和新生儿也应被视为新冠病毒感染预防和管理的重点人群,需要进行更多的随访研究以进一步评估新冠病毒感染孕产妇及其新生儿的安全和健康。该文章的及时发表在一定程度上减缓了孕产妇焦虑,对新冠病毒感染孕产妇的治疗及分娩、新生儿护理等方面的临床实践提供了及时、可靠的证据参考,对后续制定针对上述人群的临床诊疗指南和专家共识奠定了基础。

紧接着,研究团队抓紧分析总结感染新冠病毒的孕产妇的临床特征、妊娠结局和新生儿结局。2020年4月17日,研究团队在*The New England Journal of Medicine*发表“武汉地区孕产妇感染新型冠状病毒的临床特征”的研究成果<sup>[3]</sup>,回顾性分析了2019年12月8日至2020年3月20日期间,武汉地区50家新冠肺炎诊治定点医院孕产妇的流行病学和临床特征、实验室及影像学特点、治疗和预后等数据。结果显示,在此期间,武汉地区共有118名孕产妇感染新冠病毒。感染的孕产妇中位年龄为31岁,52%的患者为初产妇,64%的患者在孕晚期感染。最常见症状为发热和咳嗽,另有7%的患者出现腹泻症状。有44%的患者出现淋巴细胞减少症,79%的患者经电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)检查发现双侧肺部受累情况。研究期间,有68名孕产妇分娩,共娩出70个新生儿。63人行剖宫产,其中38名患者因担忧新冠病毒感染而选择行剖宫产,占比61%。70名新生儿中,有14例早产,占比21%,其中8例为医源性早产。没有新生儿窒息或死亡病例报告。8例新生儿咽拭子和3例母乳样本进行了新冠病毒核酸检测,结果均

为阴性。在所有感染新冠病毒的孕产妇中,109人为轻症,占比92%,9人为重症(出现低氧血症),占比8%。有6名入院时为轻症的患者在分娩后逐渐发展为重症并接受氧疗,有1例入院时为重症的患者在分娩后进一步加重并接受无创机械通气。研究团队认为孕产妇感染新冠病毒后发展为重症的风险不高于一般人群,这对指导围产期保健及制定相应预防和诊疗措施具有重要意义。由此,结合来自武汉前线的经验,总结分析临床数据,研究团队牵头提出了关于新冠肺炎孕产妇相关诊疗建议,被纳入国家卫生健康委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第七版)》。

进一步,团队持续关注患有新冠肺炎孕妇的子代健康情况,随访调研孕产妇新冠肺炎患者心理状态及其婴儿发育情况,在*BMC Medicine*上发表相关结果。研究发现,所有在孕早期感染新冠病毒的孕妇均选择人工流产,在孕中期感染的孕妇中,有1/3选择流产。而在分娩或流产后三个月内,有22.2%的孕妇出现创伤后应激障碍或抑郁。母婴分离时间与婴儿沟通、大运动和个人—社交三个领域的发展情况之间存在负相关( $p < 0.05$ )。建议除了控制感染风险外,还应更加注意产妇的心理健康和婴儿的喂养,以及与父母的亲密关系和早期发育<sup>[4]</sup>。

### 1.2 提供育龄人群生育指导及新冠病毒感染孕产妇临床管理方案

在分析孕产妇感染新冠病毒临床特征及子代健康情况的基础上,为了给予患者合理的生育指导和咨询,研究团队组织专家队伍在《中华生殖与避孕杂志》探讨新冠肺炎疫情下,病毒感染、治疗药物、环境消毒剂以及由此产生的各类心理问题等对生殖系统及功能的潜在影响或危害<sup>[5]</sup>,总结指出新冠病毒可能对配子及胚胎发育、两性生殖系统及功能均存在潜在影响,并提出建议在抗病毒治疗期间及治疗结束后至少8个月内避孕,但尚无证据支持早孕期在无医学指征的情况下终止妊娠;辅助生殖实验室不建议采用含氯消毒液消毒;医务工作者应该根据患者的生育需求、疾病状况和心理状态进行综合评估,以便给予合理的生育指导和咨询。研究通过相关文献综述,梳理了生殖医学中心疫情及常态化下工作流程梳理并为患者提供合理生育指导及咨询提供了有价值的参考依据。相应英文版内容在于4月30日在*Reproductive BioMedicine Online*杂志发表<sup>[6]</sup>。

针对新冠肺炎孕产妇分娩期管理的问题,研究团队组织全国妇产科专家制定了针对疑似或确诊新

新冠肺炎孕产妇分娩期精细化管理策略。对于疑似或确诊新冠肺炎孕产妇的阴道分娩预案,内容包括分娩前准备、产时防护、产程中监护及管理、新生儿抢救准备、紧急剖宫产手术预案等。在保障孕产妇及新生儿安全的前提下,重点强调在分娩全程中加强医护人员感染防控。而对于疑似或确诊新冠肺炎孕产妇的剖宫产预案,与普通剖宫产术主要的区别在于防控病毒传播。手术预案的内容应涵盖环境、设备和物资要求,新冠病毒的感染传播防控是重中之重。在分娩后,产妇处理、医护人员术后处理、新生儿处理、标本采集、术后物品处理是需要引起重点关注的关键环节。相关结果发表于《中华妇产科杂志》<sup>[1]</sup>,这对指导孕妇自身防护和医疗机构临床防护措施准备及诊疗方案的选择和实施具有十分重要的参考价值。

### 1.3 解析新冠病毒对两性生殖系统的影响

为了从基础研究角度深入探究新冠病毒感染胚胎及生殖细胞的风险和可能对两性生育力的影响,同时为母婴传播可能性提供更多依据,研究团队基于前期已有对于卵母细胞、睾丸组织、围着床期胚胎以及胎盘单细胞测序的结果,迅速开展感染新冠病毒对两性生育力可能影响的机制研究。系统分析与感染发病相关的病毒受体血管紧张素转化酶 2 (Angiotensin-converting Enzyme 2, ACE2) 等基因在卵巢内各级卵母细胞、男性生殖细胞、围着床期胚胎及胎盘母胎界面,以及胎儿原始生殖细胞中的表达情况。

既往尸检结果发现女性卵巢中存在新冠病毒的阳性表达,因此,研究团队首先关注新冠病毒对女性卵巢的感染风险。研究发现,ACE2 在卵巢皮质和髓质部分表达量极低,受感染可能性小;而在卵泡发育过程中,原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡、窦卵泡和排卵期前卵泡这五个阶段都有相对较高的阳性细胞率,且排卵期前后的卵细胞 ACE2 的阳性细胞率更是为 100%。提示卵泡发育过程存在新冠病毒感染风险,尤其是排卵期前后,更需要多加关注。进一步,针对女性胎儿原始生殖细胞 (Primordial Germ Cell, PGC) 的分析发现,随着 PGC 发育,ACE2 表达逐渐上升,提示 PGC 存在感染新冠病毒的可能性<sup>[7]</sup>。

另一方面,就男性而言,人类睾丸组织也容易受到新冠病毒影响,研究团队对 853 个男性胚胎原始生殖细胞、2 854 个正常睾丸细胞和 228 个非梗阻无精症患者的支持细胞通过单细胞转录组进行分析,

探究 ACE2 及其他新冠病毒相关基因在男性睾丸细胞中的表达模式。结果表明,表达 ACE2 的细胞几乎存在于所有类型的睾丸细胞中,而睾丸支持细胞的表达水平和阳性细胞比例最高,94% 的睾丸支持细胞 ACE2 表达呈阳性,提示存在更高的新冠病毒感染风险。ACE2 也在人类男性胚胎原始生殖细胞中表达<sup>[8]</sup>。

继而,研究团队对人植入前后胚胎、妊娠早期胎盘的单细胞转录组数据进行了系统分析,通过分析 ACE2 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2) 在围着床胚胎和妊娠早中期母婴界面中的表达情况,阐释了妊娠早期 SARS-CoV-2 存在母胎间宫内垂直传播的可能性以及相关分子基础。指出 ACE2 和 TMPRSS2 在围着床期第六天胚胎的滋养外胚层细胞、妊娠第 8 周的胎盘绒毛外部的合胞滋养层细胞以及妊娠第 24 周的蜕膜中的绒毛外滋养层细胞中均存在明显的共表达现象,表明了这些细胞类群可能易受新冠病毒侵染。研究提示了在辅助生殖助孕胚胎移植过程、围着床期以及妊娠早期胚胎面临着潜在的新冠病毒感染风险,在诊疗中应当对正在备孕或处于妊娠早期的患者给予一定的重视。对于辅助生殖临床治疗而言,体外授精—胚胎移植过程需要格外注意,加强防控措施<sup>[9]</sup>。

### 1.4 调研优化以辅助生殖机构及医疗机构为基础的新发重大传染病管理体系

除了聚焦孕产妇临床诊疗和基础研究,研究团队进一步着眼调研疫情期间全国辅助生殖机构服务运行情况。向全国 31 省(自治区、直辖市)的 517 家辅助生殖机构和 27 家精子库进行问卷调查,了解疫情期间辅助生殖机构的各类辅助生殖技术服务量、开展的疫情防控措施和筛查流程、医患感染情况、疫情期间业务暂停及复工复产情况。由此指出在新冠肺炎疫情防控形势下,应制定专门针对生殖医学中心和精子库的疫情防控流程和新型冠状病毒筛查指南,并有必要建立患者分层分级动态评估及管理体系<sup>[10]</sup>。另外,针对疫情防控常态化阶段,研究团队发表《新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下人类辅助生殖机构和精子库应对管理专家共识》,结合辅助生殖技术的特点,从门诊就诊、住院治疗、手术室、治疗随访、辅助生殖实验室和精子库等方面总结经验和建议,为全国的辅助生殖机构顺利复工复产提供参考和借鉴<sup>[11]</sup>。

而从医疗机构整体层面上,研究团队也牵头获

得了国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)管理科学学部专项项目“新冠肺炎疫情等公共卫生事件的应对、治理及影响”,开展“以医院为基础的新发重大传染病预警、应对和运营优化”研究项目,运用大数据人工智能技术和机器学习算法、定量和定性相结合的研究方法,开发了医院传染病实时监控及预警系统,构建了医院各类核心应急资源配置模型,并建立了以医院为基础的新发重大传染病应急响应机制<sup>[12-20]</sup>。项目研究成果为后续医疗机构新发重大传染病预警机制和流程等研究打了基础,并以政策建议和报告等形式,如《关于加强北京市公共卫生体系建设的几点建议》《提升应对突发重大公共卫生事件科技支撑能力的建议》和专题研究报告《疫病的诊疗体系》等提交给上级行政部门供参或决策,充分体现了自然科学基金委在引导项目成果投入实际应用、增强资政献策能力、服务国家需求上的牵引性<sup>[21]</sup>。

## 2 总结与展望

研究团队高度重视并统筹布局了新冠病毒感染对孕产妇的母胎安全风险及育龄人群生殖健康影响及其临床管理的研究(图 1)。通过与妇产科、呼吸科、公共卫生、生殖基础等多学科团队合作攻关,进行了全国孕产妇感染新冠病毒流行病学调查;分析了武汉地区新冠孕产妇病例,掌握患者临床特征、救治情况及妊娠结局;制定出新冠肺炎孕产妇诊疗方案和分娩期管理建议,并迅速分享至国内外;基础研究上,利用研究组前期数据对新冠病毒受体 ACE2 及相关基因在生殖细胞、胚胎和母胎界面中的表达进行了深入分析,评估新冠病毒对生育力及母婴垂直传播的风险。进一步,也从临床专科及医疗综合管理体系建设上开展了实际研究,以增强管理支撑决策能力。



图 1 统筹布局新冠肺炎对母婴安全和生殖健康影响及其临床管理的研究

在未来的工作中,需要进一步加强多部门、多机构及多学科合作,建立全国统一的数据上报平台,收集上报全国所有的妊娠期及围产期感染新冠病毒的病例,对孕产妇的新冠肺炎救治过程及治疗结局、孕期监测、分娩结局、产后恢复和心理健康状况以及子代的新冠病毒感染、生长发育和神经行为发育等进行回顾性和前瞻性相结合的母子队列研究,以全面掌握我国孕产妇感染新冠病毒的准确数据;更全面地揭示妊娠期新冠肺炎的流行病学特征、临床表现、救治及妊娠结局等规律;明确妊娠早、中、晚期新冠病毒感染的母胎健康风险及母婴垂直传播潜力;评估妊娠期新冠肺炎对孕产妇及子代的长期健康影响;对国内外相关指南和共识进行修订,指导临床决策,维护母婴安全及健康。

另外,考虑到妇幼保健服务的基础性和不可延迟性,应建立以妇幼保健服务为基础的新发重大传染病防控体系,进行分级管理、梯次搭配、有机协调,针对妇幼医疗服务机构建立专门的重大传染病及突发公共卫生事件应急管理预案,培养一批防治结合的综合型妇幼保健人才队伍,针对不同等级助产机构的医疗防护设施及物资进行合理配置,对助产机构和辅助生殖机构在疫情常态化工作制定相应的指导性意见,提高妇幼医疗服务机构针对新发重大传染病及突发公共卫生事件的风险意识和应对能力。

## 参 考 文 献

- [1] 乔杰, 赵扬玉, 冯玲, 等. 新型冠状病毒肺炎孕产妇分娩期管理建议. 中华妇产科杂志, 2020, 55(3): 150—152.
- [2] Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?. *Lancet*, 2020, 395(10226): 760—762.
- [3] Chen L, Li Q, Zheng DN, et al. Clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(25): e100.
- [4] Wang YY, Chen L, Wu TC, et al. Impact of COVID-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China. *BMC Medicine*, 2020, 18(1): 347.
- [5] 李蓉, 杨菁, 李红钢, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情下生殖医学的新问题与挑战. *中华生殖与避孕杂志*, 2020(3): 177—181.
- [6] Li R, Yin TL, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive BioMedicine Online*, 2020, 41(1): 89—95.
- [7] Kong SM, Yan ZQ, Yuan P, et al. Comprehensive evaluation of ACE2 expression in female ovary by single-cell RNA-seq analysis. *bioRxiv*, 2021, DOI:10.1101/2021.02.23.432460.

- [8] Liu XX, Chen YD, Tang WH, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Science China Life Sciences*, 2020, 63(7): 1006—1015.
- [9] Chen W, Yuan P, Yang M, et al. SARS-CoV-2 entry factors: ACE2 and TMPRSS<sub>2</sub> are expressed in peri-implantation embryos and the maternal-fetal interface. *Engineering*, 2020, 6(10): 1162—1169.
- [10] 国家辅助生殖技术质量管理专家组, 乔杰, 王媛媛, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情对辅助生殖技术服务的影响: 一项全国性横断面调查. *中华生殖与避孕杂志*, 2021(1): 7—11.
- [11] 国家辅助生殖技术质量管理专家组, 乔杰, 李蓉, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下人类辅助生殖机构和精子库应对管理专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021(1): 1—6.
- [12] 刘温文, 姜雪, 孔菲, 等. 某综合医院运用危机管理理论处置应对新型冠状病毒肺炎疫情的探索实践. *中国科学基金*, 2020, 34(6): 662—666.
- [13] 刘温文, 吴昕霞, 翟辉辉, 等. 公立医院“一院多区”发展模式在应对突发公共卫生事件中的意义探讨. *中国医院管理*, 2021, 41(3): 39—41, 63.
- [14] 王梦莹, 张文丽, 高玥, 等. 基于大数据的医院真实场景传染病预警系统研究. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 1—5.
- [15] 李钦, 孔菲, 王媛媛, 等. 新发传染病疑似预警特征的指标筛选及建立. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 6—8.
- [16] 宋洁, 张帆, 周虎子威, 等. 基于新发重大传染病的医院应急资源配置管理研究. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 9—12.
- [17] 宋洁, 韩鑫明, 王子阳, 等. 基于网络模型的医院应急关键资源储备研究. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 13—16.
- [18] 吴昕霞, 王媛媛, 刘温文, 等. 以医院为基础的新发重大传染病应急响应机制研究. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 17—19.
- [19] 张敏佳, 翟辉辉, 周瑞, 等. 基于新发重大传染病的医院运营优化策略及政策建议. *中国医院管理*, 2022, 42(3): 20—23.
- [20] 乔杰. 以医院为基础的新发重大传染病预警应对和运营优化. 北京: 北京大学医学出版社出版, 2022.
- [21] 任之光, 刘作仪, 杨列勋. 面向新冠疫情需求 夯实管理科学支撑——管理科学部新冠专项部署实践与思考. *中国科学基金*, 2020, 34(6): 804—808.

## Review and Prospect of Research Progress on the Impact of COVID-19 on Maternal and Infant Safety and Reproductive Health

Fei Kong<sup>1, 2</sup>    Yuanyuan Wang<sup>1, 2\*</sup>    Jie Qiao<sup>1, 2\*</sup>

1. National Clinical Research Center for Obstetrical and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191

2. Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191

**Abstract** Since the outbreak of COVID-19, its impact on maternal and infant safety and reproductive health has received widespread and sustained attention. This paper comprehensively summarized that with the support of multiple projects of the National Natural Science Foundation of China, the whole chain clinical and basic research on the impact of COVID-19 on pregnancy, delivery, perinatal period and postnatal period, which was carried out by Prof. Qiao Jie and her research team based on the overall layout and centered on ensuring reproductive health of people of childbearing age as well as mothers and infants safety. On this basis, the research team optimized the management system of major emerging infectious diseases based on assisted reproductive institutions and medical institutions, looked forward to the future construction direction of maternal and child health services in the prevention and control system of major emerging infectious diseases. Thus, it provided comprehensive valuable information and important basis for the follow-up maternal and infant and reproductive health security work.

**Keywords** COVID-19; maternal and infant safety; reproductive health; research progress; clinical management

(责任编辑 姜钧译)

\* Corresponding Authors, Email: jie.qiao@263.net; yuanyuanwang@163.com