

以消化道症状为首发表现的妊娠期新型冠状病毒肺炎诊治体会

刘羽¹, 任雪², 孙越¹, 杨晨曦³, 许茜¹

(1. 山东省青岛市妇女儿童医院妇产科, 山东 青岛 266000; 2. 吉林大学第一医院肿瘤妇科, 吉林 长春 130021; 3. 山东省青岛市妇女儿童医院生殖科, 山东 青岛 266000)

[摘要] 目的: 分析妊娠期新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的诊治过程, 为妊娠期 COVID-19 的正确诊治提供参考。方法: 回顾性分析 1 例已治愈出院的以消化道症状为首发表现的妊娠期 COVID-19 患者的一般资料、COVID-19 患者接触史、查体、辅助检查、诊断方法和治疗方法等, 探讨妊娠期 COVID-19 快速且正确诊治的方法。结果: 患者, 女性, 38 岁, 因“停经 30⁺周, 腹泻、恶心 3 d”入院。无明显诱因出现腹泻和恶心等急性胃肠道感染症状, 因有武汉市 COVID-19 患者接触史, 行咽拭子核酸检测及肺部 CT 检查; 咽拭子核酸检测阳性; 肺部 CT 检查示: 左肺下叶及右肺上、下叶见多发斑片影。临床诊断为 COVID-19。治疗过程中严格监测孕妇生命体征及胎儿宫内安危, 给予患者中西医结合治疗。治疗后患者各项检测指标好转, 痰液及咽拭子病毒核酸检测 2 次转阴, 肺部炎症明显好转, 胎心监护有反应型, 共住院 15 d, 母胎安全, 痊愈出院。结论: 腹泻、恶心和呕吐等消化道症状可能是 COVID-19 患者的首发症状。CT 检查用于筛查疑似 COVID-19 病例有重要作用, 且孕期亦可安全使用。早期、规范的中药联合抗病毒治疗对非重型 COVID-19 有效。

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

[中图分类号] R563.1; R714 **[文献标志码]** B

Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia in pregnancy with gastrointestinal symptoms as first manifestations

LIU Yu¹, REN Xue², SUN Yue¹, YANG Chenxi³, XU Qian¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Qingdao Women and Children Hospital, Shandong Province, Qingdao 266000, China; 2. Department of Gynecological Oncology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Department of Reproductive Medicine, Qingdao Women and Children Hospital, Shandong Province, Qingdao 266000, China)

ABSTRACT **Objective:** To analyze the process of diagnosis and treatment of the patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in pregnancy, and to provide the reference for the diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy. **Methods:** The general materials, COVID-19 patient contact history, physical examination, auxiliary examination, diagnosis methods and treatment methods of a COVID-19 patient in pregnancy, who recovered and was discharged, with the gastrointestinal symptoms as the first manifestations were retrospectively analyzed; the quick and correct diagnosis and treatment methods for COVID-19 in pregnancy were explored. **Results:** The female patient, aged 38 years old, was hospitalized because of “menstrual delay 30⁺ weeks, diarrhea and nausea for 3 d”. The acute gastrointestinal symptoms such as diarrhea and nausea were presented without obvious inducement. Because the patient had the contact history of the COVID-19 patients in Wuhan city, pharyngeal swab nucleic acid test and lung CT scan were performed in the patient. The result of pharyngeal swab nucleic acid test was positive, and the CT results showed that the inferior lobe of left lung and the upper and lower lobes of right lung had multiple speckle

[收稿日期] 2020-02-23

[作者简介] 刘羽(1984—), 男, 山东省青岛市人, 主治医师, 医学硕士, 主要从事妇产科基础、临床和教学等方面的研究。

[通信作者] 许茜, 主任医师, 硕士研究生导师 (Tel: 0532-68661515, E-mail: 001139@qdfc.com); 杨晨曦, 主治医师 (Tel: 0532-68661516, E-mail: 001513@qdfc.com)

shadows. The clinical diagnosis was COVID-19. In the treatment process, the maternal vital signs and the fetal state in utero were monitored strictly. The patient received combined treatment of Chinese and Western medicine. After treatment, the examination indexes of the pregnant women were improved, and the results of sputum and pharyngeal swab nucleic acid test were negative for consecutive two times; the lung inflammation was improved; the fetal heart monitoring was normal; the time of patient in hospital was 15 d; the patient recovered safely and was discharged. **Conclusion:** The gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, and vomiting may be the first manifestations of the COVID-19 patients. CT plays an important role in screening the patients with suspected COVID-19, and it is safe to be used in pregnancy. Early and sufficient Chinese medicine combined with antiviral treatment for non-heavy COVID-19 is effective.

KEYWORDS novel coronavirus; novel coronavirus pneumonia; pregnancy; COVID-19; SARS-CoV-2; diarrhea

新型冠状病毒肺炎自2019年12月爆发以来,从湖北省武汉市开始迅速蔓延,且确诊病例数仍不断增加。截至2020年2月24日国内报道确诊病例77 056例,死亡2 446例,确诊病例病死率约为3.1%。新型冠状病毒肺炎已波及国内多个省市及全球多个国家和地区。新型冠状病毒肺炎主要由于感染2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)所致,2020年2月11日世界卫生组织(WHO)总干事谭德塞在瑞士日内瓦宣布将新型冠状病毒肺炎命名为COVID-19(coronavirus disease 2019)。SARS-CoV-2属于 β 属的单股正链RNA冠状病毒,与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS-CoV)近源^[1],主要通过空气、飞沫和接触传播,在相对密闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播可能,传染性强。COVID-19属于乙类传染病,但目前国家规定需要按甲类传染病管理。COVID-19患者以发热、干咳和乏力为主要临床表现,少数患者出现鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状^[2]。COVID-19潜伏期为1~14 d,多为3~7 d,潜伏期亦有传染性。重症COVID-19患者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍,甚至多器官功能衰竭。现经中西医结合治疗,治愈率明显升高。目前有关妊娠期COVID-19少有报道,本文作者报道1例以消化道症状为首表现的妊娠期COVID-19。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020年2月12日山东省青岛市妇女儿童医院收治1例以腹泻和恶心等消化道症状为首表现的普通型COVID-19患者,女性,38岁,因“停经30⁺周,腹泻、恶心3 d”入院。2020年2月2日孕妇无明显诱因出现腹泻和恶心

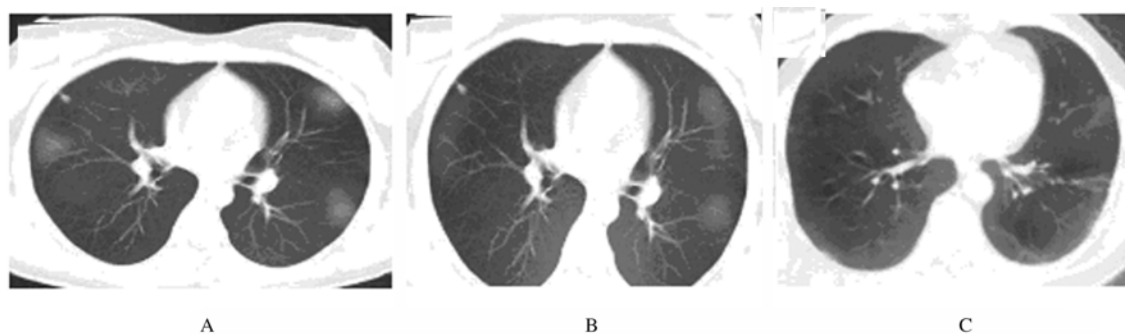
等急性胃肠道感染症状,腹泻每日3次,黄色稀水便,无便血,无发热、干咳、腹痛、胸闷和憋气等表现,轻微乏力,胎动正常,未诊治。2020年2月5日就诊于某医院,因其有湖北省武汉市COVID-19患者密切接触史,行咽拭子SARS-CoV-2核酸检测:阳性;肺部CT检查提示:左肺下叶及右肺上、下叶见多发斑片影。确诊为COVID-19。给予头孢地尼口服、干扰素雾化和克力芝抗病毒治疗和以及阿泰宁(酪酸梭状芽孢杆菌)和爽舒宝(凝结芽孢杆菌活菌)调节胃肠道菌群等治疗。治疗1周后腹泻和恶心症状好转。因胎儿因素于2020年2月12日转入青岛市妇女儿童医院感染科隔离病房。流行病学史:2020年1月24日孕妇母亲、兄嫂和2名侄子由湖北省荆州市公安县来青岛市探亲,2020年2月4日孕妇哥哥及母亲确诊为COVID-19,已住院治疗,孕妇的2名侄子和嫂子SARS-CoV-2核酸检测阴性,已居家隔离。既往史:体健,无心、肺、肝和肾重大疾病史,否认高血压、糖尿病和肾炎等病史。个人史:发病前10 d有SARS-CoV-2感染者接触史。婚育史:已婚,孕4产1。既往行人工流产3次;2013年足月顺娩一女婴,体质量3 650 g,现体健。末次月经:2019年7月15日,预产期:2020年4月22日。查体:体温36.8℃,心率98 min⁻¹,呼吸20 min⁻¹,血压126/78 mmHg,身高161 cm,体质量80 kg,神清语利,查体合作。全身浅表淋巴结未触及肿大。肺部:呼吸动度一致,语颤均等。双肺呼吸音略粗,未闻及湿啰音。心脏听诊未见异常,腹膨隆,全腹无压痛及反跳痛,四肢肌力正常,水肿(-),病理征未引出。产科检查:先露臀,浮入,胎心140 min⁻¹,敏感宫缩,估计胎儿体质量1 300 g。

1.2 辅助检查 2020年2月5日患者白细胞计数 $9.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比78.8%,淋巴细

胞百分比 15.2%, C-反应蛋白 $11.28 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, PCT、凝血常规和肝肾功未见异常。2020年2月8日患者白细胞计数 $6.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 66.5%, 淋巴细胞百分比 26.2%, C-反应蛋白 $7.28 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, PCT $0.12 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2020年2月7日胸部 CT 检查显示: 左肺下叶及右肺上、下叶见多发斑片影(图 1A), 明确诊断: COVID-19。2020年2月11日患者白细胞计数 $11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 74.3%, 淋巴细胞百分比 18.8%, C-反应蛋白 $1.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, PCT $0.11 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2020年2月11日复查胸部 CT 检查显示: 双肺纹理清楚, 结构好, 双肺见多发片状磨玻璃影, 边界模糊(图 1B)。

1.3 治疗结果 2020年2月5日孕妇于就诊医院接受头孢地尼、克力芝和干扰素雾化吸入等药物治疗。2020年2月12日转入青岛市妇女儿童医院感染科隔离病房, 完善相关辅助检查, 严密监测孕妇生命体征及胎儿宫内安危。孕妇自述无不适, 查体无异常, 胎心、胎动正常, 2月12日复查血常规: 白细胞计数 $11.59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 73.0%, 淋巴细胞百分比 18.0%, C-反应蛋白 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 尿常规正常; 凝血常规: 凝血酶原时间 12.40 s, D-二聚体 $1.09 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 血生化检查: ALT $66.78 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $35.04 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 白蛋白 $31.19 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胎心监护有反应型。青岛市 COVID-19 专家组利用“互联网+”技术手段会

诊: 采取予单间隔离、空气隔离、I级护理、胎心监护、生命体征监测、鼻导管吸氧气、克力芝和干扰素抗病毒治疗、心理干预、补充钙及多元维生素等治疗措施。考虑患者生命体征平稳, 无腹泻及恶心等消化道症状, 头孢地尼已连续应用 8 d, 外周血分析正常, 入院当天停用头孢地尼、阿泰宁和爽舒宝。入院当天实验室检查结果: 肝酶升高, 凝血功能异常, 有肝脏受累可能, 加之孕妇服用克力芝后恶心和呕吐等症状较重, 次日停用克力芝。给予中西医结合治疗。2020年2月14日呼吸道病原九项: 流感病毒 A 型 IgM 弱阳性(±), 乙型流感病毒 IgM 弱阳性(±), 肺炎支原体 IgM 阳性(+)。2020年2月19日复查血常规: 白细胞计数 $12.57 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 红细胞计数 $3.89 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 $124 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板总数 $318 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 75.4%, 淋巴细胞百分比 16.0%; 生化检查结果: ALT $23.94 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $15.45 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, LDH $192.54 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 凝血常规: 凝血酶原时间 11.10 s, 部分凝血酶原时间 22.70 s, D-二聚体 $0.89 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2020年2月19日胎儿彩色多普勒显示: 晚孕, 臀位, 单活胎, 符合孕周, 余无异常。胎心监护有反应型。2020年2月19日复查胸部 CT 结果显示: 双肺支气管血管束增粗, 右肺下叶及左肺胸膜下示少许索条状及磨玻璃样密度增高影(图 1C)。



A: 2 d after treatment; B: 6 d after treatment; C: 14 d after treatment.

图 1 治疗后妊娠期 COVID-19 患者肺部 CT 表现

Fig. 1 CT manifestations of lung of COVID-19 patient in pregnancy

2月13日患者咽拭子核酸检测(-), 痰液核酸检测(+), 粪便核酸检测(-), 尿液核酸检测(-), 阴道分泌物核酸检测(-), 痰液 IgM 抗体(+), 血液 IgM 抗体(+); 2月16日患者咽拭子

核酸检测(-), 痰液核酸检测(-), 粪便核酸检测(-), 尿液核酸检测(-), 阴道分泌物核酸检测(-), 痰液 IgM 抗体(-), 血液 IgM 抗体(+); 2月20日患者咽拭子核酸检测(-), 痰液

核酸检测(一),粪便核酸检测(一),尿液核酸检测(一),阴道分泌物核酸检测(一),痰液IgM抗体(一)、血液IgM抗体(十)。2020年2月20日孕妇各项指标好转,痰液及咽拭子病毒核酸检测2次转阴,肺部炎症明显好转,胎心监护有反应型,共计住院15d,母胎安全,治愈出院。

2 讨论

2.1 COVID-19的诊断方法 目前COVID-19诊断标准以国家卫生健康委员会和国家中医药管理局制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》为依据。COVID-19主要以发热、干咳和乏力为主要表现。CHEN等^[3]报道99例COVID-19患者中,临床表现发热占83%,咳嗽占82%,腹泻占2%,极少部分COVID-19患者无呼吸道症状,以厌食、腹泻、恶心和呕吐等消化道症状为主要表现。本例患者为妊娠晚期孕妇,有明确流行病学史(孕妇哥哥及母亲确诊为COVID-19),潜伏期10d,自发病以来无发热、干咳、胸闷和憋气等呼吸道症状,以恶心和腹泻等消化道症状为主。咽拭子核酸检测阳性,结合胸部CT影像学表现均符合普通型COVID-19。如果临床上遇见患者隐瞒流行病学史或医生忽视流行病学史的问诊,未对该类患者进行咽拭子或痰液SARS-CoV-2核酸检测,将以腹泻和恶心为主诉就诊的患者当作普通的感染性腹泻病例处理,临床极易漏诊,可导致严重的院内感染及聚集性发病,提醒医务工作者必须予以足够重视。

2.2 COVID-19患者以消化道症状为主要表现的原因 SARS-CoV-2感染在人体内引起的症状与SARS-CoV引起的症状相似。WAN等^[4]研究发现:SARS-CoV-2 RBD的序列包括直接接触血管紧张素转化酶II(ACE2)受体结合基序(RBM),与SARS-CoV的序列相似,提示SARS-CoV-2 RBD也是以ACE2作为其受体进入细胞内。SARS-CoV-2通过S1蛋白与人ACE2受体结合进入宿主细胞,感染人类呼吸道上皮细胞。ACE2不仅在肺细胞中表达,在消化道上皮细胞中也高表达,因此少部分感染者以消化道症状为主要表现^[5]。本例患者潜伏期为10d,本文作者认为以消化道症状为首表现的COVID-19患者可能潜伏期长于以呼吸道症状为首表现者。

2.3 孕妇行CT检查的安全性问题 CT检查用于筛查疑似COVID-19病例有重要作用,COVID-19

患者早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显,进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,但胸腔积液少见^[6]。COVID-19患者潜伏期长短不一,感染后临床症状轻重不同,临床表现与CT表现可能不符,部分患者CT有明显的影像学改变,但临床并无呼吸道症状,故早期行CT检查对COVID-19的及时诊治提供了有力保障。由于妊娠期的特殊性,患者及医生尤其关注CT等影像学检查是否会对子代产生影响,谭虎等^[7]在对《妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议》进行解读时提出:孕期使用CT是否对胎儿产生影响,主要取决于孕周和辐射剂量,导致胎儿不良后果的最低辐射剂量一般为50~200mGy,导致智力障碍的最低暴露剂量是610mGy。胸部CT检查1次,胎儿暴露辐射剂量仅0.01~0.66mGy,且目前孕妇处于孕晚期,CT检查对于该孕妇相对安全,但也需要做好防护。

2.4 COVID-19患者的治疗方案 根据该患者症状、体征、COVID-19患者接触史、咽拭子核酸检测和胸部CT表现等资料,符合普通型COVID-19,因患者肺炎感染发生于孕晚期,在充分告知患者及其家属药物治疗及检查相对安全性的同时,按照2020年2月19日国家卫健委发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》以及《妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议》给予中西医结合治疗,青桑合剂(肺炎IV号,每瓶250mL)50mg,口服,每日3次,疗程7d;灭菌注射用水2mL+注射用重组人干扰素 α -2a(因特芬)500万IU,雾化吸入,每日2次,疗程累计10d;克力芝200mg,每片50mg,每次2片,口服,每日2次,疗程累计7d。

2.5 痰液核酸检测阳性率优于咽拭子和其他标本

治疗过程中该患者各项指标明显好转,肺部病灶明显缩小局限,宫内胎儿发育良好。治疗期间分别进行3次咽拭子、痰液、阴道分泌物、粪便和尿液SARS-CoV-2核酸检测。痰液和咽拭子3次病毒核酸检验结果显示:①第1次咽拭子病毒核酸检测阴性,而痰液核酸检测结果为阳性,提示咽拭子核酸检测法有漏诊风险,痰液病毒核酸检测准确率优于咽拭子,与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》为提高核酸检测阳性率、尽可能留取痰液的建议相吻合。②尿液、粪便和阴道分泌物病毒检出率低,不推荐用于确诊常规筛查。如果尿液、粪便行核酸检测阳性可作为确诊的依据。近期钟南山

院士团队从 COVID-19 患者粪便和尿液中分离出 SARS-CoV-2, 提示该病毒有粪-口传播可能, 这对公共卫生安全防控有重要的警示和指导意义。③研究^[3]显示: 目前尚无证据表明妊娠晚期发生 COVID-19 的妇女会通过母婴垂直传播引发宫内感染, 该孕妇 3 次阴道分泌物核酸检测均为阴性, 可以为 COVID-19 孕妇安全阴道分娩提供佐证。

2.6 COVID-19 患者血液 IgM 抗体筛查可作为疑似患者的筛查项目 根据青岛市 COVID-19 患者血液 IgM 抗体检测结果可以发现: 感染 SARS-CoV-2 后 1~2 周内血液中 IgM 抗体阳性表达。本文作者认为此项检查对快速筛查疑似病例有指导意义, 缺点是无法用于确诊 COVID-19。另外, 青岛市妇女儿童医院儿科对 25 例疑似患儿行 COVID-19 血液 IgM 抗体筛查时, 发现 2 例患儿血液 IgM 抗体阳性, 而痰液病毒核酸检测 2 次阴性, 这可能与试剂盒稳定性或交叉反应抗体有关。

综上所述, 妊娠期妇女属于特殊人群, 孕期易发生各种并发症, 且病情进展迅速, 治疗要在兼顾母婴安全的前提下进行。对疑似及确诊 COVID-19 患者重点做好隔离。祖国传统医学《黄帝内经》中早有记载, 圣人“不治已病治未病, 不治已乱治未乱”。医生应建议感染患者注意休息, 加强饮食营养, 增加自身免疫力, 并调节好心态, 克服恐惧心理, 坚定战胜疾病的信心。COVID-19 属于中医“疫”病范畴, 病因为感受“疫戾”之气。该孕妇属普通型 COVID-19, 寒湿阻肺证, 且以腹泻和恶心想吐为首表现, 早期和多疗程的抗病毒药物联合青桑合剂(肺炎 IV 号)等中西医结合治疗是孕妇痊愈、母婴健康的关键。阿泰宁和爽舒宝对改善腹

泻、纠正肠道微生态失衡、减少细菌移位和继发感染有益。治疗过程中不可忽视定期监测药物使用中的实验室指标变化及不良反应, 并采取有效的防治措施。

[参考文献]

- [1] HUI D S, ESAM I A, MADANI A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health -The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. Intern J Infect Dis, 2020, 91: 264-266.
- [2] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019-Novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 467-536.
- [4] WAN S, SHANG J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS [J]. J Virol, 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.2020.01.29.
- [5] ZHANG H, KONG Z J, GONG H Y, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection; a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. bioRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2202.01.30.927806>.
- [6] LEI J Q, LI F, LI X, et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J]. Radiology, 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020.01.31.200236.
- [7] 谭虎, 曾迎春, 贺芳, 等. 《妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议》解读 [J/OL]. 实用妇产科杂志, 2020; 1-8 [2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1145.R.20200220.2206.002.html>.