・论 著・

育龄妇女弓形虫、风疹病毒和巨细胞病毒感染现状及其 与不良妊娠结局的相关性研究^{*}

张世勇¹,王 洋¹ \triangle ,陶永梅¹,徐晓阳²,万东良³,龙淑玉⁴(1.重庆市南川区疾病预防控制中心 408400;2.重庆医科大学附属第二医院科研处,重庆 400016;3.重庆市渝北区计划生育委员会 401120;4.重庆医科大学公共卫生与管理学院,重庆 400016)

【摘要】目的 研究重庆地区育龄妇女弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)及巨细胞病毒(CMV)的感染状况,并初步探讨其与不良妊娠结局的关系。方法 收集 2013 年 $9\sim11$ 月在重庆市某区妇幼保健院进行免费孕前检查的 2009例育龄妇女的血清标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TOX、RV、CMV 感染相关抗体,并对研究对象进行问卷调查,统计 TOX、RV和 CMV的感染情况,并分析其与不良妊娠结局史的关系。结果 2009 例研究对象中 88 例有死胎、死产史,占 4.4%; 249 例有自然流产史,占 12.4%。 TOX和 CMV的总累计感染率分别为 2.2%、 15.1%,总新发感染率分别为 1.0%、0.4%,RV-IgG 总阳性率为 13.6%;不同年龄组间 TOX、RV、CMV 感染率比较差异均有统计学意义(P<0.05)。 TOX、RV和 CMV 感染是死胎、死产的危险因素(P<0.05),OR 值分别为 2.9、 3.4、7.8;RV和 CMV 感染是自然流产的危险因素(P<0.05),OR 值分别为 1.4、2.5。结论 重庆地区育龄妇女 TOX、RV、CMV 感染率偏高,是导致死胎、死产和自然流产的重要原因,应加强该地区育龄妇女尤其是 $20\sim30$ 岁育龄妇女孕前 TOX、RV、CMV 筛查。

【关键词】 育龄妇女; 弓形体; 风疹病毒; 巨细胞病毒; 不良妊娠结局 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)05-0594-03

Investigation on status of toxoplasma, rubella virus and cytomegalovirus infection in childbearing-age women and its relationship with adverse pregnancy outcomes * ZHANG Shi-yong 1 , WANG Yang ${}^{1\triangle}$, TAO Yong-mei 1 , XU Xiao-yang 2 , WAN Dong-liang 3 , LONG Shu-yu 4 (1. Nanchuan District Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 408400, China; 2. Department of Scientific Research Office, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Yubei District Population and Family Planning Commission, Chongqing 401120, China; 4. College of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Objective To investigate the current status of toxoplasma(TOX), rubella virus(RV) and cytomegalovirus(CMV) infection among childbearing-age women in Chongqing area and to preliminarily explore its relationship with the adverse pregnancy outcomes. **Methods** Serum samples of 2 009 childbearing-age women receiving free pre-pregnancy checks in a District Maternity and Child Health Care Centers of Chongqing were collected from Sep. to Nov. 2013. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect TOX, RV and CMV related antibodies in serum samples, and all participants were surveyed by questionnaire. The status of TOX, RV and CMV infection in childbearing-age women and its relationship with the adverse pregnancy outcomes were statistically analyzed. Results Of all 2 009 childbearing-age women, 88 participants (4.4%) had the history of stillbirth, and 249 participants(12.4%) had the history of spontaneous abortion. The total accumulative infection rates of TOX and CMV were 2.2% and 15.1% respectively, and the total new infection rates were 1.0% and 0.4% respectively. The total positive rate of RV-IgG was 13.6%. There were statistically significant differences in the TOX, RV, CMV infection rates among the different age groups (P < 0.05). TOX, RV and CMV infections were the risk factors of stillbirth (P <0.05), the odds ratio(OR) values were 2.9,3.4 and 7.8 respectively. The RV and CMV infections were the risk factors of spontaneous abortion, and the OR values were 1.4 and 2.5 respectively. Conclusion The infection rates of TOX, RV and CMV were on the high side and were the important risk factors leading to stillbirth and spontaneous abortion. Therefore the pregestation screening of TOX,RV and CMV should be strengthened among childbearing-age women in this area, especially for those aged 20-30 years old.

[Key words] childbearing-age woman; toxoplasma; rubella virus; cytomegalovirus; adverse pregnancy outcome

弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)和单纯疱疹病毒(HSV)感染所引起的疾病称为"TORCH综合征",

可对胎儿和新生儿产生严重的不良影响,导致流产、早产、死胎或胎儿生长迟缓和发育畸形等。不良妊娠结局是指正常妊娠

以外的所有病理妊娠及分娩期并发症,严重的不良妊娠结局,如自然流产、死胎死产等已成为影响人口健康素质的公共卫生问题,严重影响育龄妇女的健康和优生优育工作。为了解重庆地区育龄妇女 TORCH 三项,即 TOX、RV、CMV 的感染状况,探讨其与不良妊娠结局的关系,特开展本次研究。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 根据样本量计算公式 $n = [Z\alpha/2p(1-p)]/\delta^2$ (其中 n 为样本量,Z 为统计量, α 为显著性水平,p 为概率值, δ 为容许误差)估算样本量,其中 P 以查阅文献中的 TOX、 RV 和 CMV 总阳性率最低值 10% 计算。数据来源于重庆某区计划生育委员会的国家免费孕前检查项目,研究对象为 2013 年 $9\sim11$ 月在重庆市某区妇幼保健院进行免费孕前检查的 2009例育龄妇女。
- 1.2 仪器与试剂 sm-3 酶标仪(北京天石), ZMX-988B 型洗板机(北京天石), D-37250 离心机(深圳迈瑞), SNOWSONG低温冰箱(广州傲雪); TOX-IgG、TOX-IgM、RV-IgG、CMV-IgG及 CMV-IgM 抗体诊断试剂盒均购自上海隆垒生物科技有限公司。

1.3 方法

- 1.3.1 检测方法 获取所有研究对象的血清标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行 TOX 抗体(包括 TOX-IgG、TOX-IgM)、RV 抗体(RV-IgG)、CMV 抗体(包括 CMV-IgG、CMV-IgM)的实验室检测,观察 3 种病毒的感染状况。根据各仪器和试剂盒的说明书严格判定检测结果:测定标本吸光度(A)值大于临界值,判定为阳性;小于临界值,判定为阴性。分年龄层计算累计感染率及新发感染率:累计感染率=(某年龄段的总人数一本年龄段 IgG 及 IgM 均阴性的人数/(本年龄段的总人数—本年龄段仅 IgG 阳性的人数)×100%。
- 1.3.2 问卷调查 问卷由国家人口和计划生育委员会编制。 问卷的主要内容包括:人口学特征(性别、年龄、民族、文化程度 等)、一般情况(疾病史、用药史、孕育史、家族史、饮食营养、生 活习惯、环境毒害物接触、社会心理因素等)、体格检查、临床检 验结果。由经过培训的调查员进行问卷访谈调查,并由临床医

生对调查对象进行体格检查、临床检验和影像学检查等。

- 1.3.3 分组 根据 TOX、RV 和 CMV 的感染情况进行分组, TOX 感染分为 IgG(+)或 IgM(+)组及 IgG(-)和 IgM(-)组;RV 感染分为 IgG(+)组、IgG(-)组;CMV 感染分为 IgG(+)或 IgM(+)组及 IgG(-)和 IgM(-)组。
- 1.4 统计学处理 采用 Epidata3.1 建立数据库,数据录入采用双录查错;应用 SPSS16.0 统计学软件进行统计学分析,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 α =0.05 为检验水准,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

- 2.1 研究对象的一般情况 共纳人 2 009 例育龄妇女作为研究对象。其中 20~30 岁组 1 455 例,占 72.4%;31~40 岁组 378 例,占 18.8%;41~50 岁组 176 例,占 8.8%;x 权户口 1 320例,占 65.7%;城市户口 689 例,占 34.3%;其中 88 例有死胎死产史,占 4.4%,249 例有自然流产史,占 12.4%
- 2.2 不同年龄组育龄妇女 TOX、RV 和 CMV 感染情况比较不同年龄组间 TOX 累计感染率、新发感染率比较差异均有统计学意义($\chi^2=12.4$,P=0.003; $\chi^2=12.6$,P=0.003);不同年龄组间 RV IgG 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=15.5$,P=0.001);不同年龄组间 CMV 累计感染率、新发感染率比较差异均有统计学意义($\chi^2=46.8$,P=0.001; $\chi^2=8.2$,P=0.025)。 TOX、CMV 的总累计感染率分别为 2.2%、15.1%,总新发感染率分别为 1.0%、0.4%; RV-IgG 的总阳性率为 13.6%。见表 1。
- 2.3 死胎死产史与 TOX、RV 和 CMV 感染的相关性 TOX 感染组间有死胎死产史育龄妇女所占百分率比较差异有统计学意义(P<0.05);RV 感染组间有死胎死产史育龄妇女所占百分率比较差异有统计学意义(P<0.05);CMV 感染组间有死胎死产史育龄妇女所占百分率比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。
- 2.4 自然流产史与 TOX、RV 和 CMV 感染的相关性 TOX 感染,组间有自然流产史育龄妇女所占百分率比较差异无统计学意义(P>0.05)。 RV 及 CMV 感染,组间有自然流产史育龄妇女所占百分率比较差异均有统计学意义(P<0.05)。 见表 3。

年龄组(岁)	n –	TOX		DVIC阳林安	CMV		
		累计感染率	新发感染率	- RV-IgG 阳性率 -	累计感染率	新发感染率	
20~30	1 455	28(1.9)	13(0.9)	227(15.6)	177(12.2)	5(0.4)	
B1~40	378	4(1.1)	2(0.6)	43(11.4)	80(21.2)	1(0.2)	
41~50	176	12(6.7)	7(4.5)	4(2.4)	47(26.9)	2(0.1)	
合计	2 009	44(2.2)	22(1.0)	274(13.6)	304(15.1)	8(0.4)	

表 1 不同年龄组育龄妇女孕前 TOX、RV 和 CMV 感染情况比较 [n(%)]

表 2 死胎死产史与 TOX、RV 和 CMV 感染的相关性分析

感染情况		n	有死胎死产史[n(%)]	无死胎死产史 $[n(\%)]$	χ^2	P	OR
TOX	IgG(+)或 IgM(+)	44	5(11.4)	39(88.6)	5.320	0.015	2.9
	IgG(-)和 $IgM(-)$	1 965	83(4.2)	1 882(95.8)			
RV	IgG(+)	274	29(10.6)	245(89.4)	12.525	0.001	3.4
	IgG(-)	1 735	59(3.4)	1 676(96.6)			
CMV	Ig(+)+或 $IgM(+)$	304	48(15.8)	256(84.2)	32.521	0.000	7.8
	IgG(一)和 IgM(一)	1 705	40(2.3)	1 665(97.7)			

表 3 自然流产史与 TOX、RV 和 CMV 感染的相关性分析

感染情况		n	有自然流产史[n(%)]	无自然流产史[n(%)]	χ^2	P	OR
TOX	IgG(+)或 IgM(+)	44	5(11.4)	39(88.6)	1.564	0.510	0.9
	IgG(一)和 IgM(一)	1 965	244(12.4)	1 721(87.6)			
RV	IgG(+)	274	45(16.4)	229(83.6)	4.751	0.020	1.4
	IgG(-)	1 735	204(11.8)	1 531(88.2)			
CMV	Ig(+)或 IgM(+)	304	69(22.7)	235(77.3)	8.365	0.007	2.5
	IgG(一)和 IgM(一)	1705	180(10.6)	1 525(89.4)			

3 讨 论

本研究共纳人 2 009 例育龄妇女, TOX 累计感染率与新 发感染率分别为 2.2%、1.0%, RV IgG 阳性感染率为 13.6%, CMV 累计感染率与新发感染率分别为 15.1%、0.4%,远远高 于同期其他地区类似研究报道[1-2]。但是,本研究的研究对象 均为自愿进行免费孕前检查的育龄妇女,可能存在一定的选择 偏倚。主动检查的人群有既往史或自身健康情况不佳的可能 性较高;并且本次研究对象中农村户口有1320例,占65.7%; 此外,问卷调查经济情况一般和较差者(人均月收入1000元 以下)占80%,这部分人群可能由于卫生条件较差、接受健康 保健咨询和卫生服务不足而致使 TOX、RV 和 CMV 的感染率 偏高。我国计划生育委员会于 1999 年启动了"出生缺陷干预 工程"以降低先天缺陷的发生风险,各地区相继开展了针对育 龄妇女的 TORCH 检测工作,全国 60%以上的县级卫生服务 机构能够进行 TORCH 病毒实验室孕前筛查。育龄妇女的健 康与妇幼保健服务密切相关[3],在我国目前社区妇幼保健机制 尚不健全、经费补偿不足、医务人员素质不高的现状下,重庆作 为高速发展的新兴城市,妇幼保健服务的发展未能跟上经济的 快速发展,需要进一步充分地覆盖基层农村育龄妇女。

本研究结果显示,不同年龄组间 TOX、RV、CMV 感染情 况比较差异均有统计学意义(P<0.05)。RV-IgG 阳性率与 CMV 新发感染率随年龄增加有降低的趋势; TOX 的累计感染 与新发感染率虽然也有随年龄增加而下降的趋势,但在41~ 50 岁年龄组出现反弹,分别为 6.7%、4.5%;而 CMV 的累计 感染率随年龄增加有上升趋势。总体而言, TORCH 三项在 20~30岁年龄组的感染率较高,而该年龄段的育龄妇女是优 生工作的重点人群,超过80%育龄妇女的初次生育发生在此 年龄段。该年龄段 TOX、RV 及 CMV 往往是初次感染, IgG 和 IgM 都未成熟,会对胎儿造成严重的影响,若孕妇在怀孕期 间首次遭到 TOX 感染,虫体或虫卵有可能被带至胎盘,在胎 盘内繁殖导致胎盘病损,并可能通过受损的胎盘屏障,造成胎 儿的先天性感染。马玉燕等[4]研究发现,自然流产、死胎发生 时,抽取胎儿组织检测 TOX- DNA 均为阳性。因此,在继续加 强育龄妇女 TORCH 三项检测的同时,应将 20~30 岁年龄段 妇女作为重点筛查对象。

本研究还显示,育龄妇女 TOX、RV 和 CMV 感染是造成 死胎死产的重要原因,TOX、RV 和 CMV 感染阳性的育龄妇 女发生过死胎死产的概率更高,OR 值分别为 2.9,3.4 和 7.8。其中 CMV 感染对死胎死产的影响最大,CMV IgG(+)或 IgM (+)的育龄妇女发生死胎死产的危险度是 IgG 和 IgM 均阴妇女的 7.8 倍。有研究认为,若胚胎期发生 TOX、RV 和 CMV 感染,病原体可穿过胎盘屏障直接杀伤胚胎细胞,或抑制受感染胚胎细胞的有丝分裂导致染色体发生变异[4]。 Vergani 等[5]研究认为胚胎期发生 TOX、RV 和 CMV 感染,病原体在宿主

胚胎细胞内繁殖,会扰乱正常的组织器官发育,或引发母体免疫反应,引起胎儿结构损害和缺陷,导致死胎死产。感染造成的发育不全以中枢神经系统、心脏、眼、听力受损多见。因此,育龄妇女孕前 TOX、RV 和 CMV 检测对于避免死胎死产、降低新生儿缺陷具有十分重要的意义,计划外怀孕后若 TOX、RV 和 CMV 检测阳性,应考虑适时终止妊娠。

此外,本次研究结果表明 RV 和 CMV 感染是造成育龄妇 女自然流产的重要原因,感染阳性者发生过自然流产的概率更 高,OR 值分别为 1.4 和 2.5。相关研究认为,RV 和 CMV 感 染导致胎盘受损,而胎盘发育障碍、绒毛组织钙化、血栓形成等 病理改变会导致胎盘功能异常,滋养细胞合成、分泌的人绒毛 膜促性腺激素、胎盘泌乳素及孕酮减少,从而引起自然流 产[6-7]。另外,王晓明等[8]研究表明,RV和CMV感染还会导 致胎儿先天性心脏病,也可能导致自然流产的发生。对于育龄 妇女,新发感染 RV 和 CMV 导致自然流产后,往往未能及时 做 TORCH 筛查,难以发现导致流产的原因,再次妊娠可能造 成孕妇的反复流产甚至死胎死产,若处理不及时常可因大出血 而危及生命。并且,即使能够完成妊娠也有可能发生新生儿畸 形。有研究者在细胞培养中发现大量 RV 的不寻常复制,包括 线粒体的异常和细胞骨架的断裂,这些细胞学的改变可能与畸 形的发生有一定联系[9]。此外,孕妇感染 RV 还可引起病毒血 症,导致胎盘水肿、纤维化、血管内皮细胞变性和坏死、血管周 围炎及绒毛坏死,胎盘屏障被破坏,病毒可进入胎儿体内,造成 先天性风疹病毒感染(CRI),损害孕妇及胎儿的健康。同时相 关调查表明,自然流产后过短的妊娠间隔会对再次妊娠造成不 利影响,因此在育龄妇女发生自然流产后,应保证6个月以上 的妊娠间隔,再次进行 TORCH 筛查,如果出现阳性结果,应 给予抗病毒治疗后再考虑再次妊娠。

综上所述,重庆地区育龄妇女 TOX、RV、CMV 感染率偏高,是导致死胎死产和自然流产的重要原因,应加强本地区育龄妇女,尤其是 20~30 岁年龄段育龄妇女孕前 TORCH 三项的筛查。

参考文献

- [1] Li Z, Yan C, Liu P, et al. Prevalence of serum antibodies to TORCH among women before pregnancy or in the early period of pregnancy in Beijing [J]. Clin Chim Acta, 2009,403(1/2):212-215.
- [2] Monsalve-Castillo FM, Costa-León LA, Castellano ME. Prevalence of infectious agents in indigenous women of childbearing age in Venezuela[J]. Biomedica, 2012, 32(4):519-526.
- [3] 张连生,赵艳霞,崔丹,等. 当前我国社区妇幼保健服务现 状和建议[J]. 中国妇幼保健,2007,22(12):1586-1589.
- 「4] 马玉燕,牟瑞丽,王磊一,等.应用荧光定(下转第599页)

本研究所选 48 份标本均为抗-HCV 抗体阳性标本,理论 上用抗体试剂复查时应显示全阳性,但仍有 10 份(22.9%)标 本3种抗体试剂检测全阴性。这与王迅等[6]研究结果相似, 45.53%的标本抗体复核阴性。与文献[6]自动化初筛大量标 本不同,本研究初筛与复核都为小批量、手工操作,由于初筛与 复核有1种相同试剂,排除该因素,10份标本的初筛 S/CO都 小于 3.8。作者认为可能是抗-HCV 抗体降解所致,降解的发 生可能与标本保存时间过长、保存温度过高及反复冻融有关, 也可能与手工操作存在的差异有关。在该 10 份抗-HCV 抗体 复核阴性标本中有1份标本的2种抗原试剂复核阳性,HCV-RNA 复核阳性,结合该患者临床出现黄疸、肝功能异常等症 状,判断此患者处于感染早期,抗体效价较低,单纯用抗体试剂 复核则有漏检的可能。本研究还发现,假定 HCV-RNA 检测 为真阳性,3种抗体的灵敏度都为96.4%,阳性预测值为 72.9%~75.0%,三者的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预 测值比较差异均无统计学意义(P>0.05)。抗原检测中,康润 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值均优于莱博(P< 0.05)。此外,抗体的诊断灵敏度及阴性预测值均高于抗原 (P < 0.05),而抗原检测的阳性预测值高于抗体(P < 0.05)。 然而,张健等[7]研究表明抗体与抗原试剂的检测结果无明显 差异。

近年来关于丙型肝炎抗体检测试剂的研究较多。因检测 抗-HCV 抗体试剂盒的各生产厂家使用的 HCV 基因重组抗原 种类、抗原区段及各区段的比例不同,所以不同厂家的试剂的 灵敏度和特异性存在一定的差异,抗-HCV 抗体的检测结果不 尽相同[8-9]。本研究显示,3种抗体试剂的阳性检出率比较差 异无统计学意义(P>0.05);但假阳性率高达 32.1%(9/28), 阳性预测值低;同时漏检了1份阳性标本,假阴性率为3.6% (1/28)。2 种抗原检测试剂检出率比较差异无统计学意义(P >0.05),但灵敏度、特异性等比较差异有统计学的意义,说明 抗原试剂的质量在各厂家之间也存在差异。由此可见,仅用一 种试剂判断 HCV 感染需谨慎, HCV 筛查阳性标本同样需要 进行确证。HCV的确证试验一般有重组免疫印迹试验(RI-BA)和 HCV-RNA 检测。RIBA 是具有高特异性的抗-HCV 抗 体的确证试验,但因试剂价格昂贵其在实际检测中的应用受到 了限制。而 HCV-RNA 检测实验操作复杂,容易交叉污染形 成假阳性,且仪器、试剂同样昂贵,仍然难以在基层实验室推 广。我国 CDC 在 HCV 临床诊断的相关规范中要求抗-HCV 抗体阳性的标本需要采用原有试剂双孔或原有试剂加另一种 不同实验原理或厂家的试剂进行复核试验。国内已有研究对

各种不同复核模式进行了探讨[10-11]。

综上所述,采用抗体双孔或抗体加抗体的复核模式容易造成误诊或漏诊。而抗原试剂有较高的阳性预测值,采用抗体加抗原的复核模式,对 HCV 的诊断具有重要的价值。对有疑问的标本再用 HCV-RNA 或 RIBA 进行确证,可预防误诊及漏诊。

参考文献

- [1] Lauer GM, Walker BD. HePatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2001, 345(1):41-52.
- [2] 张瑞,李金明. 丙型肝炎病毒感染临床检测程序的建立及结果报告与解释[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(10):990-992.
- [3] 龙润乡,杨蓉,白慧珠,等. HCV 抗体阳性样品核酸及核心抗原检测分析[J]. 医学研究杂志,2010,39(12):41-43.
- [4] Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, et al. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention [J]. MMWR Recomm Rep, 2003, 52(RR-3):1-13.
- [5] 谭晓霞,纪勇平,骆昊翠. 丙型肝炎病毒核心抗原检测的临床应用价值[J]. 检验医学,2010,25(2):134-136.
- [6] 王迅,刘宇宁,贾尧,等. 丙型肝炎病毒抗体筛查阳性结果确证方案的探讨[J]. 中国输血杂志,2008,21(4):255-258.
- [7] 张健,刘宜仲,杨珊,等. HCV 核心抗原检测在血液筛查中的初步研究[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(2):110-111.
- [8] 孟庆玲,鲁健,邱丰,等. 丙型肝炎 IgG 抗体 ELISA 诊断 试剂比对分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2013,27 (3);221-223.
- [9] 傅立强,桑列勇,蒋国瑾. ELISA 试剂检测抗 HCV 反应 性结果分析[J]. 检验医学,2012,27(7):588-591.
- [10] 鲜玉萍,杨红英. 丙型肝炎核心抗原检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(18):2320-2321.
- [11] 金一鸣,方志红,曹谊.血液筛查中丙型肝炎病毒检测方法的应用评价[J].检验医学与临床,2013,10(5):552-553

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-12-28)

(上接第 596 页)

量聚合酶链反应技术诊断胎儿弓形虫感染[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(1):8-10.

- [5] Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of four classification systems[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(3): 319-322.
- [6] Kishore J, Misra R, Paisal A, et al. Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy[J]. J Infect Dev Ctries, 2011, 5(12):868-873.
- [7] Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, et al. Effectiveness of

interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review[J]. BMC Public Health, 2011, 11 (Suppl 3): S3-S6.

- [8] 王晓明,张国成,韩美玉,等. 先天性心脏病心脏组织中TORCH 病毒基因的检测[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2001,15(2):176-178.
- [9] Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and link to teratogenicity[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(4): 571-587.

(收稿日期:2014-11-15 修回日期:2014-12-28)