

TORCH 实验室规范化检测与临床应用专家共识

朱宇宁¹ 尚世强² 陈英虎² 陈大鹏³ 贾莉婷⁴ 渠巍⁵ 柯江维⁶ 李海波⁷
李晓勤⁸ 梁秀云⁹ 刘艳秋¹⁰ 马丽娟¹¹ 莫丽亚¹² 阮强¹³ 沈国松¹⁴ 王雨新¹⁵
许红¹⁶ 徐锦¹⁷ 徐两蒲¹⁸ 许晓红¹⁹ 袁恩武⁴ 张乐海²⁰ 张文利²¹ 张欣文²²

¹浙江大学医学院附属妇产科医院检验科, 国家妇产区域医疗中心, 杭州 310006; ²浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; ³重庆医科大学附属儿童医院检验科, 重庆 400014; ⁴郑州大学第三附属医院检验科, 郑州 450052; ⁵贵阳市妇幼保健院/贵阳市儿童医院检验科, 贵阳 550003; ⁶江西省儿童医院检验科, 南昌 330006; ⁷南通市妇幼保健院检验科, 南通 226018; ⁸新疆维吾尔自治区妇幼保健院检验科, 乌鲁木齐 830000; ⁹南宁市第二人民医院检验科, 南宁 530031; ¹⁰江西省妇幼保健院产前诊断中心, 南昌 330006; ¹¹首都儿科研究所附属儿童医院检验中心, 北京 100020; ¹²湖南省儿童医院检验中心, 长沙 410007; ¹³中国医科大学附属盛京医院病毒研究室, 沈阳 110004; ¹⁴湖州市妇幼保健院检验科, 湖州 313000; ¹⁵大连市妇幼保健院检验科, 大连 116033; ¹⁶石家庄市第四医院检验科, 石家庄 050011; ¹⁷复旦大学附属儿科医院临床检验中心, 上海 201102; ¹⁸福建省妇幼保健院检验科, 福州 350001; ¹⁹安徽省妇幼保健院检验科, 合肥 230001; ²⁰济南市儿童医院科教外事科, 济南 250000; ²¹乌鲁木齐儿童医院检验科, 乌鲁木齐 830002; ²²西安市妇产医院/西安市第四医院妇产科, 西安 710004

通信作者: 尚世强, Email: shangsq33@sina.com

【摘要】 TORCH 指一组病原体, 包含弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等, 孕妇感染此类病原体后可通过胎盘或产道感染胎儿或者新生儿, 可能导致流产、早产、畸胎、死胎、宫内发育迟缓、新生儿多器官损害等不良预后。对于多数孕期 TORCH 感染, 目前尚缺乏有效的治疗手段, 加强孕前、产前 TORCH 感染监测至关重要。TORCH 实验室检测在其中发挥着重要作用, 但 TORCH 检测流程的规范化、检验结果的正确解读尚需形成共识性意见。本文基于 TORCH 检测方法特点, 针对不同病原体的感染特点、感染类型, 从实验室角度对 TORCH 规范化检测与临床应用给出了共识性意见。

【关键词】 巨细胞病毒感染; 单纯疱疹; 风疹; 弓形虫病; 临床实验室技术; 参考标准
DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20191020-00597

Expert consensus on standardized TORCH laboratory detection and clinical application

Zhu Yuning¹, Shang Shiqiang², Chen Yinghu², Chen Dapeng³, Jia Liting⁴, Qu Wei⁵, Ke Jiangwei⁶, Li Haibo⁷, Li Xiaoqin⁸, Liang Xiuyun⁹, Liu Yanqiu¹⁰, Ma Lijuan¹¹, Mo Liya¹², Ruan Qiang¹³, Shen Guosong¹⁴, Wang Yuxin¹⁵, Xu Hong¹⁶, Xu Jin¹⁷, Xu Liangpu¹⁸, Xu Xiaohong¹⁹, Yuan Enwu⁴, Zhang Lehai²⁰, Zhang Wenli²¹, Zhang Xinwen²²

¹Department of Clinical Laboratory, Branch of National Clinical Research Center for Obstetrics & Gynecology, Women's Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; ²Laboratory Center, National Clinical Research Center for Child Health, National Children's Regional Medical Center, Children's Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310052, China; ³Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; ⁴Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ⁵Department of Clinical Laboratory, Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guiyang 550003, China; ⁶Department of Clinical Laboratory, the Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China; ⁷Department of Clinical Laboratory,

Nantong Maternal and Child Health Hospital, Nantong 226018, China; ⁸Department of Clinical Laboratory, the Xinjiang Uygur Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Urumqi 830000, China; ⁹Department of Clinical Laboratory, the Second Nanning People's Hospital, Nanning 530031, China; ¹⁰Prenatal Diagnosis Center, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330006, China; ¹¹Department of Clinical Laboratory, Capital Institute of Pediatrics Affiliated Children's Hospital, Beijing 100020, China; ¹²Department of Clinical Laboratory Center, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, China; ¹³Virus Laboratory, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China; ¹⁴Department of Clinical Laboratory, Huzhou Maternity & Child Health Care Hospital, Huzhou 313000, China; ¹⁵Department of Clinical Laboratory, Dalian Maternal and Child Health Hospital, Dalian 116033, China; ¹⁶Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang 050011, China; ¹⁷Department of Clinical Medical Laboratory, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; ¹⁸Department of Clinical Laboratory, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou 350001, China; ¹⁹Department of Clinical Laboratory, Anhui Maternity and Child Health Hospital, Hefei 230001, China; ²⁰Education & Foreign Affairs Department, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250000, China; ²¹Department of Medical Laboratory, Children's Hospital of Urumqi, Urumqi 830002, China; ²²Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Shang Shiqiang, Email: shangsq33@sina.com

【Abstract】 TORCH, which is considered as a series of pathogens, including the *Toxoplasma gondii*, Rubella virus, Cytomegalovirus or Herpes simplex virus, often infects the pregnant women to induce the fetus or newborn infection by transplacental infection or exposure to contaminated genital tract secretions at delivery. Increasing evidence have been confirmed that the infection of TORCH may cause the miscarriage, premature birth, malformed fetus, stillbirth, intrauterine growth retardation, neonatal multiple organ dysfunction and other adverse pregnancy outcomes. For most TORCH-infections cases may lacking the effective treatments during pregnancy, and it is important to achieve the effacing monitoring of TORCH infections before and during pregnancy. The laboratory testing of TORCH has the great significance. However, the consensus opinions still need to improve the the standardization of TORCH testing process and the correct interpretation. Based on the characteristics of the TORCH detection method, this article gives a consensus opinion on the standardized detection and clinical application of TORCH from the laboratory perspective according to the characteristics and types of infection of different pathogens.

【Key words】 Cytomegalovirus infections; Herpes simplex; Rubella; Toxoplasmosis; Clinical laboratory techniques; Reference standards

DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20191020-00597

TORCH一词最早于1971年由埃默里大学免疫学家 Andre Nahmia 提出,包含一组可导致先天性宫内感染的病原体,其中 To 代表弓形虫 (*Toxoplasma gondii*, Toxo), R 代表风疹病毒 (*Rubella virus*, RV), C 代表巨细胞病毒 (*Cytomegalovirus*, CMV), H 代表单纯疱疹病毒 (*Herpes simplex virus*, HSV)^[1]。随后发现 EB 病毒 (*Epstein-Barr virus*, EBV)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、人细小病毒 B19 等其他病原体也可导致宫内感染和新生儿不良预后,“TORCH”中的“O (others)”也因此被用于代表其他相关病原体^[2]。在 TORCH 中,最受临床关注的是巨细胞病毒、弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒、人细小病毒 B19,因为这几类病原体感染率相对较高,无特异性临床表现或临床症状轻微,容易忽视,但孕妇感染后病原体可通过胎盘或产道感染胎儿或者新生儿,可能导致流产、早产、畸胎、死胎、宫内发育迟缓、新生儿多器官损害等不

良预后^[2]。对于多数孕期 TORCH 感染,目前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,有助于避免相关不良妊娠结局的发生。

TORCH 临床实验室检测的主要手段包括血清学和病原学检测。血清学检测方法简便、操作标准化、成本较低,是目前临床首选的检测方法,检测指标包括特异性免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 抗体、特异性免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体和 IgG 抗体亲和力等。研究和临床实践显示, TORCH 感染后 IgM、IgG 抗体呈现动态改变,仅凭 IgM 抗体阳性结果并不能确定被检者是否感染或区分特定病原体感染的类型(原发感染或复发感染),难以评估预后。因此,建立规范化的 TORCH 检测流程,正确解读检验结果,避免过度医疗干预,显得尤为重要。

目前国内尚缺乏实验室方面的 TORCH 共识或

指南。近年来, TORCH 检测在方法学上已有了很大的改变, 在检验手段和检验方法学大幅度提升的背景下, 中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会、中华医学会儿科学分会临床检验学组联合组织专家研究讨论, 基于 TORCH 检测方法特点, 针对最受临床关注的 5 种病原体的感染特点、感染类型, 从实验室角度对 TORCH 规范化检测与临床应用给出了以下意见。

一、TORCH 感染检测方法

(一) 病原体检测

包括病原体培养、病原体抗原检测、核酸(DNA 或 RNA)检测等。

1. 病原体检测常用方法与评价: 急性感染期, 取血液、羊水、尿液、唾液、疱疹液、脑脊液等样本, 进行 TORCH 病原体培养、抗原检测、核酸检测, 阳性检测结果是判断特定病原体急性感染最直接的证据。这些基于病原体样本的检测方法(包括样本取材)与病原体复制特点、潜伏或定植位置等特性有关。其中, 病原体培养和病原体抗原检测成本高、费时、费力、周期长, 且对实验室及操作人员专业程度要求较高, 临床应用较少; 核酸检测(比如 PCR 方法)灵敏度高、特异性好, 可快速、高通量检测, 是目前临床病原体检测的首选方法。由于原发感染和复发感染均可检测到病原体存在, 所以样本中检测出病原体不能区分原发感染和复发感染。

2. 胎儿宫内感染确诊方法: 羊水 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。考虑到胎儿发育规律、病原体感染进程以及病原体垂直传播的特点, 为提高病原体的检出率, 针对不同病原体进行羊水穿刺的时间有差异: 巨细胞病毒感染通常在孕 21 周以后, 孕妇感染至少 6~7 周后进行^[3-6]; 弓形虫感染可在孕 18~20 周以后, 孕妇感染至少 4 周后取羊水样本检测^[7-9]; 风疹病毒感染可在孕 16~20 周, 孕妇感染至少 3~6 周后进行羊水检测^[10-12]。羊水中巨细胞病毒、弓形虫等病原体核酸检测, 多采用定量 PCR 方法, 有研究显示, 病毒载量越高, 胎儿预后相对越差^[3,9]。

(二) 血清学检测

血清学检测是分析病原体感染后机体内出现的特异性抗体, 与个体的免疫功能有关, 适合于感染筛查和机体免疫状态的评估。

1. 特异性 IgM 抗体: 包括 IgM 抗体特点和 IgM 抗体检测的临床意义。

IgM 抗体特点: IgM 抗体是病原体感染后机体内出现最早的抗体。IgM 抗体分子是一个五聚体, 有 10 个抗原结合表位(Fab), 比其他种类的抗体分子具有更高的效价。五聚体结构特点使得 IgM 易于与有重复决定簇的抗原结合, 容易出现交叉反应, 可能出现假阳性结果^[13-14]。

IgM 抗体检测的临床意义: IgM 抗体阳性, 提示患者可能处于急性感染期。初次感染期间, IgM 抗体滴度一般在 1~2 个月内急剧上升, 达到峰值后逐渐降低^[15], 大约 3~6 个月转阴。但部分人群体内的 IgM 抗体可以保持较低的滴度水平, 并可持续数年^[16]。原发感染和复发感染均能产生 IgM 抗体, 因此仅 IgM 抗体阳性检测结果不能诊断急性感染, 也不能区分原发感染和复发感染。

2. 特异性 IgG 抗体: 包括 IgG 抗体特点和 IgG 抗体定量检测和动态监测的临床意义。

IgG 抗体特点: IgG 抗体是血清中含量最多的抗体类型, 占人体血清球蛋白含量 80% 左右。IgG 抗体能够通过胎盘, 出生时新生儿体内 IgG 抗体均来自母体, 出生后迅速下降, 至 7 月龄时几乎完全消失。新生儿在出生后 1~3 个月内逐渐合成 IgG 抗体, 大约在 7 岁时达到成人水平。特异性 IgG 抗体在 IgM 抗体出现后产生, 随着感染进展, IgG 抗体滴度逐步增加达到峰值后进入平台期, 在免疫正常的个体内可以长期存在。

IgG 抗体定量检测和动态监测的临床意义: IgG 抗体的临床价值主要在于其定量结果。在疑似感染期两次取样(间隔 2~3 周), 在同一平台检测特异性 IgG 抗体滴度, 如果第 2 次检测较第 1 次检测的滴度有显著增加^[4,17], 提示感染。既往基于 ELISA 方法的研究提示, 巨细胞病毒和风疹病毒急性感染期的 IgG 抗体滴度有 4 倍以上增加^[4,12]; 近年基于定量精准度更高的发光法(化学发光、电化学发光等)发现, 两次 IgG 抗体滴度变化如果显著超出实验室的日间检测差异, 也提示可能为近期急性感染, 但需要临床结合多指标进行综合判断。实验室需要关注的是, 由于每个检测平台线性范围有限, 超过检测线性范围限制时, 建议按试剂说明书稀释后再测, 以明确 IgG 定量结果, 只报告大于最大检测线性值会降低其临床辅助诊断价值。

3. IgG 抗体亲和力: 包括 IgG 抗体亲和力特点、检测方法和临床意义。

IgG 抗体亲和力特点及检测方法: 机体感染病原体后, 初次免疫应答产生的 IgG 抗体与抗原结合

能力较弱(低亲和力抗体),经过数周或数月后,机体产生的 IgG 与抗原结合能力更强,互补性更好(高亲和力抗体),此后高亲和力 IgG 在体内终身存在^[18-19]。IgG 抗体亲和力有多种检测原理,结果以百分比表示。以变性剂法为例:利用尿素或二乙胺等变性剂处理结合在抗原上的抗体,低亲和力的抗体很容易受变性剂的影响而被洗脱掉,高亲和力的抗体与相应的抗原结合力强,经过变性剂作用后仍结合在相应的抗原上而未被洗脱,经信号检测分析,待测样本的亲和力=处理缓冲液孔信号值/对照缓冲液孔信号值×100%。不同试剂对高亲和力和低亲和力判定范围不同,应依据试剂盒说明书判断。

IgG 抗体亲和力检测的临床意义:IgG 和 IgM 抗体同时阳性时,IgG 抗体亲和力检测结果可辅助临床判断是否为近期原发感染。巨细胞病毒特异性 IgG 抗体研究显示,如 IgG 抗体检测表现为高亲和力,则可排除近 18~20 周内的原发感染^[5, 20],IgM 阳性和 IgG 低亲和力表示原发感染发生在近 3 个月,敏感度和特异度均大于 90%^[18, 21]。风疹病毒 IgG 抗体在不同个体的成熟时间有差异,研究显示一些个体 IgG 抗体经过 6 周即可成熟、表现为高亲和力,有些个体风疹 IgG 抗体成熟需要 38 周^[22-23]。弓形虫 IgG 抗体亲和力检测多以 20 周或 4 个月作为亲和力判断的一个临界时间点^[24]。一般而言,IgG 抗体高亲和力可排除近 3~4 个月内的原发感染^[25];IgM 抗体阳性,同时 IgG 抗体低亲和力,提示可能为近期原发感染^[18, 25]。在临床缺乏 IgG 抗体基础数据、不能检测到血清学转化情况下,结合 IgM 抗体检测和 IgG 抗体亲和力检测,可显著提高原发感染的检测

敏感度及特异度至 90% 以上^[18]。需要注意的是,在原发感染之后,特别是药物治疗后,一些个体的 IgG 抗体低亲和力状态可能持续数月甚至超过 1 年,所以不能仅凭 IgG 抗体低亲和力结果判断患者近期的急性感染^[26-27],应结合 IgG 抗体定量结果等多项指标进行综合判断评估。

二、不同 TORCH 感染类型的血清学指标特点与实验室质量保障

(一)不同 TORCH 感染类型的血清学指标特点

不同感染类型的风险不同,明确感染类型对胎儿或胎儿预后评估至关重要。对于有免疫功能的个体,通过血清学多指标的联合、动态监测,有助于临床判断 TORCH 感染类型,见表 1。

(二)TORCH 血清学指标检测的实验室质量保障

1. 采用定量分析:抗体的定量分析是 TORCH 血清学检测技术的进步和最佳选择。建议按照相关的要求对检测系统的精密性、稳定性、线性等性能指标进行验证^[28-30],以保障检测结果的准确、稳定、可靠。

2. 不同检测平台检测结果的溯源性及可比性:目前临床在用的 TORCH 项目中,RV IgG 抗体和 Toxo IgG 抗体有世界卫生组织(World Health Organization, WHO)校准品,可溯源到 WHO 国际参考品,所使用的单位为 IU/ml 的国际单位,不同厂家试剂有一定的可比性(注:Toxo-IgG 的 WHO 校准品已经有四代产品,不同厂家试剂溯源的校准品代次不同,量值结果只有溯源至同一代次的校准品才有可比性)。除 RV-IgG 和 Toxo-IgG 的其他 TORCH 定量结果均溯源至企业自建参考品,所使用单位有

表 1 不同 TORCH 感染类型的血清学指标特点

感染类型	感染特点	检测对象的血清学特点
原发感染	初次感染	IgG 抗体发生由阴性转化为阳性(血清学转换;“阳转”);或 IgM 抗体阳性,同时 IgG 抗体呈现低亲和力
复发感染	既往曾感染,潜伏机体内的病原体再次激活感染	IgG 抗体动态定量检测(间隔 2~3 周)显示滴度显著升高;IgM 抗体可呈现阴性或阳性结果
再感染	同种新病毒株感染	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
急性感染	感染急性期,包括原发感染、复发感染和再感染	IgG 抗体动态定量检测(间隔 2~3 周)显示滴度显著升高
既往感染	曾经感染过,处于非急性期	IgG 抗体阳性、定量水平无明显波动;IgM 抗体一般为阴性
先天性感染	孕妇妊娠期感染引起的新生儿感染,大多经胎盘垂直传播所致	IgM 抗体阳性。考虑到存在母源性 IgG 抗体,新生儿 IgG 抗体一般不作为感染评估依据

注:TORCH 代表弓形虫(Toxo)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)和人细小病毒 B19,IgG 示免疫球蛋白 G,IgM 示免疫球蛋白 M

U/ml、AU/ml、COI 或 S/CO。U/ml、AU/ml 是企业自定的定量单位,与 IU/ml 相比,AU/ml、U/ml 不能通用,不同厂家、不同仪器以及不同试剂检测结果之间不具有可比性;界值指数(cut off index, COI)或样本与界值比值(sample/cut off, S/CO)是一个半定量结果单位,只是简单反映一种倍数关系,无法准确定量。

3. 血清学标本的稳定性与保存价值:研究表明,血清和血浆中 IgM 和 IgG 抗体在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下可保持较好的稳定性,经历反复多次冻融,仍保持稳定的抗体滴度^[31-32]。因此对于 IgM 抗体阳性样本,低温条件下保存检测过的剩余血清可为后续检测结果评估提供不可替代的参考价值(用于动态监测比较)。

三、不同时期(孕前-孕期-新生儿期)TORCH 感染规范化检测建议

(一)孕前 TORCH 规范化检测流程及结果解释

建议在孕前进行 TORCH 筛查,以确定孕妇基础免疫状态,这对后续孕期 TORCH 筛查和风险评估具有重要价值,见表 2。如果孕前错过了 TORCH 筛查,建议孕早期补做。

(二)孕期及新生儿期 TORCH 规范化检测流程

1. 孕期巨细胞病毒抗体标准化检测流程:孕期有 CMV 原发感染风险(孕前特异性 IgG 阴性),也有复发感染或再感染风险(孕前特异性 IgG 阳性)。

巨细胞病毒感染检测方法:孕妇血清学检测是目前巨细胞病毒感染筛查的首选方法,血液、尿液、宫颈分泌物等标本的巨细胞病毒 DNA 检测(PCR 法)常用于感染的诊断。

孕期巨细胞病毒血清学检测流程^[33]见图 1。

新生儿先天性巨细胞病毒感染诊断:在新生儿巨细胞病毒感染诊断中,血清学 IgM 和 IgG 抗体亲和力检测具有较高的诊断价值,但仍以尿液和唾液

样本巨细胞病毒 DNA 检测作为金标准^[19,34],且以尿液标本巨细胞病毒 DNA 检测价值较高^[35]。应尽量在出生后 3 周内进行巨细胞病毒核酸检测,在出生 3 周以后再进行检测已不能区分是先天性感染还是产后感染,因为新生儿可能在分娩或者哺乳过程中已感染巨细胞病毒^[36]。在哺乳结束至少 1 h 后取新生儿唾液样本可排除母乳中巨细胞病毒的潜在污染^[37]。

2. 弓形虫实验室规范化检测流程:孕期有弓形虫原发感染风险(孕前特异性 IgG 阴性);如孕前曾感染(孕前特异性 IgG 阳性),免疫力正常孕妇复发感染风险极低,而有免疫抑制或免疫缺陷的孕妇(如 HIV 患者)则存在复发感染风险^[38]。

孕期弓形虫感染血清学检测流程^[38]见图 2。

新生儿先天性弓形虫感染诊断:疑似先天性弓形虫感染,在出生时应进行眼科检查和脑部影像学检查。同时进行血清学检测 IgM 和 IgA 抗体,并持续性监测 IgG 抗体。必要时,采用 PCR 法检测全血、脑脊液等样本。考虑新生儿体内母源性 IgG 抗体的存在,以及新生儿 IgM 和 IgA 抗体检测受母源性抗体干扰的可能性,可在出生时同时对比检测母亲和新生儿体内 IgG、IgM 和 IgA 抗体^[39]。

3. 风疹病毒抗体标准化检测流程:RV-IgG 抗体具有高度免疫保护性,孕前 RV-IgG 抗体检测可评估确定机体的免疫状态;孕期主要防范原发感染风险。

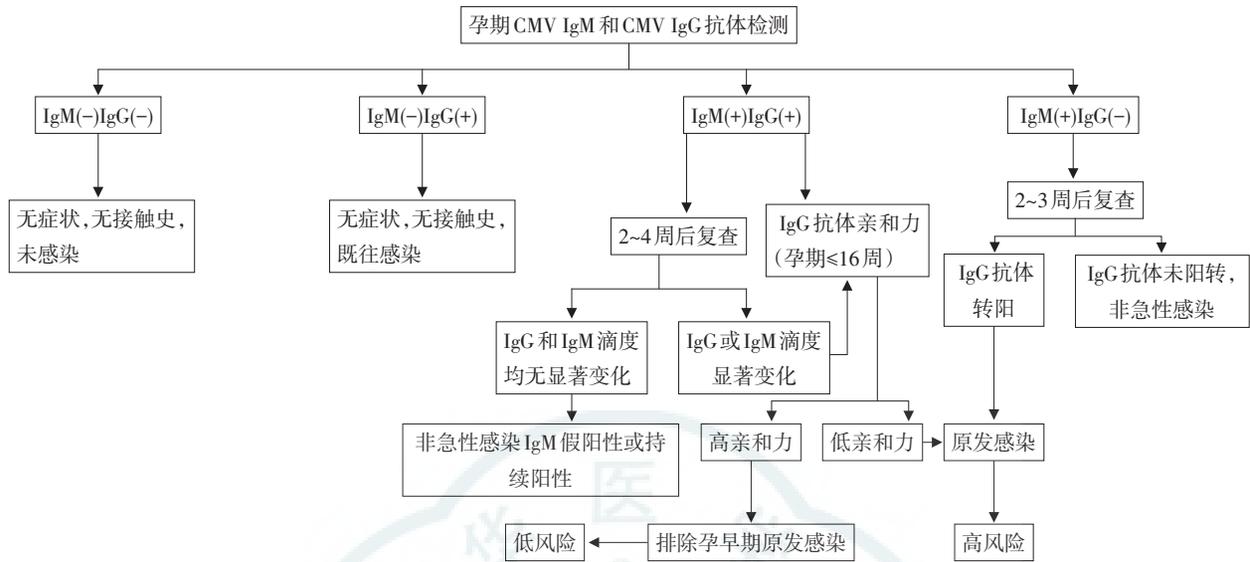
孕期风疹病毒感染检测流程^[10,40]见图 3。

新生儿先天性风疹病毒感染诊断:应对新生儿进行体检评估,是否有先天性风疹综合征症状,包括生长受限、眼睛或心脏异常、皮疹、血液异常、肺炎和骨髓炎等。其他风疹病毒感染相关的检测方法包括:新生儿脐带血 IgM 抗体检测;母亲 IgG 和 IgM 抗体检测;PCR 检测(尿液和咽拭子);尿液、咽

表 2 孕前 TORCH 检测结果及临床意义

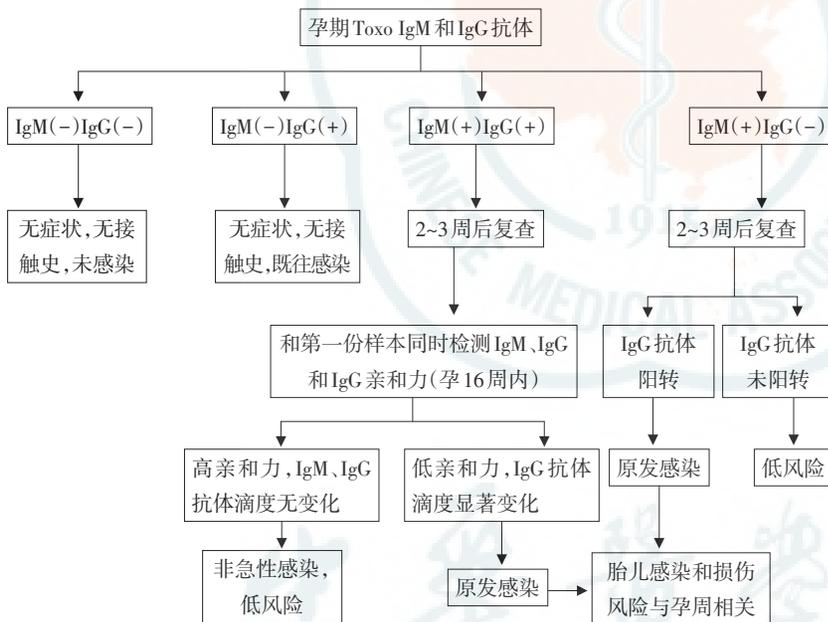
检测结果	临床意义
IgM(-) IgG(-)	提示未感染,机体无相应免疫力
IgM(-) IgG(+)	提示既往感染,机体产生了相应的免疫力。当 IgG 抗体滴度水平过高时,要注意排查是否出现复发感染或再感染
IgM(+) IgG(-)	建议 2~3 周后复查,若 IgG 抗体发生阳转,提示原发感染,此阶段妊娠则胎儿感染高风险;若 IgG 抗体未发生阳转,提示 IgM 抗体假阳性可能性大
IgM(+) IgG(+)	建议 2~4 周后复查,若 IgM 或 IgG 抗体滴度(定量结果)显著变化,提示急性感染;若 IgM 和 IgG 抗体滴度均无显著变化,提示非急性期感染可能性大。确定急性感染后,建议增加 IgG 抗体亲和力检测,判断是否为原发感染

注:TORCH 代表弓形虫(Toxo)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)和人细小病毒 B19, IgG 示免疫球蛋白 G, IgM 示免疫球蛋白 M



注:CMV 示巨细胞病毒,IgG 示免疫球蛋白 G,IgM 示免疫球蛋白 M

图 1 孕期巨细胞病毒感染检测流程及风险判别



注:Toxo 示弓形虫,IgG 示免疫球蛋白 G,IgM 示免疫球蛋白 M

图 2 弓形虫感染孕期检测流程与风险判别

拭子或者泪液病毒培养;胎盘组织检测等。

对于有临床症状的先天性风疹综合征新生儿,如果新生儿 IgM 抗体阳性,PCR 阳性,可确认先天性风疹综合征。无临床症状的先天性风疹综合征新生儿:若检查结果 IgM 抗体阳性,PCR 阳性,存在迟发性持续感染风险;如果新生儿 IgG 滴度低于母亲 IgG 滴度,IgM 抗体阴性,PCR 阴性,新生儿未感染可能性大,若新生儿体内风疹病毒 IgG 抗体在 9 个月大后消失,可以排除新生儿先天性风疹感染。

4. 单纯疱疹病毒规范化检测流程:单纯疱疹病

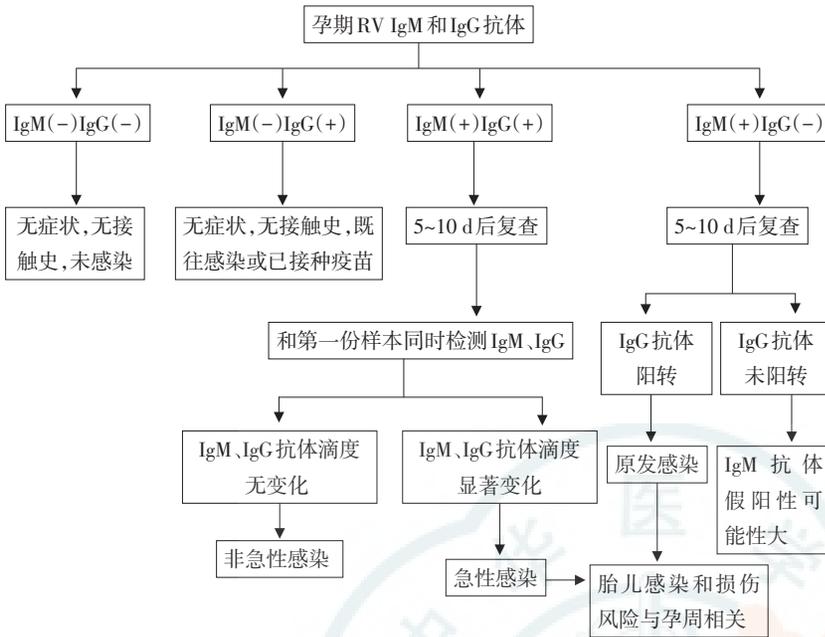
毒属于疱疹病毒家族,一经感染,终生携带。孕期有原发感染风险和复发感染风险。

单纯疱疹病毒感染实验室诊断:单纯疱疹病毒分为 1 型和 2 型。近期研究表明 1 型和 2 型疱疹病毒都能引起生殖器疱疹,2 型相对多见;但是复发生殖器疱疹常常和 2 型相关,1 型生殖器疱疹复发频率远低于 2 型^[41]。鉴于二者感染率差别和感染特点差异,建议对 HSV IgG 抗体进行分型检测,但在结果分析时应考虑到两种型别存在交叉反应的可能性。

实验室单纯疱疹病毒感染诊断主要有病原学核酸诊断和血清学抗体检测。有疱疹症状的感染者建议取感染部位疱疹液进行 PCR 检测。由于多数感染者并无典型临床症状,且感染期间病毒存在间歇性排毒特点,此时血清学抗体检测可辅助判断感染情况。

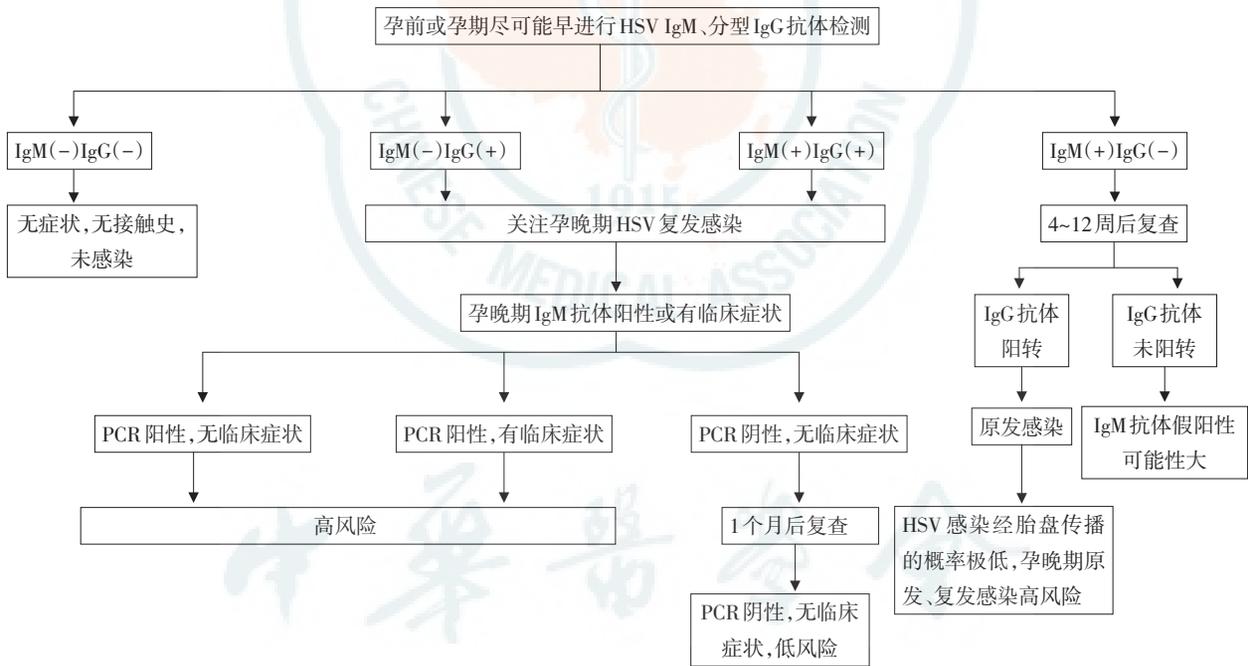
孕期单纯疱疹病毒感染检测流程^[42]见图 4。

5. 细小病毒 B19 规范化检测流程:人类细小病毒 B19 感染后产生特异性 IgG 抗体,对免疫功能正常个体来说几乎不会发生再次感染。孕期主要防范原发感染。



注:RV 示风疹病毒,IgG 示免疫球蛋白 G,IgM 示免疫球蛋白 M

图3 风疹病毒感染孕期检测流程与风险判别



注:HSV 示单纯疱疹病毒,IgG 示免疫球蛋白 G,IgM 示免疫球蛋白 M

图4 单纯疱疹病毒感染孕期检测流程与风险判别

人类细小病毒 B19 感染实验室诊断:目前实验室检测方法有血清学抗体检测和病毒核酸检测,血清学检测是首选。孕妇一旦确认接触或暴露于细小病毒 B19 传染源,应立即进行血清学筛查,以进行感染风险评估和后续检测。

人类细小病毒 B19 感染孕期检测流程^[4]见图 5。

四、TORCH 感染实验室规范化检测小结

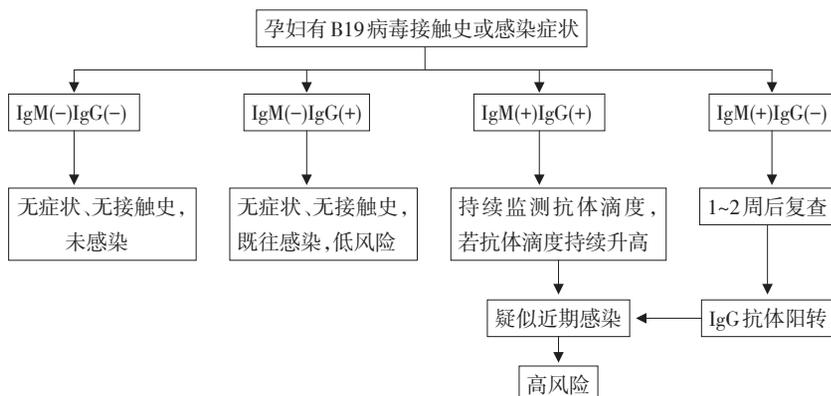
TORCH 血清学检测是确诊感染及评估风险的重要依据。在妊娠期,存在孕妇感染而胎儿不一定感染情况,必须基于规范、可靠的检测结果,才能协助临床正确地评估风险。在实际的 TORCH 检测开展中,也应充分认识到血清学检测的局限性,检测技术平台、个体免疫因素等都可能影响 IgM 和 IgG 检测,类风湿因子等也可能导致假阳性结果^[43]。因此,从实验室角度提出以下意见供临床参考。

(一)定量检测 IgG 和 IgM 抗体
建议采用定量技术检测 TORCH IgG 和 IgM 抗体。目前部分商品化试剂盒 IgM 抗体检测给出的

虽然是具体数值,但属于定性结果,其定量值参考性有限。考虑到不同区域检测平台的差异性,建议至少对 IgG 抗体进行定量检测,以动态观察抗体滴度变化。

(二)关于单纯 IgM 抗体阳性检测结果的检测建议

建议 2~3 周后重新检测,同时保存第一份阳性血清。第一份血清对后续风险评估有重要参考



注: B19 示人类细小病毒 B19, IgG 示免疫球蛋白 G, IgM 示免疫球蛋白 M

图 5 人类细小病毒 B19 感染孕期检测流程

价值。

(三) 关于 IgG 和 IgM 抗体同时阳性的检测建议

对于弓形虫、巨细胞病毒感染, 建议采用 IgG 亲和力和检测, 有助于发现原发感染, 辅助判断感染风险。

(四) 血清学检测时机

推荐孕前进行 TORCH 血清学检测, 如孕前未做则建议孕早期(建议孕 9~13 周, 与早孕期血清学产前筛查时机一致) 补做, 孕早期检测发现的高风险群体(如巨细胞病毒 IgM 阳性和/或 IgG 阴性), 建议间隔 2~3 周动态定量分析血清学抗体, 或孕中期(建议孕 15~20 周, 与中孕期血清学产前筛查时机一致) 补做, 上述序贯检测策略可协助确定孕期初次感染以及复发感染(部分病原体感染需结合 IgG 亲和力评估) 的大致时间段, 有助于正确评估胎儿感染和畸形发生的风险。

(五) 孕妇疑似或确诊感染

建议在适当时机对胎儿进行产前诊断(参考第三部分内容), 同时采用超声、MRI 等影像学方法监测胎儿发育情况。

综上所述, 联合、定量检测 IgG 和 IgM 抗体是 TORCH 实验室规范化检测的基础, 动态定量分析建议在同一检测体系上进行, 同时应结合 IgG 抗体亲和力检测、TORCH 病原体核酸分析等。临床实验室通过规范性检测获取的感染状态、感染类型、机体免疫状态等信息, 可为临床诊治和评估妊娠风险提供可靠的依据。

以上共识基于过去和当前的检测技术方法。随着检测技术的不断发展, 急性感染期抗体水平升高的判断阈值、动态观察时间间隔等问题还需要在新的检测方法基础上验证和探索。进一步完善符合我国国情的实验室 TORCH 检测规范化流程还需

要更多的循证医学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nahmias AJ, Walls KW, Stewart JA, et al. The TORCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegal-and herpes simplex viruses[J]. *Pediatr Res*, 1971, 5(8): 405-406. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-197108000-00144>.
- [2] Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 77-103. DOI: 10.1016/j.clp.2014.11.001.
- [3] Yinon Y, Farine D, Yudin MH. No. 240-Cytomegalovirus Infection in Pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018,40(2): e134-e141. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.11.018.
- [4] American College of Obstetricians And Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(6): 1510-1525. DOI: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
- [5] Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(5): 336-346. DOI: 10.1002/bdra.23601.
- [6] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016,214(6):B5-B11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.
- [7] Department of Health, Government of South Australia. Toxoplasmosis in pregnancy[S]. *South Australian Perinatal Practice Guidelines*, 2015.
- [8] Filisetti D, Yera H, Villard O, et al. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(5): 1719-1721. DOI: 10.1128/JCM.02358-14.
- [9] Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018,40(8):e687-e693. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
- [10] Department of Health, Government of South Australia. Rubella infection in pregnancy[S]. *South Australian Perinatal Practice Guidelines*, 2015.
- [11] Boucoiran I, Castillo E. No. 368-rubella in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018,40(12):1646-1656. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.07.003.
- [12] Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ. No. 203-Rubella in Pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018,40(8):e615-e621. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.009.
- [13] Wandinger KP, Saschenbrecker S, Steinhagen K, et al. Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis[J]. *J Virol Methods*, 2011, 174(1-2): 85-93. DOI: 10.1016/j.jviromet.2011.04.001.
- [14] Saldan A, Forner G, Mengoli C, et al. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy[J]. *J Clin Microbiol*, 2017,55(3): 693-702. DOI: 10.1128/JCM.01868-16.
- [15] Meek B, van Gool T, Gilis H, et al. Dissecting the IgM antibody response during the acute and latent phase of

- toxoplasmosis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2001, 41(3): 131-137. DOI: 10.1016/s0732-8893(01)00291-7.
- [16] Stagno S, Tinker MK, Elrod C, et al. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants[J]. *J Clin Microbiol*, 1985,21(6):930-935.
- [17] Lappalainen M, Jokiranta TS, Halme L, et al. Disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: case report and review[J]. *Clin Infect Dis*, 1998,27(5):1327-1328.
- [18] Kilby MD, Ville Y, Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *BMJ*, 2019, 367: 16507. DOI: 10.1136/bmj.16507.
- [19] Tanimura K, Yamada H. Potential Biomarkers for Predicting Congenital Cytomegalovirus Infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12). DOI: 10.3390/ijms19123760.
- [20] Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, et al. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6): 1695-1699. DOI: 10.1128/JCM.02172-08.
- [21] Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: State of the science[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, pii: S0002-9378(20)30198-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
- [22] Bottiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection[J]. *Clin Diagn Virol*, 1997,8 (2):105-111. DOI: 10.1016/s0928-0197(97)00018-4.
- [23] Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection[J]. *Infection*, 1989, 17(4): 218-226. DOI: 10.1007/bf01639523.
- [24] Villard O, Breit L, Cimon B, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013,20(2):197-204. DOI: 10.1128/CVI.00356-12.
- [25] Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis[J]. *Lancet*, 2004,363 (9425):1965-1976. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
- [26] Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG[J]. *J Infect Dis*, 1993,167 (3):691-697. DOI: 10.1093/infdis/167.3.691.
- [27] Revello MG, Genini E, Gorini G, et al. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays [J]. *J Clin Virol*, 2010, 48(4): 255-259. DOI: 10.1016 / j. jcv.2010.05.004.
- [28] NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods, Approved Guideline-Second Edition [S]. NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. Wayne, Pennsylvania:NCCLS,2004.
- [29] NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline[S]. NCCLS document EP6-A [ISBN 1-56238-498-8]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.
- [30] NCCLS. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. NCCLS document EP25-A [ISBN 1-56238-706-5]. Wayne,PA:NCCLS,2009.
- [31] Rastawicki W, Smietanska K, Rokosz N, et al. Effect of multiple freeze-thaw cycles on detection of IgA, IgG and IgM antibodies to selected bacterial antigens[J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 2012,64(1):79-85. PMID: 22808733.
- [32] Siennicka J, Laskowska A, Trzcinska A. Evaluating of influence of repeated thaw / freeze cycles on IgG and IgM stability[J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 2010,62(3):281-283.
- [33] Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(9): 4713-4718. DOI: 10.1128 / JCM.43.9.4713-4718.2005.
- [34] Ohyama S, Fujioka K, Fukushima S, et al. Diagnostic Value of Cytomegalovirus IgM Antibodies at Birth in PCR-Confirmed Congenital Cytomegalovirus Infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13). DOI: 10.3390/ijms20133239.
- [35] Exler S, Daiminger A, Grothe M, et al. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth[J]. *J Clin Virol*, 2019,117:33-36. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.05.015.
- [36] Dworsky M, Yow M, Stagno S, et al. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy[J]. *Pediatrics*, 1983, 72(3):295-299.
- [37] Koyano S, Inoue N, Nagamori T, et al. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(2): F182. DOI: 10.1136 / archdischild-2012-302230.
- [38] Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2008,47 (4):554-566. DOI: 10.1086/590149.
- [39] Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(10): 2448-2454. DOI: 10.1128/JCM.00487-16.
- [40] Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2000,39(2):113-116. DOI: 10.1177/000992280003900207.
- [41] Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(11): 847-854. DOI: 10.7326 / 0003-4819-121-11-199412010-00004.
- [42] Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*, 2017, 28(14): 1366-1379. DOI: 10.1177 / 0956462417727194.
- [43] Pan J, Meng G, Huang B, et al. Interference by Rheumatoid Factor in Immunoglobulin M-Class Herpes Simplex Virus Types 1 + 2 Immunoassays[J]. *Lab Med*, 2018,49(4):369-371. DOI: 10.1093/labmed/lmy014.

(收稿日期:2019-10-20)

(本文编辑:武昱)