

辅助生殖 TORCH 筛查专家共识

中国非公立医疗机构协会生殖医学专业委员会

[摘要] 近年来,孕前和孕期 TORCH 筛查成为了围妊娠期保健的重要项目,随着人类辅助生殖技术的广泛开展,在实施辅助生殖前进行 TORCH 筛查是预防出生缺陷由被动变为主动的有效措施。中国非公立医疗机构协会生殖医学专业委员会组织国内各地生殖领域专家共同起草了《辅助生殖 TORCH 筛查专家共识》,目的是根据辅助生殖技术的特点来规范辅助生殖前 TORCH 筛查,这对提高妊娠率、降低流产率、减少出生缺陷和孕期错误干预具有重要意义,供国内同行参考。

[关键词] TORCH 筛查; 辅助生殖技术; 出生缺陷; 专家共识

中图分类号:R714.251 doi:10.16680/j.1671-3826.2024.01.01 文章编号:1671-3826(2024)01-0001-09

Expert consensus on TORCH screening for assisted reproduction

Reproductive Medicine Professional Committee of China Association of Non-Public Medical Institutions

Abstract: In recent years, TORCH screening before and during pregnancy has become an important project of peri gestation health care. With the widespread development of human assisted reproductive techniques (ART), TORCH screening before ART is an effective measure to prevent birth defects from being passive to active. The Reproductive Medicine Professional Committee of China Association of Non-Public Medical Institutions organized experts in the reproductive field from all over China to draft the Expert Consensus on Assisted Reproductive Torch Screening, aiming to standardize the pre-ART TORCH screening according to the characteristics of assisted reproductive technology, which is of great significance for improving the pregnancy rate, reducing the abortion rate, reducing birth defects and wrong intervention during pregnancy, for the reference of domestic counterparts.

Key words: TORCH screening; Assisted reproductive techniques; Birth defects; Expert consensus

先天性感染是指母体感染某种病原体后在子宫内经胎盘传给胎儿引起的感染。除了流产、死产及新生儿死亡外,先天性感染占有先天性畸形的 2%~3%,是儿童发病的一个重要原因。免疫学家 Andres Nahmias 在 1971 年首次使用首字母缩写 TORCH 来描述与弓形虫(TO)、风疹(R)、巨细胞病毒(C)及单纯疱疹病毒(H)相关的围产期感染。后来,由于人们对妊娠期感染病毒的不断认识, TORCH 中的 O 被扩大代表其他病原微生物,包括梅毒、细小病毒、柯萨奇病毒、李斯特菌病、肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、克氏锥虫、肠道病毒、人类免疫缺陷病毒及最新增加的寨卡病毒等^[1-2]。TORCH 病原微生物性传播的可能性、对男女生育能力的影响、妊娠时潜在的致畸作用以及配子在胚胎实验室处理存在的风险应该是生殖医学专家关注的重要问题。

近年来,孕前和孕期 TORCH 筛查成为围妊娠期保健的重要项目,其规范化操作和解释越来越引

起人们的重视^[3-12]。随着人类辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)的广泛开展,作为受控生育的 ART 在实施前按照《孕前和孕期保健指南》要求进行 TORCH 筛查是预防出生缺陷由被动变为主动的有效措施^[13]。本专家共识的目的是根据 ART 的特点来规范 ART 前 TORCH 筛查,这对提高妊娠率、降低流产率、减少出生缺陷及孕期错误干预具有重要意义。该共识体现了目前最新的临床医学进展。

1 TORCH 病毒对配子的影响

ART 是从男性生殖道的任何部分收集精子,通过体外受精/胞浆内精子注射与卵母细胞结合。精子可以从射精中获得,也可以通过附睾穿刺或睾丸活检获得。当获得的精子数量足够多时,可通过洗涤、密度梯度离心或上游等方法进行筛选,而当精子数量较少时,可直接用于 ART 而无需处理。虽然这些技术可以治疗许多男性不育症,但也提出了一些问题,特别是相关的病毒风险^[14](表 1)。事实上,许多病毒以不同水平存在于男性生殖道。在 RNA 病毒中,丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒

(1 型)研究较多,而风疹病毒则较为少见。根据所选人群和研究者的不同,精液样本中有 0% ~ 36% 发现了丙型肝炎病毒,许多研究都关注了人类免疫

缺陷病毒阳性精液中病毒颗粒的存在^[15]。就 DNA 病毒而言,最常见的属于疱疹病毒科,最流行的是人类巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 1 型和 2 型。

表 1 通过性行为传播并在生育夫妇中进行常规筛查的血源性病毒

病毒名称	病毒类型和目标
人类免疫缺陷病毒 1 型和 2 型	逆转录病毒,主要感染辅助 T 细胞(CD4),导致免疫缺陷综合征
丙型肝炎病毒	RNA 病毒,感染肝细胞
乙型肝炎病毒	双链 DNA 病毒,感染肝细胞
人 T 淋巴营养病毒 I 和 II	逆转录病毒,主要感染 CD4 T 细胞,引起成人 T 细胞白血病和脊髓病
巨细胞病毒	疱疹病毒,威胁免疫功能低下的个体,是先天性感染的主要原因

这些病毒被归类为性传播病毒这一事实足以质疑精液中存在的巨细胞病毒或单纯疱疹病毒 1 型和 2 型会传播给后代的风险。人们想知道男性配子本身是否可以成为这些病毒感染卵母细胞的载体,以及会产生什么后果。

在体外受精中,先从精液中提取精子。如果精子本身不携带病毒颗粒,这些技术应该可以防止病毒传播到卵母细胞或女性。

巨细胞病毒是一种不整合到基因组中的病毒,这使其在精子细胞核中的存在不确定。因此,在 ART 授精的“经典”技术中(人工或体外受精),如果采用有效的精子处理方法(密度梯度离心法),传播巨细胞病毒型病毒颗粒的风险很小^[16]。

卵母细胞的透明带可阻止大多数病毒的通过。透明带的这种特性已在牛身上得到证明,与卵母细胞接触的疱疹病毒大小的球体在透明带的外半部被阻止^[17]。在胞浆内精子注射的情况下,绕过病毒的保护屏障,精子直接沉积在卵质中,透明带不再发挥抗病毒屏障的作用。但是,清洗注射的精子且巨细胞病毒不能与精子的质膜特异性结合使卵母细胞不太可能受到病毒污染。

对男性而言,将间质组织与曲细精管分开的血睾屏障包含许多细胞,其中包括以抗病毒特性而闻名的支持细胞^[18]。在无精子症中,有时通过睾丸活检获得精子。在这些活组织检查中,间质组织和曲细精管混合在一起,这会丧失血睾屏障的保护功能,并可能使存在于间质组织或血液中的病毒颗粒与精子接触。目前关于无精子症患者睾丸中存在巨细胞病毒的研究极少,仅在免疫功能低下的男性或腺癌患者尸检后的检查中发现,在整个男性

生殖道中,尤其是睾丸和附睾中,存在巨细胞病毒^[19-20]。

在针对无精子症的睾丸活检后的胞浆内精子注射患者中,两个天然屏障(血睾屏障和透明带)被规避,不能排除精子偶尔会引入病毒颗粒。如果这些颗粒沉积在卵质中,很可能会将病毒引入卵母细胞中,但目前尚无将病毒微量注射到人体卵母细胞中的实验性报道。唯一的信息涉及动物实验,受精卵母细胞和最初的胚胎似乎会受到保护,免受病毒感染,然而,从发育开始,每种病毒都可能有自己的针对胚胎的行为,即使在疱疹病毒科中也是如此,关于巨细胞病毒,即使病毒物质被引入卵子,其也应该在胚胎中被消除^[21]。

关于配子中是否存在单纯疱疹病毒 1 型的报道很少,只有 Kotronias 等^[22]在精子核中检测到了单纯疱疹病毒 1 型的 DNA。

综上所述,这些结果支持巨细胞病毒在精液或非生殖细胞中的存在,但在精子中不存在^[16]。因此,精子选择技术(如密度梯度离心法)可以降低精子对卵母细胞或间接对胎儿的传染风险。这些技术也被提议用于人类免疫缺陷病毒 1 型和丙型肝炎病毒,以消除 ART 期间的任何病毒存在的情况^[23]。

巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 1 型和 2 型可以存在于人类精液中,不能忽视在精子水平上存在的病毒 DNA。因此,对那些特定的患者,问题仍然悬而未决,在染色质非常浓缩的细胞中通常无法检测到病毒的存在,应关注精液、卵泡液、精子及卵子中巨细胞病毒 DNA 的拷贝数变化对妊娠结局的影响。

尽管数千次最佳实践的 ART 已经证明,使用病毒感染者的精子不会造成污染,但传播给母亲和新

生儿是可能的。乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头状瘤病毒、单纯疱疹病毒等精子病毒感染可通过多种病理生理机制诱发男性不育症,但人巨细胞病毒不会。这些病原体可能导致无法治愈甚至致命的感染,也可能损害精子功能。在一些血液病毒载量为负值的情况下,即使精子清洗,精液中的病毒载量也能被检测到。需要更多的研究来确定每种病毒的精子清洗的标准化程序,并在精子选择后进行标准和敏感的病毒检测,以避免传播给母亲和新生儿,改善辅助或自然的生育结果^[24]。

●对于巨细胞病毒、单纯疱疹病毒1型和2型,与自然生育比较,夫妻间配偶人工授精或体外授精-胚胎移植不会增加病毒污染的风险,除非是通过外科手术获取睾丸精子用于胞浆内精子注射。动物实验表明,即使将病毒引入卵母细胞,其也可能从胚胎中消除^[21]。

●虽然之前的指南未考虑对人乳头状瘤病毒和单纯疱疹病毒进行筛查,但其可能会影响精子参数和功能,从而降低男性生育能力,因此,即使精子参数正常,也应在ART前进行精子感染人乳头状瘤病毒、单纯疱疹病毒及人巨细胞病毒的检查^[24]。

●每个患者的血清免疫状况是提供预防治疗的关键。将要行ART的男女双方应进行TORCH筛查。筛查方法首先为血清学方法,主要用于免疫状况的评估,为产前筛查提供依据。其次是睾丸取精的男方应采用荧光定量聚合酶链反应技术检测精液中巨细胞病毒DNA^[24]。建议考虑选择不感染精子的操作技术。

●对精子进行特殊清洗是一种安全、经济、有效的阻断病毒的方法,应广泛使用^[25]。

2 ART前风疹病毒筛查

风疹病毒只存在于人类中,通过气溶胶呼吸道传播。风疹是一种轻微的病毒感染性疾病,通常发生在疫苗接种之前的儿童。先天性感染和出生缺陷的风险取决于感染时的胎龄。在胚胎发生过程中,风疹病毒感染经常导致典型的白内障、心脏异常及感音神经性耳聋,也可以观察到许多其他缺陷。

目前,风疹和先天性风疹在实施有效疫苗接种计划的许多国家已被消灭或正在成为一种罕见疾病。虽然我国风疹疫苗接种开展多年,但妇女的免疫状况不容乐观,总体风疹病毒IgG血清阳性率58.4%(地理变异范围从吉林的92.5%到青海的

20.1%和西藏的0.0%);只有4.6%的妇女接种了风疹病毒疫苗[从18.6%(广东)到0.2%(青海)]^[26]。中国育龄妇女血清风疹阳性率低,孕前超过40%的女性为易感人群,在ART前做风疹病毒血清学IgG和IgM筛查尤为重要。

筛查的目的是了解免疫状况,确定易感染妇女并施行接种疫苗的干预措施。对风疹病毒的免疫状况的评估通常是通过测量风疹病毒特异性抗体IgG来确定的。目前可用的所有CIAS(市售免疫分析)均是根据世界卫生组织国际标准品校准的,以IU/ml为单位报告结果,并遵循世界卫生组织的建议,将其免疫截断值设为10 IU/ml^[27]。使用IU意味着卫生专业人员假设不同CIAS获得的结果是可比较的,因此,期望同一样品在不同的测定中测试的结果是相同的,或至少其解释(阳性、阴性、灰区)相同。但是,使用的检测方法不同,风疹病毒IgG结果可能存在显著差异,甚至不一致,这种现象与风疹病毒IgG滴度低时特别相关^[27-30]。

目前,世界上70%以上的国家在免疫计划中包含了风疹疫苗,大多数获批疫苗基于RA 27/3减毒活疫苗,接种后血清转化率>95%。虽然疫苗接种的免疫反应与野生型感染相似,但特异性抗体水平较低,且持久性差^[31],这解释了为什么与自然感染人群相比,接种疫苗人群中风疹病毒IgG的总体滴度下降。在几十年前实施疫苗接种的国家进行的几项研究表明,在较年轻的年龄组中,风疹病毒IgG水平较低,在接种人群中,风疹病毒IgG阴性或模棱两可的比率较高^[32-39]。在芬兰,有研究表明,在接种疫苗15~20年后,100%的接种个体检测到风疹病毒IgG水平(4 IU/ml),但只有64%的人水平>15 IU/ml^[40]。同样,在加拿大,2009—2012年进行的一项孕妇队列测试中,接种疫苗15年后,95.0%的接种者检测出了风疹病毒IgG水平(4 IU/ml),也只有64.0%水平>15 IU/ml,但10.1%水平在5~10 IU/ml之间^[41-42]。然而,重新接种疫苗并不能解决所有问题。事实上,据报道,在加拿大阿尔伯塔省,17%的人在接种疫苗后仍检测到风疹病毒IgG<10 IU/ml^[42]。

由于接种疫苗,自然传播的病毒数量减少,因此,自然免疫或接种疫苗后接触野生型病毒而增强免疫力的人的比例也有所下降。因此,预计将有越来越多的人风疹病毒IgG水平较低,甚至不明确或阴性。

既然人体注射疫苗后产生的抗体滴度比野生

型感染低,那么 ART 前筛查风疹病毒 IgG 以什么来判定妇女的免疫状况确定易感人群呢? 有研究表明,接种 RA 27/3 疫苗后的免疫与野生型病毒感染后的免疫相当^[43-45]。尽管观察到风疹病毒 IgG 滴度下降,但在实施了儿童风疹免疫计划的国家,风疹和先天性风疹综合征控制水平很高,一个强有力的迹象表明,可检测到风疹病毒 IgG 低于临界值的女性可以免受风疹感染,因此,尽管观察到风疹病毒 IgG 滴度降低,但在有儿童风疹免疫计划的国

家,风疹和先天性风疹综合征控制水平较高^[46-49]。事实上,目前,在疫苗接种率高的人群中,血清阳性率的下降并未导致风疹的大规模爆发或先天性风疹综合征发病率的增加,这表明,低水平的风疹病毒 IgG 可能足以产生免疫^[50]。

● 由于我国风疹疫苗接种率不高,ART 前必须询问是否接种疫苗并定量检测风疹病毒 IgG 和风疹病毒 IgM,了解患者的免疫状况,其结果解释和临床干预^[11-12]见表 2。

表 2 ART 前妇女免疫状况的评估和干预

定量检测结果		之前疫苗接种情况	结果解释和干预措施
风疹病毒 IgG	风疹病毒 IgM		
< cut off	< cut off	未接种	风疹病毒易感,可接种疫苗后再行 ART,或严格生活行为管理,勿去人多场合导致通过呼吸道感染风疹病毒,特别在春冬季节
< cut off	> cut off	未接种	风疹病毒急性感染/干扰,5 天后重新检测;风疹病毒 IgG 不变是干扰造成的风疹病毒 IgM 升高,易感,接种疫苗;风疹病毒 IgG 转阳并出现 4 倍增高则是急性感染,过了急性感染期再行 ART
> cut off	< cut off/ > cut off	未接种	曾经自然感染风疹病毒具有免疫力,排除急性感染,可行 ART
< cut off	< cut off	接种	可以 2 次接种疫苗;疫苗接种率高的人群低水平的风疹病毒 IgG 可能足以产生免疫力 ^[51] ,直接行 ART
> cut off	< cut off/ > cut off	接种	接种疫苗后具有免疫力,可行 ART

● 预防先天性风疹是通过向所有儿童和青少年提供风疹疫苗来实现的。育龄妇女应具有对风疹免疫的证据^[51]。如果育龄妇女未接种过疫苗且风疹病毒 IgG 为阴性,应接种疫苗,并建议在接种疫苗 28 d 以后再行 ART^[52]。

● 风疹疫苗接种的一个可能后果是,与通过自然感染获得免疫力的个体比较,接种者的风疹病毒 IgG 水平总体下降。

● 目前推荐的 CIAS 接种临界值保证了其特异性,并确保所有易感妇女成为风疹疫苗接种的目标。但是对接种过疫苗妇女免疫状况的评估并不有效,建立新的 CIAS 截断点可以提高与个体真实免疫状态的相关性。临床上需要足够敏感良好的标准化 CIAS,以检测接种后低水平的风疹病毒 IgG^[53]。

● 按照世界卫生组织的建议应认为,接种了 2 剂含风疹疫苗的妇女具有免疫力,随后不应进行风疹病毒 IgG 检测^[53]。

● 目前关于可检测到的风疹病毒 IgG 滴度 < 10 IU/ml 的个体百分比的增加可能对风疹死灰复燃有任何影响的研究较少见^[53]。

● 应该告知妇女,如果检测风疹病毒 IgG 达到免疫标准,孕期不需再检测。如果 ART 前注射疫苗也未发生风疹病毒 IgG 阳转,那么在 ART 妊娠后孕早期应使用相同的风疹病毒 IgG 检测平台并平行配对血清学检测。

3 ART 前弓形体筛查

刚地弓形虫是一种人畜共患寄生虫,可在所有重要器官中看到。在急性期,其可以在血液、脑脊液、精液、眼泪、唾液、尿液及几乎所有体液中被发现。人类感染(先天性除外)发生于食用未煮熟或生肉中的组织囊肿,接触猫的粪便、受污染的食物或土壤中的卵囊,输血或器官移植等。先天性感染最常见的原因是在怀孕期间母体初次感染弓形虫后的经胎盘传播。然而,在受孕前不久(3 个月)感染的女性也可能由于持续的寄生虫血症而传播弓形虫,这种情况会持续到妊娠期。因此,在行 ART 前了解育龄妇女弓形虫的感染状况尤为重要。

中国育龄妇女弓形虫抗体阳性率为 0.30% (125/41 546), IgG 抗体阳性率为 1.71% (478/27 921),明显低于国外人群平均感染率的 10.0%。各地区饮食习惯的差异较大,成都(4.40%)和云南

(2.70%) 妇女弓形虫 IgG 阳性率较高^[54]。

此外,免疫功能低下的女性(即感染人类免疫缺陷病毒的女性)再次激活弓形虫病也可能导致先天性弓形虫感染。感染弓形虫后可终身免疫;然而,也有人认为女性怀孕期间可能感染不同基因型的弓形虫^[52]。

●农村生活和食用生肉是妊娠期弓形虫感染的独立危险因素,建议对计划怀孕或正在怀孕的女性开展健康教育,增加母亲对弓形虫病的认识,避免在怀孕期间食用未煮熟的肉类、与猫接触和饮用未经巴氏消毒的牛奶。医师的教育作用对于有效预防先天性弓形虫病至关重要^[55]。

●ART 前应询问流产、目前或过去是否有照顾家猫和/或野猫、长途旅行、不戴手套园艺、吃未洗的蔬菜、现在或过去吃生肉以及饮用未经巴氏消毒的牛奶史。每一只猫,无论是生活在家里还是户外,都会对未感染弓形虫的女性构成潜在的威胁^[56]。

●ART 前应对妇女进行弓形虫感染状况的评估,了解免疫状况、居住地和饮食习惯^[55],对未感染过弓形虫的妇女拟定怀孕期间弓形虫 IgG 的监测频次;一旦发现孕期感染,进行产前诊断并及时治疗。对精子进行特殊清洗是一种安全、经济、有效的阻断病毒的方法,应广泛使用^[25]。

●免疫功能正常且既往感染过弓形虫的妇女在妊娠后无需检测和进行抗弓形虫治疗^[56]。

●应为免疫抑制或人类免疫缺陷病毒阳性的女性提供筛查,因为存在再次激活和弓形虫脑炎的风险^[56]。

●被诊断患有急性弓形虫感染的非孕妇应被告知等待 6 个月后再尝试怀孕。不能给感染期的夫妇行 ART^[56]。

4 ART 前巨细胞病毒筛查

巨细胞病毒是疱疹病毒科 DNA 病毒^[57]。原发性感染的特征是病毒在唾液、尿液、乳汁及生殖器分泌物中活跃的病毒复制期、病毒血症期,以及在某些情况下出现传染性单核细胞增多综合征^[57-58]。随后是广泛的免疫反应,几周后进入病毒潜伏期。潜伏性感染的特点是病毒复制水平较低或无法检测到,病毒基因组在外周血 CD14 单核细胞和骨髓 CD34、CD33 细胞中以片段形式存在,成为内源性病毒(重新激活)^[59-60]。在具有免疫能力的母亲中,内源性病毒的重新激活和/或新毒株的再次感染周期

性发生,并且两者都可能存在病毒尿^[61]。

人巨细胞病毒是世界范围内先天性感染的主要原因。先天性巨细胞病毒感染是一个高负担的疾病,因为它是感音神经性听力损失的主要非遗传因素,也是儿童神经发育障碍的重要原因。宫内巨细胞病毒传播可能发生在怀孕期间首次获得巨细胞病毒感染而不具备免疫能力的母亲(原发感染);或发生在具有巨细胞病毒抗体的妇女中,通过激活先前的母体病毒感染或获得不同的病毒株感染(非原发感染)。原发性巨细胞病毒感染与子宫内传播的最大风险相关,传播率为 30.0% ~ 35.0%,而非原发性感染的传播率明显较低,为 1.1% ~ 1.7%^[62]。成人巨细胞病毒在血清中的流行率高,近三分之二先天性巨细胞病毒感染婴儿是由非原发性母亲感染引起的^[63]。感染时胎龄越小,垂直传播率越高,而在妊娠早期发生感染,胎儿受损的风险更高^[64-65]。

使用母亲血清产前筛查巨细胞病毒的另一个重要限制是高比例的先天性巨细胞病毒感染新生儿是由怀孕期间非原发性感染的母亲所生。诊断妊娠期非原发性巨细胞病毒感染是一项挑战,因为非原发性巨细胞病毒感染的病毒学或免疫学标志物尚未确定^[66]。

巨细胞病毒保护性免疫的这种复杂性质,既能激活先前的感染,又可能再次感染基因不同的病毒株,这也对开发有效的巨细胞病毒疫苗提出了重大挑战。一种旨在减少先天性巨细胞病毒感染影响的理想疫苗应具有保护血清阴性妇女免受原发性感染的能力,但也应能够增强血清阳性妇女的免疫反应,以防止重新激活或再次感染。最近在动物模型和移植受体中发现了许多有希望的候选疫苗^[67],但在近期内,预防孕产妇和先天性感染的疫苗的前景似乎并不乐观。

目前,预防孕产妇感染,进而预防先天性感染的主要干预措施仍然是教育孕妇限制接触源和巨细胞病毒暴露的行为干预^[68]。

在 ART 前对妇女进行巨细胞病毒筛查,评估妇女的免疫状况,确定其“原发感染”或“非原发感染”的风险,这对预防感染,尤其是初次感染,是尤为有效的措施。

●应向所有准备行 ART 的妇女和医师提供关于先天性巨细胞病毒感染和预防措施的教育。

●在 ART 前应定量检测妇女血清巨细胞病毒

IgG 和 IgM,对 IgG \leq cut off 者给予高度重视,在移植前和孕早期定期复查以便及时发现血清阳转^[12]。

●无论对巨细胞病毒有无免疫力的妇女均要限制巨细胞病毒暴露^[67-68]。不要与幼儿共用食物、饮料或用具;不要把孩子的奶嘴放在母亲嘴里;亲吻孩子时避免接触唾液;用肥皂和水彻底洗手 15 ~ 20 s,特别是在给幼儿换尿布、喂奶、擦鼻子或唾液后;避免接触到有儿童体液的器具,包括玩具、台面和其他接触儿童尿液或唾液的表面,以及不要与幼儿共用牙刷。

5 ART 前单纯疱疹病毒筛查

单纯疱疹病毒是包膜双链 DNA 病毒,有两种不同的单纯疱疹病毒类型:单纯疱疹病毒 1 型和 2 型。单纯疱疹病毒 1 型感染通常发生在面部和腰部以上的皮肤;然而,越来越多的生殖器疱疹患者是由单纯疱疹病毒 1 型引起的。在性活跃的青少年和成年人中,单纯疱疹病毒 2 型感染通常涉及生殖器和腰部以下的皮肤。任何一种病毒都可以在这两个区域发现,单纯疱疹病毒 1 型和 2 型均会导致新生儿疱疹疾病。与所有人类疱疹病毒一样,单纯疱疹病毒 1 型和 2 型在初次感染后进入潜伏期,周期性地重新激活,导致复发性症状性疾病或无症状的病毒脱落^[69]。虽然,经典 TORCH 首字母缩写中的“H”指的是单纯疱疹病毒,子宫内传播单纯疱疹病毒感染从母亲到胎儿是可能的,但有症状的胎儿单纯疱疹感染是非常罕见的,因此,其对胎儿的后果影响很少被描述。有研究表明,在妊娠早期或中期发生的原发性感染将导致自然流产和/或早产及胎儿生长受限的增加,在极少数情况下会导致经胎盘传播先天性(子宫内)感染。胎儿表现包括小头畸形、肝脾肿大、宫内生长迟缓及宫内胎儿死亡^[9]。与其他先天性感染(巨细胞病毒^[27-28]、风疹^[29]、弓形体病^[30])一样,在妊娠早期发生感染的风险似乎更大,但妊娠晚期感染并不排除严重胎儿后果的可能性。先天性疱疹感染可由原发性感染或非原发性感染引起。单纯疱疹病毒 1 型和 2 型都可能致胎儿和新生儿的不良后果。病毒血症可通过单纯疱疹病毒 DNA 聚合酶链反应确诊,但难以评估感染的发生率,特别是因为其往往无症状和/或自动清除。单纯疱疹病毒感染的超声特征不具有特异性。由于先天性疱疹感染非常罕见,即使是妊娠期的原发性感染,也不能对女性疱疹感染进行产前诊断和随访^[70]。

生殖器单纯疱疹病毒最大危害是在分娩时通过受感染的母体生殖道传播给新生儿,但也可以通过破裂或完整的羊膜上升感染引起。其他不太常见的新生儿感染来源包括父母或其他照顾者的产后传播,最常见的是非生殖器病变,如口腔或手。因此,ART 前筛查单纯疱疹病毒除了预防罕见的先天感染,更重要的是预防新生儿感染。

●ART 前检测单纯疱疹病毒 1 型和 2 型 IgG 为了评估妇女对单纯疱疹病毒的免疫状况,如果没有免疫力(即 IgG 都是阴性),应告知准备 ART 的夫妇,保持良好的生活方式,防止急性感染,否则发生先天感染和新生儿感染的风险很高。应告知感染者在孕晚期定期检测单纯疱疹病毒 1 型和 2 型 DNA,确定分娩方式^[11,69]。

●不能给有生殖道感染症状、有单纯疱疹病毒 1 型和 2 型 DNA 复制的妇女行 ART。

●如果发现一对单纯疱疹病毒不一致的夫妇(当女方血清阴性而伴侣阳性时),为了减少妊娠期获得原发性单纯疱疹病毒感染,建议进行风险评估。避免口腔、生殖器及肛门生殖器接触是预防单纯疱疹病毒感染的有效策略。收集的数据支持使用抑制性抗病毒治疗来降低性传播的风险^[9]。

●母亲生殖器单纯疱疹病毒感染史对诊断新生儿单纯疱疹病毒疾病没有帮助,因为超过 3/4 感染单纯疱疹病毒的婴儿的母亲在怀孕期间或怀孕前没有生殖器单纯疱疹病毒感染的病史或临床结果,她们不知道自己感染了单纯疱疹病毒^[69]。

6 ART 前细小病毒 B19 筛查

细小病毒 B19 属于细小病毒科,包括许多致病性动物病毒。细小病毒被分为两个亚组:感染脊椎动物的细小病毒科和感染无脊椎动物的坚索病毒科。细小病毒亚科又细分为 3 组:(1)自主复制的细小病毒属;(2)需要辅助病毒复制的依赖病毒属;(3)需要红系细胞复制的红病毒属。细小病毒 B19 属于红病毒属。细小病毒 B19 感染在全球普遍存在,这种情况在儿童时期很常见,在整个成年生活中发生率很低,到老年时,大多数人血清反应呈阳性^[71]。我国育龄妇女细小病毒的感染率由于地区和季节的不同差异较大,细小病毒 B19 IgG 阳性率在 8% ~ 17%^[72-74]。受感染母亲的后代中严重的先天性畸形是罕见的,因为该病毒似乎不是一个显著的致畸原。但细小病毒 B19 感染可能会造成重大的胎儿损伤,在极少数情况下会造成大脑发育异常

和神经发育损伤,特别是如果感染发生在怀孕的前20周。细小病毒 B19 也是导致胎儿丢失的一个重要原因。细小病毒 B19 感染可影响胎儿的许多器官,引起胎儿红细胞祖细胞感染和凋亡,特别是胎儿红细胞半衰期缩短,引起严重贫血,导致胎儿心力衰竭和非免疫性水肿^[71]。

由于细小病毒 B19 主要通过呼吸道传播,在病毒感染急性期与儿童密切接触可能是无免疫力孕妇感染的主要来源。细小病毒 B19 在胎儿丢失中的病因学作用已被广泛认可,但对由细小病毒 B19 引起的流产或死产的真实数量的评估存在争议,主要是因为缺乏妊娠期常规监测。根据目前的数据,不良胎儿结局的总体风险为 3% ~ 12%^[75]。

●行 ART 前应检测妇女血清 IgG 和 IgM,确定其免疫状况和感染状况。

●孕前如果 IgG 阳性、IgM 阴性,证明妇女曾经感染过细小病毒 B19、具有免疫力、不会发生感染且病毒不会对怀孕产生不利影响,孕期可不再做细小病毒 B19 检查^[10,76];如果 IgG 和 IgM 同时阳性,应确定妇女是否在急性感染期,急性感染期不能行 ART。

●作为孕前咨询或产前筛查的一部分,应评估母亲对病毒感染的易感性。细小病毒 B19 感染应与麻疹或风疹病毒感染进行鉴别诊断(与细小病毒 B19 相关的发热和皮疹可能误报为麻疹或风疹)^[75]。

●超声检查异常应注意胎儿细小病毒 B19 感染。

7 总结

行 ART 之前进行 TORCH 筛查是预防出生缺陷的有效措施,这不仅保证 ART 的安全有效,而且对未孕期 TORCH 筛查提供了基础免疫状况的评估数据,为妊娠期诊断提供依据。尽管数千次最佳实践的 ART 已经证明,使用病毒感染患者的精子不会造成污染,但传播给母亲和新生儿的可能性需要更多的研究来确定,应针对每种病毒建立精子清洗标准化程序和敏感特异的病毒检测方法。

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN202)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参与专家共识修订及讨论专家(按姓氏拼音排序):

白雪(北部战区总医院),陈科(重庆市妇幼保健院),郭帅帅(沈阳市妇婴医院),高选(山东大学附属生殖医

院),韩冰(苏州大学附属第一医院),韩瑾(广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心),黄卫东(佳音医院),金华(山东济南市妇幼保健院),李春莉(重庆市妇幼保健院),李达(中国医科大学附属盛京医院),刘刚(湖南中信湘雅生殖与遗传专科医院),李荣(重庆医科大学附属第一医院),刘睿智(吉林大学白求恩第一医院),刘习明(长沙宁儿医院),刘芸(解放军联勤保障部队 900 医院),潘伯臣(中国医科大学附属盛京医院),盛慧明(上海同仁医院),谭季春(中国医科大学附属盛京医院),滕晓明(上海市同济大学附属第一妇婴保健院),王凤超(安徽蚌埠医学院附属第一医院)王喜良(北部战区总医院),王兴玲(河南省妇幼保健院),王晓红(空军军医大学唐都医院),王秀霞(中国医科大学附属盛京医院),肖育红(北部战区总医院),杨海鸥(中国福利会国际和平妇幼保健院),于月新(北部战区总医院),郑波(河北美和医疗集团),张宁(北部战区总医院),张孝东(重庆市妇幼保健院生殖中心),张学红(兰州大学第一医院)、钟影(成都锦江妇幼医院)

执笔:于月新 张宁(北部战区总医院)

参考文献:

- [1] Andre JN, Kenneth WW, John AS. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegal- and herpes simplex viruses[J]. *Pediatric Research*, 1971, 5:405-406.
- [2] Karen KYL, KL H, Alice Y, et al. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH [J]. *Hong Kong Med J*, 2020, 26(2):127-138.
- [3] Willams L, Zapata L, D'Angelo D, et al. Associations between pre-conception counseling and maternal behaviors before and during pregnancy[J]. *Matern Child Health J*, 2012, 16:1854-1861.
- [4] Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, 32(4):348-354.
- [5] Dontigny L, Arsenaault MY, Martel MJ. Rubella in pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, 30(2):152-168.
- [6] Paquet JC, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment[J]. *Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(1):78-79.
- [7] Deborah M, Marc S, Infectious Diseases Committee. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, 30(6):514-519.
- [8] Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes[J]. *Int J STD AIDS*, 2017, 28(14):1366-1379.
- [9] Money DM, Steben M. 208-guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(8):e199-e205.
- [10] Charles EG, Dilly OCA. Parvovirus b19 infection in pregnancy-a review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 264:358-362.
- [11] 张宁, 闫素文, 封志纯, 等. 妊娠期 ToRCH 筛查指南[J]. 发

- 育医学电子杂志,2013,1(4):236-256.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(第2版)[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):7-13.
- [14] Sangita KJ, Richard GR, Charles HM, et al. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016,33(2):121-130.
- [15] Courtot AM, Pallier C, Testart J. Viral transmission and medically assisted procreation: the Herpesviridae case [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004,32(3):233-240.
- [16] Levy R, Najjoulah F, Keppi B, et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation [J]. *Fertil Steril*, 1997,68:820-825.
- [17] Vanroose G, Nauwynck H, Van Soom AV. Structural aspects of the zona pellucida of in vitro-produced bovine embryos: a scanning electron and confocal laser scanning microscopic study [J]. *Biol Reprod*, 2000,62(2):463-469.
- [18] Dejuqc N, Jegou B. The testicular antiviral defence system: I. Interferon and interferon-induced proteins expression in the testis [J]. *Andrologia*, 1999,31(5):306.
- [19] De Paep ME, Guerrieri C, Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome [J]. *Mt Sinai J Med*, 1990,57(1):25-29.
- [20] Kini U, Nirmala V. Post-transplantation epididymitis associated with cytomegalovirus [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 1996,39:151-153.
- [21] Courtot AM, Pallier C, Testart J. Viral transmission and medically assisted procreation: the Herpesviridae case [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004,32(3):233-240.
- [22] Kotronias D, Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique [J]. *In Vivo*, 1998,12:391-394.
- [23] Levy R, Bourlet T, Maertens A, et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm [J]. *Hum Reprod*, 2002,17:2650-2653.
- [24] Andrea G, Damiano P, Alessandro B, et al. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV [J]. *J Reprod Immunol*, 2013,100(1):20-29.
- [25] Barnes A, Riche D, Mena L. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2014,102(2):424-434.
- [26] Zhou Q, Wang Q, Shen H. Rubella virus immunization status in preconception period among Chinese women of reproductive age: a nation-wide, cross-sectional study [J]. *Vaccine*, 2017,35(23):3076-3081.
- [27] Skendzel LP, Carski T, Herrmann K, et al. Evaluation of performance criteria for multiple component test products intended for the detection and quantification of rubella IgG antibody [C]. NCCLS Document 12 National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992.
- [28] Bouthry E, Furione M, Huzly D, et al. Assessing immunity to rubella virus: a plea for standardization of IgG (Immuno) assays [J]. *J Clin Microbiol*, 2016,54(7):1720-1725.
- [29] Huzly D, Hanselmann I, Neumann-Haefelin D, et al. Performance of 14 rubella IgG immunoassays on samples with low positive or negative haemagglutination inhibition results [J]. *J Clin Virol*, 2016,74:13-18.
- [30] Picone O, Bouthry E, Bo Y, et al. Determination of rubella virus-specific humoral and cell-mediated immunity in pregnant women with negative or equivocal rubella-specific IgG [J]. *J Clin Virol*, 2019,112:27-33.
- [31] Cusi MG, Metelli R, Valensin PE. Immune responses to wild and vaccine rubella viruses after rubella vaccination [J]. *Arch Virol*, 1989,106(1-2):63-72.
- [32] Byrne L, Brant L, Reynolds C, et al. Seroprevalence of low rubella IgG antibody levels among antenatal women in England tested by NHS blood and transplant: 2004-2009. Is rubella susceptibility increasing [J]. *Vaccine*, 2012,30(2):161-167.
- [33] Forrest JM, Burgess M, Donovan T. A resurgence of congenital rubella in Australia [J]. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2003,27(4):533-536.
- [34] Francis B, Thomas A, Haverkamp M. Factors associated with low immunity to rubella infection on antenatal screening [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006,46(2):172.
- [35] Francis BH, Thomas AK, McCarty CA. The impact of rubella immunization on the serological status of women of childbearing age: a retrospective longitudinal study in Melbourne, Australia [J]. *Am J Public Health*, 2003,93(8):1274-1276.
- [36] 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(4):464-472.
- [37] Snell LB, Smith C, Chaytor S, et al. Screening for potential susceptibility to rubella in an antenatal population: a multivariate analysis [J]. *J Med Virol*, 2017,89(9):1532-1538.
- [38] Sullivan EM, Burgess MA, Forrest JM. The epidemiology of rubella and congenital rubella in Australia, 1992 to 1997 [J]. *Commun Dis Intell*, 1999,23(8):209-214.
- [39] Vilajeliu A, Garcia-Basteiro AL, Valencia S, et al. Rubella susceptibility in pregnant women and results of a postpartum immunization strategy in Catalonia, Spain [J]. *Vaccine*, 2015,33(15):1767-1772.
- [40] Davidkin I, Jokinen S, Broman M, et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up [J]. *J Infect Dis*, 2008,197(7):950-956.
- [41] Gilbert NL, Rotondo J, Shapiro J, et al. Seroprevalence of rubella antibodies and determinants of susceptibility to rubella in a cohort of pregnant women in Canada, 2008-2011 [J]. *Vaccine*, 2017,35(23):3050-3055.
- [42] Lai FY, Dover DC, Lee B, et al. Determining rubella immunity in pregnant Alberta women 2009-2012 [J]. *Vaccine*, 2015,33(5):635-641.

- [43] O'Shea S, Corbett KM, Barrow SM, et al. Rubella reinfection: role of neutralising antibodies and cell-mediated immunity [J]. Clin Diagn Virol, 1994, 2(6): 349-358.
- [44] O'Shea S, Best JM, Banatvala JE. Viremia, virus excretion, and antibody responses after challenge in volunteers with low levels of antibody to rubella virus [J]. J Infect Dis, 1983, 148(4): 639-647.
- [45] Schluederberg A, Horstmann DM, Andiman WA, et al. Neutralizing and hemagglutination-inhibiting antibodies to rubella virus as indicators of protective immunity in vaccinees and naturally immune individuals [J]. J Infect Dis, 1978, 138(6): 877-883.
- [46] Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland [J]. Euro Surveill, 2004, 9(4): 13-14.
- [47] Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn FI, et al. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes [J]. Vaccine, 2010, 28(4): 1002-1007.
- [48] Papania MJ, Wallace GS, Rota PA, et al. Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience [J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(2): 148-155.
- [49] Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination [J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(7): 1055-1065.
- [50] Charlton CL, Lai FY. How to determine protective immunity in the post-vaccine era [J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12: 903-906.
- [51] Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections [J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 77-103.
- [52] Mona MT, Hend AE, Safia SK, et al. Genotype analysis of *T. gondii* strains associated with human infection in Egypt [J]. Parasitol Res, 2014, 113(4): 1563-1569.
- [53] Vauloup FC. Standardization of rubella immunoassays [J]. J Clin Virol, 2018, 102: 34-38.
- [54] Ying Q, Shu Z, Chao L, et al. Seroepidemiology of TORCH antibodies in the reproductive-aged women in China [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 254: 114-118.
- [55] Carlo B, Małgorzata A, Monika K, et al. Analysis of preventable risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnant women: case-control study [J]. J Clin Med, 2022, 11(4): 1105.
- [56] Caroline P, Mark HY. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013, 35(1): 78-81.
- [57] Prosser JD, Holmes TW, Seyyedi M, et al. Congenital cytomegalovirus (CMV) for the pediatric otolaryngologist [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2021, 148: 110809.
- [58] Revello MG, Zavattoni M, Sarasini A, et al. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: prognostic implications for pregnancy [J]. J Infect Dis, 1998, 177(5): 1170-1175.
- [59] Bego MG, Jeur S. Human cytomegalovirus infection of cells of hematopoietic origin: HCMV-induced immunosuppression, immune evasion, and latency [J]. Exp Hematol, 2006, 34(5): 555-570.
- [60] Soderberg NC, Streblov DN, Fish KN, et al. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14 monocytes is differentiation dependent [J]. J Virol, 2001, 75: 7543-7554.
- [61] Arora N, Novak Z, Fowler KB, et al. Cytomegalovirus viremia and DNAemia in healthy seropositive women [J]. J Infect Dis, 2010, 202(12): 1800-1803.
- [62] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [J]. Rev Med Virol, 2007, 17(4): 253-276.
- [63] Ornoy A, Diav CO. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy [J]. Reprod Toxicol, 2006, 21(4): 399-409.
- [64] Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome [J]. J Clin Virol, 2006, 35(2): 216-220.
- [65] Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred [J]. Pediatrics, 2008, 122(6): 1123-1127.
- [66] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1): 86-102.
- [67] Concetta M, David WK. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment [J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 38.
- [68] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(6): e177-e188.
- [69] Neil DF, Kapil A, Rebecca W. Congenital herpes simplex [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- [70] Fa F, Laup L, Mandelbrot L, et al. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review [J]. Prenat Diagn, 2020, 40(4): 408-414.
- [71] Asher O, Zivanit E. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus [J]. Birth Defects Res, 2017, 109(5): 311-323.
- [72] 陈陆, 樊斐, 宋玉杰, 等. 人细小病毒 B19 在育龄妇女中的感染状况分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1862-1864.
- [73] 张宁, 崔鑫, 魏威, 等. 妊娠期细小病毒 B19 感染状况分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(6): 632-635.
- [74] 何天文, 黄滨梅, 王逾男, 等. 广东地区育龄妇女人细小病毒 B19 感染筛查结果分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(4): 265-267, 271.
- [75] Francesca B, Gloria B, Giorgio G. Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities [J]. Curr Opin Virol, 2017, 27: 8-14.
- [76] Crane J, Mundle W, Boucoiran I. Parvovirus B19 infection in pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(12): 1107-1116.