

2019新型冠状病毒与女性生殖系统的研究进展

王明伟¹, 姚红梅^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

近年来, 2019新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2), 对人类的生命和健康造成了严重的威胁, 其已不局限于呼吸系统, 也对其他系统造成一定的影响, 如女性生殖系统。目前研究认为感染SARS-CoV-2的女性可能会出现内分泌水平紊乱、月经失调、卵巢储备下降等反应。本文将总结该病毒对女性子宫内膜情况、内分泌水平与卵巢储备、卵泡液、阴道和宫颈、月经情况的影响。

关键词

2019新型冠状病毒, 新冠肺炎, 血管紧张素转化酶2, 女性生殖系统

Progress in Research on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Female Reproductive System

Mingwei Wang¹, Hongmei Yao^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

Abstract

In recent years, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has posed a serious threat to human life and health. It is not limited to the respiratory system, but also has a

*通讯作者。

certain impact on other systems, such as the Female reproductive system. At present, studies suggest that women infected with SARS-CoV-2 may have endocrine disorders, menstrual disorder, decreased ovarian reserve and other reactions. This article will summarize the impact of the virus on the condition of the female endometrium, endocrine levels and ovarian reserve, follicular fluid, vagina and cervix, and menstrual cycle.

Keywords

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Corona Virus Disease 2019, Angiotensin Converting Enzyme 2, Female Reproductive System

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SARS-CoV-2 引起的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)是本世纪以来影响力最大的传染病,具有传染性强、流行性广、进化速度快等特点,对全球的公共卫生安全造成严重威胁。研究表明,SARS-CoV-2 可通过其表面的刺突糖蛋白与宿主体内的血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme2, ACE2)结合来感染宿主细胞,因此 ACE2 高表达的人体系统均可受到一定程度的损伤,其不仅对呼吸系统造成影响,如气促、呼吸困难、咳嗽等,甚至会造成肺纤维化、肺炎、急性呼吸综合征等,对循环系统、消化系统、泌尿系统等也会产生一定的影响[1]。目前,已有研究报道了关于新冠肺炎大流行对女性生殖系统以及月经周期变化的影响,以及 SARS-CoV-2 对女性生殖的其他间接影响,但到目前为止,研究数据尚未得出确切的结论[2]。由于 SARS-CoV-2 远未结束,本文就其对女性生殖系统,如子宫内膜情况、内分泌水平及卵巢储备、卵泡液、阴道和宫颈以及月经情况等进行综述,为感染 SARS-CoV-2 的女性生殖系统产生的不良影响提供依据。

2. SARS-CoV-2 与 ACE2

SARS-CoV-2 大流行给世界各地的卫生系统带来巨大的压力并对日常生活造成困扰,虽然大多数患者从该病中康复,但是后续可能对多个器官和系统产生不良的影响[3]。冠状病毒是同一家族不同病毒的总称,分为冠状病毒亚科和环曲病毒亚科两个亚科,冠状病毒亚科又分为 α 、 β 、 γ 、 δ 四个属,具有感染动物和人类的功能,其中 SARS-CoV-2 属于 β 属,感染这种病毒可出现发烧、咳嗽和呼吸急促的呼吸道症状,严重者还会导致肺炎或严重急性呼吸系统综合征,甚至死亡[4]。SARS-CoV-2 的基因组约为 30 kb,编码四种结构蛋白,分别为刺突(spike, S)蛋白、包膜(envelope, E)蛋白、膜(membrane, M)蛋白和核衣壳(nucleocapsid, N)蛋白,在这些结构蛋白中, S 蛋白由两个亚基 S1 和 S2 组成,在病毒附着、融合和进入靶细胞过程中发挥着最关键的作用[5]。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是最复杂的激素调节系统之一,在许多器官的生理功能方面发挥重要作用[6]。RAS 有许多成分,包括血管紧张素 II (Ang II)、血管紧张素 III (Ang III)、血管紧张素 IV (Ang IV)和血管紧张素-1-7 (Ang1-7),血管紧张素转换酶(ACE)是参与 ANG II 形成的重要酶, SARS-CoV-2 通过其 S 蛋白中的 S1 亚基通过其受体结合域(receptor binding domain, RBD)识别体内 ACE2 受体并于之结合,随后进入宿主细胞进行病毒复制[7]。

3. SARS-CoV-2 与子宫内膜

子宫内膜在女性生殖系统及生育过程中扮演着重要角色。有研究表明, 子宫内膜中一旦受到 SARS-CoV-2 的影响, 可能会导致容受性降低和着床困难[8]。这表明了 SARS-CoV-2 对子宫内膜存在潜在的影响。ACE2 和 TMPRSS2 可以介导 SARS-CoV-2 进入在宿主细胞中并进行传播, Kanae 等[9]回顾性分析了疫情前和疫情流行中的 50 名接受子宫切除术的女性的子宫内膜组织样本并分别使用 ACE2、跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serines, TMPRSS2) 等相关抗体进行免疫组化检查, 结果表明压力和焦虑的增加可能会引发组织应激, 导致 SARS-CoV-2 在女性子宫内膜组织中表达增加, 且疫情前后子宫内膜中 ACE2 和 TMPRSS2 的表达没有显著差异。这表明了子宫内膜组织可能不会受到 SARS-CoV-2 的影响, 对于疫情期间压力大和有焦虑和抑郁的女性可以决定自然怀孕或通过病毒治疗而怀孕。Boudry 等[10]对 15 名患者的子宫内膜样本进行苏木精-伊红染色, 所有子宫内膜结构和细胞组成均正常, 未显示出任何组织病理学变化, 未发现急性或慢性炎症浸润; 使用 RT-PCR 分析了 14 份子宫内膜样本, 结果显示, 所以子宫内膜样本均未检测到 SARS-CoV-2 病毒 RNA。Lucía 等[11]研究得出了同样的结论, 虽然子宫内膜中存在 ACE2 受体, 但子宫内膜组织检查均未发现 SARS-CoV-2 mRNA 的存在, 这表明了其信使 RNA 的表达不足以导致 SARS-CoV-2 的感染。在 COVID-19 大流行期间, 虽然对此有了一系列的相关研究, 但 SARS-CoV-2 对女性子宫内膜的影响仍未得出统一结论, 尚需进一步探索, 以进一步验证 SARS-CoV-2 是否对子宫内膜存在一定的不良影响。

4. SARS-CoV-2 与内分泌水平及卵巢储备

ACE2 是 RAS 的关键酶, 可以平衡类固醇分泌的 Ang II 和 Ang-(1-7)水平, 其可在卵巢中进行表达, 具有促进卵泡生长、卵母细胞成熟、排卵、卵泡闭锁, 并促进黄体发育等功能[12]。因此, 感染 SARS-CoV-2 的女性患者卵巢可能会受到不可预估的影响。AMH 是检测卵巢储备的指标之一, Serkan 等[13]为了探讨 COVID-19 对卵巢的潜在影响, 对 28 名 COVID-19 前后的不孕女性月经第 2~5 天血清中卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (oestradiol, E2)、抗缪勒管激素 (AMH) 水平进行综合检测, 结果发现 COVID-19 不会影响不孕女性的内分泌水平, 对卵巢储备无特殊不良影响。Li 等[14]通过一项回顾性横断面研究了诊断为 COVID-19 的 237 名育龄期女性, 并对其卵泡早期血清中性激素和 AMH 进行检测, 结果发现 COVID-19 育龄妇女的平均性激素水平和卵巢储备量没有显著变化。

Ding 等[15]研究 SARS-CoV-2 与育龄妇女卵巢功能的关系时, 发现与年龄匹配的未受 SARS-CoV-2 影响的对照组相比, 受 SARS-CoV-2 影响的女性血清中 AMH 水平显著降低, 雄激素 (testosterone, T) 和泌乳素 (prolactin, PRL) 水平较高, 这表明感染 SARS-CoV-2 对卵巢储备和内分泌水平有潜在的不良影响, 研究中 48% 的患者在疫情期间患有精神障碍 (焦虑、抑郁和睡眠障碍), 这可能也会影响泌乳素水平。Entela 等[16]报道了一例感染 27 岁闭经的女性, 其感染症状轻微, 没有肺部受累, 没有呼吸困难, 也没有其他危及生命的并发症, 也没有任何抑郁的迹象, 这可能是一种巧合。有研究发现, 绝经前女性感染 SARS-CoV-2 比同年龄的男性病情更轻, 预后更好, 这可能是由于性激素的保护作用, 比如 AMH 和 E2 [17]。这表明性激素水平可能是 COVID-19 临床严重程度和预后的潜在标志。SARS-CoV-2 对卵巢的确切影响及其潜在机制尚不清楚, 目前尚无统一论, 仍需要更多的证据, 包括流行病学、临床研究以及长期随访研究等, 来验证感染 SARS-CoV-2 是否对女性卵巢有影响。

5. SARS-CoV-2 与卵泡液

卵泡液反映了卵母细胞的质量, 一旦卵泡液中的成分发生改变可能会对生殖系统产生不利影响[18]。

Boudry 等[10]对 16 名女性的卵泡液和卵丘细胞进行了研究, 其在经阴道取卵前 48 小时内感染 SARS-CoV-2, 研究发现其卵泡液、卵丘细胞检测不到病毒 RNA。Kteily 等[19]为了探讨接受辅助生殖技术的无症状感染者对生殖系统的影响, 通过实时定量 PCR 技术对 106 份卵泡液样本和 3 份卵巢髓质进行了检测, 结果发现其中并没有 SARS-CoV-2 病毒 RNA 的存在。有临床研究也得出同样的结果, 如果女性感染了 SARS-CoV-2, 其卵母细胞和卵泡液的均不会对医务人员和实验室设备构成威胁, 因为在卵母细胞及卵泡液中均未提取到病毒 RNA [20]。

Herrero 等[21]研究结果表明, 感染此病毒后卵泡液中存在针对 SARS-CoV-2 的 IgG 抗体, 并且卵泡液中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和白介素-1 β (IL-1 β)水平降低, 还发现 SARS-CoV-2 的 IgG 水平与同一患者卵母细胞和成熟卵母细胞数量呈负相关, 此外, COVID-19 还可影响颗粒细胞中的类固醇生成和 VEGF 表达, 并损害内皮细胞的迁移。这证实了感染 SARS-CoV-2 可能损害卵巢功能, 改变卵泡微环境, 并可能影响生殖结果, 因此进一步研究 SARS-CoV-2 感染及其对卵巢微血管和卵泡液的影响是必要的。目前研究人群样本量较少, 说服力欠佳, 且随着人体 SARS-CoV-2 载量的增加, SARS-CoV-2 感染的女性患者卵泡液中是否会检测到病毒 RNA 仍不确定, 仍需加大样本量, 进行更深入的探索。

6. SARS-CoV-2 与阴道及子宫颈

阴道是女性内生殖器官, 连接子宫和外生殖器官, 是月经血排除及婴儿娩出的通道。Kteily 等[19]对接受辅助生殖技术的 163 名女性进行生殖道样本检测, 结果显示无论有无 SARS-CoV-2 的感染, 所以样本中均未提取到病毒 RNA。一项针对感染 SARS-CoV-2 奥密克戎变异株的研究表明, 63 名感染的女性患者阴道拭子均为阴性[22]。Mehme 等[23]也得出了同样的结论, 其对 12 名确诊为 COVID-19 的妊娠期女性的阴道分泌物进行检测, 发现所有阴道样本均为 SARS-CoV-2 阴性。但 Schwartz 等[24]发现了在 35 名因感染 SARS-CoV-2 住院的女性中有 2 人阴道分泌物实时定量 PCR 显示阳性。Atarod 等[25]对 80 名经鼻咽聚合酶链反应(RT-PCR)确诊的 COVID-19 感染的女性进行了横断面研究, 发现 80 份阴道拭子中有 10 份报告了 SARS-CoV-2 阳性, 结果提示感染的女性阴道分泌物中存在病毒 RNA。

子宫颈是女性生殖系统重要的组织器官之一, 是组织病原体进入内生殖道的关键屏障。Pankush 等[26]通过一项横断面分析发现, 在轻症和无症状感染女性的宫颈管内采集的样本均未检测出 SARS-CoV-2, 这说明了此病毒在轻症或无症状感染者中不会通过性传播和垂直传播。但有研究对鼻咽拭子逆转录-聚合酶链式反应(PT-PCR)检测阳性的 61 名妇女阴道和宫颈样本进行检测, 发现 61 份阴道样本中有 5 份(8.2%)存在病毒, 38 份宫颈拭子中有 4 份(10.53%)呈 SARS-CoV-2 阳性, 共有 8 名妇女的阴道样本、宫颈样本或两者均呈阳性[27]。目前研究的样本量较少, SARS-CoV-2 是否会通过母婴传播或性传播有待观察, 尚无统一结论, 仍需进一步探索。

7. SARS-CoV-2 与月经失调

女性正常的月经周期表明体内内分泌水平稳定, 下丘脑-垂体轴及卵巢功能正常无损伤。一项针对 18 岁至 45 岁的女性的调查研究中, 发现与疫情前相比, 参与者疫情期间月经量减少, 周期缩短, 此外, 还观察到, 疫情期间普遍焦虑评分有所增加[28]。Phelan 等[29]对 1031 名妇女进行了疫情开始以来的月经情况调查, 其中 46% 的女性月经周期发生了变化, 53% 的女性经前症状较前加重, 18% 的女性经量增多, 30% 的女性开始出现痛经, 9% 的女性周期延长, 45% 的女性性欲下降, 且情绪低落、食欲不佳、暴饮、注意力不集中、焦虑、睡眠不足、孤独和过度饮酒发病率显著增加。一项系统综述称, SARS-CoV-2 感染会导致月经量和月经周期的变化, 其中主要是月经量减少和月经周期延长, 还发现 COVID-19 的严重

程度与月经周期变化无关[30]。Li 等[14]研究发现, 在 177 例 COVID-19 女性患者中 45 例出现了月经量改变, 50 例出现了月经周期改变, 主要表现为月经量减少和月经周期延长, 此外, 随访显示, 84% 的女性月经量恢复正常, 99% 的女性 1~2 个月内恢复正常月经周期, 这提示 COVID-19 引起的月经变化很可能是卵巢功能暂时性受到抑制, 并可在短时间内恢复。有研究发现, 接种新冠疫苗也会对月经造成影响, Laura 等[31]发现, 疫苗接种后最主要的月经变化是月经出血增多、痛经加重、月经推迟、月经经期缩短、月经周期缩短, 疲劳、腹胀、烦躁、悲伤和头痛等也常有发生。一项回顾性分析发现, 在纳入的 18~41 岁月经周期正常且全程接种新冠疫苗的女性中, 有 45.1% 的女性月经情况发生改变[32], 这表明了疫苗接种和 SARS-CoV-2 感染会对妇女健康产生不良的影响。

COVID-19、疫苗接种及其焦虑、抑郁和压力等程度增加可能会影响女性的月经情况, 关于 COVID-19 与月经情况的研究仍然太少, 无法得出明确的结论, 且 COVID-19 治愈之后月经情况是否会恢复如初, 尚需进一步探索。

8. 总结

自新冠疫情以来, 关于 SARS-CoV-2 对女性生殖系统的影响仍存在诸多问题, 此病毒是否导致女性生殖系统损伤, 是否影响生育能力还存在争议, 缺乏明确的证据。SARS-CoV-2 可能通过 ACE2 作用于子宫内膜、卵巢、阴道等干扰女性生殖功能, 从而导致不孕、内分泌紊乱、月经失调等问题。因此应密切关注感染 SARS-CoV-2 的女性生殖系统的影响, 此外, 感染恢复后对其进行随访和评估具有重要意义, 还应该持续关注 COVID-19 引起的其他问题, 如心理健康问题以及生活质量, 包括病毒的垂直传播及性传播等, 并及时采取处理措施。

基金项目

本研究山东省教育厅课题(SDY JG21216); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2021FZD01)支持。

参考文献

- [1] Ashraf, U.M., Abokor, A.A., Edwards, J.M., *et al.* (2021) SARS-CoV-2, ACE2 Expression, and Systemic Organ Invasion. *Physiological Genomics*, **53**, 51-60. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020>
- [2] D'Ippolito, S., Turchiano, F., Vitagliano, A., *et al.* (2022) Is There a Role for SARS-CoV-2/COVID-19 on the Female Reproductive System. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 845156. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.845156>
- [3] Veronese, N., Bonica, R., Cotugno, S., *et al.* (2022) Interventions for Improving Long COVID-19 Symptomatology: A Systematic Review. *Viruses*, **14**, Article No. 1863. <https://doi.org/10.3390/v14091863>
- [4] Kaul, R. and Devi, S. (2022) Coronavirus—A Crippling Affliction to Humans. *Recent Patents on Biotechnology*, **16**, 226-242. <https://doi.org/10.2174/1872208316666220404103033>
- [5] Wang, M., Yan, H., Chen, L., *et al.* (2023) Oxalic Acid Blocked the Binding of Spike Protein from SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variants to Human Angiotensin-Converting Enzymes 2. *PLOS ONE*, **18**, e0285722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285722>
- [6] Vargas Vargas, R.A., Varela Millán, J.M. and Fajardo Bonilla, E. (2022) Renin-Angiotensin System: Basic and Clinical Aspects—A General Perspective. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, **69**, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.05.012>
- [7] Kunvariya, A.D., Dave, S.A., Modi, Z.J., Patel, P.K. and Sagar, S.R. (2023) Exploration of Multifaceted Molecular Mechanism of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in Pathogenesis of Various Diseases. *Heliyon*, **9**, e15644. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15644>
- [8] Henarejos-Castillo, I., Devesa-Peiro, A., de Miguel-Gomez, L., *et al.* (2022) Predicted COVID-19 Molecular Effects on Endometrium Reveal Key Dysregulated Genes and Functions. *Molecular Human Reproduction*, **28**, gaac035. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaac035>
- [9] Ogawa, K., Khan, K.N., Koshiha, A., *et al.* (2023) Association between Tissue Stress Reaction and ACE2/TMPRSS2

- Expression in Endometria of Reproductive Aged Women before and during Covid-19 Pandemic. *BMC Women's Health*, **23**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02378-0>
- [10] Boudry, L., Essahib, W., Mateizel, I., *et al.* (2022) Undetectable Viral RNA in Follicular Fluid, Cumulus Cells, and Endometrial Tissue Samples in SARS-CoV-2-Positive Women. *Fertility and Sterility*, **117**, 771-780. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.032>
- [11] de Miguel-Gómez, L., Romeu, M., Castells-Ballester, J., *et al.* (2022) Undetectable Viral RNA from SARS-CoV-2 in Endometrial Biopsies from Women with COVID-19: A Preliminary Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, 434-437. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.019>
- [12] Zafari Zangeneh, F. (2022) Interaction of SARS-CoV-2 with RAS/ACE2 in the Female Reproductive System. *Journal of Family & Reproductive Health*, **16**, 1-8. <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i1.8588>
- [13] Kahyaoglu, S., Ozaksit, M.G., Kahyaoglu, I., *et al.* (2022) Does Coronavirus Disease-19 Infection Affect Ovarian Reserve in Infertile Women? A Retrospective Study. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **15**, 357-361. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_121_22
- [14] Li, K., Chen, G., Hou, H., *et al.* (2021) Analysis of Sex Hormones and Menstruation in COVID-19 Women of Child-Bearing Age. *Reproductive Biomedicine Online*, **42**, 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- [15] Ding, T., Wang, T., Zhang, J., *et al.* (2021) Analysis of Ovarian Injury Associated with COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
- [16] Puca, E. and Puca, E. (2022) Premature Ovarian Failure Related to SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Medical Cases*, **13**, 155-158. <https://doi.org/10.14740/jmc3791>
- [17] Ding, T., Zhang, J., Wang, T., *et al.* (2021) Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-Sectional Multicenter Study in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **72**, e240-e248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1022>
- [18] Babayev, E. and Duncan, F.E. (2022) Age-Associated Changes in Cumulus Cells and Follicular Fluid: The Local Oocyte Microenvironment as a Determinant of Gamete Quality. *Biology of Reproduction*, **106**, 351-365. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab241>
- [19] Kteily, K., Pening, D., Diaz Vidal, P., *et al.* (2022) Risk of Contamination of Semen, Vaginal Secretions, Follicular Fluid and Ovarian Medulla with SARS-CoV-2 in Patients Undergoing ART. *Human Reproduction*, **37**, 235-241. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab255>
- [20] Demirel, C., Tulek, F., Celik, H.G., Donmez, E., Tuysuz, G. and Gökcan, B. (2021) Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman. *Reproductive Sciences*, **28**, 2144-2146. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00502-9>
- [21] Herrero, Y., Pascuali, N., Velázquez, C., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Infection Negatively Affects Ovarian Function in ART Patients. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, **1868**, Article ID: 166295. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166295>
- [22] Liu, D., Zhang, Y., Chen, D., *et al.* (2022) Evaluation of the Presence of SARS-CoV-2 in Vaginal and Anal Swabs of Women with Omicron Variants of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 1035359. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1035359>
- [23] Aslan, M.M., Uslu Yuvacı, H., Köse, O., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Is Not Present in the Vaginal Fluid of Pregnant Women with COVID-19. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 2876-2878. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1793318>
- [24] Schwartz, A., Yogev, Y., Zilberman, A., *et al.* (2021) Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Vaginal Swabs of Women with Acute SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **128**, 97-100. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16556>
- [25] Atarod, Z., Zamaniyan, M., Moosazadeh, M., Valadan, R., Soleimanirad, S.M. and Gordani, N. (2022) Investigation of Vaginal and Rectal Swabs of Women Infected with COVID-19 in Two Hospitals Covered by Mazandaran University of Medical Sciences, 2020. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 2225-2229. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2036966>
- [26] Gupta, P., Choudhary, A., Srighyan, D. and Malhotra, N. (2023) SARS-CoV-2 Is Not Detectable in Cervicovaginal Secretions from Women with Active COVID-19 Infection—A Pilot Study. *JBRA Assisted Reproduction*, **27**, 1-3.
- [27] Khoiwal, K., Kalita, D., Kumari, R., *et al.* (2022) Presence of SARS-CoV-2 in the Lower Genital Tract of Women with Active COVID-19 Infection: A Prospective Study. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **157**, 744-747. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14153>

- [28] Demir, O., Sal, H. and Comba, C. (2021) Triangle of COVID, Anxiety and Menstrual Cycle. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **41**, 1257-1261. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1907562>
- [29] Phelan, N., Behan, L.A. and Owens, L. (2021) The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 642755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>
- [30] Lebar, V., Laganà, A.S., Chiantera, V., Kunič, T. and Lukanović, D. (2022) The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 3800. <https://doi.org/10.3390/jcm11133800>
- [31] Baena-García, L., Aparicio, V.A., Molina-López, A., Aranda, P., Cámara-Roca, L. and Ocón-Hernández, O. (2022) Pre-menstrual and Menstrual Changes Reported after COVID-19 Vaccination: The EVA Project. *Women's Health*, **18**. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>
- [32] Rodríguez Quejada, L., Toro Wills, M.F., Martínez-Ávila, M.C. and Patiño-Aldana, A.F. (2022) Menstrual Cycle Disturbances after COVID-19 Vaccination. *Women's Health*, **18**. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>