

TORCH 宫内感染及其产前诊断

周希亚 刘俊涛

(中国医学科学院北京协和医院,北京 100730)

TORCH 是一类可以导致孕期感染并具有致畸作用的特殊病原体,1971年由 Andre Nahmias 提出。TO 代表刚地弓形体(*Toxoplasma gondii*),R 代表风疹病毒(*Rubella virus*),C 代表巨细胞病毒(*Cytomegalovirus*,CMV),H 代表单纯疱疹病毒 I 型和 II 型(*Herpes simplex virus-1,2*,HSV-1,2)。后来,其他研究人员发现其他病原体,如梅毒螺旋体、带状疱疹病毒、细小病毒 B19 等病原体也有致畸作用,又把 O 解释为指代后面的这些病原体。目前临床上沿用的 TORCH 检查仍然是对原先指代的 5 种病毒和寄生虫感染进行的血清学检查。

1 TORCH 感染的传播途径与流行病学

妇女在妊娠期发生的 TORCH 感染,包括原发性感染和复发性感染。TORCH 感染重要的共同特征是:感染后孕妇多无明显临床表现,或症状轻微,但却可通过胎盘或产道引起宫内感染,一旦胎儿感染,可致流产、早产、死产及先天异常。

1.1 弓形体病 弓形体病是一种人畜共患疾病,猫、犬、羊、鸡均可成为传染源,其中猫、犬等动物唾液中的弓形体可通过人的伤口进入体内,食用未煮熟的肉类、饮用污染的水或吸入病畜排泄物飞沫可以导致感染。我国各地孕妇感染率为 4%~10%。近年来,由于家庭宠物数目的增多,感染率有上升的趋势,妊娠早、中、晚期孕妇感染率分别为 17%、25%和 65%^[1]。

患弓形体病的孕妇,主要通过胎盘和血行感染胎儿,或胎儿吞咽被污染的羊水而感染,平均母婴传播率为 40%。

1.2 风疹 风疹是一种呼吸道传染病,一般 6~9 年流行 1 次。人类对风疹病毒普遍易感,得过风疹后将终身免疫。风疹病毒孕妇感染后能直接通过胎

盘屏障,传播给胎儿的感染率随孕期的进展而降低。我国育龄妇女风疹的自然感染率(自然免疫率)很高,1986 年戴斌报道孕妇风疹抗体的阳性率为 94.5%,近年来调查显示仍然维持在这个水平。

1.3 人巨细胞病毒 人巨细胞病毒属疱疹病毒属,含双链 DNA,是目前公认的宫内感染最常见的病毒。人类对巨细胞病毒有广泛的易感性。其传播方式为接触感染与性传播。我国育龄妇女巨细胞病毒的自然感染率很高,在 90%左右。妊娠期原发 CMV 感染率为 0.17%~4%,其胎儿、新生儿感染率约为 30%~40%。妊娠复发性 CMV 感染远比原发感染多,约 1%~14%,可能与病毒持续或潜伏感染的复活有关,这是宿主免疫状态失衡所造成的。在活产婴儿中,巨细胞病毒感染的发生率占 0.3%~2.0%,其中只有 10%~15%出现感染症状,主要表现为多系统多器官损伤^[2]。

1.4 单纯疱疹病毒 单纯疱疹病毒有 I、II 型,其中 I 型占 90%。孕妇单纯疱疹病毒 I 型感染率为 7%~8%,主要经性传播感染,其母胎传播途径主要为经产道感染,经胎盘感染导致先天异常的情况极其少见。初次感染的孕妇传播给胎儿的危险性大大高于孕期复发的孕妇。新生儿 HSV 感染与否主要取决于产道有无病毒。孕早、中期感染对胎儿的损害大于孕晚期。

2 TORCH 感染对胎儿、新生儿的主要危害

如果在胎儿期发生 TORCH 宫内感染,有可能引起胎儿、新生儿的肝、肺、脾、肾、心、脑、眼出现发育缺陷和功能障碍。因感染病原体的不同,表现各异。

弓形体感染常侵袭胎儿脑组织;巨细胞病毒常侵袭胎儿脑室管膜细胞、第 III 对颅神经及上皮细胞;眼、耳及心血管是风疹病毒常侵袭的部位,可导致先

天性风疹综合征;皮肤、外周神经节是单纯疱疹病毒感染的好发部位。如果在胚胎期发生宫内感染,有可能导致自然流产。如果感染发生在产时或产后,有可能导致新生儿疱疹、发热及远期的生长发育迟缓等异常。

3 TORCH感染的诊断

3.1 病原体分离 培养时间长,技术条件要求高,一般实验室难以做到。

3.2 DNA/RNA 扩增方法 1989 年 Burg 等首次报道以羊水进行 PCR 产前诊断。1994 年 Hohlfeld 等报道用 PCR 技术扩增羊水内的弓形体 DNA 进行先天性弓形体病的产前诊断,并与传统的病原体分离鉴定及胎血特异性 IgM 检测相比较,认为以羊水等组织进行 PCR 检测是诊断弓形体感染的最灵敏、快速实用的技术。我国也陆续有报道应用 PCR 技术诊断胎儿宫内 CMV、TOX 及 HSV 感染^[3]。风疹病毒则需要经过 RNA 为模板反转录为 cDNA 才能检测到病毒的存在。目前,可以通过介入性产前诊断方法采集羊水、脐血、分泌物、新生儿尿液、胎盘或多种器官组织对以上病原体进行 PCR 技术检测。

3.3 免疫学方法 胎儿从孕 10~12 周开始合成 IgM,出生时约为成人抗体水平的 10%。IgM 不能通过胎盘,宫内感染时 IgM 水平升高。因此,孕 20 周后行胎儿脐静脉穿刺术,测定脐血清 IgM 升高,则提示宫内感染。就巨细胞病毒感染而言,此期取材可减少假阴性,并降低穿刺术引发胎儿宫内感染的风险。即使此时引起宫内感染,胎儿出现严重疾患的风险也相对较低。按国内学者的经验,ELISA 法结合 PCR 技术是诊断单纯疱疹病毒宫内感染的较好选择^[4]。

4 TORCH筛查的合理性讨论

TORCH 筛查所采用的方法为母体血清学检测,即 TORCH-IgM 及 IgG 的检测。作为一项筛查技术,应当符合以下原则:疾病危害严重;发病率较高,人群分布明确;筛查阳性有进一步明确诊断方法;筛查方法较简易;筛查费用明显低于治疗费用。有关 TORCH 筛查的合理性问题,早在 1990 年

Best 和 Sutherland 等病毒学家就提出,不应当在孕妇中进行常规筛查。但是,由于 TORCH 感染普遍存在,且 2%~3% 的出生缺陷是由于围生期 TORCH 感染造成的,因此不少国家至今仍在做孕期筛查。

血清学筛查检出率低是 TORCH 筛查被反对的主要原因之一。由于被筛查的孕妇绝大多数为正常人群,仅少数人有孕期感染或者接触史,因而有专家认为 TORCH 筛查的效价比低。由于风疹疫苗的广泛应用,以及成年人群因风疹病毒感染史而获得的自然免疫力,新生儿中先天性风疹综合征已经大大减少。此外,Nahmias 等在 20 世纪 70 年代的研究已经证实,HSV 经血-胎盘导致胎儿畸形是罕见的,因此,将 HSV 血清学用于早孕期筛查可能理论根据不足。

另一方面,孕妇血清学检查 IgM 阳性只能提示孕妇可能存在孕期感染,不能区分是初次感染还是复发感染,也不等于胎儿的宫内感染。即使发生宫内感染,感染对胎儿可能造成的危害程度也因初次感染和复发感染而有所不同,这就是 TORCH 孕期感染临床后果的不确定性。

对于妊娠期 TORCH 的血清学筛查,国内也开展了一些研究,但各地报道的孕妇血清 TORCH-IgM、IgG 阳性率高低不同。采样方法和检测技术、试剂盒质量都有可能影响检出率。妊娠、其他病原体感染、孕妇的自身免疫性疾病、抗磷脂综合征、使用多克隆抗体所生产的试剂盒等因素均有可能产生假阳性的检查结果。

我国章锦曼等^[5]报道,在无感冒、感染症状,无接触史或主诉的孕妇组中无 IgM 抗体阳性者,IgG 抗体阳性率分别为弓形体 IgG 0%、抗风疹病毒抗体 IgG 100%、抗巨细胞病毒抗体 IgG 92.3%、抗单纯疱疹病毒抗体 IgG 99.4%;在有“感冒、皮疹、疱疹”等感染症状,有接触史的孕妇组中 IgM 抗体阳性率最高,IgG 抗体阳性率次之,说明在我国人群中 TORCH 感染广泛存在。血清抗体 IgG 阳性率从幼年到成年逐渐提高,免疫力到成年人群自然增强,但妊娠可使孕妇免疫机能受到抑制,复发感染机会增加,孕妇血清抗体 IgM 阳性率升高,其中大部分可

能是复发感染,极少数则应当是在妊娠后初次感染。

5 TORCH 检查的建议

TORCH 检查应当遵循以病史、症状为依据的循证医学原则,制定合理的检查流程,结合后续处理的需要选择检查的时机。

5.1 孕前 TORCH 筛查 目的是了解待孕妇女的免疫情况,确定是否需要做预防接种,并发现急性感染者。有过 TORCH 感染史、有宠物豢养嗜好的妇女,孕前仅做 IgG 检测,如果为阴性,可在孕前3个月注射风疹疫苗。若 IgG 阳性,应复查 IgG 并检测 IgM,以便排除假阳性。对复查阳性者,可初步诊断为弓形体感染史,即使无症状,也应给予抗弓形体感染治疗。对出现“感冒”等症状的患者做 TORCH-IgM 的检查,若发现阳性,进行抗感染治疗。约1周后再复查 IgG、IgM 和病原体 DNA/ mRNA。

5.2 孕期 TORCH 检查 目的是发现早孕期的原发性感染者,商讨可以进一步采取的检查和治疗措施。对有症状者,妊娠5~13周主诉有“感冒、发热”、有宠物豢养嗜好,甚至出现皮疹的孕妇,应进行 TORCH-IgM、IgG、病原体 DNA/ RNA 检查,同时

检查血常规,明确是否有单核细胞增多、嗜酸性细胞增多,确定感染的状态。与孕妇及家属充分讨论后决定产前诊断事宜。

参考文献

- [1] Newton ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections[J]. Clin Obstet Gynecol, 1999, 42: 591-600.
- [2] 闻良珍, 吴圣梅, 吕绳敏, 等. 三城市孕妇人巨细胞病毒感染及其母婴传播的流行病学调查[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(12): 714-717.
- [3] 闻良珍. TORCH 感染与出生缺陷[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(2): 110-113.
- [4] 邓东锐, 闻良珍, 凌霞珍. 母儿间单纯疱疹病毒感染的研究[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(10): 1339-1340.
- [5] 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.
- [6] 倪安平, 郝英英, 朱晓春, 等. 孕产妇四种病原体感染血清学筛查的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(3): 142-144.
- [7] 边旭明. 实用产前诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008.

编辑: 葛玉纯

收稿日期: 2009-12-09

读者 · 作者 · 编者

本刊对于稿件规范用语的要求(一)

1. 摘要 论著性文章需附中、英文摘要,均为500字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论4部分,各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

2. 关键词 论著需分别在中、英文摘要后标引2~5个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。若无相应的词,可按下列方法处理: 可选用直接相关的几个主题词进行组配; 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词; 必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按 MeSH 表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部