

· 论著 · 腹部 ·

新冠肺炎疫情爆发前后对孕妇胎儿产前超声及血清学筛查结果的影响*

高亚南* 王 锋 张清伟 杨少哲 李荣香 付秀虹
漯河市中心医院妇产科(河南 漯河 462000)

【摘要】目的 对新冠肺炎大流行前后期间做NT超声的孕妇在妊娠中期产前超声及血清学筛查结果进行比较。**方法** 回顾性分析了新冠肺炎大流行前后在漯河市做NT超声的孕妇人群, 随后随访了这部分孕妇血清学筛查结果及其四维超声指标。收集2018年12月8日至2019年1月30日新冠肺炎大流行前期和2022年12月8日至2023年1月30日新冠肺炎大流行期间在漯河市做NT超声的孕妇人群, 评估对血清学筛查结果及多普勒超声结果的影响。新冠肺炎大流行之前设为对照组, 新冠肺炎大流行期间设为病例组。对照组1183例, 病例组700例。**结果** 病例组与对照组的平均颈项透明层厚度、生化指标(抑制素A、游离雌三醇)、18三体风险切割值差异无统计学意义($P=0.74$ 、 0.25 、 0.37 、 0.65), 人绒毛膜促性腺激素亚基(β HCG)以及其MOM值在对照组高于病例组($P<0.05$); 甲胎蛋白(AFP)以及其MOM值在病例组高于对照组($P<0.05$); 抑制素A(Inh-A)MOM值在对照组高于病例组($P<0.05$); 21三体风险切割值在对照组高于病例组($P<0.05$); 神经管缺陷风险值(NTD)在病例组高于对照组($P<0.05$); 妊娠中期病例组与对照组胎儿四维超声解剖扫描(双顶径、头围、腹围、肱骨长、股骨长、脐动脉RI、S/D)差异无统计学意义($P=0.07$ 、 0.20 、 0.81 、 0.51 、 0.24 、 0.61 、 0.85)。**结论** 新冠肺炎大流行期间可能对血清学筛查结果有一定的影响。新冠肺炎大流行前后妊娠前三个月新冠感染不会使受影响妇女比未受影响妇女更易发生胎儿异常。

【关键词】 新型冠状病毒; 产前; 母体血清学筛查; 超声检查

【中图分类号】 R714.7

【文献标志码】 A

【基金项目】 中央引导地方项目(Z20221343023)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.032

The Influence of the COVID-19 on the Fetal Ultrasound Markers and Serological Screening Results of Pregnant Women*

GAO Ya-nan*, WANG Feng, ZHANG Qing-wei, YANG Shao-zhe, LI Rong-xiang, FU Xiu-hong.

Department of Obstetrics and Gynecology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, Henan Province, China

Abstract: Objectives To compare the fetal ultrasound anatomical indexes and serological screening results of pregnant women who had NT ultrasound before and after the COVID-19 pandemic. **Methods** Retrospectively analyzed the pregnant women who had NT ultrasound in Luohe before and after the COVID-19 pandemic, and then followed up the serological screening results and four-dimensional ultrasound indicators of these pregnant women. Collect the pregnant women who had NT ultrasound in Luohe during the pre pandemic period of COVID-19 from December 8, 2018 to January 30, 2019 and the pandemic period of COVID-19 from December 8, 2022 to January 30, 2023, and evaluate the impact on serological screening results and Doppler ultrasound results. The control group was set up in the early period of COVID-19 pandemic, and the case group was set up in the period of COVID-19 pandemic. There are 1183 cases in the control group and 700 cases in the case group. **Results** There was no statistically significant difference between the case group and the control group in terms of average neck transparent layer thickness, biochemical indicators (inhibin A, free estradiol), and trisomy 18 risk cutoff value ($P=0.74$, 0.25 , 0.37 , 0.65). The human chorionic gonadotropin subunit(β HCG and its MOM values were higher in the control group than in the case group ($P<0.05$); Alpha fetoprotein (AFP) and its MOM values were higher in the case group than in the control group ($P<0.05$); the MOM value of inh-A in the control group was higher than that in the case group ($P<0.05$); the risk cutoff value of trisomy 21 was higher in the control group than in the case group ($P<0.05$); the risk value of neural tube defects (NTD) was higher in the case group than in the control group ($P<0.05$); in the second trimester of pregnancy, there was no statistically significant difference between the case group and the control group in four dimensional ultrasound anatomical scanning (biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference, humeral length, femoral length, umbilical artery RI, S/D), and the incidence of fetal structural abnormalities was not statistically significant ($P=0.07$, 0.20 , 0.81 , 0.51 , 0.24 , 0.61 , 0.85). **Conclusion** During the pandemic of COVID-19, it may have a certain impact on the results of serological screening. Before and after the COVID-19 pandemic, COVID-19 infection in the first three months of pregnancy will not make affected women more prone to fetal abnormalities than unaffected women.

Keywords: COVID-19; Prenatal; Maternal Serum Screening Tests; Ultrasonography; Prenatal

妊娠期由于特殊的免疫耐受状态, 以及体内较高的雌孕激素导致呼吸系统发生很大的变化, 孕妇比非孕妇更容易进入重症监护病房^[1]。目前已有文献研究围产期母婴问题, 关注点在胎儿并发症, 如流产、早产、死胎和宫内生长迟缓^[2-3], 以及母婴传播问题上。虽然没有足够的证据, 但妊娠期COVID-19可能与胎儿结构异常有关^[4-5]。现有的数据表明疫苗接种是降低这一人群感染的重要途径。近年研究认为, 唐氏筛查不仅

能够预测胎儿18、21三体的综合征及NTD的风险, 而且对不良妊娠结局具有提示作用。到目前为止, 有关妊娠早期感染COVID-19对中期妊娠血清学筛查结果及产前超声的影响研究较少。在本文, 我们收集了疫情爆发期间在本市做NT超声的孕妇数据, 并收集了这些孕妇的中期妊娠筛查结果数据以及产前四维超声数据, 并将这些数据进行比较, 对临床工作有一定的指导意义。

【第一作者】高亚南, 女, 主治医师, 主要研究方向: 围产医学。E-mail: gysfy@163.com

【通讯作者】高亚南

1 资料与方法

1.1 病例资料 这项观察性研究是在2022年12月8日疫情政策调整后进行的,收集2018年12月8日至2019年1月30日的COVID-19之前和2022年12月8日至2023年1月30日期间在漯河市围产科就诊的孕妇中进行的。为了比较新冠肺炎大流行的影响,将时间表分为两个相等的时间段。由于中国政府于2022年12月8日疫情政策调整,因此以2022年12月8日为分界点。2018年12月8日至2019年1月10日被定义为2019冠状病毒病之前,2022年12月8日至2023年1月10日被定义为2019冠状病毒病期。从妇幼系统中收集有关孕妇的年龄、身高、体重、孕周、NT超声检查、中期妊娠筛查以及四维超声的数据。新冠肺炎大流行前期设为对照组,新冠肺炎大流行期间设为病例组。对照组1183例,病例组700例,病例组孕妇平均年龄(29.31 ± 3.83)岁,对照组孕妇平均年龄(29.08 ± 2.69)岁,差异无统计学意义;病例组NT超声孕周(12.02 ± 0.65),对照组NT超声孕周(12.07 ± 0.69),差异无统计学意义;病例组体质指数(23.81 ± 3.69),对照组体质指数(23.44 ± 3.89),差异无统计学意义。研究方案得到了机构伦理委员会的批准。所有纳入的病例和对照组都签署了知情同意书。

1.2 标本收集及筛查方法 孕妇晨起空腹,用不抗凝管抽取静脉血,半小时后后 3500r/min 离心5min,低温保存分离后血清。通过风险分析软件,根据孕妇年龄、孕周、体质量指数(BMI)、游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)水平、游离雌三醇(uE3)水平、抑制素A(InhA水平)及血清甲胎蛋白(AFP)水平等进行分析,当 $T21 \geq 1/270$ 或 $T18 \geq 1/350$ 为唐氏筛查高风险;当 $1/1\ 000 \leq T21 < 1/270$ 或 $1/1\ 000 \leq T18 < 1/350$ 为

唐氏筛查临界风险;当 $T21 < 1/1\ 000$ 并且 $T18 < 1/1\ 000$ 并且NTD低风险为唐氏筛查低风险。

1.3 超声研究方法 采用美国GE公司彩色多普勒超声诊断仪(型号: Volusion E10),及配套二维腹部探头 4C-D、四维腹部容积探头 4-8-D。所得声像信息经由 2 名具有高年资及高职称的超声医师阅片。

1.4 统计学方法 用SPSS 27.0软件进行资料的收集与分析,计量资料描述用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验。分类资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇中期妊娠筛查血清标志物的比较 随访新冠疫情爆发期间感染新冠病毒孕妇接受了不同的退烧、抗病毒药物治疗,包括对乙酰氨基酚、双黄连、小柴胡、布洛芬、吲哚美辛栓、扑热息痛等对症支持治疗。基于统计分析结果,病例组和对照组的NT厚度、uE3、uE3MOM、InhA无统计学差异;病例组和对照组的HCG、HCGMOM、AFP、AFPMOM、InhA MOM在组间存在差异;由于病例组甲胎蛋白AFP($P=0.01$)、AFPMOM($P=0.02$)值较高,病例组神经管缺陷(NTD)风险较高($P=0.02$);由于病例组HCG($P=0.03$)、HCGMOM($P=0.00$)值较高,21三体的计算风险在这两组之间是有差异的($P=0.02$)。见表1和表2。

2.2 两组孕妇的胎儿四维解剖扫描结果比较 基于统计分析结果,病例组和对照组的双顶径、头围、腹围、肱骨长、股骨长、脐动脉RI、脐动脉S/D差异无统计学意义($P=0.07$ 、0.20、0.81、0.51、0.24、0.61、0.85),见表3。

表1 两组中期妊娠血清学筛查结果的比较

	病例组n=700	对照组n=1183	t	P
年龄	29.31 ± 3.83	29.08 ± 2.69	1.38	0.17
孕周	12.02 ± 0.65	12.07 ± 0.69	1.39	0.16
BMI	23.81 ± 3.69	23.44 ± 3.89	1.96	0.05
NT厚度	1.37 ± 0.39	1.38 ± 0.46	0.33	0.74
HCG	19.11 ± 14.21	20.69 ± 15.55	2.18	0.03
HCGMOM	1.05 ± 0.68	1.20 ± 0.87	3.94	0.00
AFP	40.19 ± 15.35	38.34 ± 14.83	2.51	0.01
AFPMOM	1.08 ± 0.38	1.04 ± 0.37	2.26	0.02
uE3	5.49 ± 6.51	5.20 ± 6.84	0.90	0.37
uE3MOM	1.33 ± 1.47	1.27 ± 1.89	0.66	0.51
InhA	346.92 ± 128.43	354.43 ± 138.02	1.16	0.25
InhA MOM	1.09 ± 0.39	1.18 ± 0.45	4.09	0.00
21三体综合征风险切割值	$1/16078 \pm 1/17196$	$1/13157 \pm 1/15819$	3.58	0.00
18三体综合征风险切割值	$1/174057 \pm 1/135334$	$1/171176 \pm 1/126546$	0.45	0.65
NTD	1.08 ± 0.38	1.04 ± 0.37	2.26	0.02

表2 两组中期妊娠血清学筛查21三体、18三体、开放性神经管缺陷风险比较

类别	风险分类	病例组	对照组	χ^2	P值
21三体综合征风险	低风险	626(89%)	997(84%)	10.262	0.01
	临界风险	52(7.4%)	122(10.3%)		
	高风险	22(3%)	64(5%)		
18三体综合征风险	低风险	694(99%)	1176(99%)	2.659	0.28
	临界风险	1(0.1%)	4(0.3%)		
	高风险	5(1%)	3(0.0%)		
开放性神经管缺陷风险	低风险	694(99%)	1176(99%)	0.452	0.5
	高风险	6(1%)	7(1%)		

表3 两组胎儿四维超声指标的比较

	病例组	对照组	t值	P值
双顶径	55.03±3.38	55.80±1.68	1.83	0.07
头围	205.67±12.60	207.72±6.26	1.30	0.20
腹围	181.76±11.05	181.30±9.21	0.24	0.81
肱骨长	36.86±2.55	37.13±1.51	0.78	0.51
股骨长	39.42±2.89	39.96±1.59	1.43	0.24
脐动脉RI	0.68±0.07	0.68±0.04	0.51	0.61
脐动脉S/D	3.22±0.55	3.20±0.43	0.20	0.85

3 讨 论

妊娠中期唐氏血清学筛查，包括β-hCG、uE3、InhA及AFP，是我国唐氏筛查最广泛使用的方法，上述四种血清学指标均来自于胎盘或胎儿组织，理论上，通过检测这些指标可以反应胎儿宫内发育情况及胎盘功能。目前众多研究发现AFP降低与21三体、18三体有一定的关系，而其升高与NTD的发生相关^[6]；另有研究显示β-hCG升高与21三体有关，其降低与18三体有关；而21三体与18三体的血清学uE3水平均降低；InhA是唐氏筛查的新型标志物，在21三体血清中异常升高，不受其他标志物的影响^[7]。目前有多项研究发现唐氏筛查结果不仅与胎儿非整倍体疾病及NTD有关，其异常结果与妊娠结局也有很大关系，有多项研究显示高风险孕妇发生生育、早产、子痫前期、小于胎龄儿的风险较高^[8]；但国外有研究显示与妊娠结局关系不明确^[9]。

妊娠晚期感染新冠肺炎与不良分娩结局的风险增加有关，尤其是医源性早产和剖宫产^[10]。另一项研究表明，新冠肺炎大流行与妊娠期体重增加不足或过度、胎膜早破和胎儿窘迫的发生有关^[11]。此外，最近的一项回顾性研究表明，受新冠肺炎影响的孕妇早产的发生率更高^[12]。一项系统回顾和荟萃分析报告了新冠肺炎与子痫前期、早产和其他不良产科结局风险升高之间的关系。这种疾病对不良妊娠结局的影响已经得到了很好的研究。

然而，新冠肺炎对妊娠中期血清学筛查结果的影响研究较少。在当前的研究中，我们比较了疫情爆发前后两组孕妇的中期血清学筛查结果，这两组孕妇是根据我国新冠肺炎政策调整后疫情爆发期间和疫情爆发前进行分类的。病例组和对照组的HCG、HCGMOM、AFP、AFPMOM、InhA MOM在组间存在差异；由于病例组甲胎蛋白AFP、AFPMOM值较高，病例组神经管缺陷(NTD)风险较高；病例组HCG、HCGMOM值较高，21三体的计算风险在这两组之间是有差异的。结合既往研究，NTD高风险的孕妇其足月小样儿、早产、流产的发生率均明显高于低风险组，差

异有统计学意义^[13]。高AFP水平可能是新冠肺炎对胎盘产生不良影响的一个指标^[14]，可能会提示早孕期感染新冠可能通过改变血清学AFP指标侧面预示不良妊娠结局；还有研究显示AFP升高伴随HCG升高，胎儿早产的发生率也增加。也有研究表明怀孕期间接种疫苗的时间被证明会影响标志物，可能是由于免疫反应的改变。本研究产前超声检查显示胎儿或新生儿无异常，但是需要进一步的后期随访新生儿结局。

目前的研究证据提示新冠肺炎可能对胎盘产生不良影响，从而改变血清学β-hCG、uE3、InhA及AFP的水平，结合既往研究以及孕中期唐氏筛查结果，可作为不良妊娠结局的预测信号，从而对高危人群进行个体化的孕期指导。本研究的局限性因大部分孕妇未分娩，未对妊娠结局和胎儿生后的发育情况进行随访，后续需要进一步研究。

参考文献

[1]Ellington S,Strid P,Tong V T,et al.Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status-United States,january 22-june 7,2020[J].MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2020,69(25):769-775.

[2]Gagneur A,Dirson E,Audebert S,et al.Materno-fetal transmission of human coronaviruses:a prospective pilot study[J].European Journal of Clinical Microbiology&Infectious Diseases,2008,27(9):863-866.

[3]Rasmussen SA,Smulian JC,Lednický JA,et al.Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy what obstetricians need to know[J].Am J Obstet Gynecol,2020,222(5):415-426.

[4]Carosso A,Cosma S,Serafini P,et al.How to reduce the potential risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 during vaginal delivery?[J].European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology,2020,250:246-249.

[5]Carosso A R,Cosma S,Benedetto C.Vaginal delivery in COVID-19 pregnant women:anorectum as a potential alternative route of SARS-CoV-2 transmission[J].Am J Obstet Gynecol,2020,223(4):612.

[6]Merkatz I R,Nitowsky H M,Macri J N,et al.An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities[J].American Journal of Obstetrics and Gynecology,1984,148(7):886.

[7]张璐,邱萍,田军.血清学四联唐氏筛查在高龄孕妇孕中期产前诊断的应用价值研究[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(5).

[8]Baer R J,Currier R J,Norton M E,et al.Obstetric,perinatal,and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results[J].Obstet Gynecol,2014,123(3):603-609.

[9]Chapman S J,Brumfield C G,Wenstrom K D,et al.Pregnancy outcomes following false-positive multiple marker screening tests[J].Am J Perinatol,1997,14(8):475-478.

[10]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].BMC Medicine,2020,18(1).

[11]Du M,Yang J,Han N,et al.Association between the COVID-19 pandemic and the risk for adverse pregnancy outcomes:a cohort study[J].BMJ Open,2021,11(2):e47900.

[12]Taghavi S,Heidari S,Jahanfar S,et al.Obstetric,maternal,and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran:a retrospective,case-control study[J].Middle East Fertility Society Journal,2021,26(1).

[13]赵悦淑,冯晓,王军.554751例孕妇妊娠中期血清学唐氏筛查结果分析[J].国际妇产科学杂志,2020,47(2).

[14]Hantoushzadeh S,Younesi S,Mahdi Taheri Amin M,et al.Impact of COVID-19 and vaccination on first and second trimester screening results[J].Cytokine,2023,168:156228.

(收稿日期：2024-07-18)
(校对编辑：韩敏求)