

胎儿及新生儿 TORCH 感染的研究新进展

Sue G. Boyer Kenneth M. Boyer*

(美国芝加哥伊利诺大学医护学院,母胎医学系)

【摘要】 TORCH 感染有其特殊的发病机制和潜在的破坏性的临床表现。先天性的弓形虫感染仍旧是导致失明的重要因素,尽管避免食用生肉,和猫的接触可加以预防。由于预防接种的缘故先天性的风疹和水痘病毒的感染率降低了。先天性的梅毒的发生率下降要归功于强制性的产前检查和有效的治疗措施。在发展中国家先天性的艾滋病病毒感染正在以可怕的速度增长,而在美国对新生儿和母亲使用抗逆转录病毒疗法可使发生率有所下降。在美国,巨细胞病毒仍旧是最常见的先天性感染病因,近年研究显示更昔洛韦(罗氏制药)可能是有效的治疗方法之一。通过选择性的剖宫产和抗病毒治疗可以减少新生儿的疱疹发生率和提高预后。

当怀疑新生儿在宫内受到一种或数种病原体感染时,通常在出生后要进行 TORCH 检查,尽管这些微生物感染只会对母亲造成轻微的或者亚临床的感染,但对新生儿则有可能带来具有破坏性的后果。基于对这类疾病的发生、检测、治疗和预防的新的认识,在最近的数年里检测的结果和发生率都有了变化。下面的文章是关于这些病原体的综述。我们将讨论关于 TORCH 对于公共健康影响的效果和措施、预防接种、分子生物学技术和新的治疗方法。TORCH,是弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒及其他(水痘、带状疱疹病毒、细小病毒 B19) 的缩写。Klein & Remington 认为这样的分类太狭隘了,应该考虑增加其他几种感染因子,例如:肠道病毒、伯氏疏螺旋体(引起莱姆病)当然还包括了艾滋病毒。但在本综述中笔者只涉及传统的 TORCH 和 HIV 病毒。

母亲血液循环中的这些微生物通常是通过胎盘感染胎儿的。这些微生物的宫内感染可以引起流产、胎儿宫内生长受限、早产、慢性的新生儿感染。在大多数病例中母亲的感染是轻微的,但是对生长中的胎儿影响是严重的。严重的程度取决于胎儿受感染时的孕龄、微生物的毒性、胎盘受到破坏的程度、母亲疾病的严重程度。比如:母亲初次的单纯疱

疹病毒感染较相同病毒的复发性感染更易垂直传播给胎儿,导致严重后果^[1]。很难估计这类微生物感染造成早孕流产的比例。尽管有人估计在胚胎种植后的最初数周这类微生物的感染造成的流产率为 31%,但这类估计可能是有误的。因为某些妇女还没有意识到自己已经怀孕而她们宫内的胚胎或胎儿已经死亡^[2],这部分人是没有统计到的。感染早期可以识别的症状要到怀孕后 6~8 周才能发现。在这个阶段还是很难确定胎儿死亡的原因到底是感染阻碍器官发育还是感染引起的直接结果。

这类感染的发病机制很独特。因为这些微生物的低毒性,在胚胎形成的早期很少引起胎儿死亡。因为胚胎实际上是接种在子宫内的外来组织,胎盘建立了一个免疫保护的屏障,保护胎儿免受母体体液和细胞免疫的攻击。这种保护机制反过来也造成了胎儿在出生前后和怀孕的前 3 个月很易受到感染。孕早期是胚胎发育的最复杂阶段,某些敏感的器官如眼睛、耳朵极易受到攻击。未成熟的胚胎缺乏完全清除感染的免疫机制,在这个阶段母体通常会建立免疫耐受机制,其不良反应是使感染持续而这种感染在正常成年人和儿童中是会被机体清除的^[1,3]。

临床感染的迹象会在出生后、或出生后不久及出生后一年内被发现。受感染的新生儿通常表现为生长缓慢、发育异常,或多种临床或者实验室检查的异常。病原体导致不同的损害,取决于是否是先天性的还是围产期的感染(见表 1)。

*摘译原文于 Newborn and Infant Nursing Reviews, 2004, 4(1):70-80,文中所用数据及诊疗方案来源于 2004 年美国相关指南,仅供国内临床参考。

表 1 相关病原体引起围产期和先天性的垂直传播的频率比较

病原体	先天性	围产期
弓形虫	+++	+
梅毒	+++	+
水痘-带状疱疹病毒	++	++
细小病毒 B19	++++	0
HIV 病毒 1 型	+	+++
风疹病毒	+++	+
巨细胞病毒	+++	+
单纯疱疹病毒	+	+++

注:+++指非常常见,+指发生频率很低,0指不通过此途径传播

感染也可能在那些出生时看起来"正常的新生儿"身上引起迟发性的病变,例如:先天性的弓形虫感染会在青春期引起危及视力的脉络膜视网膜炎。风疹病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、弓形虫感染及梅毒这些感染因子会在初次感染后的数月及数年中潜伏在组织中,复制并导致进行性的组织破坏,而且不幸的是治疗后仍旧可能复发。这些疾病的后遗症在一段时间后会表现出来,例如风疹病毒造成的听力丧失可能在感染的数年后发生。Klein 和 Remington^[1] 给出了非常精确的母亲在胎儿生长发育时感染 TORCH 可能对胎儿、新生儿导致的结果(见图 1)。

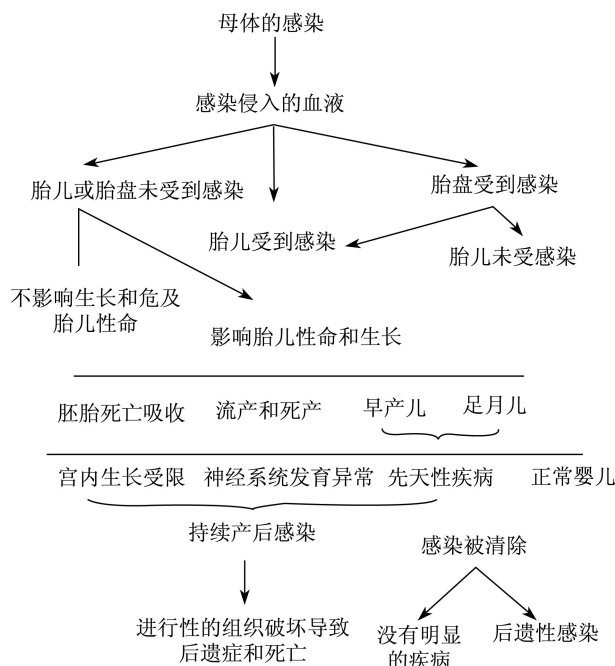


图 1 通过血液-胎盘途径发生传播的疾病发病机制

1 弓形虫感染

弓形虫病是由冈滴弓形虫引起的疾病,通常是食用生肉或者接触到猫的排泄物引起的。当这些寄生虫侵入后可以通过胎盘感染胎儿。一旦感染上,这些病原体会形成包囊长期潜伏在寄主受感染的组织中。像先天性感染的梅毒及围产期感染的 HIV 病毒一样,弓形虫的感染在出生时并不明显。但是与梅毒和艾滋病不一样的是,弓形虫在美国并不是围产期常规检查的项目。不幸的是大约 70%~90% 受感染的新生儿,出生时看上去正常,但将会在青年期出现明显的临床表现。这些婴儿还可能会发生脉络膜视网膜炎导致失明、阻塞性的脑水肿。颅内钙化通常和智力发育落后、癫痫发作、动作和发育迟缓有关。在欧洲,怀孕妇女每个月都会被筛查是否受到弓形虫的感染,作为标准的围产期检查的一部分。这样母亲的血清学变化能够很快被监测到。通过运用 PCR 扩增羊水标本中的弓形虫的 B1 基因能够在怀孕 18 周就非常精确地诊断出那些有迹象感染急性弓形虫的母亲,其胎儿是否也感染了弓形虫。而感染是否引起胎儿器官受损,要通过一系列的超声检查来确定。目前孕妇可以通过服用螺旋霉素来预防胎儿感染,因此早期诊断是非常重要的。一旦发现胎儿也受到感染,则治疗方法需要改变为注射乙胺嘧啶和磺胺嘧啶,同时必须给予叶酸以拮抗上述两药对骨髓发育的抑制。

孕妇在孕期的前 3 个月的感染对胎儿造成的影响最严重,因此早期诊断非常重要。通常在孕晚期及出生时感染胎儿,在这个时间窗口内对胎儿造成的损害相对轻点。弓形虫感染通常是没有症状的,故往往被母亲所忽略。仅有少部分的婴儿因为母亲有患过弓形虫疾病被诊断出来。另一个被忽视的原因是母亲的临床症状如:发烧、淋巴结病、头痛、肌肉酸痛、颈项强直和厌食往往被归为其他常见的感染所引起的。

当血清学检查没有证实孕妇有感染时,超声检查却发现胎儿有生长受限、脑水肿、颅内钙化和腹水时仍旧应怀疑有弓形虫的感染。超声在产科检查中越来越多的应用是支持早期诊断弓形虫感染方面的

另一个新进展。

通过教育公众可以起到预防的作用。在美国大多数的孕妇现在意识到了“猫的垃圾箱”中的神秘的内在危险。避免摄取生肉或煮制不充分的肉同样是非常重要的,但认知率尚未普及。更加需要强调的是在早孕时进行血清学变化的检测,目前美国只有少数的几个州常规在新生儿中检查弓形虫的感染,这样能提供及时和有效的出生后治疗。

2 梅毒

梅毒螺旋体可通过胎盘传播给胎儿引起先天性梅毒。梅毒螺旋体在母儿之间百分百垂直传播。孕妇感染梅毒后病程可分三期:一期梅毒以硬下疳及淋巴结炎为特征;二期梅毒是梅毒螺旋体发生血行播散,并且在硬下疳愈合2~10周后,手脚可出现斑丘疹。笔者认为先天性梅毒儿处于梅毒二期。先天性梅毒早期处于潜伏状态,最终出现晚期梅毒。晚期梅毒若无症状称晚期潜伏,出现症状则为三期梅毒。三期梅毒时,神经系统、心血管系统受损,梅毒瘤(皮肤肌肉骨骼系统的肉芽肿)出现。

自1941年第一次报道梅毒以后,40年代梅毒处于发病最高峰。80年代梅毒虽有死灰复燃趋势,而现在的梅毒发病率是最低的。先天性梅毒发病率的降低主要归功于强制性孕期血清学筛查。在美国,非洲裔人群及东南部地区一期和二期梅毒的发病率仍然是最高的。

尽管梅毒传播可发生在妊娠任何时期,但相对于潜伏梅毒,一期及二期梅毒更易引起先天性梅毒。先天性梅毒分两期:早期(见于2岁以下患儿)和晚期(见于2岁以上患儿)。不经治疗,感染后胎儿围生期死亡率高达40%。存活下来的60%中有2/3的患儿出生时并无症状。但围生期常规筛查很容易鉴定出这些患儿。若存活下来的患儿出生后不进行诊断和治疗,数周或数月后即可出现症状。

先天性梅毒的早期表现累及多个系统。婴幼儿时期即可出现难以控制的鼻出血、肝大、黄疸、肝酶升高、淋巴结肿大、溶血性贫血、血小板减少、骨髓炎、骨膜炎、黏膜及皮肤斑丘疹、中枢神经系统功能异常及发育障碍。晚期表现主要是慢性感染对骨

骼、牙齿及中枢神经系统的损害。

显微镜暗视野观察到梅毒螺旋体或者在胎盘、脐带、皮肤伤口处取样直接进行免疫荧光检查均可确诊,不过血清学检查是主要的针对方法。性病研究实验室检测(VDRL)及快速血浆反应素(RPR)均可检测到心磷脂抗体。虽然这些检查诊断梅毒并无特异性,但非特异性抗体检查对诊断梅毒是有帮助的,因为这些检查的定量结果可以反映疾病活动。因此在筛查中是很实用的,而且检查的结果可用于疗效观察。梅毒螺旋体检查时可检测梅毒螺旋体的特异性抗体,包括:梅毒螺旋体固定试验、荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)、梅毒螺旋体血球凝集试验(MHA-TP),其用于确诊VDRL及RPR筛查阳性的病例。梅毒螺旋体PCR检查处于发展中,还未普遍用于临床实验室。

出现症状的患儿需进行病情分级并治疗。对于无症状患儿而言,若母亲的非特异性和特异性抗体检查均阳性,则该患儿病情较危险。如果母亲有下列情况之一,则需评估患儿病情:

母亲病情治疗情况不详,有记录但不充分;
母亲分娩前治疗少于30天;
母亲并非用青霉素治疗;
母亲非特异性抗体滴度未降至治愈水平。如果母亲接受充分治疗而且治疗时间早于分娩前一个月,则非特异性抗体阳性反应的胎儿从母体被动获得抗体,因此不需要对婴儿进行治疗。疾病预防和控制中心已根据母亲病史和实验室检查详细制定出治疗指南。

一般来说,有效治疗先天性梅毒需连续使用青霉素10天。用法:水剂青霉素10万U~15万U/(kg·d),出生7天内的新生儿每12小时1次;出生7天后的婴儿每8小时1次或者5万U/(kg·d)肌注连用10天。母亲充分治疗可消除胎儿感染的风险,但是产后仍需对婴儿进行随访,直至非特异性抗体(VDRL或RPR)阴性。对接受治疗的婴儿进行随访,以确定血清非特异性抗体转为阴性。

所有孕妇都要进行产前梅毒检查,母亲围产期接受治疗可容易预防先天性梅毒。然而围产期感染梅毒的孕妇不寻求治疗的越来越多,这意味着即将临产时才进行梅毒筛查。如果孕妇在妊娠晚期感染

梅毒,新生儿血清抗体滴度较低甚至无任何反应,所以检测母血较脐带血更合适。在母亲血清学检查结果未知前,新生儿不可以出院,这点很重要。任何一名孕妇,如果分娩孕龄小于20周死胎,都应接受梅毒检查。在梅毒是地方病的社区,推荐孕妇在妊娠期间接受3次梅毒检查,分别在确定早孕时、第28周时及分娩时。

3 水痘 - 带状疱疹病毒

水痘 - 带状疱疹病毒与单纯疱疹病毒关系密切。原发性感染出现水痘,同时病毒潜伏在脊髓后根神经节中,可再次激活而导致带状疱疹。孕妇感染水痘 - 带状疱疹病毒给母婴带来严重后果。妊娠早期胎儿感染水痘 - 带状疱疹病毒可致先天性水痘综合征。分娩时病毒通过胎盘感染新生儿可引起新生儿水痘。有趣的是,复发性水痘 - 带状疱疹病毒感染并不引起先天性水痘综合征或新生儿水痘。1995年之前,尚未使用水痘疫苗,美国每年有400万人发病。90%~95%的儿童感染水痘 - 带状疱疹病毒,致冬春交季大流行。紧随大流行后水痘 - 带状疱疹病毒再次爆发,90%的感染者与被感染家庭有接触史。因此儿童感染水痘 - 带状疱疹病毒导致成年人对该病毒免疫,孕妇水痘发病率也降低(在一项有3万名孕妇参与的研究显示发病率为7/1000)。随着风疹疫苗的推广及水痘疫苗的广泛应用,水痘发病情况将有彻底的改变。日本临床实践发现,儿童免疫接种后,免疫力可持续很长时间,这一结论正在美国进一步证实。

总的来说,妊娠期间发生水痘 - 带状疱疹病毒原发性感染的孕妇约有25%可传播给胎儿,但并非每个胎儿感染都有临床表现。若孕妇在妊娠前20周感染水痘 - 带状疱疹病毒,只有约2%的胎儿出现症状。在胚胎的胚芽发育、神经分布形成及眼睛成熟期间,水痘 - 带状疱疹病毒的危害最大。妊娠6~12周水痘 - 带状疱疹病毒可中断肢体的发育。妊娠16~20周,水痘 - 带状疱疹病毒可阻碍眼睛和大脑的发育。妊娠晚期胎儿感染水痘 - 带状疱疹病毒仅有较少且轻的异常。孕妇在感染恢复期产生的抗体可通过胎盘,这些抗体能改变妊娠中、晚期胎儿

感染水痘 - 带状疱疹病毒的病程。但在妊娠早期及临产时这些病毒不能进入胎儿或新生儿体内。

与先天性水痘综合征有关的异常累及多个器官或系统,包括:皮肤缺陷、皮肤瘢痕、四肢萎缩、自主神经受损。自主神经系统功能失调的表现有神经源性膀胱括约肌功能失调、输尿管积水、肾盂积水、严重的胃食管反流、反复发作的吸入性肺炎。中枢神经系统的表现有小头畸形、脑皮质萎缩、癫痫发作、智力发育迟缓。眼睛受累表现有:脉络膜视网膜炎、小眼畸形、白内障。

诊断婴儿水痘 - 带状疱疹病毒感染的依据是母亲妊娠期水痘病史及婴儿皮肤红斑。婴儿组织分离的病毒很难培养,但组织样本中的病毒DNA可通过PCR检测到。感染水痘 - 带状疱疹病毒的婴儿脐带血中可检测到水痘 - 带状疱疹病毒特异性IgM和IgG抗体。出生后IgM抗体滴度很快降低,但IgG可持续存在。绒毛膜取样和胎儿血液取样检测病毒DNA、病毒或病毒抗体均可用来诊断胎儿感染。这些检查给孕妇管理和咨询带来的益处并未明确。

对于那些接触水痘 - 带状疱疹病毒且有感染危险的女性,应给予水痘 - 带状疱疹病毒免疫球蛋白接种。但是一旦孕妇被确诊感染,这些抗体的预防作用并不能保护胎儿,这时应给予患重症水痘的孕妇抗病毒剂无环鸟苷。尽管无环鸟苷对胎儿的安全性和有效性并无严格研究,但无环鸟苷的治疗作用超过其风险。与风疹、巨细胞病毒不同,水痘 - 带状疱疹病毒在胎儿出生后复制并不活跃,所以对患先天性水痘综合征的婴儿进行抗病毒治疗并无价值。

如果孕妇在妊娠最后几天感染水痘 - 带状疱疹病毒,那么胎儿有20%可能发生新生儿水痘 - 带状疱疹的风险。若胎儿出生在孕妇出现水痘2天前及出现水痘4天后这段时期内,则新生儿可发生进行性水痘;若不治疗,可有30%的死亡率。水痘 - 带状疱疹病毒免疫球蛋白最有价值的用途就是用来治疗这些高危患儿。若胎儿在母亲出现水痘5天后出生,尽管出生时或出生后很快出现症状,但这些婴儿并非高危患儿。因为他们受到通过胎盘的母体水痘 - 带状疱疹病毒IgG抗体的保护。

4 细小病毒 B19

绝大多数情况下,细小病毒 B19 可引起儿童病毒性传染性红斑(第五类疾病或颊部红斑疾病)。1983 年才发现细小病毒 B19 与传染性红斑病有关。至 15 岁时,约 50% 的青少年可检测到该病毒的 IgG 抗体。细小病毒 B19 通过空气飞沫传播。成年人感染后大多无症状或仅有轻微的皮疹和关节痛。孕妇感染可导致流产或非免疫性水肿。胎儿水肿的特征是心包、胸膜、腹膜内有大量的积液。胎儿水肿的病因是心衰,而心衰则是由病毒诱导的红细胞生成障碍性贫血造成的。病毒通过胎盘感染胎儿的风险大约是 30%,其中约 9% 发生流产。主要是在孕中期发生流产。慢性先天性感染造成围生期后遗症很少见。诊断胎儿感染细小病毒 B19 最好的方法是在羊水、胎儿血液或组织中检测到病毒 DNA。许多研究人员使用 PCR 技术,在标准临床实验室也已使用 PCR 技术进行检测。

孕妇接触或感染细小病毒 B19 后,至今还没有最佳处理方法。易感女性(血液中未检测到特异性 IgM 和 IgG 抗体)的临床治疗和预防方法依然悬而未决。因为在特征性红斑出现前的潜伏期,感染者很可能已造成病毒传播。红斑出现后,对已感染孕妇的治疗也存在争议。研究人员已提出许多方案,但尚无一个方案通过对照研究证实其可行性。建议在母亲确诊感染后对胎儿进行超声检查,一些医生通过连续的超声检查观察胎儿水肿发展情况,但效益太低;因此不能证明超声检查应该作为所有妊娠期间细小病毒 B19-IgM 抗体阳性孕妇的常规检测。宫内输血已成功应用于一些水肿胎儿,但并无研究证明这项危险的治疗可以提高生存率。

5 人类免疫缺陷病毒 I 型(HIV-I)

自 1984 年艾滋病被首次发现后^[20],最近病原体才被认为应当归到“other”一类的是人类免疫缺陷病毒(HIV)I 型。虽然在过去的十年中,在美国这种病毒对新生儿的影响显著下降,但它仍然在非洲严重的流行,在东南亚、印度、南美洲迅速传播^[21]。在美国尽管对感染的孕妇的产前治疗不断

进步,但若孕妇在产前不能接受产前保健,没有进行孕期 HIV 检测,没有接受符合规定的抗逆转录病毒的治疗,新生儿感染的病例还会不断发生^[22]。

从 HIV 感染的母亲传播给胎儿或者是新生儿的途径有三种: 由子宫经过胎盘感染; 在分娩时接触到血液; 产后吸吮含有 HIV 病毒的母乳。在美国分娩期传播是最常见的一种方式^[23]。在没有治疗的情况下,垂直传播率在 15%~40%,最高的传播率发生在母乳喂养人群^[24]。可能影响传播的危险因素来自三方面:病毒、产妇、产科处理。病毒的危险因素包括孕妇血浆的病毒含量(在孕期,更重要的是在分娩期)、病毒的类型、治疗、耐药性。母亲的危险因素包括营养不良、维生素 A 的缺乏、静脉药物的使用、吸烟、胎儿的母乳喂养。产科的危险因素包括长时间的胎膜早破(大于 4 小时)、绒毛膜羊膜炎、胎儿头皮电极的使用、生殖器的溃疡和破损的出现。在淋巴细胞上编码 HIV 受体的 CCR5 基因突变,使得暴露的婴儿获得先天的免疫。母婴传播最强的预测是分娩期产妇血浆中 HIV 病毒的含量。择期(非急症)剖宫产可以保护没有接受抗逆转录病毒治疗和分娩期血浆中含有高水平 HIV 的产妇^[26]。

由于母源性抗体通过胎盘传播,所有暴露的婴儿出生时血清反应都呈阳性。如果婴儿没有被感染,出生后 18 个月内抗体会消失。如果胎儿在宫内感染,在出生时可以通过培养、抗原检测、聚合酶链反应检测出来。如果分娩时的传播已经发生,病毒在出生后两周就能被检测出来,在 1 个月或 4 个月的时候更加敏感。被暴露的婴儿通常在出生后 1 个月或 4 个月的时候进行聚合酶链反应检测。如果所有的聚合酶链反应阴性,出生后 18 个月的血清学检测将证实是否感染^[21]。

被感染的胎儿在出生时通常没有临床症状,不管是出生前感染的或是围产期感染的。早期的临床表现是不典型的,可有淋巴结肿大、肝脾大、口腔念珠菌感染、侵入性细菌感染、发育迟缓、肺炎、发育停滞等。对于治疗不敏感的念珠菌和肺炎需考虑进行 HIV 的血清学检测。矛盾的是,90% 的 6 个月的婴儿存在过高的免疫球蛋白 G、A、M、E,而出现免疫

反应调节障碍。

垂直传播的预防要求尽早掌握早孕期孕妇的感染状况。美国公共卫生服务在2001年修订的指导方针,强调HIV病毒检测作为常规产前检查的一部分,并大力鼓励所有孕妇进行检测^[28]。在小儿艾滋病临床试验组(PACTG)的研究表明,孕妇和新生儿运用齐多夫定(ZDV)治疗使母婴传播的风险可能会从25.5%下降到8.3%。基于这项研究,在美国通常感染的孕妇在妊娠期和分娩期静脉注射ZDV。婴儿出生后立即给予6周的ZDV治疗。迄今为止惟一的不良反应是用药婴儿发生临床上无意义的贫血。母亲需更积极地进行多种药物的联合治疗,从而在分娩期减少病毒载量,使得垂直传播急剧减少^[29]。在美国的许多中心,运用这种管理战略后垂直传播事实上已经被消除。即使在妊娠期母亲缺乏治疗的情况下,分娩时使用ZDV或分娩后立即使用,并常同其他药物奈韦拉平(勃林格林格翰公司,德国)一起使用,可以大大减少传播^[30]。

现在关注孕妇、新生儿和婴幼儿长期使用抗逆转录病毒药物的不良反应,但目前看来好处远远大于可能的风险,长期的随访也将是至关重要的。在孕期惟一的绝对禁忌的抗逆转录病毒药物是Efavirens,该药可导致中枢神经系统的畸形。无产前护理的母亲将仍是垂直传播的高危人群。针对这一情况,CDC为分娩期母婴快速检测方法的研究提供资助^[31]。在五大主要城市贫困阶层孕妇进行新的方法测试,包括快速床边检测、咨询和照顾HIV病毒呈阳性的妇女及其婴儿,现在正由有关机构进行试点执行。

控制这种疾病在资源缺乏的发展中国家无法令人满意。美国CDC推荐的方案是在缺乏卫生设施和设备的地区避免母乳喂养。选择性剖宫产在缺乏足够的设施和无菌手术的地区仍旧是一个问题。当前研究的目的是开发抗逆转录病毒药物,以使用最便宜的药物获得最大的预防作用。

6 风疹

风疹是一种良性的、自限性的病毒性疾病,特点是疹块、颈部后淋巴结肿大。相对于胎儿宫内感染的影响,其大部分发病率是次要的。在1969年前先天

性麻疹症状是普遍的,包括生长迟缓、耳聋、先天性心脏病和智力迟钝。由于大规模免疫接种,报告的风疹发病率已从1969年的57 686例下降至1992~1998年的200~400例(30~60例/年)(见图3)^[32]。

虽然保护育龄妇女是所有免疫战略的目标,在美国的血清学调查仍然有10%~20%的易感人群。学龄儿童、青少年和年轻人现在占疾病的多数。目前,疫情主要发生在未接种疫苗的国外出生人群。自从90年代初以来,风疹已极其严重地影响了非美国出生的西班牙裔人^[33~34]。为了避免发生1989年至1990年全美麻疹大爆发,目前大多数州规定学龄前儿童须接种麻疹、腮腺炎和风疹疫苗。

在孕期受感染的时间决定了胎儿的胎龄。大于20%的感染发生在最初8周的妊娠期间,最终导致自然流产或继续妊娠。在11周之前的胎儿感染将发生多脏器的损害,在11~12周后只发生耳聋和视网膜病变。胎儿损害很少发生在怀孕16周以后^[35]。临床表现可以在出生时表现出来,但更常见的是“正常”新生儿迟发性后遗症。早期临床表现可以是短暂的或不断发展的。先天性风疹早期的、短暂的临床表现包括全身淋巴结肿大、肝脾大、胎儿宫内发育迟缓、肝炎、黄疸、血小板减少性紫癜淤斑和“蓝莓松饼”样病变。这些短暂性表现在几天或几周内,通常没有长期的后遗症。最常见的问题是感觉神经性耳聋、白内障、周围肺动脉狭窄、智力迟钝、中央性语言缺陷、1型糖尿病和免疫球蛋白低下^[36]。

相对于后天性风疹感染,先天性感染能导致持续性不断发展的感染。感染先天性风疹的婴儿隔离是必须的。对于确诊病例,婴儿直到他们1岁应考虑感染,除非从多个尿液样本和3个月咽拭培养结果是阴性的^[37]。没有任何特定的治疗可用的。反复感染的婴儿应该有完整的相关缺陷的评估。

如果是母源性孕期间的感染或者是新生儿先天性感染的临床表现有血小板减少性紫癜、白内障、婴儿的先天性麻疹需要被评估,诊断先天性风疹要求病毒学或血清学证实。在鼻咽、脑脊液(CSF)、尿液和血清中,这种病毒可以被隔离长达一年或更多。血清学证实是困难的。虽然风疹特异性IgM可以在新生儿脐血或血清中,但它经常出现假阳性和假

阴性结果。在出生后3到6个月,推荐连续检测风疹特异性IgG抗体,对持续高滴度的抗体进行记录。风疹特定血凝抑制的存在或抗体酶联免疫后9个月可以诊断先天性风疹感染。

先天性风疹的预防显然是依赖于适当的早期免疫,导致育龄妇女高的免疫发病率。如果没有可疑的获得性免疫,孕早期女性就该进行风疹病毒的免疫接种。血清阴性的妇女分娩后应立即予以免疫。尽管由于孕妇疏忽没有进行免疫接种并没有导致胎儿异常,目前认为分娩后免疫接种同样是安全的。

7 巨细胞病毒(CMV)

CMV是美国目前导致先天性感染最常见的病因。感染CMV的儿童10%~20%患有感觉神经性耳聋、眼部损伤或认知运动功能损害。CMV感染常见于各个社会经济群体,但是造成重大损害的先天性感染最易发生于孕妇,因为孕妇是CMV原发性感染的最危险人群。同时,较易发生先天性感染的人群是年轻、单身的非白种人母亲^[38]。CMV除了可经胎盘传播这条途径外,还有分娩时经生殖道传播、产后母乳传播以及经输注血液制品传播等传播途径。在日托中心和有小孩的家庭中,CMV极易传播。这种生物在免疫系统受损的个体之间通过内源性激活可导致严重的疾病,包括移植。

CMV原发性感染的孕妇有近40%可传播至胎儿。传播的可能性在孕早期和孕晚期是相近的。尽管如此,孕妇原发性感染在孕早期传播至胎儿,则更容易导致新生儿在出生时具有明显的感染征象,也更容易导致严重的后遗症,如耳聋、智力迟钝等。那些孕前有CMV感染史的母亲也存在母亲至胎儿的CMV传播。但是,复发感染的孕妇通常其子女仅出现无症状性的病毒溢出^[39]。

先天性感染儿童通常分为两组:新生儿时期即出现明显的感染症状的儿童、有中枢神经系统损害症状但在随后的儿童时期才明显表现的儿童。出生时的症状极其复杂。除了宫内生长受限,70%以上显示有中枢神经系统受累:畸形小头、昏睡、肌张力减退、视神经萎缩、听力减退以及颅内钙化。这些儿童6月龄死亡率为12%,出生时无症状的儿童有10%~20%

最终会有中枢神经系统受累。先天性CMV感染在美国是导致智力障碍的第二大病因,是目前导致感觉神经性耳聋的首要病因。先天性CMV感染导致的听力损失在儿童时期是不断发展变化的,即使出生时听力正常的儿童以后也可能丧失听力^[40]。

出生后3周内,先天性CMV感染可通过培养体液(唾液或尿液)中的病毒以明确诊断。传统病毒培养的改进方法如抗体检测或者利用PCR进行DNA检测可以在24小时内给出结果。出生3周后新生儿体内检测到病毒不一定提示存在先天性感染,因为婴儿娩出时或产后母乳喂养过程中均可感染到病原体^[39]。

重症先天性CMV感染近来的临床试验是应用静脉内给更昔洛韦治疗。对照性研究显示治疗组儿童6月龄和大于12月龄均较对照组不易出现听力丧失。由于此试验仅针对患有严重疾病的儿童进行,且这个药物具有潜在的严重的不良反应,目前这个治疗方案只允许严重受累的患者使用^[39]。缙更昔洛韦、更昔洛韦的口服制剂,治疗更易管理,可更广泛的使用于临床实践中。

CMV病毒的传播需要直接接触携带者的体液。在日托所和家里,彻底的清洁双手和其他卫生保健措施可减少病毒的传播。孕前病毒浓度测定可确定高危孕妇。目前正在青年成人中进行试验的CMV疫苗将会发挥重大的作用^[41]。

8 单纯疱疹病毒

尽管古希腊人早已认识到单纯疱疹病毒,但能引起新生儿疾病和生殖器疱疹的两型单纯疱疹病毒间的联系直到1960年才提出^[42]。最近抗病毒治疗的发展使得死亡率和发病率大大减少。由于单纯疱疹病毒更容易在分娩时感染而不是在受孕期间,它比CMV和风疹病毒更容易阻断感染和治疗。像水痘带状疱疹一样,单纯疱疹病毒可长期呈潜伏状态,个体受到各种刺激时病毒随时都可活动。

尽管这个疾病的发病率有所波动,据估计美国10万例活产中有接近30例患病。有趣的是,新生儿感染的实际情况远远低于预期,这个预期值是由待产孕妇血清中HSV-2阳性高发(五分之一为阳

性)而估计的^[43]。孕妇有原发性感染的新生儿的罹患率是 33%~50%,复发性感染的孕妇的新生儿罹患率仅为 1%~3%^[44]。尽管只有 15%~20%孕妇有感染症状病史,她们的新生儿会发展为新生儿疱疹感染,且仅 25%的孕妇在分娩时症状复发^[43]。

围生期感染会在 1 月龄期间表现出来,有 9%感染在出生后第一天表现出来,有 40%感染在第一周末表现出来。单纯疱疹病毒感染主要分为三类:(1)感染局限在皮肤、眼部和口腔;(2)脑炎,伴或不伴皮肤、眼部和口腔疾病;(3)弥散性感染。中枢神经系统感染一般在产后 8 天至 12 天可显著出现,其他类型感染产后 5 天至 6 天可出现^[45]。弥散性感染的新生儿预后最差。许多新生儿自母体娩出时感染到新的单纯疱疹病毒,体内却没产生抗病毒的抗体或者没有被动的自母体得到抗体。多器官受累和最初的症状体征包括烦躁不安、癫痫发作、呼吸窘迫、黄疸、出血倾向和休克。

弥散性感染的诊断困难,因为它的临床症状和体征不清楚、没有特异性,且临床表现与败血症和肠道病毒感染相似。发生疱疹的新生儿有近三分之一最初临床表现为脑炎。脑炎的临床表现包括癫痫、嗜睡、烦躁不安、进食差、体温不稳定和凶门膨出。由于有弥散性感染,并非所有的患儿都有典型的疱疹。感染局限在皮肤、眼部和/或口腔看起来是良性的,如果不治疗,这种病灶往往与随后出现的更严重的疾病临床表现相关。记录显示皮肤疱疹 90%可能引起症状变化,角膜结膜炎可能发展为眼部受累。脑炎治愈后的儿童常出现长期的神经损伤^[43]。

单纯疱疹需快速而准确的诊断以防止不必要的死亡率和发病率。皮肤、眼部和口腔的感染经病毒培养 24~36 小时即可检测出^[44]。脑炎的诊断主要依靠脑脊液病毒培养或者敏感性更高的方法,如 PCR 扩展病毒 DNA。肝酶异常和表面病毒培养提示弥散性感染。血清学检测不是快速诊断的可靠方法,因为存在通过胎盘进入胎儿的母亲的抗体。母亲生殖道分泌物病毒培养阳性强烈提示新生儿患单纯疱疹的可能。

治疗包括阿昔洛韦(剂量 20mg/kg),一天 3 次,疗程 14~21 天。这个大剂量的阿昔洛韦可能会引起

嗜中性粒细胞减少症,所以应加强血细胞计数检查^[45]。足量的水合作用对最小化药物的肾毒性有重要作用。安置于重症监护病房对监控弥散性感染、控制癫痫发作、必要时提供机械通气是必须的。

诊断明确的新生儿应隔离以阻止院内传染的可能^[37]。对每一个孕妇都应该准确确认她的单纯疱疹病毒感染史。美国儿科学会和美国妇产科学会推荐:原发性感染应剖宫产,复发性感染可经阴道分娩。复发感染孕妇的新生儿罹患率低使得某些医生对剖宫产的使用有了疑问。但是,最近的一个前瞻性研究证实了它的价值。如果母亲病毒培养中有任何一项阳性或者有临床症状和体征,新生儿在产后 24~48 小时应对唾液、鼻分泌物、尿液和大便都做病毒培养检查^[46]。

9 先天性感染的研究进展

在过去的 20 年,很多科学家和社会学家的改革改变了 TORCH 感染的范围。由于有了更好的预防措施在实施,这些疾病的发病率有了显著性的改变。例如,1969 年群体接种风疹疫苗,大大减少了风疹的发病率。1962 年~1964 年间风疹全美流行,共有 1 250 万例风疹患者,造成 2 万新生儿先天性缺陷,现在美国已基本根除了这个疾病^[47]。先天性水痘综合征的发生率也将受到近年来水痘疫苗的广泛使用的影响。

新治疗药物的使用也改变了 CMV 和弓形虫病的现状。更昔洛韦显示出具有防止重症 CMV 感染发展至听力丧失和造成紊乱的严重后遗症的有效的可行的药物。现在输注血液制品需常规检查 CMV,使用血清反应阴性血液以避免早产儿感染。宫内弓形虫病治疗和 1 岁时的治疗显示出了重大改善的结局。

从负面的角度看,短期的、匆忙的住院检查对进行母亲血清测定、确定表面“正常”但仍可能迟发性发病的新生儿是有困难的。美国日渐减少的未投保人数将导致产前检查减少、实施预防性干预措施如弓形虫病的筛查存在困难。作为造成感音性聋的许多疾病中的几个,已获授权的新生儿听力筛查的项目越来越多,这些项目可以确定哪些是 CMV,哪些是风疹,哪些需要延期观察。目前,美国儿科学会支

持这个初步行动,有 32 个州已授权这个项目^[48]。

分子生物学诊断技术的发展可以更迅速、更准确的探测病原体存在与否。当病毒培养、血清学检测慢、困难或不准确时,DNA 探针和 PCR 技术可以准确鉴别病原体^[49]。例如,羊水中可快速检测出弓形虫体以尽早对胎儿予以治疗。另外,越来越多的可利用的因特网信息,也提供了卫生工作者自我学习和教授公众的方法。提供权威信息和实用建议的网站中有很多先天性感知的知识,对家长也很有价值。

10 总结

TORCH 感染的本质有了很大的变化,是新的疫苗、新的病原体、更多先进的诊断方法和公众对早期产前诊断重要性的认识改变的结果。将来,医学工作者还会找到新的病原体,研制新的疫苗以预防疾病,及更多的有效的治疗手段。在“新遗传学”的影响下,甚至可能在怀孕前就可识别这些感染的风险因子。

参 考 文 献

- [1] Klein J, Remington J. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant[M]. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001. 1-24.
- [2] Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al: Incidence of early loss of pregnancy[J]. N Engl J Med, 1988, 319: 189-194.
- [3] Mims C, Nash A, Stephen J. Mims' Pathogenesis of Infectious Diseases[M]. 5th ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001.
- [4] Boyer KM. Toxoplasmosis: Current status of diagnosis, treatment and prevention [J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2000, 11: 165-171.
- [5] Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection[J]. N Engl J Med, 1994, 330: 1858-1863.
- [6] Rawston S. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [M]. 2nd ed. New York, NY: Churchill-Livingston, 2003. 954-965.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention: Primary and secondary syphilis-United States, 1998 [R]. MMWR, 1999, 48: 1299-1302.
- [8] Azimi P. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. 978-982.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2002[R]. MMWR, 2002, 51(RR-6): 1-80.
- [10] Arvin A. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [M]. 2nd ed. New York, NY: Churchill-Livingston, 2003. 1041-1049.
- [11] Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: Problems in management[J]. J Infect Dis, 1992, 166: 42-47.
- [12] Seward J, Watson B, Peterson C, et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States: 1995-2000[J]. JAMA, 2002, 287: 606-611.
- [13] Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, et al. A long-term prospective study of varicella vaccine in children [J]. Pediatrics, 1997, 100: 761-766.
- [14] Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy [J]. N Engl J Med, 1994, 330: 901-905.
- [15] Meyers M. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. 973-977.
- [16] Centers for Disease Control: Risks associated with human parvovirus B19 infection[R]. MMWR, 1989, 38: 81-97.
- [17] Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, et al. Immediate and long term outcome of human parvovirus (B19) infection in pregnancy[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105: 174-178.
- [18] Schwarz TF, Jager G, Holzgreve W, et al. Diagnosis of human parvovirus B19 by polymerase chain reaction [J]. Scand J Infect Dis, 1992, 24: 691.
- [19] Torok T. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant[M]. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001. 779-811.
- [20] Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS[J]. Science, 1984, 224: 500-503.
- [21] Mueller B, Pizzo P. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant[M]. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001. 447-475.
- [22] Bulterys M, Nolan M, Jamieson D, et al. Advances in prevention of mother-to-child HIV-1 transmission: Current issues, future challenges[J]. AIDS Science, 2002, 2: 4.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report[R]. 2000, 12: 1-45.
- [24] Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine[J]. N Engl J Med, 1999, 341: 385-393.

- [25] Garcia P, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341:394-402.
- [26] The European Mode of Delivery Collaboration: Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission, a randomized clinical trial[J]. *Lancet*, 1999, 353: 1035-1039.
- [27] Hilmers D, Kline M. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases[M]. 2nd ed. New York, NY: Churchill-Livingston, 2003. 664-669.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention Revised recommendations for HIV screening of pregnant women[R]. *MMWR*, 2001, 50(RR19): 59.
- [29] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1173-1180.
- [30] Wade N, Birkhead G, Warren B, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1409-1414.
- [31] Bultreys M. Preventing vertical HIV transmission in the year 2000: Progress and prospects—a review[J]. *Placenta*, 2001, 22: 5-12.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention: Rubella and congenital rubella syndrome—United States 1991-1997 [R]. *MMWR*, 1997, 46: 350-354.
- [33] Danovaro-Holliday MC, Gordon E, Woernle C, et al. Identifying risk factors for rubella susceptibility in a population at risk in the United States[J]. *Am J Public Health*, 2003, 93: 289-291.
- [34] Reef SE, Frey TK, Theall K, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention[J]. *JAMA*, 2002, 287: 464-472.
- [35] Best JM, O'Shea S. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections [M]. 6th ed. Washington DC: American Public Health Association, 1989. 731-795.
- [36] Maldonado Y. Nelson Textbook of Pediatrics[M], 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. 1032-1034.
- [37] Pickering L K. 2003 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases [M]. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- [38] Fowler KB, Stagno S, Pass RF: Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: Screening of two diverse newborn populations: 1980-1990[J]. *J Infect Dis*, 1993, 168: 552.
- [39] Pass R. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [M]. 2nd ed. New York, NY: Churchill-Livingston, 2003. 1050-1059.
- [40] Hicks T, Fowler K, Richardson M, et al. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening [J]. *J Pediatr*, 1993, 123:779.
- [41] Pass RF, Duliere AM, Boppana S, et al. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant [J]. *J Infect Dis*, 1999, 180: 970.
- [42] Nahmias A, Dowdle WR. Antigenic and biological differences in herpesvirus hominis[J]. *Prog Med Virol*, 1968, 10: 110-159.
- [43] Arvin A, Whitley R. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant[M]. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001. 425-446.
- [44] Prober CG, Yasukawa L, Aud S, et al. Low risk of herpes simplex virus infection in neonates exposed to virus at the time of vaginal delivery with recurrent herpes virus infection [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316: 240-245.
- [45] Kohl S. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 17th ed. Philadelphia PA: Saunders, 2004. 1051-1057.
- [46] Brown Z, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex from mother to infant[J]. *JAMA*, 2003, 289: 203-209.
- [47] Cooper LZ, Alford CA. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant[M]. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001. 347-388.
- [48] American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, Newborn and infant hearing loss, detection and intervention [J]. *Pediatrics*, 1999, 103: 527-530.
- [49] Pfaller MA. Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases: Practicality and costs [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 7: 312-319.

(赵德鹏 樊佳丽 刘丹 赵肖波 摘译 闵治红 校)