

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.014

基于 IVF-ET 技术的自然流产患者 TORCH 感染情况调查

张晓冬^{1,2}, 王 鑫^{1,2}, 高 选², 温红玲^{1△}

1. 山东大学公共卫生学院, 山东济南 250012; 2. 山东大学生殖医学研究中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心/生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学), 山东济南 250001

摘 要:目的 分析山东地区实施体外受精-胚胎移植技术的自然流产患者 TORCH 感染情况及流行特点。方法 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于山东大学生殖医学研究中心实施体外受精-胚胎移植技术的 2 819 例自然流产患者为研究对象, 比较不同年龄、季节、城乡居住地、文化程度、年度患者 TORCH-IgM、TORCH-IgG 阳性率。结果 不同年龄患者巨细胞病毒(CMV)-IgG、风疹病毒(RV)-IgG 阳性率比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同季节患者 TORCH-IgM 阳性率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。农村患者单纯疱疹病毒(HSV)-IgM、CMV-IgG、HSV-IgG、RV-IgG 阳性率均高于城市, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。大专以下文化程度患者 CMV-IgG、HSV-IgG 阳性率高于大专及以上文化程度, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。2019 年起 HSV-IgM 阳性率有升高趋势。结论 山东地区实施体外受精-胚胎移植技术的自然流产患者 TORCH 某些病原体存在年龄、城乡、文化程度差异。

关键词: 体外受精-胚胎移植; TORCH 感染; 自然流产; 季节; 年龄

中图法分类号: R714.21 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)07-0920-05

Investigation of TORCH infection in patients with spontaneous abortion based on IVF-ET technology

ZHANG Xiaodong^{1,2}, WANG Xin^{1,2}, GAO Xuan², WEN Hongling^{1△}

1. School of Public Health, Shandong University, Ji'nan, Shandong 250012, China;

2. Research Center of Reproductive Medicine, Shandong University/National Engineering Research Center for Assisted Reproduction and Eugenics/Ministry of Education Key

Laboratory of Reproductive Endocrinology (Shandong University), Ji'nan, Shandong 250001, China

Abstract: Objective To analyze the TORCH infection and epidemic characteristics of the natural abortion patients implementing in vitro fertilization-embryo transfer technology (IVF-ET) in Shandong. **Methods** A total of 2 819 patients with spontaneous abortion implementing IVF-ET technology in the Research Center of Reproductive Medicine of Shandong University from January 2017 to December 2020 were selected as the research subjects. The positive rates of TORCH IgM and TORCH IgG were compared among different ages, seasons, urban and rural residences, educational levels and years. **Results** The CMV-IgG and RV-IgG positive rates had statistically significant difference among different age patients ($P<0.05$). There was no statistical difference in the positive rate of TORCH-IgM among different seasons ($P>0.05$). The positive rates of HSV-IgM, CMV-IgG, HSV-IgG and RV-IgG in the rural areas were higher than those in the urban area ($P<0.05$). The positive rates of CMV-IgG and HSV-IgG in the population with junior college education or below were higher than those in the population with college and above ($P<0.05$). The positive rate of HSV-IgM has an upward trend since 2019. **Conclusion** There are differences in age, urban and rural areas and educational level in some pathogens of TORCH among the spontaneous abortion patients implementing the IVF-ET technology in Shandong.

Key words: in vitro fertilization and embryo transfer; TORCH infection; spontaneous abortion; season; age

体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术为辅助生殖中的重要技术,是无法通过自然方式受孕人群的另一治疗手段。自然流产指妊娠未滿 28 周或胎儿体质量不足 1 kg 而终止妊娠^[1]。TORCH 代表一组病原体:巨

细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、风疹病毒(RV)、弓形虫(TOX)和其他病原体^[2]。TORCH 与自然流产的发生有着密切的关系^[3]。本研究针对实施 IVF-ET 技术的自然流产患者开展 TORCH 感染

情况调查,从不同角度分析此人群 TORCH 病原体急性感染和既往感染的差异,为实施 IVF-ET 技术的自然流产患者的孕前保健提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在山东大学生殖医学研究中心实施 IVF-ET 技术的 65 574 例患者为研究对象。纳入标准:(1)实施 IVF-ET 技术的女性;(2)发生不明原因自然流产 1 次及以上者;(3)患者配合进行 TORCH 检查;(4)临床资料完整。排除标准:(1)因解剖异常、染色体异常、免疫功能异常、内分泌异常等明确原因导致的自然流产患者;(2)未发生过自然流产的患者;(3)有精神异常的患者;(4)有家族遗传史的患者。根据以上标准筛选出 2 819 例实施 IVF-ET 技术的自然流产患者助孕前的 TORCH 检测资料纳入研究。

1.2 仪器与试剂 Liaison 全自动免疫化学发光分析仪,全套由意大利 DiaSorin 公司生产的 TORCH 配套质控品与试剂。

1.3 方法 (1)样本采集。采集患者静脉血 5 mL 于不添加抗凝剂的真空管中,3 500 r/min 离心 10 min。当日 13:00 之前的血样分离出血清后立即检测,当日 13:00 后的血样放置 2~8 ℃ 冷藏箱待次日检测。(2)指标检测。采用化学发光免疫分析法测定 TORCH-IgM 和 TORCH-IgG,操作严格按照实验室标准化操作流程进行。

1.4 结果判读 (1)TORCH-IgM 阳性结果判断。CMV-IgM:<18.00 U/mL(-);≥22.00 U/mL(+)。HSV-IgM:<0.90 Index(-);≥1.10 Index(+).

RV-IgM:<20.00 IU/mL(-);≥25.00 IU/mL(+)。TOX-IgM:<6.00 IU/mL(-);≥8.00 IU/mL(+).(2)TORCH-IgG 阳性结果判断。CMV-IgG:<12.00 U/mL(-);≥14.00 U/mL(+)。HSV-IgG:<0.90 Index(-);≥1.10 Index(+).RV-IgG:<10.00 IU/mL(-);≥10.00 IU/mL(+).TOX-IgG:<7.20 IU/mL(-);≥8.80 IU/mL(+).检测结果若在灰区,以患者的复查结果纳入统计。

1.5 TORCH 阳性率计算 (1)TORCH-IgM 阳性率=TORCH-IgM 阳性人数/总人数×100%;(2)TORCH-IgG 阳性率=TORCH-IgG 阳性人数/总人数×100%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同年龄自然流产患者 TORCH 阳性率比较 将患者分为≤25 岁、>25~30 岁、>30~35 岁、>35~40 岁、>40 岁 5 个年龄段。在各年龄段血清 TORCH-IgM 中 HSV-IgM 阳性率最高。各年龄段血清 TORCH-IgG 中 CMV-IgG、HSV-IgG 阳性率较高,不同年龄患者 CMV-IgG、RV-IgG 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CMV-IgG 阳性率最高集中在>35~40 岁患者;而 RV-IgG 阳性率最高集中在>25~30 岁患者。见表 1。

表 1 不同年龄自然流产患者 TORCH 阳性率比较[n(%)]

年龄	n	CMV-IgM	HSV-IgM	RV-IgM	TOX-IgM	CMV-IgG	HSV-IgG	RV-IgG	TOX-IgG
≤25 岁	72	0(0.00)	6(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	66(91.67)	66(91.67)	54(75.00)	0(0.00)
>25~30 岁	616	5(0.81)	82(13.31)	6(0.97)	0(0.00)	572(92.86)	568(92.21)	523(84.90)	5(0.81)
>30~35 岁	944	3(0.32)	123(13.03)	7(0.74)	2(0.21)	833(88.24)	879(93.11)	779(82.52)	12(1.27)
>35~40 岁	718	5(0.70)	86(11.98)	10(1.39)	2(0.28)	675(94.01)	677(94.29)	574(79.94)	8(1.11)
>40 岁	469	0(0.00)	47(10.02)	4(0.85)	0(0.00)	439(93.60)	445(94.88)	350(74.63)	4(0.85)
χ^2		4.941	4.433	1.870	2.816	23.19	4.54	21.97	0.949
P		0.244	0.351	0.728	0.638	<0.01	0.338	<0.01	0.908

2.2 不同季节自然流产患者 TROCH-IgM 阳性率比较 自然流产患者春、夏、秋、冬 TORCH-IgM 阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 农村与城市自然流产患者 TROCH 阳性率比较 农村患者 HSV-IgM、CMV-IgG、HSV-IgG、RV-IgG 阳性率均高于城市,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、4。

2.4 不同文化程度自然流产患者 TROCH 阳性率比较 不同文化程度的自然流产患者 TORCH-IgM 阳性

率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。大专以下文化程度患者 CMV-IgG、HSV-IgG 阳性率高于大专及以上文化程度,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5、6。

2.5 不同年度自然流产患者 TORCH 阳性率比较 2019、2020 年 HSV-IgM 阳性率高于 2017、2018 年,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同年度患者 TORCH-IgG 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2019 年起 HSV-IgM 阳性率有升高趋势。见表 7、8。

表 2 不同季节自然流产患者 TROCH-IgM 阳性率[n(%)]					
季节	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOXO
春季	874	3(0.34)	109(12.47)	10(1.14)	2(0.23)
夏季	842	4(0.48)	111(13.18)	6(0.71)	1(0.12)
秋季	739	4(0.54)	87(11.77)	8(1.08)	0(0.00)
冬季	364	2(0.55)	37(10.16)	3(0.82)	1(0.27)
χ^2		0.450	2.352	1.075	2.320
<i>P</i>		0.930	0.503	0.783	0.619

注:春季为 3—5 月;夏季为 6—8 月;秋季为 9—11 月;冬季为 12 月至次年 2 月。IgG 为既往感染,其与季节的相关性研究意义不大,因此只分析了 IgM。

表 3 农村与城市自然流产患者 TORCH-IgM 阳性率比较[n(%)]					
项目	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
农村	1 415	7(0.49)	194(13.71)	10(0.71)	3(0.21)
城市	1 404	6(0.43)	150(10.68)	17(1.21)	1(0.07)
χ^2		0.07	6.025	1.888	0.241
<i>P</i>		0.792	0.014	0.169	0.623

表 4 农村与城市自然流产患者 TORCH-IgG 阳性率比较[n(%)]					
项目	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
农村	1 415	1 356(95.83)	1 349(95.34)	1 165(82.33)	15(1.06)
城市	1 404	1 279(91.10)	1 286(91.60)	1 115(79.42)	14(1.00)
χ^2		25.881	16.159	3.876	0.027
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.049	0.869

表 5 不同文化程度自然流产患者 TORCH-IgM 阳性率比较[n(%)]					
文化程度	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
大专以下	1 573	5(0.32)	187(11.89)	15(0.95)	3(0.19)
大专及以上	1 246	8(0.64)	157(12.60)	12(0.96)	1(0.08)
χ^2		1.592	0.329	0.001	0.599
<i>P</i>		0.207	0.566	0.980	0.439

表 6 不同文化程度自然流产患者 TORCH-IgG 阳性率比较[n(%)]					
文化程度	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
大专以下	1 573	1 494(94.98)	1 491(94.79)	1 262(80.23)	17(1.08)
大专及以上	1 246	1 141(91.57)	1 144(91.81)	1 018(81.70)	12(0.96)
χ^2		13.211	10.074	0.975	0.095
<i>P</i>		<0.001	0.002	0.323	0.758

表 7 不同年度自然流产患者 TORCH-IgM 阳性率比较[n(%)]					
年度(年)	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
2017	617	2(0.32)	51(8.27)	7(1.13)	1(0.16)
2018	1 027	5(0.49)	89(8.67)	10(0.97)	2(0.19)

续表 7 不同年度自然流产患者 TORCH-IgM 阳性率比较[n(%)]					
年度(年)	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
2019	242	1(0.41)	41(16.94)	2(0.83)	0(0.00)
2020	933	5(0.54)	163(17.47)	8(0.86)	1(0.11)
χ^2		0.417	50.155	0.343	0.739
<i>P</i>		0.937	<0.01	0.952	0.999

表 8 不同年度自然流产患者 TORCH-IgG 阳性率比较[n(%)]					
年度(年)	<i>n</i>	CMV	HSV	RV	TOX
2017	617	575(93.19)	570(92.38)	507(82.17)	4(0.65)
2018	1 027	973(94.74)	973(94.74)	818(79.65)	10(0.97)
2019	242	227(93.80)	222(91.74)	199(82.23)	0(0.00)
2020	933	860(92.18)	870(93.25)	756(81.03)	15(1.61)
χ^2		5.406	5.188	1.971	5.920
<i>P</i>		0.144	0.159	0.579	0.100

3 讨 论

TORCH 是先天性感染、胎儿和新生儿异常以及流产的主要致病因素。TORCH 的流行病学分析报道较多,但是对于实施 IVF-ET 技术的自然流产患者的大样本量综合研究仍缺乏,本研究为此提供了流行病学数据支持,为减少流产的发生提供了理论指导。

目前,IVF-ET 技术广泛应用于不孕症的治疗,伴随技术的不断成熟,临床妊娠率也不断提高。但不孕患者实施 IVF-ET 技术助孕成功后仍不能完全避免自然流产的发生。导致自然流产的因素众多,包括遗传因素、免疫因素、解剖因素、内分泌异常、感染因素等。本研究排除已知流产的影响因素,探讨了 TORCH 感染在实施 IVF-ET 技术且有自然流产史的患者中的发生情况。接受治疗的患者需要在开始 IVF-ET 周期之前进行 TORCH 病原体检测。妊娠过程中若出现绒毛屏障作用受限或胎盘仍未发育成熟,再加上 TORCH 感染,病原体可经胎盘到达胎儿体内,使胎儿发育受阻^[4]。

TORCH 感染无特异性临床表现,首选血清学检测(IgM、IgG)。TORCH 感染仅依据 IgM 阳性结果不能区分 TORCH 病原体感染的类型,无法评估预后^[5-6]。因此,本研究从不同角度探讨实施 IVF-ET 技术的自然流产患者 TORCH 感染情况时不仅局限于 IgM,同时加入 TORCH-IgG 进行分析,从而使研究结果更加全面准确。TORCH 感染后 5~7 d,血清特异性 IgM 升高,持续 6~12 周,一般将 IgM 水平升高看作是急性感染的指标。IgG 出现较晚,可终生存在,被认为是既往感染的指标。

CMV 是一种常见的病毒,可从母体传播给正在

发育的胎儿。多项研究表明,CMV 高病毒载量与胎儿的不良临床结果之间存在正相关关系^[7-8]。也有研究表明,CMV 可以引发孕妇流产^[9]。对于 CMV 感染,其在宿主急性感染后建立终身潜伏期^[10],而血清特异 IgG 阳性的 CMV 感染女性不能绝对保护其免受相同病原体的再感染^[11]。本研究发现,各年龄段患者血清 CMV-IgG 阳性率均较高,提示该研究人群 CMV 病原体的感染以既往感染为主,与张媛媛等^[12]报道的淮安地区孕妇 TORCH 感染的研究结果相符。本研究 CMV-IgG 的既往感染率高于初文君等^[13]报道的孕前女性 CMV-IgG 感染率,那么实施 IVF-ET 技术的人群曾发生的自然流产是否与 CMV 的既往感染有关,还需分析实施 IVF-ET 技术的健康对照组,这为进一步研究提供了方向。CMV-IgG 在 $>35\sim 40$ 年龄段阳性率最高,可能的原因是人群已被 CMV 广泛感染且表现为无临床症状的隐性感染,随着年龄增大,人体的免疫力下降,对病毒的抵御能力下降,CMV 可被激活引发感染。有研究发现,CMV 的感染以冬春季最高,存在季节差异^[14],而本研究未发现此特点。农村患者 CMV-IgG 阳性率高于城市,可能与农村地区卫生、医疗条件较差有关。大专以下文化程度患者 CMV-IgG 阳性率高于大专及以上文化程度,说明随着文化程度的提高,优生优育知识方面也得到更多的普及,患者更加注重自我防护,降低了 CMV 的既往感染率。

HSV 分为 HSV1 型和 HSV2 型。本研究检测的是 HSV1+2 型。若怀孕早期感染 HSV,可引起流产、死胎^[15],且 HSV 具有传染性,建议患者治疗后再妊娠,若孕晚期检查出感染则应考虑剖宫产以减少胎儿经产道感染^[16]。本研究不同年龄患者 HSV-IgM 阳性率明显高于其他 3 种病原体,与张媛媛等^[12]报道的淮安地区孕妇 TORCH-IgM 中 CMV 阳性率最高的结果不符,可能与地区差异有关,也可能与研究对象不同有关。在 $>25\sim 30$ 年龄段,HSV-IgM 阳性率最高,为 13.31%,可能与此年龄段人群性生活较活跃有关。本研究结果高于山东省不孕女性^[14]此年龄段的 HSV-IgM 阳性率,这种差异是否与自然流产的发生有关,应采用病例对照研究方法继续探究。有研究发现,HSV-IgG 阳性率随着年龄的增长而出现了递增趋势,这可能与高龄人群长时间接触病毒有关^[17]。本研究中农村患者 HSV-IgM、HSV-IgG 阳性率均高于城市,这可能与生活环境和个人卫生习惯不同有关。大专以下文化程度患者 HSV-IgG 阳性率高于大专及以上文化程度患者。HSV 以性传播为主要途径,随着受教育程度的提升,性知识储备不断增多,性保护意识也随之增强,从而使 HSV 的既往感染率降低。本研究发现,HSV-IgM 阳性率自 2019 年有升高的趋势,这种趋势可能与人们思想观念和行为方式

的改变有关,政府对此应引起充分的重视,加强对有自然流产史女性的宣教,提倡育龄女性进行 TORCH 的筛查。

风疹是由 RV 引起的呼吸道传染病,一般症状较轻。若无免疫力的孕妇在怀孕早期感染 RV 可使胎儿的染色体发生畸变,从而导致以流产、死胎、出生缺陷为主要表现的先天性风疹综合征^[18]。RV 可通过密切接触、呼吸道及垂直方式的途径传播,通过接种疫苗可以降低风疹的发病率。本研究中年龄 ≤ 40 岁自然流产患者 RV-IgG 阳性率均在 70% 以上,说明山东地区实施 IVF-ET 技术的自然流产人群疫苗接种率较高。RV-IgG 在 $>25\sim 30$ 岁人群阳性率最高,可能与此年龄段人群风疹免疫的重点对象有关。农村患者 RV-IgG 阳性率高于城市,可能是农村医疗卫生条件较差,接种风疹疫苗的宣传力度不足引起的。

TOX 是导致孕妇流产及胎儿畸形的重要病原体,母婴传播的危险性随着妊娠时间的延长逐渐增加。TOX 感染可侵犯胎儿的中枢神经系统,造成畸形、智力障碍等。若有明显动物接触史的 IVF-ET 技术的备孕患者,建议提前检查 TORCH,待 TORCH 各项指标正常后再进入周期流程。随着备孕女性对 TOX 感染知晓率的增加,本研究发现,各年龄段患者 TOX-IgM 阳性率极低。目前尚无特异方法治疗 TOX 感染^[19],提醒准备实施 IVF-ET 技术的备孕女性应避免与宠物接触,养成良好的饮食习惯,注意卫生^[20-21],避免流产等不良妊娠结局的发生。

综上所述,对于自然流产患者的 TORCH 感染主要以预防为主。实施 IVF-ET 技术的人群应将 TORCH 感染作为常规检查,从而了解当前及以往的 TORCH 感染状况,为此类人群选择合适的辅助生殖时机。该类人群在年龄、城乡、文化程度的差异提示在提倡优生优育的同时,要因人而异、因地制宜,提高人口的综合素质,降低发生不良妊娠的风险。

参考文献

- [1] 连结静,程兆俊,宁雯雯,等.早孕期血清学产前筛查指标预测晚期自然流产的价值[J].中国现代医生,2021,59(13):69-72.
- [2] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:114.
- [3] 王仙凤,谭晓霞.丽水市孕前检查 TORCH 感染及与死胎死产、自然流产史的关系[J].中国妇幼保健,2016,31(2):342-344.
- [4] 章锦曼,阮强,张宁,等. TORCH 感染筛查、诊断与干预原则和工作流程专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):535-540.
- [5] 朱宇宇,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.

- [6] 陈素华. TORCH 孕前咨询及产前诊断和处理要点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1332-1335.
- [7] LAZZAROTTO T, VARANI S, GUERRA B, et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr, 2000, 137(1): 90-95.
- [8] LAZZAROTTO T, GABRIELLI L, FOSCHINI M P, et al. Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome[J]. Pediatrics, 2003, 112(2): 153-157.
- [9] 周荣生, 柯旭. 巨细胞病毒感染与自然流产及免疫细胞因子水平的关联性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2272-2275.
- [10] HEALD-SARGENT T A, FORTE E, LIU X, et al. New insights into the molecular mechanisms and immune control of cytomegalovirus reactivation[J]. Transplantation, 2020, 104(5): e118-e124.
- [11] KAGAN K O, HAMPRECHT K. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(1): 15-26.
- [12] 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.
- [13] 初文君, 初慧君, 李丽君, 等. 山东 1 035 例孕前妇女 TORCH 感染情况调查分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(1): 42-43.
- [14] 满姗姗, 刘义庆, 郑大伟, 等. 山东地区不孕不育人群 TORCH 感染情况分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9): 118-121.
- [15] 赵海卫, 董阳超, 陶绍辉, 等. 西安地区 14 094 名育龄妇女 TOX、RV、CMV 和 HSVI/II 感染的流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(6): 1024-1027.
- [16] 段忠亮, 李翠, 应春妹. 上海地区 1 072 例育龄妇女孕前 TORCH 感染情况及与不良妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4292-4294.
- [17] 马建萍, 李晓菲, 郭争艳, 等. 济南地区 2015—2019 年育龄女性 TORCH 感染状况分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11): 878-880.
- [18] TOIZUMI M, VO H M, DANG D A, et al. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: a review of our experience in Vietnam[J]. Vaccine, 2019, 37(1): 202-209.
- [19] MORIOKA I, SONOYAMA A, TAIRAKU S, et al. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women[J]. Congenit Anom, 2014, 54(1): 35-40.
- [20] CHANDRASENA N, HERATH R, RUPASINGHE N, et al. Toxoplasmosis awareness, sero prevalence and risk behavior among pregnant women in the Gampaha district, Sri Lanka[J]. Pathog Glob Health, 2016, 110(2): 62-67.
- [21] ELSAFI S H, AL-MUTAIRI W F, AL-JUBRAN K M, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in relation to knowledge and practice among pregnant women in Dhahran, Saudi Arabia[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(8): 377-382.

(收稿日期: 2022-08-20 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 919 页)

- [7] NAIR R, WESTIN J. CAR T-Cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1244: 215-233.
- [8] GROVER N S, SAVOLDO B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 203.
- [9] WANG C M, WU Z Q, WANG Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(5): 1156-1166.
- [10] GROVER N S, PARK S I, IVANOVA A, et al. Clinical responses to CAR, CD30-T cells in patients with CD30⁺ Lymphomas relapsed after multiple treatments including brentuximab vedotin[J]. Blood, 2018, 132: 681.
- [11] RAMOS C A, BALLARD B, ZHANG H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirceted lymphocytes[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3462-3471.
- [12] WANG D, ZENG C, XU B, et al. Anti-CD30 chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory CD30(+) lymphoma patients[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(1): 8.
- [13] RAMOS C A, GROVER N S, BEAVEN A W, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(32): 3794-3804.
- [14] GRIGOR E, FERGUSON D A, HAGGAR F, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with haematological and solid malignancies: protocol for a systematic review and Meta-analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(12): e19321.
- [15] GUO B, MOGA C, HARSTALL C, et al. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 69: 199-207.
- [16] LIPOWSKA-BHALLA G, GILHAM D E, HAWKINS R E, et al. Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells: achievements and challenges[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(7): 953-962.
- [17] RINALDI I. The role of reed-sternberg CD30 receptor and lymphocytes in pathogenesis of disease and its implication for treatment[J]. Acta Med Indones, 2018, 50(2): 93-95.

(收稿日期: 2022-07-25 修回日期: 2022-12-10)