

“TORCH”病原学及其实验诊断的研究概况与思考

廖远泉

作者单位: 242500 安徽泾县, 安徽省泾县医院检验科

通讯作者: 廖远泉, Email: liaoyuanquan@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.018

【摘要】 对“TORCH”筛查,即弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)等几种病原体的病原微生物学、感染机制、检验诊断技术及其血清流行病学概况进行综述。肯定“TORCH”筛检在我国优生、优育中取得显著成效的同时,也有学者认为,“TORCH”血清学组合检验对感染者妊娠结局临床诊断的价值有限(或者无法解释)。本文复习文献并梳理了“TORCH”血清学筛查实验和研究中一些值得思考的问题,希望能够对“TORCH”的临床实验诊断及研究有所裨益。

【关键词】 “TORCH”筛查; 弓形虫; 风疹病毒; 巨细胞病毒; 单纯疱疹病毒; 感染; 诊断

Overview of etiological and experimental diagnostic research on "TORCH"

Liao Yuanquan. Department of Clinical Laboratory, Jingxian People's Hospital, Jingxian 242500, Anhui, China

Corresponding author: Liao Yuanquan, Email: liaoyuanquan@aliyun.com

【Abstract】 The pathogen microbiology, infection mechanism, diagnostic technique and serum epidemiology of toxoplasma (TOX), rubella virus (RV), cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV) pathogens were reviewed. Surely, "TORCH" screening for eugenics in our country has made great achievements, however, some experts believe that the prognostic value of "TORCH" serological joint detection on infected pregnant women is limited (or cannot explain). This review sort out some of the questions that should be considered from the related literatures, hoping to be useful for the diagnostic and clinical "TORCH" trials.

【Key words】 "TORCH" screening; Toxoplasma; Rubella virus; Cytomegalovirus; Herpes simplex virus; Infection; Diagnosis

“TORCH”是美国免疫学家 Andre Nahmia 等于 1971 年率先提出的病原学概念^[1],用以指代妇女妊娠期多种病原微生物感染的免疫学检测。“TORCH”即引起妊娠妇女围产期感染综合征的一组病原微生物,包括弓形虫(toxoplasma gondii, TOX)、风疹病毒(rubella virus, RV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒-Ⅱ型(herpes simplex virus, HSV-Ⅱ),以及其他病原体[如梅毒螺旋体(treponema pallidum, TP)等],其英文名称为各病原微生物首字母的组合(有趣的是其原英文含义为“火炬”,以引起人们的关注)。因为妊娠妇女围产期免疫功能减退以及某些激素水平的变化,常导致病原微生物的侵袭或感染,尤其这组病原体可通过胎盘或生殖道引起宫内垂直感染,引发孕妇流产、早产、胎儿死亡或畸形,以及新生儿智力障碍等多种后遗症^[1-3]。

“TORCH”这一病原学概念问世迄今已几十年,虽然人们习惯将这几种病原体列为一组,但它们在病原微生物学、感染机制、临床免疫学、检验诊断技术和方法、治疗及预防等诸多方面均存在显著差异。而且,有学者认为产前“TORCH”筛查已经过时,或者不主张对 CMV 感染、TOX 病、

单纯性疱疹等疾病做孕期筛查^[4-5]。因此,“TORCH”临床筛检是一个值得予以认真思考的问题。在肯定“TORCH”筛检在我国优生、优育中取得显著成效的同时,本文就“TORCH”病原学及其实验诊断的研究概况和血清学检测相关问题予以论述,希望能对“TORCH”的临床实验诊断及研究有所裨益。

1 “TORCH”病原体感染及其实验室检测、临床意义

1.1 TOX TOX 是一种广泛寄生于人和猫科等恒温动物体内的寄生原虫,属于顶复门细胞内寄生原虫,具有复杂的生活史和复杂的致病机制。早在 1908 年由法国生物学家 Nicolle 和 Manceaux 率先于刚地梳趾鼠的肝、脾单核细胞中发现,故名“刚地弓形虫”。在 TOX 生活史发育过程中需要两个宿主,猫科动物为终末宿主。TOX 对中间宿主的选择较广泛,无论哺乳动物、鸟类、人或猫科动物都可作为其中间宿主。此外,TOX 对其所侵袭的组织除成熟的红细胞以外,凡是有核细胞均可受累。其感染宿主的途径有三种:① 食入生的或未加工煮熟含有 TOX 包裹的肉类;② 摄入已被包裹所污染的饮水或食物;③ 母婴垂直感染。TOX 病

为人畜共患病^[6],中国自然人群 TOX 血清抗体平均阳性率约为 7.9%^[7]。健康人群感染 TOX 后主要表现为无症状的隐性感染;妊娠妇女感染 TOX 后其危害主要是可通过胎盘垂直传播,致使胎儿宫内感染而发生流产、畸胎、死产,或致新生儿中枢神经系统障碍等。因此,妊娠期妇女的“TORCH”血清学检测曾备受关注。

为了优生、优育,我国在妊娠期妇女中进行了广泛地“TORCH”血清学检测,检测结果显示^[8-11],TOX 感染率在广东地区(2015 年)TOX-IgM 为 0.80%(15/1 878);江淮地区(2016 年)TOX-IgM 为 0.25%(12/4 832)、TOX-IgG 为 1.53%(74/4 832);中原地区(2016 年)TOX-IgM 为 0.73%(5/684);西安地区(2015 年)TOX-IgM 为 0%(0/5 067)、TOX-IgG 为 3.49%(177/5 067)。上述检测结果显示,我国妊娠期妇女 TOX 感染率尚处在较低水平,远低于美、英等国家的孕期妇女 TOX 血清抗体阳性率(9.0%、9.1%)^[12]。

TOX 感染的病原学检测主要有:疑似有 TOX 虫体的组织标本经处理后采用免疫荧光染色、免疫酶染色镜检;应用小白鼠分离法、组织培养法、鸡胚培养法分离培养 TOX 等。目前已可以进一步行羊水或脐血穿刺检查病原体,应用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 TOX-DNA 作为病原学诊断。但上述病原学检测方法中,因为是直接检测 TOX 虫体的存在,有的检验技术复杂,耗时较长,不利于快速诊断,而有的检测较为困难,成功率低,或需特殊试验装置,推广不易,所以临床实验诊断目前多采用血清中抗 TOX 抗体的检测。

妊娠期妇女被 TOX 感染后,早期出现 TOX-IgM 抗体,此后逐渐被 IgA、IgG 类抗体所取代。特异性 TOX-IgM 类抗体是诊断其急性感染的标志之一,但有时可能因为抗体滴度低不易被检出。同时,试验检测受很多因素干扰,TOX-IgM 抗体也可能随 TOX 原虫的再激活而再次出现。TOX 抗体血清学检测的主要方法有酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA;分为间接法、夹心法以及 IgM 抗体捕获法等)、间接血凝法、固相血凝法等,但仍以 ELISA 法最为常用。

由于美国等国家 TOX 感染率已相对较低,美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)推荐除艾滋病孕妇外,孕妇不再常规进行 TOX 血清学筛查^[13]。

1.2 RV RV 属于披膜病毒科(togaviridae branch)、风疹病毒属(*rubella virus genus*)中唯一的一个种,只有一个血清型。RV 具有单链感染性 RNA,人是自然界中 RV 的主要宿主。国内早年流行株是由 1E 和 2B 基因型共循环引起的多个传播链所致,其中 1E 基因型为优势基因型,2B 基因型为弱势基因型^[14]。输入型 2B 基因型 RV(Lineage 3)在 RV 中检出的构成比从 2011 年起呈逐年增高趋势,2015 年后已成为在中国流行的主要 RV 基因型^[15]。

风疹主要是呼吸道感染性疾病,我国自然人群 RV 感染率很高,因此,育龄妇女的 RV 自然感染率普遍也高。早年报道多个地区妊娠期妇女 RV 抗体阳性率达 90% 以上。近年来检测结果显示,西安地区妊娠期妇女 RV 抗体 IgM、

IgG 阳性率分别为 0.09%、92.57%(2014 年),0.04%、88.59%(2015 年)^[11];江淮地区(2016 年)^[9]IgM、IgG 阳性率分别为 0.31%、73.03%;北京地区(2016 年)^[16]孕前妇女 IgM 和 IgG 阳性率分别为 2.16%、93.40%;上海虹口区(2014 年)^[17]孕前妇女 IgG 阳性率为 89.7%。

妊娠期感染 RV 后,如果垂直感染影响到宫内胎儿,可导致流产、早产、死胎、死产、胎儿宫内发育迟缓和先天缺陷(如白内障、耳聋、智力低下、血小板减少性紫癜以及心脏疾病)。因此,先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome, CRS)备受关注。临床可根据风疹的流行病学及感染者的临床表现进行诊断,且妊娠早期妇女 RV 原发感染的明确诊断尤为重要。

妊娠早期 RV 感染的实验室检测,可于妊娠第 9~12 周从宫腔采取少许绒毛组织进行病毒分离,也可应用免疫斑点法直接检测绒毛组织中的 RV 抗原。病毒分离是经典的检验诊断方法,分离到 RV 即可明确诊断,但一般实验室难以开展。免疫斑点试验由于使用了单克隆抗体以及放射性同位素,所以特异性和敏感性高、检测快速,但需要应用具有放射性的¹²⁵I,故不宜推广。此外,近年来应用 cDNA 探针斑点杂交或 PCR 检测妊娠标本中 RV-RNA,已取得满意的检测结果。妊娠中期可经腹腔羊膜穿刺取羊水进行病毒分离或核酸分子杂交、PCR 技术检验病毒。

临床实验诊断检测 RV 抗体常用的仍然是 ELISA 技术。主要有亲和 ELISA 技术检测特异性 IgG 亲和力;二乙胺移位法检测低亲和力的特异性 IgG 抗体等。

然而,临床研究已经表明,孕妇在妊娠前感染 RV 产生 RV 抗体后可以获得终身免疫^[5],能够有效保护妊娠期妇女发生 RV 的再次感染。目前国内普遍开展的 RV 血清学检测结果如果呈现“阳性反应”,显示的是孕妇(或胎儿)在妊娠期感染所产生的抗 RV 抗体还是孕妇妊娠前就已经感染 RV 而产生的抗体这一问题,尚无法解释。

1.3 CMV 人巨细胞病毒(HCMV)由 Thomas 于 20 世纪中叶成功分离并命名,属于疱疹病毒科(herpes virus section)、 β -病毒亚科(β -virus subfamily)。其不同于 DNA 或 RNA 病毒,它含有两种核酸(DNA 与 RNA),又称涎病毒(salivary virus),是人类疱疹病毒组中最大的一种病毒,病毒进入细胞内会导致细胞增大,所以称为 CMV^[18]。CMV 是疱疹病毒家族中的重要成员之一,可引起 HCMV 感染^[19]。其核衣壳是由 162 个壳微粒组成的相互对称的 20 面体,双链线性 DNA 组成了核衣壳中心的病毒基因组核心,而病毒核衣壳包含了 25 种以上的病毒所编码的蛋白质。编码约 330 种基因,其基因组长约 235~240 kb。HCMV-DNA 含有 L、S 节段,在其联结处可相互倒置使其构成 4 组同分异构体,其相对分子质量为 $150 \times 10^3 \sim 160 \times 10^3$ 。基因的表达具有严格的时序性。CMV 颗粒结构从内层到外层分别是富含病毒糖蛋白的脂双层的外膜、外膜内层是由蛋白质合成的内膜(其中包裹着核衣壳)、最内层是一段双链线性 DNA 核。成熟的病毒颗粒直径约为 200~300 nm,呈圆球状^[20-22]。

CMV 在自然界分布广泛,具有高度的宿主特异性,即感染人类的 CMV 只能是 HCMV,具有整合于宿主细胞并与宿

主细胞共存的特性。HCMV 在人体内存在时间越长,对人体的生长发育危害则越严重。而且,迄今尚无针对其预防感染的疫苗,几种可以用于抗病毒治疗的药物也面临生物利用度较低、毒性反应以及耐药毒株等诸多问题^[23-24],已经严重影响到 HCMV 感染的预防和治疗。

我国自然人群 HCMV 感染依旧十分普遍,感染率达 95% 以上^[25]。妊娠期妇女 HCMV 抗体检测结果显示,西安地区 HCMV-IgM 阳性率为 0.27%, HCMV-IgG 阳性率为 93.70%^[11];北京地区 HCMV-IgM 阳性率为 4.54%, HCMV-IgG 阳性率为 92.470%^[16];上海地区 HCMV-IgM 阳性率为 0.60%, HCMV-IgG 阳性率为 96.20%^[17];东北辽宁地区 2011、2012、2013 年孕前妇女 HCMV-IgM 阳性率分别为 2.55%、1.00%、0.47%, HCMV-IgG 阳性率分别为 45.10%、47.26%、55.01%^[26]。近几年的研究再次表明,我国受 HCMV 感染的人群仍然广泛存在(虽然不同地区的感染率有所差异),尤其应高度重视有猫、狗等宠物密切接触史的妊娠期妇女 HCMV-IgM 阳性对其和胎儿的危害。

HCMV 是先天性宫内感染最为常见的病毒^[27-28]。妊娠期妇女 HCMV 感染主要为原发性感染和再发性感染(即外源性的再感染或体内潜伏的 HCMV 再激活),而妊娠妇女原发性 HCMV 通过胎盘血路感染导致宫内胎儿先天性感染的风险可能是最大的,感染 HCMV 后出生的婴儿其听觉及智力所受影响亦更为严重并持久,可造成神经系统永久性缺损。严重感染可导致胎儿发育迟缓、智力低下、小头畸形、脑积水等新生儿畸形。亦可发生早产、流产、死胎以及巨细胞病毒包涵体病(cytomegalic inclusion disease, CID)。

HCMV 的病原学检验主要采用病毒分离与培养技术,是病毒感染实验诊断的“金标准”^[29-30],但不宜用于病毒感染的快速诊断。PCR 技术已应用于 HCMV 感染的定量检测,在传统 PCR 技术基础上已衍生出反转录 PCR、巢式 PCR、捕获探针 ELISA-PCR 技术和实时荧光定量 PCR 等各具特点的多种 PCR 检测技术;此外,还可以采用间接免疫荧光法检测外周血 HCMV pp65 抗原、流式细胞术检测 HCMV 活动性感染,这些新的检验诊断技术显著提高了 HCMV 感染的阳性检出率^[31]。

HCMV 抗体的检测仍以 ELISA 技术最常用,主要是检测 HCMV 感染后机体产生的 HCMV-IgM、HCMV-IgG 抗体^[32]。HCMV 感染后 1~3 个月内 HCMV-IgM 抗体会显示较高的血清滴度。此后 IgM 抗体逐渐降低,或长期维持在较低的血清滴度,当处于潜伏期的 HCMV 被激活或再感染,又可刺激 HCMV-IgM 的产生。因此,临床应用中将 HCMV-IgM 的检测结果作为其近期感染或者病毒活动性感染的依据,而将 HCMV-IgG 作为其既往感染的诊断指标。主要实验方法有间接 ELISA 法、抗体捕获 ELISA 法等。采用 HCMV 单克隆抗体酶标记技术建立的抗体捕获 ELISA 检测方法,具有特异性和敏感性高的特点,且避免了类风湿因子对实验检测的干扰,是一种比较理想的早期、快速诊断 HCMV 感染的实验技术。但其“假阳性”“假阴性”问题,以及其他某些影响因素(自身抗体、EB 病毒等)仍不容忽视。

关于妊娠期妇女 HCMV 感染,临床上和实验室血清学

检验如何正确区分其感染者是原发性感染还是再发性感染?其感染的时间又为何时?妊娠的胎儿是否罹患 HCMV 感染?如果胎儿受染,那么被感染后对其器官及功能的影响,或者对其有无后遗症的识别等问题,仍是一系列未知数。

1.4 HSV HSV 是人类感染最常见的病毒之一,为双股线性 DNA 病毒,其病毒包膜具有 11 种包膜糖蛋白。主要有 2 种血清型,即 HSV-1、HSV-2,人是其唯一的自然宿主。HSV 存在于感染者、恢复期患者或者是健康带病毒者的水疱疱液、唾液及粪便中。传播方式以直接接触传染为主。HSV-1 主要侵犯躯体腰以上部位,引起口腔、唇、眼、脑等多个部位感染,常引起口唇和角膜疱疹,多为隐性感染^[33-34]; HSV-2 主要侵犯生殖系统,引起生殖器疱疹,是性传播疾病(sexually transmitted diseases, STD)的主要病原微生物之一。

HSV 感染的致病机制为 HSV 感染机体后寄生于宿主细胞内,利用宿主体内的 DNA 聚合酶(DNA polymerase)、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)完成病毒的增殖,同时利用蛋白质等进行病毒复制,新的病毒复制完成后即突破寄主细胞并广泛扩散,从而使病变范围逐步扩大、病变加重。临床可表现为原发感染、潜伏再发感染、先天性感染及新生儿感染。其对胎儿的危害主要是患有生殖道疱疹(尤其是原发性生殖道疱疹)的母亲在自然分娩时感染新生儿,导致新生儿疱疹,或者导致新生儿感染后引起严重的中枢神经系统损害,但 HSV 经胎盘血路致胎儿畸形的情况在临床十分罕见^[35-36]。

廖世秀等^[37]应用 PCR 技术对 2 172 例妊娠期妇女进行 HSV-DNA 检测,并进一步检测了 HSV-DNA 阳性的 348 例孕妇绒毛或脐带血穿刺标本的 HSV-DNA。检测结果表明,孕妇 HSV 感染率为 16.02%,不同孕期感染率无显著差异;胎儿 HSV 感染率为 4.08%。

其他地区应用 ELISA 检测 HSV-2 抗体的结果显示,江苏淮安地区 HSV-2-IgM 为 0.12%、HSV-2-IgG 为 6.91%^[38];福建地区 HSV-2-IgM 为 2.68%、HSV-2-IgG 为 20.24%^[39];陕西地区 HSV-2-IgM 为 0.78%^[40];四川地区 HSV-2-IgM 有自然流产史妇女为 9.1%,无自然流产史妇女为 5.6%; HSV-2-IgG 有自然流产史妇女为 64.4%,无自然流产史妇女为 57.1%^[41]。

郇黎明等^[42]采用彩色乳胶颗粒标记抗 HSV-1 和 HSV-2 的单克隆抗体,制成免疫层析法快速诊断 HSV 抗原试剂盒,以实时荧光定量 PCR 方法为实验对照,平行检测多种水疱、溃疡性皮肤病中的 HSV 抗原并观察检测结果的阳性符合率。研究表明,HSV 抗原快速诊断试剂盒可检出 $\geq 1.0 \times 10^6$ DNA 拷贝 /mL 的 HSV-1 病毒混悬液以及 5.0×10^5 DNA 拷贝 /mL 的 HSV-2 病毒混悬液。以实时荧光定量 PCR 为金标准,免疫层析法的敏感度为 91.9%、特异度为 99.5%、阳性预期值为 99.5%、阴性预期值为 92.0%、准确度为 91.4%。

目前,实验室检测技术主要有病毒分离与培养、免疫荧光技术(immunofluorescence assay, IFA 法)、免疫印迹技术(western blot, WB 法)、PCR 技术等。免疫层析法检测 HSV 抗原技术的敏感性和特异性均较高,且操作简便、快捷、经

济。ELISA 检测 HSV- 抗体仍然是实验室常用的检测技术,但妊娠妇女血清学筛查 HSV- 抗体即使呈阳性反应,也无法确认孕妇生殖道 HSV 的存在。“金标准”仍为从感染者水疱或体液标本中分离培养出 HSV 病毒。

1.5 其他病原体 在妊娠期(或妊娠前)必须进行其他病原体的血清学筛查,如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)以及 TP 等,其中部分病原体的实验诊断我国已具有比较成熟的血清学检测技术及方法^[5, 43-46],部分病原微生物如水痘、带状疱疹、微小病毒 B19 以及国外再现的寨卡病毒等,限于篇幅本文不再赘述。

2 “TORCH”血清学筛查值得思考的几个问题

国内许多临床医学期刊发表的“TORCH”血清学组合对几种病原体感染的筛查及其病原体-抗体的检测结果分析,主要提示了一些地区 TOX、RV、CMV 及 HSV 在自然人群、妊娠前或妊娠期妇女群体感染者血清抗体的流行病学概况。国内外均有研究者指出,妊娠期妇女“TORCH”血清学筛查的临床诊断学意义尚不明确^[4-5, 47]。检测孕妇血清“TORCH”相关特异性抗体阳性反应并不能确定其是在何时受到感染、受孕的胎儿是否也已经被感染、检测结果中的抗体(IgM、IgG 或总抗体)是源于母体还是胎儿,也不能确定其抗体来源于哪一种病原体,且免疫抗体也不可代替病原体检验(严格要求还必须动态地观察个体的“TORCH”IgM、IgG 血清学梯度浓度的消长和变化)。事实上国内相关的实验研究文献几乎鲜有“TORCH”IgM、IgG 不同时间点定量检测分析的血清学梯度浓度变化比较实验结果的报告。此外,血清学检验可能受多种实验条件的影响,导致“假阳性”“假阴性”或“交叉反应”检测结果的出现。因此,“TORCH”血清学检测难以确认先天性感染,其临床诊断学价值有限,更不能依据单一的抗体检测结果阳性就作为产科干预甚至终止妊娠的标准。

董悦等^[5]对 41 919 例妊娠妇女进行的“TORCH”血清学检测结果显示,异常者有 18 例胎儿,异常检出率仅为 0.043%, 18 例异常胎儿中有 14 例源于 RV 感染,表明 RV 是妊娠期妇女感染的主要病原体之一。临床研究表明,孕妇在妊娠前感染 RV 产生 RV 抗体后可获得终身免疫^[5],能够有效预防妊娠期妇女发生 RV 的再次感染。所以,应在妇女妊娠前进行 RV 抗体的检测,因为抗体阴性的育龄妇女(易感染者)妊娠前接受风疹疫苗接种,抗体显示阳性反应后妊娠可有效预防 CRS,其余 4 例予以超声检查也可明确诊断。今后,随着我国计划免疫的持续开展,已经普遍预防接种了风疹疫苗(以及其他疫苗)的新一代女青年成长为育龄妇女, RV 的感染率必将越来越低。因此也有学者不主张对 TOX、CMV 及 HSV 病原体感染做孕期筛查,因为这几种病原体感染所导致的胎儿异常可以通过孕期超声检查,并进一步行羊水或脐血穿刺检查病原体而予以确诊。毕竟需要接受这一类检查的疑似感染病例很少。

国内迄今尚未见有关包括“TORCH 与医疗成本及临床效益”“TORCH 与妊娠结局”等主题的深层次循证医学(evidence-based medicine, EBM)研究。上述梳理的相关问

题令人们感到困惑,值得我们深思。在医疗决策中将临床证据、个人经验与患者的实际状况和意愿三者相结合,希望得到更敏感、更可靠的诊断方法,以及更有效、更安全的治疗方案^[48]。这应该是我们所期待的。

“TORCH”几种病原体感染及其实验诊断的研究都强调,病原学检查仍然是 TOX、RV、CMV 及 HSV 感染的“金标准”,能够对临床感染予以确认或者排除。病原体的培养与分离技术对于能够造成妊娠期感染的许多病原微生物来讲,是优于血清学检测的。分子生物学检测技术也已广泛应用于感染性疾病的实验诊断。一些新的实验诊断技术,如 TOX 重组抗原^[49]应用于 TOX 感染诊断与全虫裂解抗原比较显示出良好地特异性,有望为将来 TOX 病临床诊断试剂的研制以及保护性疫苗的开发奠定基础。此外,有一些病因尚未完全明了的不良妊娠结局亦可能与“TORCH”病原体宫内感染无因果关系,有待探讨研究更具特异性的实验诊断技术及检测试剂。临床应该尽可能避免给所谓的“阳性”受检者遗留下心理创伤,乃至不必要的产前干预。

3 结语

本文对 TOX、RV、CMV、HSV 几种病原体在病原微生物学、感染机制、检验诊断技术和方法等方面的研究现状及其血清流行病学概况进行综述,并对“TORCH”血清学筛查实验和研究中存在的疑问、值得探讨和分析的问题进行梳理。

如上所述,一般 IgM 抗体阳性表明可能是近期感染,但单纯 IgM 抗体阳性并不能充分证实系近期感染,筛检试验必须同时检测 IgM、IgG。例如 TOX-IgM 可以随着弓形虫原虫的再激活而再次出现,而当 CMV 感染后,其 IgG 抗体可长期显示阳性。血清学检测不能确切解释抗体与病原体感染的一系列相关问题。从成本与经济效益角度来看,亦不宜作为人群感染普遍筛查的标志物^[4-5]。张成芳等^[50]认为,传统的血清抗体检测对 TOX(当然也有其它病原体)的既往感染或近期感染尚无法鉴别,其敏感性及特异性也有待改进。而且,血清学组合检验对感染者妊娠结局的临床诊断价值有限或者无法解释。这样的检测方式既缺乏 EBM 根据,也浪费了有限的医疗资源。孙斌等^[51]对 63 109 例妊娠期妇女部分产前筛查的感染标志物检测结果的分析就省略了“TORCH”的检测及评价。崔京涛等^[52]对是否应该继续进行妊娠期妇女“TORCH”血清学筛查提出了质疑,并建议可以借鉴英、美等国家对妊娠妇女进行个人卫生教育,如经常洗手,不吃未充分加工煮熟的肉类、果蔬,避免接触可能携带有病原体的猫、狗等动物粪便,以降低被某些病原体(TOX、CMV)感染的风险,其已被证明是行之有效的预防措施之一。

我国著名学者樊代明院士^[53]在论述整合医学(holistic integrative medicine, HIM)的多篇文章中反复强调“整合医学不仅要求我们把现在已知各生物因素加以整合,而且要将心理因素、社会因素和环境因素等也加以整合”“通过这种单元思维向多元思维的提升,通过‘四个整合’的再整合,从而构建更全面、更系统、更合理、更符合生命规律、更适合人体健康维护和疾病诊断、治疗和预防的新的医学知识体系”。深信在 HIM 研究和实施精准医学^[54]实践中,“TORCH”实验诊断研究一定会取得突破性进展。

参考文献

- Halawa S, McDermott L, Donati M, et al. TORCH screening in pregnancy. Where are we now? An audit of use in a tertiary level centre [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34(4): 309-312.
- Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections [J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 77-103, viii.
- Rasti S, Ghasemi FS, Abdoli A, et al. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2016, 56(2): 73-78.
- 张宁, 闫素文, 杨品. 过时的产前 TORCH 筛查 [J]. *国外医学计划生育分册*, 2002, 21(2): 106-108.
- 董悦, 廖泰平. 如何重新评价与解释围产期 TORCH 感染筛查 [J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(7): 742-746.
- Dubey JP. *Toxoplasmosis of animals and humans* [M]. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2009, 75(5): 940.
- Zhou P, Chen N, Zhang RL, et al. Food-borne parasitic zoonoses in China: perspective for control [J]. *Trends Parasitol*, 2008, 24(4): 190-196.
- 蓝少华. 妇女孕前或孕期 TORCH 筛查和妊娠结局的相关性分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(7): 1630-1631.
- 康栗. 淮南地区孕早期妇女 TORCH 感染筛查结果分析 [J]. *热带病与寄生虫学*, 2016, 14(2): 93-94, 99.
- 刘毅. 孕前优生健康检查 TORCH 检测结果分析 [J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(26): 42-43.
- 施瑞洁, 刘文康, 李玲, 等. 西安地区妊娠期妇女 TORCH 检测及感染特点分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(6): 23-27.
- Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(3): 405-410.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics* [M]. 23th ed. New York: McGraw-Hill, 2010: 1227.
- 朱贞, 崔爱利, 张燕, 等. 中国风疹病毒基因型流行趋势研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(6): 437-439.
- 朱贞, 蔡茹, 崔爱利, 等. 中国大陆流行的风疹病毒的变异、变迁规律研究 [J]. *病毒学报*, 2017, 32(1): 67-76.
- 靳友娥, 谷俊朝, 苏建荣. 2015 年北京地区孕前妇女血清 TORCH 抗体及 TNF- α 水平检测与相关分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(3): 105-107.
- 余杰, 王海萍, 伏春明. 上海虹口区孕前妇女 TORCH 三种病原体感染情况及与妊娠结局的关系分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(5): 127-129.
- 沈中阳. 实体器官移植术后抗巨细胞病毒的治疗进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21(2): 65-66.
- 李玟, 周佩珊, 熊小丽, 等. 早期血浆置换治疗重症婴儿巨细胞病毒感染胆汁淤积性肝病的疗效观察及相关分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23(6): 573-576.
- Chee MS, Bankier AT, Beck S, et al. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169 [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1990, 154: 125-169.
- Stern-Ginossar N, Weisburd B, Michalski A, et al. Decoding human cytomegalovirus [J]. *Science*, 2012, 338(6110): 1088-1093.
- Stark TJ, Arnold JD, Spector DH, et al. High-resolution profiling and analysis of viral and host small RNAs during human cytomegalovirus infection [J]. *J Virol*, 2012, 86(1): 226-235.
- 徐磊, 胡为才, 张文平等. 缙昔洛韦预防肺移植术后巨细胞病毒感染: 附 11 例临床观察 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5(5): 347-350.
- 罗红敏. 更昔洛韦治疗并不能降低巨细胞病毒血清反应阳性危重患者白细胞介素-6 水平: 一项多中心随机对照临床试验 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(9): 804.
- 郭丽丽. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(10): 1131-1133.
- 冯文霄, 金瑛, 韩维田. 辽宁省 193 490 例孕前优生健康检查妇女 TORCH 结果分析 [J]. *中外医疗*, 2014, 31(11a): 55-56.
- Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic [J]. *BMC Public Health*, 2005, 5: 70.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004 [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(11): 1439-1447.
- 何小周, 王晓芳, 王世文. 先天性巨细胞病毒感染状况及检测方法的研究进展 [J]. *病毒学报*, 2012, 28(1): 73-77.
- Drebber U, Hardt A, Dienes HP, et al. Cytomegalovirus. Pathological-anatomical manifestations and detection methods [J]. *Pathology*, 2011, 32(5): 418-427.
- 王建, 曹伟锋, 毛月燕, 等. 流式细胞术检测人巨细胞病毒活动性感染检测方法的建立及检测效果评价 [J]. *病毒学报*, 2017, 33(3): 450-454.
- 刘龙梅, 何雨峰, 武建才, 等. 探讨两种方法联检对巨细胞病毒感染的临床诊断价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2011, 3(4): 241-242.
- 杨世炳, 唐久来. 黄芪注射液治疗鼠单纯疱疹病毒性脑炎的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(4): 245-246.
- 阚秀梅, 杨铭华, 栾聪颖, 等. HSV-1 感染及 sVCAM-1、hsCRP 与急性心肌梗死的关系 [J]. *实用检验医师杂志*, 2010, 2(4): 217-220.
- Choi SJ, Park SD, Jang IH, et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth [J]. *Ann Lab Med*, 2012, 32(3): 194-200.
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(8): 509-515.
- 廖世秀, 杨艳丽, 黄飞飞. 孕妇及胎儿单纯疱疹病毒感染及其垂直传播的研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 1999, 8(2): 166-169.
- 张媛媛, 刘蓓蓓, 张迎梅. 淮安地区孕妇 TORCH 感染血清抗体筛查结果分析 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2017, 36(1): 78-81.
- 李才珍, 詹燕婷. 孕期筛查中 TORCH 检测的临床意义 [J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(1): 84-85.
- 张欠欠, 成俊珍, 王逢会. TORCH 感染与不良妊娠结局的相关性分析 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2013, 25(2): 209-210.
- 王甲甲, 王智斌, 黄文芳. TORCH 病原体感染与自然流产的关系及影响因素 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(7): 49-52.
- 郇黎明, 张树文, 刘光明, 等. 单纯疱疹病毒抗原快速诊断试剂盒的制备和评价 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(8): 780-782.
- 廖远泉. 丙型肝炎病毒性肝炎病毒感染实验诊断技术及方法学概述 [J]. *疾病监测*, 2014, 29(10): 837-844.
- 廖远泉. 梅毒的病原学及其免疫感染机制研究进展 [J]. *临床检验杂志 (电子版)*, 2014, 3(3): 665-670.
- 廖远泉. 梅毒的实验室诊断技术进展 [J]. *热带病与寄生虫学*, 2016, 14(4): 245-250.
- 廖远泉, 廖晖. 细胞介导免疫和体液免疫在梅毒“血清固定”致病机制中可能具有免疫病理作用 [J]. *医学争鸣*, 2016, 7(6): 15-17.
- Lito D, Francisco T, Salva I, et al. TORCH serology and group B Streptococcus screening analysis in the population of a maternity [J]. *Acta Med Port*, 2013, 26(5): 549-554.
- Straus SE, Paul Glasziou P, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach it [M]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2011.
- 王卫艳, 黄炳成. 应用重组抗原诊断弓形虫病的研究进展 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2(2): 146-150.
- 张成芳, 张海国, 李瑾. 弓形虫病免疫学诊断的研究进展 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2017, 5(1): 59-61.
- 孙斌, 王姗, 钱俊, 等. 63 109 例上海地区孕妇部分产前筛查指标分析 [J]. *检验医学*, 2017, 32(5): 386-389.
- 崔京涛, 倪安平. 孕妇 TORCH 血清学筛查及其临床意义的思考 [J]. *临床检验杂志 (电子版)*, 2012, 1(1): 10-11, 44.
- 樊代明. 医学与科学 [J]. *医学争鸣*, 2015, 6(2): 1-19.
- 陈柯羽, 张华, 詹启敏. 我国精准医学计划实施的保障 [J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(6): 1-5.

(收稿日期: 2017-08-15)

(本文编辑: 张耘菲)