



Editorial

ONLINE FIRST

FREE

March 26, 2020

Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed

Research Letter

ONLINE FIRST

March 26, 2020

Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia

Research Letter

ONLINE FIRST FREE

March 26, 2020

Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn

臺北市立聯合醫院教研部
王培瑋教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

JAMA版

Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4868

Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4861

Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4621

整理日期:2020/03/30

Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed

- 評論本期JAMA兩篇報告新生兒可能有子宮內感染severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)的血清學檢驗意義。
- 子宮內感染證據是基於新生兒出生後血液中IgM抗體濃度的升高，但是沒有病毒學證據支持先天性感染。
- IgM檢測容易產生偽陽性和偽陰性，因此大多數先天性感染並不會因為IgM檢測結果做為診斷依據。
- SARS-CoV-2 IgM濃度下降速率非常快，也異於其他先天性感染的下降速率，增加並非真正的先天性感染而是人為瑕疵(artifact)的可能性。
- 以IgM檢測作為諮商胎兒是否有先天性感染SARS-CoV-2風險工具，目前仍需要更多確定的證據。

本篇重點

- 評論本期JAMA兩篇報告新生兒可能有子宮內感染severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)的血清學檢驗意義。
- 子宮內感染證據是基於新生兒出生後血液中IgM抗體濃度的升高，但是沒有病毒學證據支持先天性感染。
- IgM檢測容易產生偽陽性和偽陰性，因此大多數先天性感染並不會因為IgM檢測結果做為診斷依據。
- SARS-CoV-2 IgM濃度下降速率非常快，也異於其他先天性感染的下降速率，增加並非真正的先天性感染而是人為瑕疵(artifact)的可能性。
- 以IgM檢測作為諮商胎兒是否有先天性感染SARS-CoV-2風險工具，目前仍需要更多確定的證據。

前言

- 本期JAMA有兩篇來自中國研究團隊的文章，介紹3個母親為COVID-19感染的新生兒，可能有子宮內感染severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)的詳細資料
 - 研究一: Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn (Dong, etc.)
 - 研究二: Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia (Zeng, etc.)
- 延伸閱讀:
 - Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia
http://hq-emp-ap01:6012/Documents/武漢肺炎報告19_Translational.pdf
 - Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620303603?via%3Dihub>

研究一

Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn

- Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) 具有高度傳染性，並且有多種可能的傳播途徑。
- SARSCoV-2是否可以在出生前由被感染的母親經由子宮內傳播到新生兒仍有爭議。
- 之前一項孕婦的系列報告，並沒有發現母嬰傳播(mother-child transmission)的情形。
- 這篇報告一個母親有COVID-19感染的新生兒，檢測SARS-CoV-2的IgM抗體增加的病例報告。

方法（研究一）

- 這個感染COVID-19的母親，於2020年2月28日在中國武漢人民醫院生產新生兒後進行評估。
- 母親和嬰兒都接受了胸部電腦斷層掃描（CT）、SARS-CoV-2鼻咽拭子的real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR)檢測、血液檢體的IgM及IgG抗體、cytokines和其他生化檢測。
- 母親分娩時並接受陰道分泌物的RT-PCR檢測
- SARS-CoV-2的IgM及IgG抗體的敏感性和特異性，分別為70.2%和96.2%以及96.1%和92.4%。

結果（研究一）

- 母親為29歲初產婦女，疑似有SARS-CoV-2暴露史，於1月28日（妊娠34週2天）體溫 37.9°C 及鼻塞，之後進展為呼吸困難。
- 1月31日的胸部CT顯示兩側肺部有patchy ground-glass opacities，鼻咽拭子的RT-PCR呈陽性。
- 該患者於2月2日住院，並接受抗病毒、抗生素及corticosteroid治療

結果 (研究一)

Table 1. Laboratory Results for the Mother

Time	Laboratory test	Value	Reference range
Feb 2	White blood cell count, $\times 10^9/L$	8.03	3.5-9.5
	Neutrophil count, $\times 10^9/L$	6.57	1.8-6.3
	Neutrophil ratio, %	81.9	40-75
	Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	1.08	1.1-3.2
	Lymphocyte ratio, %	13.4	20-50
	C-reactive protein, mg/L	57	0-10
	PCT, ng/mL	0.086	0.1
	ALT, U/L	40	7-40
	AST, U/L	38	13-35
Feb 10	PCR of nasopharyngeal swab	+	-
Feb 19	PCT of nasopharyngeal swab	+	-
	PCR of vaginal secretion	-	-
Feb 21	SARS-CoV-2 IgG, AU/mL	107.89	<10
	SARS-CoV-2 IgM, AU/mL	279.72	<10
Feb 26	PCR of nasopharyngeal swab	+	-
Feb 28	Breast milk	-	-
Feb 29	SARS-CoV-2 IgG, AU/mL	116.30	<10
	SARS-CoV-2 IgM, AU/mL	112.66	<10
Mar 1	PCR of nasopharyngeal swab	+	-

重複4次RT-PCR測試結果均為陽性。陰道分泌物的RT-PCR檢測為陰性

SARS-CoV-2的IgG和IgM抗體濃度均升高（正常值<10 AU / mL）

結果 (研究一)

Table 2. Laboratory Results for the Neonate

Time	Laboratory test	Value	Reference range	
Feb 22	White blood cell count, $\times 10^9/L$	18.08	3.5-9.5	
	Neutrophil count, $\times 10^9/L$	13.46	1.8-6.3	
	Neutrophil ratio, %	74.5	40-75	
	Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	2.89	1.1-3.2	
	Lymphocyte ratio, %	16.00	20-50	
	C-reactive protein, mg/L	<5.0	0-10	
	PCT, ng/mL	0.137	<0.1	
	ALT, U/L	11	7-40	
	AST, U/L	65	13-35	
	Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	44.2	0-23	
	Direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	7.5	0-8.0	
	Creatine kinase, U/L	937	40-200	
	Lactate dehydrogenase, U/L	629	120-250	
	Glucose, mmol/L	2.91	3.9-6.1	
	Potassium, mmol/L	4.88	3.5-5.3	
	IL-6, pg/mL	28.26	≤ 20.0	
	IL-10, pg/mL	153.60	≤ 5.9	
		SARS-CoV-2 IgG, AU/mL	140.32	<10
		SARS-CoV-2 IgM, AU/mL	45.83	<10
	Feb 24	PCR of nasopharyngeal swab	-	-
Feb 27	PCR of nasopharyngeal swab	-	-	
Mar 1	PCR of nasopharyngeal swab	-	-	
Mar 6	PCR of nasopharyngeal swab	-	-	
Mar 7	SARS-CoV-2 IgG, AU/mL	69.94	<10	
	SARS-CoV-2 IgM, AU/mL	11.75	<10	
Mar 9	PCR of nasopharyngeal swab	-	-	

• 女嬰於2月22日經由剖腹產出生，出生體重為3120 g，出生後沒有任何症狀。

出生後2小時SARS-CoV-2 IgG濃度為140.32 AU / mL，IgM濃度為45.83 AU / mL。

2小時到16天進行5次的鼻咽拭子進行5次RT-PCR測試結果均為陰性。

IgM和IgG濃度在3月7日仍然升高，於3月18日出院。

討論（研究一）

- 新生兒於出生後2小時IgM抗體濃度升高，由於IgM抗體不會通過胎盤轉移給胎兒，顯示該新生兒可能於子宮內感染。
- 從母親確診斷出COVID-19到分娩，嬰兒可能已經暴露了23天。
- 雖然不能排除分娩時的感染，但IgM抗體通常要等到感染後3至7天才會出現，此新生兒在出生後2小時的血液檢體就有明顯的IgM升高，而且母親的陰道分泌物對SARS-CoV-2呈陰性反應。
- 嬰兒鼻咽拭子RT-PCR的重複檢測均為陰性較難以解釋，雖然感染時的檢測也並非完全是陽性。
- 本報告的限制為僅有單一例，沒有做羊水或胎盤的PCR檢測。所以仍需進一步檢測以確認本研究的初步觀察結果。

研究二

Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia

- Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV-2) 的IgG和IgM抗體檢驗，已於2020年2月提供。
- 2020年3月4日，中華人民共和國國家衛生委員會發布的第七版針對新興冠狀病毒疾病（COVID-19）的『新冠狀病毒性肺炎預防和控制流程』，增加了血清學診斷標準。
- 先前一項針對9名孕婦及其嬰兒進行的研究，基於RT-PCR的檢測結果，並未發現SARS-CoV-2的母嬰傳播
- 此研究將血清學診斷標準應用於6例確診為COVID-19的孕婦及其嬰兒，以提供更詳細的訊息。

方法（研究二）

- 回顧性分析2020年2月16日至3月6日，在武漢大學收治的6例感染COVID-19孕婦的臨床記錄和實驗室檢查結果，並確認他們的症狀、胸部電腦斷層和RT-PCR的陽性結果。
- 母親分娩時收集血液樣本，新生兒出生時收集血液和咽喉拭子樣本，並進行SARS-CoV-2的定量RT-PCR分析，新生兒血清並檢測Inflammatory cytokines。
- 母體和新生兒血清樣品並檢測IgG和IgM抗體，所有檢測均由兩名研究人員進行兩次檢驗。
- IgM及IgG試劑由廠商提供的敏感性和特異性，分別為88.2%和99.0%以及97.8%和97.9%。

結果 (研究二)

6個母親都有輕度的臨床表現並於第三孕期時進行剖腹產

所有嬰兒均未出現任何症狀。

所有新生兒的咽喉拭子和血液樣本RT-PCR測試結果均為陰性。

所有新生兒血清中均檢測到抗體。

Table 1. Antibody and IL-6 Levels in Infant Sera Samples

兩名嬰兒的IgG和IgM濃度高於正常 (<10 AU / mL)

Clinical value	Reference range	Infant ^a					
		1	2	3	4	5	6
IgM, AU/mL	<10	39.6	16.25	3.79	1.9	0.96	0.16
IgG, AU/mL	<10	125.5	113.91	75.49	73.19	51.38	7.25
IL-6, pg/mL	0.1-2.9	15.07	33.65	19.16	18.15	32.75	19.62

^a Infants and mothers correspond by number between tables.

3例嬰兒的IgG濃度升高，但IgM濃度正常

Table 2. Antibody Levels in Mother Sera Samples

Clinical value	Reference range	Mother ^a					
		1	2	3	4	5	6
IgM, AU/mL	<10	83.97	236.6	5.58	33.26	15.61	1.39
IgG, AU/mL	<10	136.72	117.37	120.63	103.46	70.05	8.12

^a Mothers and infants correspond by number between tables.

2位IgM濃度升高新生兒的母親IgM濃度也升高

5位IgG濃度升高新生兒的母親IgG濃度也升高

討論 (研究二)

- 在6名確診COVID-19的母親中，任何新生兒的血清或咽喉拭子中均未檢測到SARS-CoV-19。
- 在新生兒血液血清檢體中均可檢測到病毒特異性抗體，5名嬰兒的IgG濃度升高。IgG在妊娠中期開始從胎盤被動地從母親運送到胎兒，並在出生時達到高濃度。
- 2例嬰兒中可檢測到IgM，IgM因為具有較大的分子結構通常不會從母親轉移到胎兒。之前針對SARS母親的研究中，孕婦若從SARS-CoV感染恢復過來，第三孕期的胎盤具有異常的體重和病理，或是病毒穿過胎盤嬰兒就可能產生IgM。
- 本報告的限制為樣本數小，缺乏臍帶血、羊水和母乳檢體，以及嬰兒預後資料並不完整。

評論

- 這樣的感染證據是基於新生兒出生後血液中IgM抗體值的升高。
 - 所有的嬰兒也有IgG抗體值和cytokine濃度升高，不過這些是可經由胎盤從母親進入嬰兒。
- 雖然血清學證據顯示子宮內傳染的可能性，但是沒有任何的嬰兒檢體呈現reverse transcriptase–polymerase chain reaction陽性反應，因此沒有病毒學證據支持先天性感染。
- 儘管如此，血清學數據對於經由呼吸道分泌物傳播的病毒還是值得仔細思考，因為根據模型顯示，在未來幾週或幾個月內，世界上很大比例的人口（其中許多是孕婦）將被感染，但是目前這些數據並不足以定論，也還無法證明子宮內傳染。

評論

- 這3例新生兒子宮內傳播的可能是基於IgM的檢測，但是靠IgM來診斷先天性感染是相當挑戰。IgM抗體確實無法穿過胎盤，所以新生兒被檢測出來，可以合理地假設為子宮內感染後胎兒所自行產生。
- 但是IgM檢測可能因為交叉反應及檢測本身的限制，而容易產生偽陽性和偽陰性，因此大多數先天性感染並不會因為IgM檢測結果做為診斷依據。

評論

- IgM檢測的敏感性和特異性因疾病而異，但通常不如藉由nucleic acid amplification的分子診斷檢測來得可靠。
 - 第一代IgM ELSA (enzyme-linked immunosorbent assay)檢測先天性巨細胞病毒感染的敏感度約為70%，特異性則接近95%，固相放射免疫法(solid-phase radioimmunoassay)檢測IgM的敏感度可提高到89%，但都遠低於由尿液和唾液經由PCR的方式檢測巨細胞病毒DNA，敏感性和特異性都接近100%的結果。
 - 先天性麻疹的檢測，由於rheumatoid factor和母親而來的IgG去除不完全，可能會出現IgM偽陽性結果。
 - IgM檢測在先天性梅毒診斷完全沒有幫助，診斷先天性弓形蟲病，若僅看IgM的敏感性也只有54%至76%。
 - 先天性茲卡病毒感染中，IgM檢測也會因為非特異性反應或與其他flaviviruses的交叉反應而導致偽陽性結果。

評論

- Dong等人的研究中SARS-CoV-2 IgM下降的詳細數據也異於其他先天性感染的下降速率。
- 新生兒的IgM數值從出生後2小時為45.83AU / mL下降到第14天11.75 AU / mL，剛好超過10 AU / MI的陽性結果閾值，這種IgM濃度下降速率非常快。
 - 先天性德國麻疹症候群，特異性IgM檢測到的時間可持續數月，約三分之一的患者6個月到2歲都還檢測的到IgM。
 - 先天性茲卡病毒感染IgM可以檢測到的時間可持續一年或更長。
- SARS-CoV-2感染中IgM製造和衰減的動力學仍不清楚，但報告中如此迅速下降，以及和其他先天性感染同樣面臨偽陽性的挑戰，增加這3名嬰兒實驗室檢查結果並非真正的先天性感染，而是人為瑕疵(artifact)的可能性。

評論

- Dong和Zeng等人的研究中，IgM檢測的敏感性和特異性分別為70.2%和96.2%以及88.2%和99.0%，但是支持這些數據的根據分別來自廠商和一篇發表在中文的雜誌(Chinese Journal of Laboratory Medicine)，因此缺乏審核這兩篇研究所使用SARS-CoV-2 IgM檢驗效能的特徵，我們必須要謹慎的解讀這兩篇研究。
- SARS-CoV-2可能在子宮內傳播嗎？是的，特別是血液檢體中已經檢測到病毒核酸的時候。
- 這些結果是否可能是錯誤的？當然，這兩項研究結果雖然值得我們仔細評估，但用於諮商胎兒有先天性感染SARS-CoV-2風險的懷孕婦女時，仍需要更多確定的證據。