

产前诊断中 TORCH 感染的筛查及产前咨询

杨昕

(广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊, 广东 广州 510623)

【摘要】 在我国, 孕期感染一直是困扰临床医生的难题之一。如何在产前对孕期感染进行诊断, 如何为孕妇提供胎儿感染相关信息, 以及如何对疑似感染的病例进行产科处理, 都是目前我国产前诊断工作者不得不面对的棘手问题。了解 TORCH 相关微生物孕期感染特点、超声表现及预后, 有助于临床医师为孕妇及其家属提供正确的产前指导及遗传咨询, 更有利于我国人口素质的提高。

【关键词】 TORCH; 产前诊断; 筛查

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

孕期感染是胎儿或者新生儿死亡的重要原因之一, 至少 5% 的妇女在怀孕期间可出现感染症状^[1]。当孕妇被感染时, 胎盘和母体的粘膜会保护胎儿免受伤害。通常情况下, 8~10 周, 胚胎开始建立防御系统, 出现巨噬细胞前体细胞。第 14 周开始建立 B 细胞和 T 细胞系统, 并出现免疫球蛋白 G。而 IgA 和 IgM 由于胎儿在宫内较少受到外界刺激而处于较低水平。

胚胎期胎儿如果受到感染可以导致流产、先天畸形、早产、胎儿生长受限(IUGR)以及新生儿致病及致死等情况。有文献报道, 孕期感染占胎儿和新生儿疾病的 20%。导致胎儿孕期发生感染的因素包括特异的感染源、母体感染的严重程度、母体的免疫状态、胎儿孕周以及胎盘和胎儿的防御状态等。

TORCH 感染包括弓形虫(*Toxoplasma*)、风疹病毒(*Rubella*)、单纯疱疹病毒(*Herpes simplex virus, HSV*)、巨细胞病毒(*Cytomaglovirus, CMV*)及其他微生物感染。因为其在妊娠期间对胎儿发育有较大的危害, 因此被人们列入产前筛查的主要内容之一。但是由于目前检测手段的限制, 使临床医生在产前为孕妇提供咨询时存在一定的困难, 因此, 如何在孕期有效地开展 TORCH 筛查, 为孕妇及其家属提供准确的信息成为目前临床产前咨询亟待解决的问题。

1 巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)

CMV 属于疱疹病毒, 是一种双链 DNA 病毒, 在胎儿期或新生儿期感染中最为常见。当感染 CMV 时, 病毒主要在胎儿肾脏管状上皮内复制, 因此在羊水中可检测到此病毒。在育龄妇女中大约 50%~70% 感染此病毒, 且大部分女性在 15~35 岁可检测到此病毒抗体阳性。有项研究表明高收入妇女的感染率(50%) 高于低收入妇女(15%)^[2]。当孕妇发生 CMV 原发感染时, 其感染胎儿机会大约为 30%~40%, 而胎儿受到 CMV 感染出现畸形的几率大概为 10%, 复发感染妇女下传胎儿的几率不到 2%。总体来讲, 新生儿先天性 CMV 感染率大约为 0.2%~2.2%^[3], 且 CMV 再发感染导致胎儿发生畸形的机会明显比原发感染低。CMV 的主要携带者为 2 岁以下的儿童, 有研究表明^[4], 幼儿园教师和保姆的 CMV 感染率明显高于其他女性(11% VS 2%)^[5], 因此有学者建议怀孕妇女应尽量避免接触此类人群。

新生儿发生 CMV 感染的典型临床表现包括脾大、黄疸、脉络膜视网膜炎、小头畸形、颅内钙化及出血点, 多数出现颅内出血点的胎儿可伴血小板减少。CMV 感染胎儿产前超声表现包括肠回声增强、侧脑室增宽、颅内钙化斑、非免疫性水肿、腹水、发育迟缓等。肝脏体积增大及肝内强光点虽然常见于弓形

虫感染的胎儿,但CMV感染病例中也可见到。

CMV病毒在原发感染后2~3周可在血液检测到,CMV体外培养时间平均40天。检测CMV感染的方法包括体液培养、血清CMV-IgM抗体或者CMV-DNA定量检测。TORCH筛查实验目前是产前筛查CMV的主要手段,而血清抗体由阴性转为阳性或者抗体滴度在3~4周内提高4倍提示孕妇近期感染。孕妇出现CMV感染后,IgG抗体可长期存在,IgM抗体假阳性较高,但阳性通常提示近期感染,通常体内存在30~60天。但值得注意的是,大约一半以上的病例在孕早期检测不到IgM,这主要是由于胎儿在早期尚未建立完整的免疫系统,而且不同实验室IgM血清抗体的敏感性差别较大(50%~90%)。如果孕妇血清检测呈阳性,可建议羊水穿刺进行羊水病毒培养或病毒DNA-PCR检测。据报道,羊水培养的敏感性大约为50%~70%,而PCR的敏感性约为77%~100%,两者联合检测的敏感性可达到80%~100%^[6]。但如前所述,羊水检测在21周前假阴性率较高。

虽然在CMV感染阳性的胎儿中仅有10%出现畸形,但预后较差。受感染胎儿通常伴早产、低体重儿、黄疸、脾大、小头畸形及血小板减少症等,大约30%胎儿死亡,80%的受感染胎儿可出现神经系统受损^[4],如智力低下、听力损伤、神经肌肉损伤及脉络膜视网膜炎等。而对于那些孕期受感染,但围产期无明显临床表现的胎儿,长期随访发现5%~15%的病例出现神经系统症状,一侧或双侧听力损伤为主要表现^[7]。

2 细小病毒(Parvovirus)

人类细小病毒B19属于一种小的单链DNA,在5~15岁儿童群体中较为常见,通过呼吸道传染。大约20%病例在感染期间无症状,身体不适、肌肉酸痛、低热为感染期的主要症状。在B19可疑病例中,大约50%病例为家庭主妇,20%为小学教师^[8]。此病毒在孕妇中的发生率较低。

孕妇感染B19病毒后,其通过胎盘传染给胎儿的机会大约33%。胎儿早期感染主要出现肝脏损害(6周),晚期感染则以骨髓损害为主(4个月)。此

类病毒主要影响胎儿造血系统的发育,阻碍红细胞的成熟。因此,受累胎儿会出现贫血、心功能低下、心肌炎、甚至出现胎儿水肿。

B19病毒感染的胎儿出现水肿的形式多样,包括腹水、胸水、心包积液、心胸比增大、皮肤水肿、胎盘增厚以及羊水增多等。一过性的腹水通常提示B19病毒感染,通常水肿出现于母亲感染后4周左右,部分病例水肿症状于孕晚期消失。超声指标大脑中动脉血流速度评价有助于判断胎儿贫血,当PSV大于1.29M值时,提示胎儿有贫血征象。在孕早期,受累胎儿通常表现为水肿或者颈皮增厚,当染色体核型正常时,应考虑B19感染可能。胎儿B19感染的另一特征表现为胎粪性腹膜炎。

IgM抗体阳性通常为B19病毒感染的主要诊断指标,当发生B19病毒感染时,IgM通常于3天后出现阳性,1至2个月后消失。

B19感染胎儿的总体死亡率仅0.6%~2.6%^[9-11]。英国一项前瞻性的研究表明,193例IgM抗体阳性的孕妇,84%的胎儿出生后正常,16%胎儿死亡。B19病毒导致胎儿结构畸形的机会较小。

B19病毒感染治疗主要针对贫血症状,目前较常见的方法为宫内输血。

3 风疹病毒(Rubella)

据报道,发展中国家每年发生先天性风疹病毒感染的的新生儿病例约10万例^[12]。风疹病毒属于RNA病毒,常见于鼻咽分泌物中。人体接触病毒后2~3周内出现临床症状,主要表现为中度不适、发热及头痛,可持续1~5日。面部可出现点状皮疹,并向下绵延,平均3日后消失。近1/3的受感染成年妇女可表现为一过性的关节痛,25%~50%的感染病例仅仅表现为亚临床症状。孕妇出现毒血症是胎儿感染的前提条件,如果孕妇没有出现明显的临床症状,则胎儿感染的可能性很小^[13],母亲复发感染对胎儿的影响很小。

风疹病毒颗粒首先感染胎盘的绒毛和血管,然后通过脱落的内皮细胞和母体白细胞传染给胎儿,脏器损害是细胞毒性反应的最直接表现,包括免疫性损害和闭塞性脉管炎。脉管炎较严重时会导致胎

儿组织的血供减少,从而导致胎儿生长受限。由于毒血症通常在孕妇出现皮疹前1周左右发生,所以当母体出现临床症状时,胎儿往往已经受到感染。

母体感染风疹病毒,孕早期大约90%可能感染胎儿,孕中期感染胎儿的概率为25%,孕晚期为95%~100%^[14,15]。当孕妇在末次月经后12天内感染风疹病毒,则胎儿受累的机会为0,12~21天感染机会为31%,3~6周内发生感染,则胎儿受累的机会为100%^[16]。胎儿感染风疹病毒后较为常见的受累器官为眼、心脏及神经系统。胎儿通常会出现发育受限、肝脾增大、血小板减少症,但通常一半的胎儿表现正常。第7周后感染胎儿通常不会表现严重的器官损害。

胎儿风疹病毒感染超声表现在孕早期主要为胎儿停育以及严重的胎儿畸形。跟风疹感染相关的心脏畸形主要包括房间隔缺损、脑室增宽以及肺发育不全,少数还会出现小脑畸形和生长受限。

母血中风疹病毒可刺激多种抗体的产生,血凝素抑制素抗体通常在感染后整个孕期持续阳性。IgM抗体通常在毒血症7~10天后达到高峰,在出现丘疹后4周左右消失,但假阳性率较高。IgG抗体通常在IgM抗体出现后2周增高4倍。风疹病毒可通过细胞培养而检测到,羊水培养必须在16周进行,且培养时间通常为6周。有报道采用分子生物学方法对绒毛进行病毒RNA检测或DNA探针杂交,但此方法不适于常规临床检测。

风疹病毒胎儿感染的预后与感染的孕周相关。胎儿孕早期感染风疹病毒预后较差,虽然孕中期胎儿畸形的几率较低,但仍可见到个例报道。先天畸形主要包括耳聋、神经系统损害、心脏畸形及眼畸形等,其中1/4胎儿在出生后可表现神经系统损害。

3~10周内风疹病毒感染胎儿通常被建议终止妊娠。11~18周孕妇感染风疹病毒胎儿受累和出生缺陷的几率下降。12周后胎儿受到感染在脐带血中可出现IgM抗体阳性,因此脐带血IgM检测为胎儿诊断的主要手段,但假阴性率较高。目前没有宫内治疗有效手段。

4 单纯性疱疹病毒(Herpes Simplex Virus Type 2)

HSV-2是孕期感染致胎儿畸形的主要类型。

HSV-2通常通过性接触传播,围产期可通过宫内传染传给胎儿。85%的新生儿HSV-2病毒感染发生在经阴道顺产过程,5%为经胎盘宫内感染^[17]。单纯性疱疹病毒属于DNA病毒,在细胞核中复制,但可潜伏于不同的细胞期。

单纯疱疹病毒感染主要分为原发性和继发性2种类型,原发性生殖器疱疹大概占感染病例的2%,主要见于母体本身无HSV抗体的情况,其主要症状除了生殖器灼痛外,还包括头痛、发热、肌肉痛等不适症状,和继发性HSV感染在临床表现上区别显著,不同HSV感染的类型,其胎儿及新生儿感染表现也不同。与继发性感染比较,原发性感染多数不表现任何症状,但病毒活动期周期较长,对于再发感染病例,复发部位主要在生殖器。Brown等^[18]研究发现,在原发感染HSV病例中,40%出现严重的围产期死亡,而继发感染病例显著降低。研究中还发现,孕期母亲原发感染HSV,新生儿HSV感染发生率增高10倍,新生儿感染HSV病毒的几率为33%。当母体出现HSV抗体,其新生儿感染率下降。新生儿HSV感染比宫内感染更为普遍。

PCR检测比病毒培养更加敏感。HSV-II病毒检测起初只能通过病毒培养的方法,细胞学检测Tsanck smear的方法准确率低,目前主要应用的为一种新的酶联免疫的方法,除此之外,PCR和血清学方法也被应用于临床中。

胎儿及新生儿感染HSV预后较差。胎儿一旦感染,可以出现皮肤损害、脉络膜视网膜炎、小脑畸形、脑积水及先天性小眼球等。流产是孕早期感染HSV的最常见后果。孕20周后则较易发生早产。如果不进行治疗,70%HSV感染病例预后较差。阿昔洛韦和阿糖腺苷是治疗新生儿感染HSV的首选药物,但阿昔洛韦治疗孕期HSV感染的有效性目前尚不肯定。目前仍没有统一的孕期用药的适应证,但对于孕期母体如出现严重的HSV感染,特别对发生胎膜早破及早产的病例,则建议应用阿昔洛韦治疗。如孕妇临产期出现HSV活动感染,则新生儿感染HSV的几率为50%,如果于胎膜早破后4个小时内剖宫产,则新生儿感染的机会降至15%~20%。

5 弓形体病(Toxoplasmosis)

弓形体病是由于原生物弓形虫感染导致。我国在1983~1986年进行全国弓形虫血清学普查发现平均弓形虫阳性率为5.169%(0.329%~11.793%),新生儿感染率为1‰~2‰。

弓形虫属于寄生虫,其生命周期分为卵囊、速殖子和囊肿3个阶段。家猫是弓形虫的主要宿主,猫感染后每天可排出1000万个卵囊,持续10~20天。卵囊在适宜温度和湿度环境中2~4天即可发育为感染性卵囊。人因误食卵囊而感染或被猫咬伤通过滋养体感染。在动物饲养过程中,动物舔舐人的手和脸,或被动物咬伤都可能获得感染。另外,接触流产动物的胎盘、羊水及其他污染物可获得感染。据调查,兽医和饲养员的弓形虫阳性率分别为9.21%和4.30%,兽医的弓形虫阳性率居调查的15种职业之首,饲养员的弓形虫阳性率也较其他较少与动物接触的职业高。

正常女性在怀孕前4~6个月或更早时间感染弓形虫,可以获得终生的保护性免疫力。若女性在怀孕期间第1次感染弓形虫,因其对感染无保护性免疫力,弓形虫的速殖子可以随血流侵入胎盘导致胎儿感染,也可因胎儿摄入羊水而感染。胎儿在子宫内感染的风险随孕期增加而增大,但在怀孕早期感染的胎儿后果更严重。在怀孕早期(3~6个月)的母婴传播感染,可导致胎儿先天性弓形虫病、胎儿子宫内死亡和自发性流产。但在怀孕晚期感染通常无明显症状。在怀孕第3、6、9月时受到弓形虫感染,先天性弓形虫病的发病率分别为9%、27%、59%;出现明显临床症状的发病率分别为77.8%、15.6%、10.2%;围产期死亡和死产的发生率为5.0%、2.0%、0%。

胎儿感染弓形体,主要的受损器官为大脑和眼睛。先天性弓形体病典型的临床表现包括脉络膜视网膜炎,颅内钙化和脑积水。其他表现包括淋巴结病、脾大、智力低下、癫痫和脑炎,90%的弓形虫感染的孕妇没有任何临床表现。垂直感染是弓形虫感染的主要方式,胎盘感染是胎儿受到感染的前提,母体感染弓形体后,胎儿受累的时间变化较大,大概为

4~16周。胎儿弓形体感染率与孕龄大小关系密切。

胎儿受到弓形虫感染超声学表现包括肝内多发钙化斑及强光点、水肿、颅内钙化斑及脑积水等。如胎儿出现颅内改变,则预后较差。Hohlfeld等报道89例弓形体感染病例中,32例胎儿出现超声学改变,最常见的超声学特征为侧脑室增宽,通常为双侧对称,且进展较快。其他超声表现为颅内及肝内强光点、胎儿颈皮增厚、回声增强、腹水,少数病例可出现胸水及心包积液等。在一项胎儿出生后超声随访研究中,24%新生儿可见到脉络膜囊肿。

孕妇血清学检测IgM是孕期筛查的主要手段。IgM阳性或者IgG滴度3周内增高4倍提示弓形虫感染,IgM可持续1年。不同的检测方法敏感性不同,羊水PCR被认为是诊断弓形体感染的有效方法,其特异性接近100%,敏感性却只有64%。有研究显示羊水小鼠接种实验联合PCR检测,敏感性可提高至91%。

孕早期弓形虫感染可导致流产,随着孕周的增加,胎儿后遗症发生率下降。在孕期感染的病例中,30%胎儿出生后可出现癫痫、脉络膜视网膜炎、脑炎及脑积水。新生儿期无症状病例,多数在成人期可出现脉络膜视网膜炎,一半可出现视力损害。出生后1年内抗生素治疗被证明为有效地减少后遗症的有效途径。

孕期确诊弓形体病是应用螺旋霉素治疗的指征。螺旋霉素的建议剂量为3g/天,螺旋霉素不能通过胎盘,但可以阻止弓形虫通过胎盘感染胎儿。在欧洲尤其是法国,如果证据显示孕期感染弓形虫,则除了应用螺旋霉素治疗外,还建议磺胺类药物、乙嘧啶等药物联合使用,但在孕早期有些药物是禁忌的。鉴于孕期筛查假阳性较高,Romand等建议孕晚期感染采用螺旋霉素、磺胺类联合治疗。

在临床工作中,虽然孕妇孕期感染有导致胎儿发育畸形的风险,但真正畸形胎儿出生的几率并不高,可是我们不能因此而忽视孕期感染的产前诊断,尤其在国内,各个地区间的卫生条件的差异,新生儿宫内感染的发生率不尽相同,但由于目前我们检测TORCH感染仅通过敏感性及其特异性较低的Elisa

方法检测,但仍不能准确评估胎儿宫内感染的发生率。因此,我们需要推广以PCR技术及病毒培养技术为平台的产前诊断方法,从而减少宫内感染产前诊断的假阳性率及假阴性率。

参 考 文 献

- [1] Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1999,42(1): 71-80.
- [2] Walmus BF, Yow MD, Lester JD, et al. Factors predictive of cytomegalovirus immune status in pregnant women[J]. *J Infect Dis*, 1988. 157(1): 172-177.
- [3] Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study[J]. *Scand J Infect Dis*, 2000,32(2): 137-142.
- [4] Pass RF, Stagno S, Myers GJ, et al. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection; results of long-term longitudinal follow-up [J]. *Pediatrics*, 1980, 66 (5): 758-762.
- [5] Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(19): 1290-1296.
- [6] ACOG practice bulletin. Perinatal viral and parasitic infections. Number 20, September 2000. (Replaces educational bulletin number 177, February 1993). American College of Obstetrics and Gynecologists[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002,76(1): 95-107.
- [7] Gehrz RC, Marker SC, Balfour HH. Specific cell-mediated immune defect in congenital cytomegalovirus infection [J]. *Lancet*, 1977,1(8015): 811-812.
- [8] Azzi A, Trotta M, Zakrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection within a family and risk for pregnant women [J]. *Epidemiol Infect*, 1996,117(2): 401-403.
- [9] Wong SF, Chan FY, Cincotts RB, et al. Human parvovirus B19 infection in pregnancy: should screening be offered to the low-risk population? [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2002, 42(4): 347-351.
- [10] van Gessel PH, Gaytant MA, Vossen AC, et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands: A prospective study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006,128(1-2): 46-49.
- [11] Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, et al. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women[J]. *BJOG*, 2009,116(11): 1492-1498.
- [12] Canadian Paediatric Society. Preventing congenital rubella syndrome[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2000,75(36): 290-295.
- [13] Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella[J]. *Intervirology*, 1998, 41(4-5): 163-169.
- [14] Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy [J]. *Lancet*, 1982, 2(8302): 781-784.
- [15] Grillner L, Forsgren M, Barr B, et al. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation[J]. *Scand J Infect Dis*, 1983,15(4): 321-325.
- [16] Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella [J]. *Lancet*, 1988,1(8600): 1445-1447.
- [17] Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection[J]. *Teratology*, 1989,39(1): 1-10.
- [18] Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate[J]. *Herpes*, 2004,11 Suppl 3: 175A-186A.

编辑:周文婷

(收稿日期:2013-01-30)