

感染严重急性呼吸综合征冠状病毒2 对女性生殖系统的影响：研究进展

苟诗凯，袁瑞*

重庆医科大学附属第一医院，重庆 400016

摘要： 严重呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 是一种主要经呼吸系统传播的病毒。除了呼吸系统外，该病毒还会对其他器官和系统造成伤害，如神经系统、消化系统、生殖系统。有大量报道表明女性在感染期间发生月经紊乱，因此感染 SARS-CoV-2 对女性生殖系统的影响应得到更多关注。本文将系统描述 SARS-CoV-2 感染与女性卵巢及生殖系统的相关研究进展，同时评估其对孕结局和辅助生殖技术 (ART) 的潜在影响。有证据表明，SARS-CoV-2 通常不会直接感染女性生殖系统，但可能通过细胞因子风暴 (Cytokine release syndrome) 引发的炎症反应及神经系统损伤间接影响性激素水平。感染 SARS-CoV-2 的女性出现的月经紊乱可能与血管紧张素转化酶2 (ACE2) 表达下调、激素水平异常、药物治疗及心理应激相关。感染 SARS-CoV-2 可能会带来产科问题，但 ART 结局未发现改变。

关键词： 严重呼吸综合征冠状病毒2；女性生殖系统

Impact of Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus 2 Infection on Female Reproductive System: Research Progress

Gou Shikai, Yuan Rui*

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016

Abstract: Severe respiratory syndrome coronavirus disease 2 (sars-cov-2) is a virus mainly transmitted through the respiratory system. In addition to the respiratory system, the virus can also cause damage to other organs and systems, such as the nervous system, digestive system and reproductive system. There are a large number of reports that women have menstrual disorders during infection, so the impact of sars-cov-2 infection on female reproductive system should be paid more attention. This article will systematically describe the research progress of sars-cov-2 infection and female ovary and reproductive system, and evaluate its potential impact on pregnancy and childbirth outcomes and assisted reproductive technology (Art). There is evidence that sars-cov-2 usually does not directly infect the female reproductive system, but may indirectly affect the level of sex hormones through the inflammatory response and nervous system damage caused by cytokine release syndrome. The menstrual disorder in women infected with sars-cov-2 may be related to the down-regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), abnormal hormone levels, drug treatment and psychological stress. Infection with sars-cov-2 may cause obstetric problems, but the outcome of art has not changed.

Keywords: SARS-CoV-2; female reproductive system

引言

严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 是 β 属冠状病毒，为单股正链 RNA，通过其刺突蛋白受体结合域与血管紧张素转换酶2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 结合进入细胞^[1]。SARS-CoV-2 感染的临床表现呈现多样化特征，其主要症状涵盖从无症状感染、轻症呼吸道感染及流感样病症（以发热、咳嗽及乏力为主要表现），到重症患者可合并肺部损伤、多器官功能衰竭乃至死亡^[2, 3]。现有的研究发现，其他器官和系统也可能被病毒感染。小部分病例报告了腹泻、恶心和呕吐，这表明胃肠系统受损^[4]。此外，SARS-CoV-2 感染患者的蛋白尿和急性肾小管损伤提示肾功能损害^[5]。SARS-CoV-2 病毒的进入高度依赖于 ACE2 和跨膜蛋白酶丝氨酸亚型2 (TMPRSS2)^[6]，睾丸是 ACE2 高表达的器官之一^[7]，这可能是感染中男性生殖系统受累的主要原因，而女性的卵母细胞、颗粒细胞中也有 ACE2、TMPRSS2 表达^[8]，因此，理论上，SARS-CoV-2 感染可能导致女性生殖系统损伤。以前已经发现女性生殖健康障碍与其他病毒有关，例如 HIV 和病毒性肝炎，这些病毒与月经周期改变、提前绝经和流产有关^[9, 10]。但对于 SARS-

通讯作者：袁瑞，邮箱：yru196@hospital1.cqmu.edu.cn

CoV-2感染对女性生殖系统产生的作用，仍缺乏相关的研究，本综述总结了目前已有的 SARS-CoV-2感染对女性月经周期、卵巢、子宫内膜、阴道及宫颈产生影响的现有证据，同时还回顾了妊娠、接受辅助生殖技术（ART）相关的影响，希望为 SARS-CoV-2感染后的女性提供健康指导，并对未来关于流行性病毒感染影响女性生殖系统的相关研究提供部分参考。

一、SARS-CoV-2 与月经周期

目前关于 SARS-CoV-2感染对月经周期影响的证据很少。最近的一项研究表明，在 177 名有完整月经记录史的 SARS-CoV-2 阳性患者中，132 名患者（75%）的月经量没有变化，而 20% 的患者月经量显著减少，只有 9% 的患者月经量增加^[11]。轻症患者和重症患者在经量方面无显著差异；然而，重症患者的月经周期较长^[11]。而这些患者中未发现激素变化的证据^[11]。现有的研究数据表明，在 SARS-CoV-2患者与健康对照人群之间、轻症与重症患者之间，甚至在感染后出现月经周期改变与未发生月经改变的患者群体中，主要性激素（包括卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇、孕酮、睾酮及抗缪勒管激素（AMH））的平均血清浓度水平均未呈现统计学意义的显著差异^[11, 12]，这一结论提示，SARS-CoV-2感染可能未对女性性腺轴内分泌功能产生实质性影响。血管紧张素转换酶2（ACE2）不仅参与新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的发病机制，同时也是肾素-血管紧张素系统（RAS）的关键功能组分。在 RAS 系统中，血管紧张素 II（Ang II）作为对血管紧张素在血管紧张素转换酶作用下水解的终末产物，其生物学效应主要体现在血管收缩作用。值得注意的是，在女性生殖生理过程中，Ang II 可通过诱导子宫内螺旋动脉的收缩效应，触发月经周期的起始环节^[13, 14]。在后续生化反应中，Ang II 可进一步被 ACE2 酶切生成血管紧张素-(1-7)多肽。该肽段具有与 Ang II 相拮抗的生理活性，主要表现为血管舒张效应^[15]。然而，当 SARS-CoV-2 病毒侵入宿主细胞并触发 ACE2 介导的内化过程时，会导致膜结合型 ACE2 表达下调，同时血清中可溶性 ACE2 水平升高。这一病理生理改变最终引发血管紧张素-(1-7)生成不足，而 Ang II 的活性因缺乏拮抗作用而持续增强。此种血管活性肽的平衡失调，可能是 SARS-CoV-2 感染导致月经周期紊乱的重要分子机制之一^[16]。

其他方面，与非重症 SARS-CoV-2 感染者相比，病情更严重的患者月经紊乱、闭经和痛经症状也更明显^[12, 17]。首先，重症患者更有可能肥胖或合并代谢综合征，这两者都与月经紊乱有关^[17, 18]。作为重症患者的重要治疗药物，地塞米松可能同时构成月经改变的风险因素。其作用机制可能涉及对月经周期及经量的影响^[19]。临床用于缓解 SARS-CoV-2 感染症状的解热镇痛药物（如阿司匹林、对乙酰氨基酚及其他非甾体类抗炎药物）可通过调节前列腺素生物合成途径，降低子宫内局部前列腺素水平，从而发挥减少经量的药理作用^[20]。这一机制提示，在 SARS-CoV-2 治疗过程中使用的部分药物可能间接参与月经的改变。此外，住院治疗作为 SARS-CoV-2 感染者经历的重大应激事件，可能通过神经内分泌机制影响月经周期调节。研究数据显示，感染者中，与知觉压力量表（Perceived Stress Scale）评分中等的患者相比，高分者的月经持续时间呈现延长趋势。这一现象提示，患

者的焦虑、压力状态，也可能是感染后月经异常的重要协同致病因素^[21]。在一些随访中，84% 的患者在出院后一到两个月内恢复正常经量，99% 的患者在出院后 15 天内恢复正常周期，平均需要 57 天^[22]。这提示 SARS-CoV-2 感染引起的月经变化很可能是短暂的，并且可以在短时间内恢复。

SARS-CoV-2 与卵巢

关于 SARS-CoV-2 对卵巢功能的影响研究较少，且存在不同的研究结果：有研究提示 SARS-CoV-2 感染使卵巢功能失调^[23]，也有研究表示育龄妇女的平均性激素浓度和卵巢储备没有显著变化一项旨在探讨育龄期女性 SARS-CoV-2 感染与卵巢功能关联性的研究证实，感染可导致卵巢损伤，该研究从卵巢储备（如卵泡数量与质量）和内分泌调控（如下丘脑-垂体-卵巢轴反馈机制）两个维度揭示了病毒感染对女性生殖系统的潜在损害机制^[12]。Herrero 等人^[23]通过比较两个对照组的卵泡液来研究 SARS-CoV-2 对卵巢功能的影响。他们检查了一组从 SARS-CoV-2 感染中康复的组，以及对非黄体化颗粒和人内皮细胞培养物中滤泡液的影响。他们得出结论，SARS-CoV-2 感染对卵泡微环境产生不利影响并导致卵巢功能失调。然而，大多数研究发现对卵巢没有负面影响：一项针对 26 例 SARS-CoV-2 感染后死亡病例的队列尸检研究显示，在纳入分析的 7 例卵巢组织样本中均未检测到病毒存在。^[24]另一项针对 132 名 18-40 岁育龄女性开展的纵向观察性研究表明，新型冠状病毒感染未对卵巢储备功能产生显著影响^[25]。如前文所述，SARS-CoV-2 可能通过卵巢组织中表达的 ACE2 受体进入细胞^[26]。但有研究表明感染 SARS-CoV-2 及其治疗后均未见卵巢组织的组织学破坏^[27, 28]。据推测，ACE2 受体在卵巢组织中的表达水平低于睾丸组织中的表达水平，因此受到病毒侵袭和腺体受损的风险更低^[27]。

二、SARS-CoV-2 与子宫

一项研究应用放射免疫分析法检测发现：子宫内膜冲洗液中存在皮摩尔浓度级的血管紧张素。该物质在月经周期各阶段持续定位于子宫内膜组织，其中分泌中期至晚期的腺上皮细胞呈现更高浓度富集特征。该分布特征与 ACE2 mRNA 的表达模式相吻合：相较于基质细胞，上皮细胞中 ACE2 mRNA 表达量显著升高 2 倍（ $p < 0.05$ ）；且分泌期较增殖期呈现升高 6.6 倍（ $p < 0.01$ ）^[29]。这为 SARS-CoV-2 影响子宫内膜提供了可能性，但目前相关研究未发现 SARS-CoV-2 存在于子宫内膜组织的证据。值得注意的是，子宫内膜功能减退已被证实可显著降低生育潜能^[30]。临床观察发现，SARS-CoV-2 可能与偶发的轻度子宫功能异常相关，具体表现为子宫疼痛、张力增高及收缩异常等临床症状，月经周期本质上是一种生理性炎症过程，当免疫细胞（如自然杀伤细胞、巨噬细胞及中性粒细胞）的调节功能发生紊乱时，

可能导致异常子宫出血的病理现象。因此，SARS-CoV-2感染带来的免疫反应，导致的子宫内膜局部细胞因子及白细胞亚群微环境改变，可能是解释感染后经量增多现象的关键机制^[32]。

三、SARS-CoV-2与宫颈及阴道

尽管宫颈、阴道跟卵巢一样表达 ACE2，但大多数研究均未在女性 SARS-CoV-2 感染者的宫颈脱落及阴道脱落细胞中检测到病毒，无论是育龄期性还是绝经后女性^[33-36]。值得注意的是：Khoiwal 等人从鼻腔 PCR 检测呈阳性的女性中收集了 15 份阴道拭子和 12 份宫颈拭子，并使用两种不同的技术分析了这些样本中的 SARS-CoV-2。最终在 3 名参与者的阴道分泌物中发现了这种病毒^[37]。鉴于上述研究样本量较小，关于 SARS-CoV-2 是否侵入女性下生殖道并产生影响仍需更多的研究。

四、SARS-CoV-2与辅助生殖技术（ART）

一项纳入 9 对接受体外受精（IVF）卵巢刺激治疗的夫妇的观察性研究，系统评估了 SARS-CoV-2 感染康复前后卵巢刺激特征及胚胎学参数变化。研究结果显示，除感染后优质胚胎（top-quality embryos）比例显著降低外，各 IVF 周期参数未见显著差异。此发现提示，胚胎发育过程中暴露于 SARS-CoV-2 诱导的全身性炎症环境可能损害胚胎质量^[38]。另一项研究探讨了无症状或轻症急性 SARS-CoV-2 感染对女性生育力、胚胎学参数及辅助生殖技术（ART）临床结局的影响^[39]。结果显示，感染组囊胚形成率呈现轻微下降趋势，但在卵巢储备功能、成熟卵母细胞比例、受精率、优质胚胎率、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率及胚胎着床率等核心指标上均未观察到统计学差异。对卵母细胞质量有负面影响的氧化应激^[40]可能是囊胚形成率下降的原因，但病毒与发育中的胚胎之间也可能存在相互作用。该研究提示，尽管急性感染期可能短暂影响胚胎质量，但轻症 SARS-CoV-2 感染对辅助生殖整体结局的长期影响仍需大样本研究验证。

五、SARS-CoV-2与妊娠

SARS-CoV-2 感染患者选择剖宫产的比例高于阴道自然分娩。新生儿不良结局中，早产（包括医源性早产与自发性早产）是主要并发症^[41]。剖宫产的患病率差异很大，从 43% 到 92% 不等，但其受孕妇女体重及个人主观意愿影响较大^[42, 43]。早产率总体较低，一些研究表明感染患者早产率与一般人群相似^[43, 44]。子痫前期作为 SARS-CoV-2 感染相关的重要产科并发症，在无症状感染者中发生率约为 16%，而在重症病例中可高达 63%^[41, 45]。一部分研究者将子痫前期的发病机制归因于以白介素 -6（IL-6）为代表的促炎性细胞因子水平异常升高所引发的系统性炎症反应^[44]。一些综述认为，与胎盘氧供不足密切相关的胎儿窘迫发生率约为 14%，而胎膜早破发生率为 8%^[45]。然而，也有一系列研究显示，就上述并发症而言，SARS-CoV-2 感染孕妇与未感染孕妇群体间未呈现统计学意义的显著差异^[46]。

六、结论

现有研究表明，SARS-CoV-2 感染未直接侵袭女性生殖系统，但关于其是否存在于阴道分泌物的研究仍存争议。感染者性激素水平未发生明显波动，这一结论提示，SARS-CoV-2 感染可能未对女性性腺轴内分泌功能产生实质性影响。同时，现有证据表明病毒感染未对卵巢储备功能（如 AMH 水平、窦卵泡数量）造成持久性损害。

部分 SARS-CoV-2 患者可观察到月经模式改变，具体表现为经前期综合征加重、月经周期延长及经量减少。其潜在机制包括：1）病毒感染通过下调 ACE2 受体表达，干扰肾素-血管紧张素系统（RAS）平衡；2）治疗药物（如糖皮质激素）影响；3）患者焦虑、抑郁状态导致的应激反应。但此类改变多为暂时性，多数患者在感染后短期内可自行恢复。

现有研究证实：SARS-CoV-2 感染对卵泡发育及体外受精（IVF）治疗的胚胎学参数（如获卵数、受精率、优质胚胎率）无显著影响。SARS-CoV-2 感染孕妇与未感染孕妇群体间未呈现统计学意义的显著差异。

参考文献

- [1] Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
- [2] Xu, T., et al., Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 2020. 92(10): p. 1884-1889.
- [3] Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
- [4] Ashktorab, H., et al., COVID-19 in Latin America: Symptoms, Morbidities, and Gastrointestinal Manifestations. *Gastroenterology*, 2021. 160(3): p. 938-940.
- [5] Diao, B., et al., Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 2506.
- [6] Jackson, C.B., et al., Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022. 23(1): p. 3-20.
- [7] Wang, Z. and X. Xu, scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*, 2020. 9(4).
- [8] Wu, M., et al., Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: Identification of cell types and trends with age. *Genomics*, 2021. 113(6): p. 3449-3460.

- [9] Kurmanova, A.M., G.M. Kurmanova, and V.N. Lokshin, Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynecol Endocrinol*, 2016. 32(sup2): p. 37–40.
- [10] Schoenbaum, E.E., et al., HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(10): p. 1517–24.
- [11] Li, K., et al., Analysis of sex hormones and menstruation in COVID–19 women of child–bearing age. *Reprod Biomed Online*, 2021. 42(1): p. 260–267.
- [12] Ding, T., et al., Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID–19 Disease in Reproductive–Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 635255.
- [13] Ahmed, A., et al., Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high–affinity angiotensin II binding site. *J Clin Invest*, 1995. 96(2): p. 848–57.
- [14] Donoghue, M., et al., A novel angiotensin–converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*, 2000. 87(5): p. E1–9.
- [15] Oliveira, M.A., et al., Synergistic effect of angiotensin–(1–7) on bradykinin arteriolar dilation in vivo. *Peptides*, 1999. 20(10): p. 1195–201.
- [16] Abassi, Z., et al., ACE2, COVID–19 Infection, Inflammation, and Coagulopathy: Missing Pieces in the Puzzle. *Front Physiol*, 2020. 11: p. 574753.
- [17] Memtsoudis, S.G., et al., Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID–19–induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*, 2020. 125(2): p. e262–e263.
- [18] Lebar, V., et al., The Effect of COVID–19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *J Clin Med*, 2022. 11(13).
- [19] Warner, P., et al., Low dose dexamethasone as treatment for women with heavy menstrual bleeding: A response–adaptive randomised placebo–controlled dose–finding parallel group trial (DexFEM). *EBioMedicine*, 2021. 69: p. 103434.
- [20] Bofill Rodriguez, M., A. Lethaby, and C. Farquhar, Non–steroidal anti–inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9(9): p. Cd000400.
- [21] Ozimek, N., et al., Impact of Stress on Menstrual Cyclicity During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022. 31(1): p. 84–90.
- [22] Khan, S.M., et al., SARS–CoV–2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. 226(2): p. 270–273.
- [23] Herrero, Y., et al., SARS–CoV–2 infection negatively affects ovarian function in ART patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022. 1868(1): p. 166295.
- [24] Yao, X.H., et al., A cohort autopsy study defines COVID–19 systemic pathogenesis. *Cell Res*, 2021. 31(8): p. 836–846.
- [25] Madendag, I.C., Y. Madendag, and A.T. Ozdemir, COVID–19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before–and–after COVID–19 study. *Reprod Biomed Online*, 2022. 45(1): p. 153–158.
- [26] Jing, Y., et al., Potential influence of COVID–19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*, 2020. 26(6): p. 367–373.
- [27] Wilkins, J. and S. Al–Inizi, Premature ovarian insufficiency secondary to COVID–19 infection: An original case report. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021. 154(1): p. 179–180.
- [28] Balet, S., et al., Effect of low and high dose of favipiravir on ovarian and reproductive function in female rats: Biochemical and histopathological evaluation. *Gen Physiol Biophys*, 2022. 41(5): p. 457–463.
- [29] Chadchan, S.B., et al., The SARS–CoV–2 receptor, angiotensin–converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biol Reprod*, 2021. 104(2): p. 336–343.
- [30] Hur, C., et al., Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clin Obstet Gynecol*, 2019. 62(2): p. 257–270.
- [31] Saadedine, M., et al., The influence of COVID–19 infection–associated immune response on the female reproductive system†. *Biol Reprod*, 2023. 108(2): p. 172–182.
- [32] Biswas Shivhare, S., et al., Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol*, 2015. 112: p. 88–94.
- [33] Cui, P., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol*, 2020. 223(1): p. 131–134.
- [34] Aslan, M.M., et al., SARS–CoV–2 is not present in the vaginal fluid of pregnant women with COVID–19. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022. 35(15): p. 2876–2878.
- [35] Takmaz, O., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS–CoV–2) is not detected in the vagina: A prospective study. *PLoS One*, 2021. 16(9): p. e0253072.
- [36] Qiu, L., et al., SARS–CoV–2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID–19 Infection. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(15): p. 813–817.
- [37] Khoiwal, K., et al., Identification of SARS–CoV–2 in the vaginal fluid and cervical exfoliated cells of women with active COVID–19 infection: A pilot study. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021. 153(3): p. 551–553.
- [38] Orvieto, R., A. Segev–Zahav, and A. Aizer, Does COVID–19 infection influence patients’ performance during IVF–ET cycle?: an observational study. *Gynecol Endocrinol*, 2021. 37(10): p. 895–897.
- [39] Wang, M., et al., Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS–CoV–2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*, 2021. 38: p. 101013.
- [40] Prasad, S., et al., Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*, 2016. 23: p. 36.
- [42] Chi, J., W. Gong, and Q. Gao, Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID–19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2021. 303(2): p. 337–345.
- [42] Ryan, G.A., et al., Clinical update on COVID–19 in pregnancy: A review article. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020. 46(8): p. 1235–1245.
- [43] Elsaddig, M. and A. Khalil, Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021. 73: p. 125–136.
- [44] Moore, K.M. and M.S. Suthar, Comprehensive analysis of COVID–19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021. 538: p. 180–186.
- [45] Kumar, R., et al., SARS–CoV–2 infection during pregnancy and pregnancy–related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies–a narrative review. *J Infect Public Health*, 2021. 14(7): p. 863–875.
- [46] Evans, O.B. and P.W. Stacpoole, Prolonged hypolactatemia and increased total pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate. *Biochem Pharmacol*, 1982. 31(7): p. 1295–300.