

英国的研究: TORCH 筛查中只有巨细胞病毒检测是有必要的

Sherif A. Abdel-Fattah^{1*} Abha Bhat¹ Sebastian Manes¹ Jose L. Bartha¹ David Carrington²

(1. 英国布里斯托尔大学, 胎儿医学研究中心, St Michael's 医院; 2. 英国布里斯托尔西南地区实验室, 健康保护署, 专业病毒检测中心)

【摘要】 目的 综述关于胎儿医学的 TORCH 测试的适应证和价值(弓形虫, 风疹病毒, 巨细胞病毒, 疱疹病毒)。 **方法** 收集近 10 年中一个胎儿医学小组负责的所有产妇和胎儿的 TORCH 测试的分析报告。分析可能由先天性胎儿感染所引起的超声影像特征。研究孕妇及胎儿确诊感染后的围产结局。 **结果** 笔者对 462 位产妇进行了 TORCH 测试。也对其中的 67 例胎儿样本(羊水或胎儿血样)进行了检测。另外, 检测了 14 例胎儿样本, 但缺少其母亲的样本, 从而使总样本数达到 476 例。其中, 有 11 例产妇为巨细胞病毒感染(2.3%), 10 例胎儿巨细胞病毒感染, 并没有发现其他病毒感染。检测的适应证包括超声发现胎儿肠管高回声、水肿、大脑脑室增宽、高回声病灶、羊水过少、羊水过多和胎儿宫内发育迟缓。其中可能与胎儿宫内感染相关的最常见表现为胎儿肠管高回声、腹水、心脏扩大症和羊水过少。没有病例与羊水过多相关, 同时胎儿宫内发育迟缓和脑室增宽总是与其他特点相关。 **结论** 在英国, 由于胎儿的详细检查结果就对产妇进行完整的 TORCH 检查通常是没有必要的。检测可仅限于巨细胞病毒, 特别是因为其他感染性病原体, 包括弓形体病, 在英国都是罕见的。更多了解先天性感染的不同超声特点之间的相关性也很重要。

【关键词】 TORCH; 产前诊断; 先天感染; 胎儿畸形

1 引言

在超声波扫描发现胎儿异常时往往需要进一步检查来明确诊断。有些异常, 如腹裂、多囊肾或脊柱裂, 通常是纯粹的发育过程中异常所造成的结构上的缺陷, 而另一些则表现为更多系统的改变。后者的典型例子包括胎儿水肿、大脑脑室增宽、羊水量异常。这些特征可能是由于先天性胎儿感染引起的。

TORCH 测试首先是由 Nahmias 等^[1]提出的, 目的是将已知的可能导致胎儿先天性感染的生物体进行归类, 即弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒(CMV)和单纯疱疹病毒(HSV)。多年来, TORCH 实验总是视为一组, 与之对应的超声特征也是多种多样的, 但是这些未必是常见的胎儿感染的特征性改变, 或还未分辨出疑似感染源的生物体种类。此外, 这个

组中还不包括其他已证实的可导致宫内传播及胎儿感染的生物体, 如细小病毒 B19 和梅毒螺旋体。这使公共卫生实验室服务工作队^[2]建议废除 TORCH 检测作为先天性感染的惟一的诊断性试验并鼓励临床医生根据不同病例的特定感染进行试验, 但这一建议仅针对疑似感染的新生儿而不是胎儿。

本研究的目的是综述胎儿医学的 TORCH 测试的适应证和价值, 并研究如何使这个检测更有效率。

2 方法

笔者分析了 1995 年 1 月 1 日至 2004 年 6 月 60 日期间一个胎儿医学小组负责的所有产妇和胎儿的 TORCH 测试。笔者排除了细小病毒感染试验, 因为这不是 TORCH 测试中的常规检测, 只有当已知与胎儿贫血相关的是先天性细小病毒感染而不是结构异常时, 这才是 TORCH 检测的主要适应证。合格的测试是通过当地的公共卫生实验室服务平台来

* 摘译原文于 Prenat Diagn, 2005, 25: 1028-1031.

确认的,结果记录和超声结果详情是从胎儿医学数据库索取的。笔者对超声报告进行了研究并指出了可能引起胎儿先天性感染的主要超声影像发现和值得进行 TORCH 测试的产妇和胎儿。记录了产妇或胎儿确诊感染的病例的围产结局以及活产婴儿的最新信息。

在实验室中,常规的 TORCH 测试包括使用酶联免疫法(ELISA)检测风疹 IgG 和 IgM 抗体、弓形虫 IgM 抗体、巨细胞病毒 IgG 和 IgM 抗体,使用萨宾费尔德曼染色试验具体量化检测弓形虫抗体滴度。必要时还会进行巨细胞病毒的补体结合试验(CFT)和巨细胞病毒抗体亲和力试验。而巨细胞病毒的 DNA 聚合酶链反应(PCR)检测或早期抗原荧光灶检测(DEAFF)试验则用于羊水测试中快速培养技术。只有在有具体要求时,才会进行单纯疱疹抗体检测和对其他病原生物体的研究。

3 结果

在研究期间,笔者对 462 位超声检查中发现疑似有胎儿宫内感染的表现的产妇进行了 TORCH 测试,也对其中的 67 例胎儿样本(羊水或胎儿血样)进行了检测。另外,检测了 14 例胎儿样本,但缺少其母亲的样本,从而使总样本数达到 476 例。其中,有 11 例产妇巨细胞病毒感染(2.3%),10 例胎儿巨细胞病毒感染,并没有发现其他病毒感染。

有种类繁多的超声改变被认为是进行 TORCH 测试的主要适应证,其中最常见的是胎儿肠管高回

声(25.7%)。其他需要进行 TORCH 测试的主要超声改变见表 1。已确诊的母体巨细胞病毒感染病例的超声改变和妊娠结局情况列于表 2。有两个巨细胞病毒阳性的产妇病例(病例 8 和 9),她们的超声检查没有发现异常,但由于她们有已知的巨细胞病毒感染者的接触史,而对她们进行了 TORCH 测试。在对胎儿进行羊膜穿刺术检查后,病例 9 被排除了先天性胎儿感染,而病例 8 的胎儿被证实有先天性感染,但超声上无法展示后遗症情况。这 2 个胎儿均为活产,并且在分娩时以及胎儿生长到 18 个月龄时均没有发现感染的临床症状,包括听力测验。所有 9 例临床表现为巨细胞病毒感染的胎儿均表现为多种超声改变而不是孤立改变。其中最常见的是肠管高回声(8 例)、腹水(7 例)、心肌扩大症(6 例)和羊水过少(6 例)。没有病例与羊水过多相关,同时胎儿宫内发育迟缓总是与其他特点相关。

表 1 TORCH 测试的适应证

超声结果	数字	百分比(总数 476 例)
肠管高回声	123	25.7
水肿	96	20
脑室增宽	84	17.6
高回声灶(肠、肝、脑)	41	8.9
多普勒正常的胎儿宫内发育迟缓	38	8.2
羊水过少	30	6.5
羊水过多	21	4.5
多胎妊娠/其他	31	6.5
母体暴露史/皮疹	14	2.9

表 2 产妇巨细胞病毒感染病例的围产结局

编号	超声特点	检测胎龄	结局
1	肠管高回声,轻度腹水,轻度脑室增宽,心脏扩大	19+5	终止妊娠
2	肠管高回声,轻度腹水,羊水过少	22+1	终止妊娠
3	轻度肠管高回声,轻度脑室增宽		终止妊娠
4	重度腹水,中度肠管高回声,心脏扩大,肝大		胎死宫内
5	重度腹水,心包积液,头皮水肿,心脏扩大,宫内生长发育受限,羊水过少,肝心脑高回声灶		胎死宫内
6	中度腹水,肠管高回声,心脏扩大,羊水过少		胎死宫内
7	中度腹水,肠管高回声,心脏扩大,羊水过少		胎死宫内
8	正常,羊水检测证实胎儿感染		活产,无临床感染
9	正常,2 次羊水检测正常		活产,无临床感染 DEAFF 检测阴性
10(双胎)	胎儿 1:轻度肠管高回声;胎儿 2:重度肠管高回声,腹水,大脑钙化,肝大,羊水过少		活产,双胎均严重神经感染
11	轻度肠管高回声,小头畸形,心包积液,心脏扩大,羊水过少		活产,严重神经感染,血小板减少症

产妇和胎儿都进行了 TORCH 测试,除此以外为了明确导致这些超声特征的诊断还做了其他一些测试。这些测试包括染色体的研究,基因研究,血液测试,生化测试和其他测试,笔者针对不同调查结果的种类以及患者的病史特点进行不同组合的测试。

4 讨论

这项研究表明,由于胎儿的详细检查结果就对产妇进行完整的 TORCH 测试通常是没有必要的。在笔者的研究中,除了巨细胞病毒,产妇和胎儿没有一例发生其他感染。这并不奇怪,因为所有其他已知的感染在英国都很罕见。过去 30 年里,由于常规免疫接种的逐步开展,在英国先天性风疹的感染率已急剧下降,期间只在 2000 年的全国先天性风疹监管计划^[3]中报道过 3 个病例。另一方面,已知单纯疱疹病毒感染会在分娩过程中感染胎儿,而不是先天性感染,实际上只有不超过 5% 的被确诊的新生儿是在母亲宫内获得感染的^[4,5]。由于英国新生儿的总发病率估计约为 1.65 名每 10 万活产儿,因此先天性疱疹是相当罕见的^[6]。笔者的研究结果进一步为先前 PHLS 关于将 TORCH 测试作为新生儿先天性感染的单一检测的建议提供了证据。

在英国,孕期弓形虫病的发病率并不完全确定,但最近的研究表明了该感染率约在 1~2 例每 1 000 次妊娠,并且常见于非英国出生的女性^[7,8]。估计约 40% 会传染给胎儿,其中只有 10% 的先天感染胎儿在出生时有明显的影响^[9]。在对英国先天性弓形虫病发病率的最新研究中,两年期间发现 14 个病例,并且并非所有病例都发病很严重^[10]。这一情况与其他一些西欧国家不同,比如法国和奥地利,那里的弓形虫病发病率较高,因此在产前筛查时,无论是作为常规检测或是针对超声结果,进行弓形虫检测都是合理的^[11]。

许多超声表现一直被认为是胎儿感染的特征改变。其中包括脑室增宽、小头畸形、水肿、肝大、脾大、心脏扩大、肠管高回声、钙化(脑、肠、肝)、羊水过少、羊水过多和胎儿宫内发育迟缓。然而这些特征大多数是非特异性,也可以是其他疾病引起的改变,如非整倍体畸形、遗传综合征或血液异常。此外,许

多病例也可以认为是正常变异,与严重的胎儿或新生儿问题无关^[12,13]。这些特征对于预测感染的诊断价值取决于人口普查所得的相关疾病发病率。报道这些特征有较高预测值的大多数研究的研究对象仅限于高危患者,例如已知接触者或血清检测确诊的感染病例,这一结论可能并不适用于低危患者^[14]。

在巨细胞病毒感染的病例中,最常见的超声特点是肠管高回声,其次是腹水、羊水过少和心脏扩大。有趣的是,没有一个病例发现有羊水过多。同样,同时或单独发现胎儿宫内发育迟缓和脑室增宽也意义不大,这时需要联同其他更相关的特点来进行分析。一项关于对伴有胎儿宫内发育迟缓的新生儿进行 TORCH 测试的研究得出了同样的结论,并不鼓励该检测,尤其在有其他提示感染的特征改变时^[15]。笔者的数据表明,超声表现的多样性比单一特征表现的严重程度更有意义。通常在发现严重脑室增宽或者胎儿宫内发育迟缓时会要求患者进行 TORCH 测试,但对这些病例的感染源检测无一为阳性。

笔者研究的确诊的 11 例产妇巨细胞病毒感染病例中,有 10 例的胎儿被确诊感染,1 例感染未通过胎盘屏障。受感染的胎儿中有一例产前及产后均没有感染的临床表现。据估计,仅 1/3 早期巨细胞病毒感染病例会发生胎盘传播,并且大多数感染的新生儿不会发展成为临床疾病。一名早期巨细胞病毒感染的妇女生育一名先天性巨细胞病毒感染并造成胎儿损伤的整体风险只有约 7%^[16]。重要的是对巨细胞病毒感染的妇女进行辅导以区分胎儿“感染”和胎儿“发病”,而后者提示临床疾病。正如笔者的研究表明,在没有相关超声改变时,可能提示预后良好。自 1984 年以来,人们意识到对于记录为早期巨细胞病毒感染并不是对孕产妇建议终止妊娠的充分条件^[17]。

笔者建议,在英国当超声检查怀疑有胎儿先天性感染时可仅对其进行巨细胞病毒检测,而不是完整的 TORCH 测试。这将对国家卫生服务有明显的经济影响。完整的血清学 TORCH 测试费用大约为 60 英镑,而巨细胞病毒的血清学检测费用仅约为 10 英镑,但在不同的实验室这些费用明显不同,

同时其他因素也可能会影响检测的整体成本。在英国进行巨细胞病毒检测是合理的,因为它发病率相对较高,并且约有 1% 的孕妇血清抗体阳性^[18],而其先天性感染的后果可能是灾难性的。同时,我们仍可以对有其他感染性疾病高风险因素的妇女进行其他感染性病原体测试,比如有已知感染性疾病接触史的妇女,出现特定疾病症状的妇女,或者那些因为职业而接触某些感染源的高危人群,如对农场工人或兽医进行弓形虫病检测,在孕前或孕期曾前往某种感染高发的国家短期旅行。同样,在风疹血清学检测为阴性的地方需要预订风疹病毒检测。对于先天性感染的不同超声特征间的相关性有更好的认识同样很重要。

参 考 文 献

- [1] Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 110: 825-837.
- [2] PHLS, Sutherland S. Torch Screening Reassessed[M]. Public Health Laboratory Service Publications: London, 1993, 71.
- [3] Peckham C, Maclean A, Regan L, et al. Infections in pregnancy: past and present. In: *Infection and Pregnancy*[M]. RCOG Press: London, 2001, 3-15.
- [4] Donahue DB. Diagnosis and treatment of herpes simplex infection during pregnancy [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2000, 31: 99-106.
- [5] Johansson AB, Rassart A, Blum D, et al. Lower-limb hypoplasia due to intrauterine infection with herpes simplex virus type 2: possible confusion with intrauterine varicellazoster syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 57-62.
- [6] Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1996, 10: 432-442.
- [7] Gilbert RE, Tookey PA, Cubitt WD, et al. Prevalence of toxoplasma IgG among pregnant women in west London according to country of birth and ethnic group [J]. *Br Med J*, 1993, 306: 185.
- [8] Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U. K[J]. *J Infect*, 1998, 36: 189-196.
- [9] Peckham CS, Logan S. Screening for toxoplasmosis during pregnancy[J]. *Arch Dis Child*, 1993, 68: 3-5.
- [10] Hall SM. Congenital toxoplasmosis [J]. *Br Med J*, 1992, 305: 291-297.
- [11] Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France [J]. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992, 84: 43-45.
- [12] Greco P, Vimercati A, De Cosmo L, et al. Mild ventriculomegaly as a counseling challenge [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2001, 16: 398-401.
- [13] Ji EK, Lee EK, Kwon TH. Isolated echogenic foci in the left upper quadrant of the fetal abdomen: are they significant[J]? *J Ultrasound Med*, 2004, 23: 483-488.
- [14] Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1999, 42: 71-80.
- [15] Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections[J]. *Am J Perinatol*, 2000, 17: 131-135.
- [16] Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984, 91: 307-315.
- [17] Griffiths PD. Cytomegalovirus infections in pregnancy. In: *Infection and Pregnancy*, [M]. RCOG Press: London, 2001, 207-216.
- [18] Timbury MC. Congenital cytomegalovirus infection: a dilemma[J]. *Br Med J*, 1984, 289: 712-713.

(周文婷 摘译 郁君 校)