

妊娠与 TORCH

陈秋和^{1,2}, 张林^{1,2}, 胡雅毅^{1,2*}

基金项目:四川省重点研发项目(项目编号:22ZDYF2360)

作者单位:610041 四川 成都,1. 四川大学华西第二医院妇产科;2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室

作者简介:陈秋和,毕业于四川大学华西临床医学院,硕士研究生,主要研究方向为围产医学

* 通信作者, E-mail: yayi. hu@163. com

【关键词】妊娠;弓形虫;风疹病毒;巨细胞病毒;单纯疱疹病毒

【中图分类号】R 714

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-012-04

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2024. 11. 04

妊娠期 TORCH 筛查中的“TORCH”一词最早是由美国免疫学家 Andre Nahmia 于 1971 年提出,以强调一组引起先天性和围产期感染的病原体,即弓形虫(*Toxoplasma*, TOX)、风疹病毒(*rubella virus*, RV)、巨细胞病毒(*cytomegalovirus*, CMV)、单纯疱疹病毒(*herpes simplex virus*, HSV)。也有学者认为, O 代表各种其他传染性病原体(*others*, 如细小病毒 B19、艾滋病毒、梅毒、寨卡病毒、带状疱疹病毒等)^[1]。孕妇感染 TORCH 后通常因无症状或症状轻微而忽视进一步检查,但病原体往往可通过胎盘导致宫内感染,引起流产、早产、死胎、胎儿畸形,或通过产道感染新生儿,造成新生儿脏器损伤和智力障碍^[2]。本文主要对最受临床关注的 TOX、RV、CMV 及 HSV 几种病原体与妊娠结局的相关性进行综述。

1 病因及流行病学

TOX 是 TORCH 病原体中唯一的人畜共患原生动物的寄生虫。TOX 感染通常通过接触受感染猫的粪便或食用被寄生虫污染的食物或水发生^[3]。据统计,全球孕妇急性 TOX 感染(*acute toxoplasma infection*, ATI)的总体患病率为 1.1% (95% CI: 0.9%~1.2%)^[4]。全球先天性 TOX 病的年发病约为 190 100 例(95% CI: 179 300~206 300),发病率约为 1.5 例/1 000 例活产儿^[5]。

RV 主要通过呼吸道飞沫和直接接触传播。孕妇在妊娠早期感染 RV,病毒通过胎盘感染胎儿致多器官先天性缺陷,称为先天性风疹综合征(*congenital rubella syndrome*, CRS)。据 WHO 估计,每年约有 100 万例 CRS 病例。在不同环境中,CRS 的病死率约为 5%~34%,每年有 5 000~34 000 例死于 CRS^[6]。自 2017 年将风疹纳入我国扩大免疫规划系统以来,我国风疹发病率已从 2008 年的 91/百万人降至 2018 年的 2.83/百万人^[7]。

CMV 主要通过飞沫、唾液、尿液和性接触感染,也可经输血、人工透析和器官移植感染^[8]。CMV 在妊娠期通

过胎盘传给胎儿,在分娩过程中通过接触宫颈或阴道分泌物或产后通过母乳传播。CMV 目前被认为是引起宫内感染的最常见病毒,据报道,全球先天性 CMV 感染的患病率约为 0.2%~2%^[8]。中国是 CMV 感染的高发地区,杨琰琰等^[9]研究发现,中国青岛新生儿和婴儿 CMV-IgM 阳性率为 0.67%, IgG 阳性率为 96.28%。Huang 等^[10]前瞻性队列研究显示,中国孕妇 CMV 血清阳性率为 98.11% (6 602/6 729, 95% CI: 97.76%~98.41%),先天性 CMV 感染阳性率为 1.32% (84/6 350, 95% CI: 1.07%~1.64%)。

HSV 为 DNA 病毒,分为 HSV-1 和 HSV-2 两种血清型。人是 HSV 唯一的宿主,HSV 进入人体后,可终身潜伏在神经节,潜伏的病毒在一定条件下可再度活跃而复发。HSV-1 主要通过口对口接触传播,引起口唇疱疹,但也能引起生殖器疱疹(*genital herpes*, GH), HSV-2 主要通过性接触传播导致 GH^[11]。大多数复发性 GH 是由 HSV-2 引起的,但越来越多的 GH 现在被归因于 HSV-1 感染,这在年轻女性中尤其常见^[12]。妊娠期 GH 致新生儿受累者,85% 是产时通过产道而感染,10% 为产后感染,仅 5% 为宫内感染^[11]。HSV 感染是育龄期妇女中最常见的性传播疾病之一,据统计,HSV 感染会影响 2%~3% 的妊娠妇女,全球发病率为 10.3/100 000 例活产婴儿^[12]。

2 临床表现及危害

2.1 弓形虫(TOX)

TOX 感染的临床表现取决于宿主的免疫状态。免疫功能正常的孕妇,经历 1~3 周的潜伏期后,小于 10% 的感染者会出现与单核细胞增多症相关的症状,如发热、头痛和颈/枕淋巴结肿大,症状可持续数周。免疫功能低下的孕妇感染 TOX 可引起严重的脑炎、心肌炎、肺炎或肝炎^[13]。宫内感染可能性随孕周增加而增加,妊娠

13 周感染者为 15%, 26 周感染者为 44%, 36 周感染者为 71%, 如果妊娠早期感染, 先天性出生缺陷的表现更严重。先天性 TOX 病严重表现的特征是 Sabin 四联征(脑积水伴大头或小头畸形、脉络膜视网膜炎、脑钙化、智力低下或神经系统疾病)^[14]。

2.2 风疹病毒(RV)

25%~50% 的 RV 感染者是无症状的, 部分可导致轻度自限性疾病, 其特征是发热、全身性红斑丘疹和淋巴结肿大。并发症包括关节痛、关节炎、血小板减少性紫癜和脑炎^[6]。妊娠 12 周之前孕妇感染 RV, 90% 以上发生宫内感染; 妊娠 13~14 周感染者宫内感染率为 54%, 妊娠 20 周以后感染者一般不会导致出生缺陷。先天性心脏缺陷(如动脉导管未闭和肺分支动脉发育不全/狭窄)、眼部缺陷(如先天性白内障)和感觉神经性听力障碍是 CRS 典型的三联征^[3]。其中听力障碍最常见, 发生在 60%~90% 的病例中, 约 30% 的病例发生白内障, 45% 的病例发生心脏缺陷, 10%~15% 的病例出现其他全身性疾病迹象(如肝脾肿大和血小板减少症等)^[6]。

2.3 巨细胞病毒(CMV)

妊娠期母体 CMV 感染通常表现为轻微的感冒样症状或无症状。宫内感染率随着胎龄的增加而增加, 从妊娠早期的 30% 增加到妊娠晚期的 40%~70%^[15]。85%~90% 的宫内感染新生儿在出生时没有任何体征或症状, 仅 10%~15% 有症状, 主要表现为小头畸形、小于胎龄儿、颅内钙化、黄疸、皮肤瘀点、脉络膜视网膜炎、肝脾肿大、血小板减少性紫癜等。远期可发生感觉神经性听力障碍、视力障碍、神经功能缺陷、精神运动发育迟缓和学习障碍等后遗症, 其中感觉神经性听力障碍是新生儿听力损失最常见的非遗传因素^[16]。

2.4 单纯疱疹病毒(HSV)

大多数原发性和复发性 HSV 感染的妇女通常无症状或症状非常轻微, 容易被忽视。10%~35% 的女性可能表现为全身症状、局部症状或二者兼有, 其中 50% 的感染者有前驱症状, 包括暴露部位的疼痛、刺痛、瘙痒或灼烧, 随后出现暴露部位散在或簇集小水泡, 破溃后形成糜烂或溃疡, 自觉疼痛, 伴或不伴全身症状包括头痛、发烧、肌肉痛和背痛等^[12]。宫内感染非常罕见, 通常在出生时根据一系列提示宫内感染的典型表现做出诊断, 主要包括皮肤病变(活动性病变、瘢痕、皮肤再生障碍、色素沉着或色素减退)、神经系统表现(小头畸形、颅内钙化、脑积水)和出生时的眼部特征(脉络膜视网膜炎、小眼症、视神经萎缩)^[12]。新生儿 HSV 感染疾病分为三类: 大多数局限在皮肤、眼睛和口腔(45%), 其次是中枢神经系统疾病(30%)、播散性疾病(20%)^[17]。

3 检测方法及筛查流程

3.1 血清学检测

TORCH 感染根据血清学指标可分为原发感染、复发感染、再感染、急性感染、既往感染, 妊娠期女性还包括先天性感染。不同感染类型的风险不同, 明确感染类

型对胚胎或胎儿预后评估至关重要。① 原发感染: 指机体第 1 次受到某种病原体的感染, 表现为 IgG 抗体发生由阴性转化为阳性(血清学转换), 或 IgM 抗体阳性, 同时 IgG 抗体呈现低亲和力。② 复发感染: 在宿主免疫功能低下的情况下, 潜伏状态的病毒重新激活所导致的感染。IgG 抗体动态定量检测(间隔 2~3 周)显示滴度显著升高; IgM 抗体可以是阴性或阳性。③ 再感染: 已经被免疫的个体接触到一个外源性新病毒, 发生再感染。单凭血清学检测不能区分再感染和复发感染, 需病毒培养和基因测序才能区分。④ 急性感染: IgM 或 IgG 抗体动态定量检测(间隔 2~3 周)显示滴度显著升高。⑤ 既往感染: 曾经感染过该病毒, 机体产生了抗体或病毒体眠以潜伏状态存在, 如 IgG 抗体阳性、定量水平无明显变化; IgM 抗体阴性。⑥ 先天性感染: 病毒经胎盘传播的结果, 表现为新生儿 IgM 抗体阳性。孕期 TORCH 感染的血清学检测流程及风险判别, 以 TOX 为例, 见图 1^[18]。

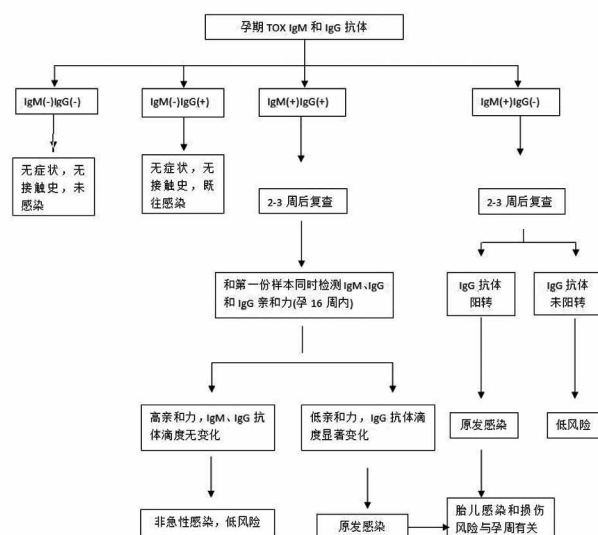


图 1 孕期 TOX 感染检测流程与风险判别

3.2 病原学检测

羊水聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测常用于胎儿宫内感染的诊断, 比常规病原体培养方法更敏感、快速和准确。根据胎儿发育规律、病原体感染进程以及病原体垂直传播的特点, 为提高病原体检出率, 针对不同病原体进行羊水穿刺的时间有差异: TOX 感染应在孕 18~20 周以后, 孕妇感染至少 4 周后行羊水穿刺; CMV 应在感染后至少 6~7 周和妊娠 21 周后进行羊水穿刺; RV 感染可在孕 16~20 周, 孕妇感染至少 3~6 周后进行羊水检测。CMV、TOX 多采用定量 PCR 检测羊水 DNA, 有研究表明, 病毒载量越高, 胎儿预后相对越差^[18]。逆转录 PCR 技术检测羊水标本 RV-RNA, 是快速、准确产前诊断 RV 宫内感染的方法。有疱疹症状的感染者建议取感染部位疱疹液进行定量 PCR 检测, 在无皮肤、口唇、生殖器疱疹病灶皮损标本的情况下, 可采取宫颈分泌物进行检测^[2]。

4 预防和治疗

建议生育期妇女孕前进行 TORCH 感染筛查,不仅可以明确孕前自然免疫状态,同时也能筛查出潜在感染者。不推荐对所有孕妇进行常规筛查,仅对有感染症状或与感染者有密切接触或胎儿超声检查发现异常的孕妇进行筛查^[18]。对宫内感染儿预后评估和处理需根据孕妇感染病原体种类、感染状态(原发感染与复发感染)、感染发生孕周和持续时间、介入性产前诊断结果,以及是否合并胎儿超声异常表现的等多方面信息进行综合评估。不能仅凭血清学检查结果而建议孕妇终止妊娠。孕前、孕期 IgM、IgG 血清学抗体结果表现形式和临床处理对策,见图 2^[19]。

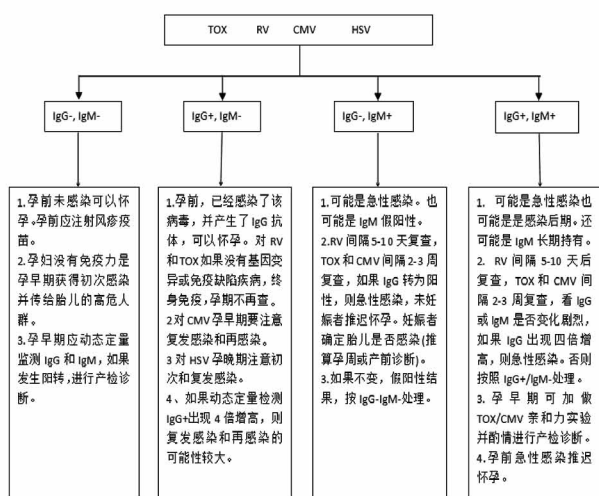


图 2 孕前、孕期 IgM、IgG 血清学抗体结果表现形式和临床处理对策

4.1 TOX

TOX:明确 TOX 急性感染者,至少间隔 6 个月复查 IgM 阴性后再妊娠。当确认母体感染 TOX 后,应每 4 周进行 1 次超声检查(包括但不限于颅内钙化、小头畸形、脑积水、腹水、肝脾肿大或严重宫内生长受限等)以排除胎儿感染的迹象,确认胎儿感染后应改为每 2 周 1 次。如果孕妇希望接受 TOX 筛查,应在妊娠期间尽早评估其抗体状态(TOX-IgM 和 IgG),血清学阴性孕妇应每 4~8 周定期随访 1 次,直至妊娠结束,以排除血清学转换。

血清学阴性孕妇可通过暴露预防降低感染 TOX 的风险,建议:① 孕期避免接触猫、狗等动物的唾液和尿液,避免与它们分享食物或共用餐具;② 不吃生的、未煮熟的或冷冻的肉制品,餐具生熟分开;③ 进食生的蔬菜和水果前应彻底清洗;④ 饭前便后养成洗手的卫生习惯;⑤ 做好家居环境卫生等。

根据产科和产前医学工作组的最新建议^[13],在没有胎儿感染迹象的妊娠期急性母体 TOX 感染病例中,应尽快开始使用药物治疗以预防传播。妊娠早期(妊娠≤14⁺6 周)急性感染的孕妇,应给予乙酰螺旋霉素每天 3 g 口服。妊娠 15 周后感染的孕妇应联合应用乙胺

嘧啶、磺胺嘧啶和亚叶酸至少 4 周,治疗期间必须停止补充叶酸。如果磺胺嘧啶不可用或不能耐受,可以联合使用螺旋霉素、复方新诺明和亚叶酸,复方新诺明和亚叶酸,或乙胺嘧啶、克林霉素和亚叶酸 3 种替代治疗方案进行传播预防和治疗。如果强烈怀疑或确诊胎儿感染,应继续使用乙胺嘧啶、磺胺嘧啶和亚叶酸治疗至胎儿出生。

4.2 RV

目前还没有特定的抗病毒疗法。风疹和 CRS 可以通过接种风疹疫苗来预防,通常与麻疹及腮腺炎疫苗联合使用。孕前 RV-IgM、IgG 抗体阴性的妇女,建议接种 MMR(麻疹、腮腺炎和风疹)疫苗后避孕 1~3 个月,产生保护性抗体(IgG>10 IU/mL)后再妊娠。怀孕但未接种疫苗的妇女应等到分娩后再接种 MMR^[20]。对妊娠 18 周前感染 RV 的孕妇,建议完善超声检查以识别胎儿异常、检测羊水 RV-RNA 进行诊断确诊,并根据情况考虑终止妊娠。对于妊娠 18 周后的 RV 感染,可在超声监测下继续妊娠,出生后严密监测胎儿发育情况和血清中 RV-IgG 的变化,不建议对暴露的孕妇常规使用免疫球蛋白^[6]。

4.3 CMV

目前尚无特效的治疗方法,疫苗、抗病毒药物和免疫球蛋白的作用仍未得到证实。处于 CMV 急性感染期的妇女,至少间隔 6 个月复查 IgM 阴性后再妊娠。对孕妇进行卫生宣传和教育的目的是目前避免孕妇感染 CMV 最有效的策略。在未怀孕、免疫功能低下的妇女中,获准用于 CMV 感染的抗病毒药物包括更昔洛韦、西多福韦、膦甲酸酯和伐昔洛韦^[15]。Shahar-Nissan 等^[21]的研究表明,伐昔洛韦可有效降低妊娠早期原发性母体感染后婴儿的 CMV 感染率。对原发性感染的孕妇进行早期治疗可能有助于避免终止妊娠或分娩先天性 CMV 感染的婴儿,但仍需进一步的研究评估其有效性和安全性。

4.4 HSV

建议在孕早期询问孕妇是否有 GH 病史或相关症状,进一步行 HSV 血清学检测有助于发现高危孕妇。对于既往没有 HSV 感染史但其性伴侣有 HSV 感染的女性,建议在孕前或孕早期进行特定类型的血清学检测,以判断其孕期感染生殖器 HSV 的风险,且在孕 32~34 周需再次复查^[22]。所有符合 HSV 疾病的生殖器病变均应确诊并分型为 HSV-1 或 HSV-2。有活动性感染或前驱症状(灼热或刺痛)的孕妇自妊娠 36 周起,阿昔洛韦 400 mg 口服,每天 3 次或伐昔洛韦 500 mg 口服,每天 2 次,直至分娩,可抑制病毒复制,降低分娩期 HSV 大量排放及剖宫产率^[12]。分娩时出现前驱症状或活动性生殖器病变的妇女应在胎膜破裂前进行剖宫产,以降低围产期传播的风险。即使先前发生胎膜破裂,如果存在活动性病变或前驱症状,仍应进行剖宫产。如果女性有生殖器疱疹病史,但在分娩时没有活动性生殖器病变,则不常规推荐剖宫产^[17]。分娩时应避免有创操作如人工破膜,使用头皮电极、胎头吸引器或产钳助产等,以减少新

生儿暴露于 HSV 的机会^[12]。

5 总结与展望

妊娠期感染 TORCH 可导致胎儿宫内感染, 出现流产、早产、死胎以及胎儿先天性缺陷或异常, 病原体还可通过产道或母乳导致新生儿感染, 造成不同程度的远期后遗症, 目前对于多数孕期 TORCH 感染尚缺乏有效的治疗手段, 因此, 加强孕前、产前 TORCH 感染监测至关重要。不推荐所有妊娠期妇女常规筛查 TORCH, 仅对有感染症状或与感染者有密切接触或胎儿超声检查发现异常(包括但不限于颅内钙化、小头畸形、脑积水、腹水、肝脾肿大或严重的宫内生长受限等)的孕妇进行筛查, 必要时进行产前诊断。目前仅预防风疹的疫苗已大规模普及, 未来希望可以研发出更多针对孕期感染的病原体疫苗, 从根源上避免感染 TORCH。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Fitzpatrick D, Holmes NE, Hui L. A systematic review of maternal TORCH serology as a screen for suspected fetal infection [J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(1): 87-96.
- [2] 张宁, 于月新, 封志纯, 等. 孕前 TORCH 筛查专家共识 [J]. *发育医学电子杂志*, 2019, 7(2): 81-85.
- [3] Zhang L, Wang X, Liu M, et al. The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: a national cross-sectional study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(10): e0010861.
- [4] Rostami A, Riahi SM, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(10): e0007807.
- [5] Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review [J]. *Bull World Health Organ*, 2013, 91(7): 501-508.
- [6] Winter AK, Moss WJ. Rubella [J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1336-1346.
- [7] Wang Q, Cheng X, Liu D, et al. One single-center serological survey on measles, rubella and mumps antibody levels of people in Youyang, China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(11): 4203-4209.
- [8] Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention [J]. *F1000Res*, 2018, 7: 255.
- [9] 杨琰琰, 刘功振. 新生儿及婴儿 TORCH 感染血清学检测分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(8): 901-904.
- [10] Huang Y, Li T, Yu H, et al. Maternal CMV seroprevalence rate in early gestation and congenital cytomegalovirus infection in a Chinese population [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1824-1831.
- [11] Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, et al. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16(6): 685-692.
- [12] Hammad WAB, Konje JC. Herpes simplex virus infection in pregnancy-an update [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 259: 38-45.
- [13] Schneider MO, Faschingbauer F, Kagan KO, et al. Toxoplasma gondii infection in pregnancy-recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG-Section on Maternal Disorders) [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2023, 83(12): 1431-1445.
- [14] Espinoza-Rojas J, López-Mora E, Dabanch-Peña J, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of infection by Toxoplasma gondii [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2022, 39(2): 132-137.
- [15] Navti OB, Al-Belushi M, Konje JC; FRCOG. Cytomegalovirus infection in pregnancy-an update [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 258: 216-222.
- [16] Pesch MH, Saunders NA, Abdelnabi S. Cytomegalovirus infection in pregnancy: prevention, presentation, management and neonatal outcomes [J]. *J Midwifery Womens Health*, 2021, 66(3): 397-402.
- [17] Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104721.
- [18] 朱宇宁, 尚世强, 陈英虎, 等. TORCH 实验室规范化检测与临床应用专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(5): 553-561.
- [19] 张宁, 闫素文, 封志纯. 妊娠期 TORCH 筛查指南 [J]. *发育医学电子杂志*, 2013, 1(4): 236-256.
- [20] Arora M, Lakshmi R. Vaccines-safety in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 76: 23-40.
- [21] Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10253): 779-785.
- [22] Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(8): e199-e205.

(收稿日期: 2023-12-27 编辑: 吕永胜)