

# 妊娠期 ToRCH 血清学筛查选择和结果评价

周乙华 胡娅莉\*

(南京大学医学院附属鼓楼医院,江苏 南京 210008)

【中图分类号】 R174.53 【文献标识码】 A

早在 1971 年,有学者将常见导致胎儿感染的弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)、风疹病毒 (*Rubella virus*)、巨细胞病毒 (*Cytomegalovirus*, CMV) 和单纯疱疹病毒 (*Herpes simplex virus*, HSV) 统称为 ToRCH。此后,将引起胎儿感染的其他 (Other) 病原体,如梅毒螺旋体、乙型肝炎病毒、艾滋病毒等也纳入,称为 TORCH。

病原体感染孕妇后,可经胎盘感染胎儿,也可在分娩时和产后不久感染新生儿。前者称宫内感染 (Intrauterine infection) 或先天性感染 (Congenital infection), 而后者称围产期感染 (Perinatal infection)。两者既有共性,都可造成新生儿感染或发病,严重时出现后遗症,甚至死亡;但又有区别,其对新生儿的致病程度和疾病谱不同,治疗和预防策略也不完全相同,因此两者不能混用。

由于许多病原体在孕妇体内为潜伏性或亚临床感染,无法根据临床表现提供诊断线索,只能开展血清学筛查,检测相关病原体特异性 IgM 和 IgG 抗体,然后决定是否对孕妇以及胎儿或新生儿采取干预。然而,近年来已认识到孕期血清学检测在诊断 ToRCH 感染中存在不足,对孕妇常规 ToRCH 筛查的成本效益缺乏循证医学证据支持<sup>[1]</sup>。甚至有研究发现 ToRCH 筛查也无助于确定某些不良妊娠结局的病因<sup>[2,3]</sup>。本文根据人体对病原体的抗体应答规律,阐述如何根据特异性抗体检测结果诊断 ToRCH 感染,同时结合我国的感染现状,提出合理开展 ToRCH 血清学筛查的建议,以提高我国对孕期常见 ToRCH 感染的诊断水平。

## 1 机体对病原体的抗体应答规律以及应用价值

急性感染时,人体感染病原体后,一般在 3~10 天内产生特异性 IgM 抗体,2~3 周达到高峰后下降,多数在感染后 2~3 月消失,少数可持续 6 个月。特异性 IgG 抗体常在产生特异性 IgM 后 1 周即可出现,然后逐渐升高,6~8 周达到高峰,病原体清除后,抗体滴度下降,可持续数年至数十年,甚至终身 (图 1)。因此,特异性 IgM 阳性,可提示近期感染 (即原发感染);特异性 IgG 阳性,既可以是近期感染,也可以是既往感染或远期 (>6 个月) 感染。

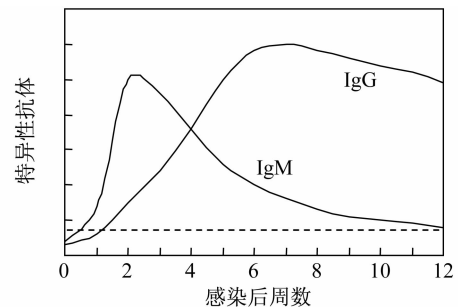


图 1 病原体感染后人体抗体应答

特异性 IgM 产生后与出现特异性 IgG 的间隔仅一周左右,而不是特异性 IgM 消失后才出现特异性 IgG,因此临床上很少出现特异性 IgM 阳性而 IgG 阴性。

如果病原体可引起慢性感染或长期潜伏感染,病原体可因机体免疫力下降而再次复制活跃,即再激活感染,或者感染新的同种病原体,即再感染,此时,除原有的特异性 IgG 持续阳性外,特异性 IgM 也可阳性。因此,对慢性或潜伏性感染的病原体,特异性 IgM 阳性只能提示活动性感染,不能区分原发感染还是再激活或再感染。

基金项目:江苏省母胎医学重点学科建设项目(XK201102),南京市卫生人才工程项目(2011024)

\* 通讯作者:胡娅莉,E-mail:yali\_hu@hotmail.com

特异性 IgG 产生过程中,近期感染产生的 IgG 抗体成熟度低,体现抗体成熟度的亲合力指数(avidity index, AI)也低,一般 $<30\%$ ,而远期感染的 IgG 抗体成熟度高,  $AI>50\%$ ;如果 AI 介于  $30\% \sim 50\%$ ,需要进行随访。因此,通过检测特异性 IgG 的 AI,可区分近期感染与再激活感染或再感染。

临床上一般用酶联合免疫吸附法(ELISA)检测 ToRCH 特异性抗体。ELISA 检测特异性 IgG 时,敏感性高,特异性强;检测特异性 IgM 时,特异性相对较差,尤其是某些病原体如弓形虫,容易出现假阳性。

## 2 ToRCH 血清学筛查以及结果判读

**2.1 弓形虫** 弓形虫经消化道感染,常呈慢性。除感染人外,还可感染猫、狗、猪、牛等多种动物,接触这些动物或生食肉制品者为高危人群。感染后对胎儿的影响与孕龄相关,孕前感染对胎儿影响很小,早孕期感染,胎儿感染几率  $10\% \sim 25\%$ ,晚孕期感染,胎儿感染几率达  $60\% \sim 65\%$ 。

人体感染弓形虫后的抗体应答符合抗体应答的一般规律。世界各地孕妇弓形虫 IgG 抗体阳性率差异较大( $6\% \sim 75\%$ )。我国尚无以孕妇人群为基础的研究数据,到医院筛查的非高危孕妇弓形虫 IgG 阳性率  $1\% \sim 2\%$ , IgM 阳性率  $0.1\% \sim 1\%$ ;高危孕妇 IgG 和 IgM 阳性率均可达  $40\%$ <sup>[4]</sup>。但这些报道没有排除假阳性,也没有确定是孕前感染还是孕期感染,更缺乏弓形虫 IgM 阳性孕妇随访的妊娠结局。

弓形虫 IgM 检测存在较高的假阳性,仅仅根据一次或多次弓形虫 IgM 阳性结果,不能诊断弓形虫感染,还需要检测弓形虫 IgG 抗体。如果弓形虫 IgM 阳性,而 IgG 阴性,除感染初期外,多数为假阳性;间隔 2~3 周复查弓形虫 IgG 仍阴性的,可以排除弓形体感染(表 1)。因此,开展弓形体血清学筛查,必须同时检测弓形虫 IgM 和 IgG,其检测结果的诊断意义见表 1。如果弓形虫 IgM 和 IgG 均阳性,需检测弓形虫 IgG 抗体的 AI,以明确是孕前感染还是孕期感染,或者是孕期再激活感染(表 1)。

根据我国弓形虫 IgG 阳性率较低的情况,对无

接触猫狗等动物、饮食卫生和生活环境良好的孕妇,无需常规筛查弓形虫抗体。对接触猫狗等高危孕妇有必要同时检测弓形虫 IgM 和 IgG;因早、中、晚孕期均可感染,且晚孕期感染更可能引起胎儿感染,因此需多次筛查。如果 IgG 抗体从阴性转为阳性,可确诊原发感染。确诊弓形虫感染后,必须进一步进行其他检查如超声,并进行药物治疗。新生儿出生后,可检测脐带血或外周血弓形虫 IgM,明确有无感染,必要时给予治疗。

表 1 孕妇 ToRCH 抗体检测结果判读

IgM	IgG	诊断意义
-	-	未感染,易感人群
-	+	既往感染
+	+	原发感染或再激活或再感染*
+	-	假阳性或感染初期,2~3 周后复查
2~3 周后复查结果		
+	-	假阳性,排除感染
+	+	真阳性,原发感染
-	+	真阳性,原发感染

\* 检测特异性 IgG 的亲合力指数(AI),可区分原发感染和再激活或再感染;  $AI<30\%$  为原发感染,  $AI>50\%$  为再激活或再感染,  $AI=30\% \sim 50\%$ ,需随访

**2.2 风疹病毒** 风疹病毒经呼吸道传播,常为急性感染,特异性抗体的产生过程符合抗体应答的一般规律。早孕期原发感染风疹病毒,  $80\%$  以上感染胎儿,引起胎儿心血管畸形、失明等先天性风疹综合征;既往感染者在早孕期再感染风疹病毒,  $1\% \sim 5\%$  左右影响胎儿。因此,对早孕期出现发热、上呼吸道感染症状、皮疹的孕妇应进行风疹血清学检测。我国育龄期妇女风疹 IgG 抗体阳性率达  $80\% \sim 90\%$ ,绝大多数具有免疫力,早孕期无症状者,无需常规筛查。孕 25 周后的感染一般不引起胎儿畸形,因此无需血清学检测。

风疹血清学检测,需同时检测风疹 IgM 和 IgG 抗体。如果风疹 IgM 阳性,通常 IgG 抗体也阳性,此时可通过检测风疹 IgG 的 AI,  $<30\%$  为原发感染(表 1)。风疹 IgM 抗体假阳性较少,无免疫功能低下的健康成人,风疹 IgM 持续阳性  $>6$  个月,假阳性可能大,但先天性风疹综合征儿童的风疹 IgM 阳性可持续一年。如果孕前检测风疹 IgG 抗体阴性或

低滴度阳性,可在孕前3个月接种风疹减毒活疫苗,效果良好;接种后3个月内必须避孕。

2.3 单纯疱疹病毒(HSV) HSV多通过直接接触传播,通常为慢性潜伏性感染,我国有超过90%的育龄妇女存在1型HSV感染,2型感染率5%~25%。1型和2型HSV均可引起胎儿感染,但2型多见。孕期原发感染HSV,尤其是晚孕期,可发生胎儿宫内感染,表现为宫内生长受限,出生时即存在小头畸形、疱疹等,大部分将出现后遗症。孕期再激活或再感染,宫内感染少见。分娩时新生儿可发生接触感染,常在出生后1~4周皮肤黏膜出现疱疹、眼部症状,严重时可出现中枢神经系统感染或全身播散性感染。

无不洁性行为者,丈夫无活动性HSV感染,孕妇HSV原发感染罕见,无需常规HSV血清学筛查。有多个性伴侣或合并其他性病孕妇,或者会阴或生殖道出现灼热感、疼痛、疱疹等症状者,必须检测HSV IgM和IgG抗体,结果判断见表1。如果均阳性,为活动性感染。如果IgM抗体阳性,而IgG抗体阴性,多数为假阳性;间隔2~3周复查,如果HSV IgG仍阴性,可排除诊断,如果HSV IgG转为阳性,可明确是原发感染。

2.4 巨细胞病毒感染(CMV) CMV与HSV同属于疱疹病毒科,通过接触或消化道传播,多为慢性潜伏性感染,先天性CMV感染是引起新生儿出生缺陷的常见原因。

孕期CMV活动性感染,包括原发感染、再激活感染和再感染,均可感染胎儿。原发感染,尤其在早孕期,30%~40%可发生宫内感染,后遗症多见;而再激活感染和再感染,约1%发生宫内感染,后遗症少见。因此,孕期诊断活动性CMV感染后,必须区分是原发感染和再激活或再感染。

我国育龄期妇女CMV IgG阳性率高达90%~98%,孕期发生原发感染的几率并不高,因此,对饮食卫生和生活环境较好的孕妇,无需常规CMV抗体筛查。对孕期有长期低热、乏力、头疼等孕妇,或超声筛查胎儿结构提示异常者,需进行CMV IgM和IgG检测,检测结果的判读见表1。对CMV IgM和IgG同时阳性者,需进一步检测CMV IgG的

AI,以明确是原发感染还是再激活或再感染。CMV原发感染的诊断依据为CMV IgG由阴性转为阳性,或者CMV IgM和IgG同时阳性,而且CMV IgG的AI<30%。

对孕期确定为原发CMV感染者,可以在确诊后6~8周或孕20~22周羊水穿刺,进行病毒培养和(或)巢式PCR检测,以确定有无宫内感染。此时羊水中病毒量高,检测阳性率高。如果病毒培养和PCR均阴性,基本可排除宫内感染;如果一项阳性或均阳性,都可诊断为宫内感染<sup>[5]</sup>。巢式PCR检测阳性时,再使用荧光定量PCR检测有助于判断预后,如果羊水中CMV DNA水平低于检测下限(500~1000拷贝/ml),胎儿发病的可能性较小<sup>[6]</sup>。

原发感染孕妇的新生儿可采脐带血或在2周龄前采外周血检测CMV IgM,阳性可诊断宫内感染;单纯CMV IgG阳性,由于母胎抗体的存在,无诊断价值。也可在2周龄前取外周血或尿液PCR检测CMV DNA,阳性也可诊断宫内感染;2周龄后检测结果阳性,无法区分是宫内感染还是出生后感染。

胎儿宫内感染CMV,约10%~15%出生时即有临床表现,如黄疸、肝脾肿大、小头畸形、肌张力减退、嗜睡等,预后差;出生时无临床表现的宫内感染者,10%~15%在发育过程中将出现听力发育障碍等相关表现。因此,对母亲孕期确定活动性CMV感染,即使出生时无明显临床表现,需在1、3、6和12月龄进行体格检查和血清学检测,然后每年体格检查一次至5~6岁。

### 3 总结

尽管孕期ToRCH感染是引起胎儿畸形的重要原因,我国目前许多医院也开展ToRCH血清学筛查,但由于检测试剂缺乏有效质控,医务人员对检测结果评判存在误区,而且缺乏对ToRCH阳性孕妇的妊娠结局随访,我国目前开展的ToRCH血清学筛查的确切临床意义尚不明确,这有待于严谨的、多中心合作的长期随访研究。对存在ToRCH感染可能的高危孕妇,无需进行针对所有4种病原体的血清学检测,应该根据具体情况,在不同孕期选择针对某种病原体的筛查,必须同时检测特异性IgM和

IgG,而不仅仅是检测 IgM。对弓形虫和 CMV,如果特异性 IgM 和 IgG 均阳性,还需进一步检测 IgG 的 AI,以明确是否是原发感染。对孕期确定弓形虫和 HSV 感染的孕妇必须治疗,并明确新生儿有无感染,必要时给予治疗。对所有确定孕期 ToRCH 活动性感染孕妇的新生儿,都必须定期随访。

参 考 文 献

[ 1 ] 胡娅莉. 妊娠期病毒感染诊疗中的困难和问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(8):261-263.

[ 2 ] van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? [J]. Early Hum Dev, 2011, 87 (2):103-107.

[ 3 ] Fayyaz H, Rafi J. TORCH screening in polyhydramnios: an observational study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(7):1069-1072.

[ 4 ] 章锦曼, 朱宝生, 王瑞红, 等. 围孕期选择性 TORCH 筛查的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23 (11):1531-1533.

[ 5 ] Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(9):1285-1293.

[ 6 ] Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection [J]. J Clin Virol, 2008, 41(3):192-197.

(收稿日期:2012-06-03)

视频导读

第二届中国胎儿医学大会开幕致辞

段涛

(上海市第一妇婴保健院)



第二届中国胎儿医学大会(2nd CCFM)于 2012 年 6 月 15~17 日在北京隆重召开。

本届大会主席上海市第一妇婴保健院院长段涛教授做了精彩的开幕致辞。

在致辞中,段涛教授总结了当今中国胎儿医学的发展状况,并就今后国内胎儿医学的发展从体制、机制等顶层设计方面提出了建议。关于新成立的中华医学会围产医学分会胎儿医学学组和正在筹备中的中国双胞胎协作网络,段涛教授亦在开幕式上向与会者及嘉宾做了详细的介绍,这意味着以前一直存在着的相关配套医疗体制的不健全、

相关的临床指南规范的缺失等问题随着这两大体系的建立和推进将逐渐成为历史。