

• 妇科专栏 •

长新冠对女性的特异影响及机制探讨

李怡文¹, 朱小琳²(综述), 韩亚光³, 杨东霞²(审校)

(1.黑龙江中医药大学 2022 级中医妇科学专业,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第二医院治未病科,黑龙江 哈尔滨 150001;3.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 伴随新型冠状病毒感染而出现的一些相关症状越来越引起人们的关注,世界卫生组织将在感染新冠 3 个月后仍然存在、逐步发展的新症状,或持续时间超过 2 个月,且无法用其他原因解释的症状定义为“长新冠”。现普遍存在的症状主要包括疲劳、睡眠障碍、抑郁焦虑、脑雾、胃肠道不适、头痛关节痛、皮疹等,临床研究中发现长新冠的表现存在性别差异,且国内外对此深入研究尚有不足之处,故以查阅新近文献为基础,归纳总结长新冠对女性的特异性影响。

[关键词] 长新冠;新冠后综合征;机制;新型冠状病毒;女性 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.08.017

[中图分类号] R711 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)08-0964-04

自 2019 新型冠状病毒(新冠)流行以来,全球已累计确诊 7 亿余人次。据统计,高达 70%的新冠患者都出现了一种或多种长期的并发症[1],英国国家卫生与临床优化研究所将感染后病程持续 4~12 周的病例归为长新冠范畴[2],在欧洲约有 44%的人出现持续的长新冠症状[1,3]。研究指出女性是独立的危险因素[4],60 岁前的女性患长新冠的概率是男性的 2 倍且患病后健康状况普遍更差[5-6]。本文重点围绕长新冠症状性别差异的发生机制以及长新冠对女性特异性的影响展开论述,以为为长新冠对女性健康带来的特殊问题提供更深入的了解。

1 长新冠机制探讨

1.1 免疫反应所致的性别差异 有研究提出,新冠的发生及持续进展可能与自身免疫系统紊乱,以及新冠急性期人体内出现的炎症风暴反应有关,这可能是新冠后遗症的主要机制。当细胞因子风暴发生时会导致体内多种细胞因子的产生,如白细胞介素 6、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 等[7-8],并且提出新冠后遗症的产生可能的生物学标志是白细胞介

素 6、肿瘤坏死因子、白细胞介素 1β 的持续升高[9],有研究进一步指出白细胞介素 6 水平在女性体内持续升高较男性更为常见。此外,据相关研究报道,在 X 染色体基因和激素的影响下,女性的先天和后天免疫反应都比男性强[10],在新冠感染早期,女性患者产生的免疫球蛋白 G 抗体多于男性患者[11]。这些基于性别的免疫学差异导致自身免疫性疾病发病率女性明显高于男性,这也可能是女性在成人中长期感染新冠的一大主要原因。

1.2 性染色体所致性别差异 许多研究表明,与宿主有关的因素可以预测疾病的发展,并可以影响很多传染病的演变。遗传变异也会影响病原体本身,从而导致许多基因组合,进一步使对感染情况的准确评估复杂化。这些都与 X 染色体的独特生物学有关[12],这可能是导致男性和女性在新型冠状病毒的免疫反应及临床病程症状等方面差异的另一主要原因。

新冠的病毒结合位点是血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体,其编码基因定位于染色体 Xp22[13-14]。由于男性只有一条 X 染色体,因此只有一个 X 连锁基因的拷贝,而女性可以获取另一条 X 染色体的二次拷贝。此外,新冠病毒中涉及的一些 X 连锁免疫相关基因例如编码 Toll 样受体 7 (recombinant human TLR7, TLR-7)的基因避免了“X 失活”[15],关闭一组 X 染色体的表达以防止过度表达 X 连锁基因是女性身上发生的典型细胞过程,却具有可能会使女性增加患某些类型的自身免疫性疾病或感染,从而引发强

[收稿日期]2023-07-31

[基金项目]国家自然科学基金(81574015);国家中医药管理局全国中医学学术流派传承工作室第二轮建设项目龙江韩氏妇科流派传承工作室建设项目(国中医药人教函[2019]62 号);黑龙江省博士后科研启动金资助项目(LBH-Q20057)

[作者简介]李怡文(1999-),女,安徽宣城人,黑龙江中医药大学学生,从事中医妇科学学习研究。

烈炎症反应的病原体的风险。TLR-7 是与患者对新冠病毒反应相关的先天免疫反应的重要组成部分,因为它识别单链 RNA 病毒入侵并有助于刺激干扰素产生^[16]。在女性中,TLR-7 激活后会释放更多的干扰素,这在新冠病毒感染中是一把双刃剑,早期使用干扰素似乎可以防止病毒的快速传播和随后的细胞因子风暴^[17]。然而,由于其免疫调节作用,干扰素也可引起严重的炎症反应、组织损伤和致病性等副作用^[9]。

1.3 病毒的感染机制所致性别差异 新冠病毒可以利用 ACE2 作为细胞受体侵入人体细胞。因此,ACE2 是研究新冠感染机制的关键^[18]。现有证据表明 ACE2 在卵巢、子宫、阴道和胎盘中广泛表达^[18-19]。新近研究者分析了来自 Gene Cards 的 ACE2 数据库,发现 ACE2 在卵巢中表达最丰富,卵母细胞中 ACE2 的表达水平相对较高,并且已有研究在育龄妇女的卵巢中检测到了 ACE2 信使 RNA 转录物^[20],这与上述研究趋向是相同的。因此,卵巢和卵母细胞可能是新冠病毒的潜在目标。同样需要关注的是,ACE2 和人血管紧张素 1~7 可调节卵泡发育和排卵,以及黄体血管的生成和退化,并影响子宫内膜组织和胚胎发育的规律变化。考虑到这些因素,新冠病毒极可能通过影响 ACE2 而扰乱女性生殖功能^[19],而对于是否会干扰受精卵的着床发育以及对远期妊娠结局的影响,则有待于进一步研究。

2 长新冠对女性的影响

2.1 长新冠的性别特异性表现 多项前瞻性队列研究显示,长新冠症状在女性亚组中的频率和数量显著高于男性,持续时间也更长^[21-22]。性别之间出现显著差异的症状包括:关节疼痛或肌痛、心悸、血压升高/不稳定、注意力不集中/记忆力下降、睡眠障碍、脱发、疲劳、头晕、胃肠道症状、呼吸困难、脑雾、创伤后应激障碍、抑郁症状,其中焦虑症状的总发生率稍低于男性,但病理性焦虑的比值更高^[22]。

围绝经期女性患长新冠风险更高并在经前期常出现症状恶化^[23],此外,疲劳、睡眠障碍和脑雾等问题在女性中也较为常见,这些症状可能与内分泌功能障碍有关^[24]。也有假说提出,代谢状态失调导致的能量稳态失衡,使得肌肉骨骼和神经心理系统发生变化,并从而引发认知后遗症。女性更强的炎症反应可能通过细胞因子的过度释放和长期存在影响胰岛素抵抗和 β 细胞功能进而触发这些代谢改变^[23]。

此外,女性比男性更有可能表现出肺泡弥散能

力降低和运动耐力降低。有学者提出,与男性相比,女性的更小的呼吸道以及雌激素的促炎作用,这可能增加对有毒物质和环境污染物的易感性^[25-26]。由于肺一氧化碳弥散能力的持续性异常与肺微血栓有关,其异常导致女性的肺功能和临床后果往往更严重。女性较小的肺也可能限制膜扩散能力和肺毛细血管容量^[27]。此外,几项研究均显示骨骼肌疼痛在女性中更常见^[21-22,28],众所周知,下肢肌肉功能是运动能力的决定因素,故而长新冠女性患者更可能出现运动耐力降低的情况^[28]。

2.2 精神心理表现 众多研究发现,在长新冠引发的多种心理问题中,女性相较于男性应激反应更强,包括焦虑与抑郁等心理健康症状的比例也相对更高,有研究发现在新冠流行期间,女性焦虑症的发生率是男性的 3 倍之多^[29]。这一现象可能与女性的心理特点、女性更活跃的免疫系统,和特有的性激素水平有关联。

从社会心理学的角度来看,在整个生命周期中女性更容易患上一些常见的精神障碍,比如焦虑症、创伤后应激障碍,以及其他神经系统和躯体疾病^[30]。在长新冠时期女性还面临着与生殖相关的特定压力,怀孕期间感染新冠病毒可能导致更多孕产妇死亡和死产,并增加先兆子痫的发生风险^[31-32]。对新冠病毒的担忧可能导致在女性备孕、怀孕、流产和产后阶段都出现更高水平的精神压力^[33]。

从生理病理机制而言,女性生理周期性激素水平波动也易促成焦虑状态。一些孕酮代谢物可以作为激动剂调节类固醇调节 γ -氨基丁酸/苯二氮草类受体,在临床上被用作抗焦虑剂。激素水平的周期波动不断刺激神经元系统^[34],最终导致女性更容易进入焦虑状态的影响。

新冠病毒感染介导的小胶质细胞激活会产生促炎微环境,即使是轻微感染,也可能导致以小胶质细胞和巨噬细胞反应性增多为特征的严重神经炎症^[35]。与感染相关的炎症会致使中枢神经系统的持续分子改变和功能缺陷^[36],如线粒体和小胶质细胞功能障碍^[37]。新冠病毒对星形胶质细胞的损伤也可能导致血脑屏障破坏,神经炎症和小胶质细胞激活,最终潜在影响认知能力和驱动抑郁症状产生^[38]。而由于女性更强的先天和后天免疫反应,以及感染后更持续存在的炎症介质,可能导致情绪障碍的频发。

2.3 对女性生殖功能的影响 患有长新冠的育龄期女性可能会出现与月经周期变化相关的长新冠症

状恶化以及月经改变,包括周期异常和月经过多等^[39-40]。

虽然性激素水平出现异常变化,但是大部分患者的月经在急性期结束1~2个月后能够恢复正常,激素水平的变化如卵泡早期促卵泡生成素和促黄体生成素浓度过高,可能表明这些患者存在暂时的卵巢抑制。严重的急性新冠感染会改变下丘脑-垂体-性腺轴功能,减少内源性雌激素和黄体酮的产生^[41]。这也是感染新冠后女性月经周期改变的可能机制之一。

基于以上对机制的现有研究,除了月经改变,ACE2在卵巢中表达水平较高也可能会增加病毒持续存在的概率,这或许是影响女性发生长新冠的因素之一,并对女性的生殖功能产生潜在影响。目前有间接证据表明,病毒可能通过攻击卵巢组织和颗粒细胞,降低卵母细胞质量和卵巢功能,从而影响女性的生育能力^[42]。此外,新冠病毒可能会损伤子宫内膜上皮细胞并影响早期胚胎着床^[42]。有研究观察到感染新冠病毒的女性的卵巢损伤,包括卵巢储备功能下降和生殖内分泌紊乱^[22]。目前有几个单独的病例报道描述了新冠感染影响女性生育力的长期后遗症^[43]。但受到研究样本量的限制,目前尚无明确论长新冠对女性的生殖功能是否一定会产生不利影响。

3 小 结

本文分别从免疫反应、病毒的特性、感染机制以及女性特殊的染色体几个角度几个方面对长新冠的机制进行论述,详细阐述了长新冠对女性生殖健康及心理健康的影响,希望能够为长新冠病因病机提供研究思路。考虑到目前国内外研究仍有许多空白之处,仍需要进一步的研究来获得更明确的临床证据以指导医生如何采取预防和治疗措施,并迫切需要在女性中开发长新冠的相关实验模型以及将性别因素包括在内的临床试验方案等研究,以便更进一步探索其机制和治疗方法。

[参考文献]

- [1] Ho CK, Xiao J, Liu WW, et al. Long COVID and its management[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(12): 4768-4780.
- [2] Venkatesan P. NICE guideline on long COVID[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(2): 129.
- [3] Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(9): 1593-1607.
- [4] Robertson MM, Qasmieh SA, Kulkarni SG, et al. The epidemiology of long coronavirus disease in US adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(9): 1636-1645.
- [5] Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2): 2102245.
- [6] Brevini T, Maes M, Webb GJ, et al. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2 [J]. *Nature*, 2023, 615(7950): 134-142.
- [7] Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(1): 51-66.
- [8] Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 434: 120162.
- [9] Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 698169.
- [10] Khamsi R. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19 [J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 29-31.
- [11] Zeng F, Dai C, Cai P, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(10): 2050-2054.
- [12] Ekpruke CD, Silveyra P. Sex differences in airway remodeling and inflammation; clinical and biological factors [J]. *Front Allergy*, 2022; 3: 875295.
- [13] Spicuzza L, Cannata E, Angileri L, et al. Preserved long-term lung function in young adult survivors of common childhood and adolescence malignancies [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2022, 11(5): 493-497.
- [14] Bouwsema MM, Tedjasaputra V, Stickland MK. Are there sex differences in the capillary blood volume and diffusing capacity response to exercise? [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 122(3): 460-469.
- [15] Mangion K, Morrow AJ, Sykes R, et al. Post-COVID-19 illness and associations with sex and gender [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 389.
- [16] Worfe J, Sadar B, Madsen TE, et al. Sex or gender-specific differences in the clinical presentation, outcome, and treatment of SARS-COV-2 [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(3): 557-571.e1.
- [17] Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, et al. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review [J]. *Front Rehabil Sci*, 2023, 4: 1122673.
- [18] Fan R, Mao SQ, Gu TL, et al. Preliminary analysis of the association between methylation of the ACE2 promoter and essential hypertension [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3905-

- 3911.
- [19] Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2015, 109(1):9–15.
- [20] Sørensen TI, Nielsen GC, Andersen PK, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(12):727–732.
- [21] Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1):69.
- [22] Ding T, Wang T, Zhang J, et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China; An observational study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:635255.
- [23] Sakurada Y, Matsuda Y, Motohashi K, et al. Clinical characteristics of female long COVID patients with menstrual symptoms: a retrospective study from a Japanese outpatient clinic[J]. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 2024, 45(1):230589.
- [24] Haunhorst S, Bloch W, Wagner H, et al. Long COVID: a narrative review of the clinical aftermaths of COVID-19 with a focus on the putative pathophysiology and aspects of physical activity[J]. *Oxf Open Immunol*, 2022, 3(1):iqac006.
- [25] Spicuzza L, Campisi R, Alia S, et al. Female sex affects respiratory function and exercise ability in patients recovered from COVID-19 pneumonia [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2023, 32(1):18–23.
- [26] Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE, et al. Sex and gender differences in lung disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1304:227–258.
- [27] Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China; a single-centre longitudinal study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(1):89–95.
- [28] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J]. *Lancet*, 2021, 397(10270):220–232.
- [29] Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4):611.e9–611.e16.
- [30] Georgia E Hodes, Debra Bangasser, Ioannis Sotiropoulos, et al. Sex differences in stress response: classical mechanisms and beyond[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22(3):475–494.
- [31] Egloff C, Roques P, Picone O. Impact of COVID-19 on pregnant women's health: Consequences in obstetrics two years after the pandemic[J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 158:103981.
- [32] Almeida M, Shrestha AD, Stojanac D, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2020, 23(6):741–748.
- [33] 杨志芬, 王春洋, 郑芮. 2021年《ISIDOG备孕期、妊娠期和哺乳期接种COVID-19疫苗指南》解读[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(2):125–129, 172.
- [34] Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(12):1641–1647.
- [35] Wei ZD, Liang K, Shetty AK. Role of microglia, decreased neurogenesis and oligodendrocyte depletion in long COVID-mediated brain impairments[J]. *Aging Dis*, 2023, 14(6):1958–1966.
- [36] Lyra E Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, et al. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 209:109023.
- [37] Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: the pathogenesis of long-term neuropsychiatric COVID-19 and the role of microglia, mitochondria, and persistent neuroinflammation: a hypothesis Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27:e933015.
- [38] Jarrott B, Head R, Pringle KG, et al. "LONG COVID"-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(1):e00911.
- [39] Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2021, 8:100186.
- [40] Kiely KM, Brady B, Byles J. Gender, mental health and ageing [J]. *Maturitas*, 2019, 129:76–84.
- [41] Hammarström A, Lehti A, Danielsson U, et al. Gender-related explanatory models of depression: a critical evaluation of medical articles[J]. *Public Health*, 2009, 123(10):689–693.
- [42] Bacigalupe A, Cabezas A, Bueno MB, et al. El género como determinante de la salud mental y su medicalización. Informe SESPAS 2020 Gender as a determinant of mental health and its medicalization. SESPAS Report 2020[J]. *Gac Sanit*, 2020, 34(Suppl 1):61–67.
- [43] Pelà G, Goldoni M, Solinas E, et al. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31(5):620–630.

(本文编辑:刘斯静)