

单纯疱疹病毒感染在妇产科疾病的研究现状

袁静¹, 钱芳² 综述, 岳玉函^{3*}, 徐瑞香⁴ 审校

(1. 锡林郭勒盟妇幼保健院, 内蒙古 锡林郭勒 026000; 2. 新疆自治区人口和计划生育科研所, 新疆 乌鲁木齐 830011; 3. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010020; 4. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 人类单纯疱疹病毒 (HSV) 为人类易感病毒之一, 其感染后具有潜伏、发病及复发的复杂性和致畸性。近年来随着性病发病率的上升和危害性的增大, 单纯疱疹病毒引起的疾病及生殖器疱疹 (GH) 逐渐被重视, 本研究着重单纯疱疹病毒的流行病学分布以及妇科感染和对妊娠发病对新生儿的危害做一综述如下。

关键词: 单纯疱疹病毒; 感染; 妊娠; 新生儿

中图分类号: R 373.1¹; R 711; R 714 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-9388 (2013) 11-0676-03

Study of the herpes simplex virus in obstetrics and gynecology disease YUAN Jing¹, QIAN Fang², YUE Yu-han³, XU Rui-xiang⁴ (1. Xilengele maternal and child hygiene hospital, Xilengele 026000, China; 2. Xinjiang population and family plan research institute, Wulumuqi 830011, China; 3. Affiliated People Hospital, Inner Mongolia Medical College, Hohhaot 010020, China; 4. Inner Mongolia Medical College, Hohhaot 010059, China)

Abstract: Human herpes simplex virus (HSV) is susceptible to the virus of human, which has a latent infection, incidence and recurrence complexity. In recent years, with the increase of STD incidence rise and harmfulness of disease caused by herpes simplex virus and genital herpes (GH) is valued gradually by people, this article focuses on herpes simplex virus infection in gynecology epidemiological characteristics and on pregnancy and newborn children harm and the research status were reviewed as follows.

Key words: herpes simplex virus; influence; encycysis; neonatus

1 单纯疱疹病毒的生物学特性

单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 属于 α 疱疹病毒亚科, 具有复杂的结构, 呈线形、双链 DNA 基因组包裹在由蛋白组成的病毒壳体内。分为 HSV-1 和 HSV-2: HSV-1 称口型或上半身型, 属非性传播, 常由飞沫和唾液传, 病毒可经生殖器、呼吸道、口腔等粘膜及破损皮肤侵入人体, 主要引起上半身皮肤、口腔黏膜或器官疱疹感染, 少数累及生殖道, 很少感染胎儿。播但近年来发现 HSV-1 在生殖道疱疹感染中已有较高的比例, 可高达 35%。HSV-2 称生殖器型, 属性传播, 主要引起生殖器 (女性阴唇、阴蒂、宫颈等处)、肛门及腰以下的皮肤疱疹及新生儿畸型和流产有关^[1]。

原发感染 HSV 经皮肤粘膜或破损处进入体内, 表皮细胞内复制, 随之病毒进入感觉神经细胞末梢, 此感觉神经末梢分布于生殖道, 经过逆行转运及在相关的棘折感觉神经节中复制; 然后经周边感觉神经离心移至皮肤粘膜出现病损。未包裹的 HSV 病毒颗粒通过神经轴突移动回到生殖道黏膜, 成熟的病毒在生殖区域或肛门周围处脱落。

HSV-1 常潜伏在三叉神经根和颈上神经节内, HSV-2 常潜伏在骶神经节内, 主要引起腰以下部位感染。部分患者终生有间歇性 HSV 感染活动。继发生殖器感染, 是通过刺激 (如紫外光照射、应激反应或外伤等) 使各种刺激因素, 如紫外线、免疫抑制以及皮肤或神经节创伤等可 HSV DNA 在潜伏感染的细胞内恢复活。病毒再度活跃可引起临床症状或保持无症状, 但伴有病毒脱落^[2]。

尽管 HSV 潜伏和复发的确切分子机制尚不完全明确, 但 HSV 潜伏在神经细胞中, 就不可避免地与神经组织进行相互作用, 病毒 DNA 的复制对 HSV 建立潜伏感染和复发是的主要因素。生殖器疱疹患者对 HSV 免疫主要是细胞免疫, 而体液免疫的作用有限, 反复发患者往往细胞免疫功能有显著异常, 宿主细胞

因子在调节其潜伏和复发也起着重要作用^[3]。

2 单纯疱疹病毒的流行病学特点

近年来, 生殖器单纯疱疹病毒世界范围内的流行率显著增高, 甚至 HSV 已经成为发达国家和发展中国家人群中生殖器溃疡的首要因。亚洲的发展中国家一般人群中 HSV-2 感染率为 10%~30%, 发达国家发病率高于发展中国家, 女性患者 HSV-2 阳性率显著高于男性, 城市高于农村, 高发年龄为生育期。美国每年有生殖器疱疹 5 万多例, 70 多万孕妇为预防胎儿经产道感染 HSV 而被迫施行剖宫产分娩。据报道美国每 3 500~8 700 例活产婴中就有 1 例新生儿感染 HSV^[4]。

近年来, 单纯疱疹病毒 (HSV) 感染的流行率正逐步上升。在我国生殖器疱疹报告发病率由 1991 年的 0.052% 上升到 2001 年的 2.79%, 由于 60%~80% 的 HSV-2 感染无症状或症状不典型而呈亚临床感染, 因此我国 HSV-2 的实际感染率可能远高于病例报告数^[5]。近 20 年来, 由 HSV 引起的生殖器溃疡性疾病 (GUD) 发病率不断上升, 在不同人群中随着 HSV 血清学阳性率升高, HIV 的感染率也升高^[6,7]。有关 GUD 与 HIV 感染的相关性国内外研究结果不一。国外许多资料表明, GUD 与 HIV 的感染和传播有着非常密切的关系, GUD 中 HIV 感染率为 22.29%, 主要通过性传播感染, GUD 患者对 HIV 呈易感状态, HIV/AIDS 造成的免疫缺陷可导致 GUD 的发生, 并呈现特殊的临床表现, 而 GUD 又可以促进艾滋病的感染与传播。因此 HSV 的性传播感染是不可忽视的问题^[8]。

3 单纯疱疹病毒与妇科感染

通过医学界近年多方面的研究表明 HSV-1 和 HSV-2 可能分别与唇癌和宫颈癌发生有关, 研究以证明 HSV-2 具有低度致癌性, 并且 HSV-2 外生殖器感染仅次于艾滋病病毒 (HIV) 感染的性传播疾病, 故引起医学界新重视。单纯疱疹病毒感染病理表现为: 疱疹液中或疱疹边缘部位的细胞核呈毛玻璃

作者简介: 袁静, 武汉大学在读博士, 从事肿瘤预防专业。

***通信作者:** 岳玉函。E-mail: yueyuhan1ele@163.com

样,核膜清晰,核拥挤套叠排列或见核内可见嗜酸性包涵体。疱疹液中有多个核巨细胞炎性细胞和细胞碎片,疱疹周围有急性炎症反应,受侵犯的细胞显著肿胀,疱疹周围的组织细胞中细胞核内包涵体^[1]。

在人群中约90%以上的人曾感染过HSV,生殖器疱疹患者中90%左右由HSV-2型引起,10%由HSV-1型引起。由于HSV-1和HSV-2具有共同抗原,宿主因HSV-1和HSV-2感染模式的不同将影响到临床感染结局。其中很大一部分HSV-2导致潜伏感染,病毒在体内可维持数年以致终生。原发性的HSV-2复发率高于HSV-1约70%新生儿HSV感染由HSV-2所致。原发性生殖器疱疹中单纯疱疹病毒HSV-1型的报道近年越来越多,资料证实HSV-1引起原发性生殖器疱疹的是由于性行为方式改变等因素的影响,口-生殖器性交是主要危险因素^[9]。

HSV(主要是HSV-2)已成为生殖器溃疡的首要原因。大多数患者感染3~7d表现出典型症状。初期感觉异常、痛痒、灼热痛及白带增多,局部红肿、水泡、溃疡、触痛、易出血。病程2~6周。其伴随症状有全身不适、发热、头痛、腹股沟和盆腔痛,继而淋巴结肿大。累及尿道、膀胱和直肠时可出现尿频、尿痛、尿滴留和肛门灼热感等。

女性患者20%有外阴损害,阴道病变虽不足5%,但功能紊乱约占75%,90%出现宫颈病变^[10]。生殖器疱疹临床表现呈多样化:复发性感染为机体原有发作病史,再次出现类似感染症状,其病变特点表现为典型症状发作不到10%,除典型临床症状外;不典型表现、无症状感染也相当常见,大多数妇女感染完全无任何症状,但可持续排毒。损害往往不引人注意此时病毒感染滴度比原发感染低100~1000倍。由于亚临床无症状感染者及未识别症状者是该病的主要传染源^[11],往往不能及时发现,这类感染者采取相应预防措施是生殖器疱疹流行防治的难点,HSV的疫苗研制是亟待解决的问题,也是全球的广泛关注的焦点。

4 单纯疱疹病毒 HSV 与妊娠

人类先天畸形、缺陷形成与多种因素有关,其中微生物感染致畸因子中,近年来单纯疱疹病毒(HSV)感染发生率不断上升,孕妇感染HSV后可导致流产、早产、胎儿先天异常和新生儿疾病等。孕期感染HSV后形成母婴垂直传播:包括产前、产时和产后感染。感染HSV的孕妇发生流产或早产是正常孕妇的2~3倍,HSV主要经产道上行感染胎儿,感染机会为40%~50%,出生时经产道感染新生儿,生后3~7d发病。HSV的宫内感染易发生流产,造成胎儿先天畸形和智力低下如小头畸形、小眼球畸形、视网膜发育不全及脑钙化和新生儿死亡或永久性神经损伤,而不同的病原体感染,表现特征有很大差异^[12]。国内邓东锐等研究孕妇380例表明HSV宫内感染率为4.17%。孕早期绒毛组织中HSV-2垂直传播率为10%,提示孕早期HSV经胎盘垂直传播

率较高^[12],有研究报道孕20周前的原发性GH孕妇自然流产发生率为30%~54%。20周后,35%的新生儿出生体重低于2500g,50%的病例发生新生儿疱疹。存活新生儿的40%出现围产期病率、智力低下或严重神经系统后遗症。如新生儿单纯疱疹病毒感染(HSV)多发生在分娩过程中。约40%~60%的新生儿在通过产道被HSV-2感染后,出现高热、呼吸困难和中枢神经系统病变等病毒血症,其中60%~70%受染新生儿可因此而死亡,幸存者中后遗症可达95%^[13],是微生物引发新生儿出生缺陷的复发性GH较原发性GH发生新生儿感染的机会明显低。新生儿HSV感染的表现为疱疹性结膜炎、角膜炎、黄疸、紫绀、呼吸窘迫及循环衰竭等病毒血症。中枢神经系统受感染的新生儿能正常生长发育者不到10%,中枢神经系统感染表现嗜睡、癫和昏迷等。也可表现为无症状感染。感染常发生于出生3~30d内的新生儿,若不给予治疗,病死率可达65%^[14]。因此HSV感染对新生儿出生缺陷是极大的影响因素。新生儿疱疹病毒感染主要通过分娩期间与患病母亲产道直接接触引起,为防止病毒传播剖宫产术是一项可选择的分娩方式,但破水后6h的感染与阴道分娩的感染机率相同。一项对1000名孕妇妊娠期使用过阿昔洛韦或泛昔洛韦治疗的回顾性研究表明:新生儿畸形的发生率并不高于正常人群,也未发现与服药相关的畸形出现^[15];因此HSV的早期发现、早治疗不仅是防止女性生殖道的感染和自然流产率也是防止新生儿出生感染的关键。

5 展望

目前对HSV感染的机制尚未完全清楚,国内的流行病学调查文献还少之甚少,在我国HSV感染流行病学特点也尚不清楚。HSV感染是人群中的多发性疾病,目前尚无有效的治疗和预防手段,生殖器部位HSV感染的临床表现多样,从潜伏感染、亚临床感染、泌尿生殖系统炎症及不典型临床症状到间歇复发感染,对早期诊断和治疗带来了一定得的困难,相应的检查和合理的治疗是降低其传染性和危害性的必然防治,但这样也不能有效阻止病毒潜伏感染和排毒,也不能阻断病毒在人与人之间的传播,因而必须在人群中广泛接种疫苗。对于HSV-2疫苗的研究已开展多年,历经了灭活疫苗、减毒活疫苗、重组亚单位疫苗、肽疫苗、DNA疫苗等多个阶段,并取得了一定进展,然而到目前为止,全球仍无一种HSV-2疫苗被批准上市^[16],但越来越多的研究告诉我们HSV疫苗很快就可以应用临床,将对HSV感染防治起到划时代意义,我们期待着这一天的到来,它将是人类挑战健康危害的又一里程碑。

参考文献:

- [1] 程平,熊正爱.妊娠合并单纯疱疹病毒感染的研究进展[J].医学综述,2008,10(14):2964-2966.
- [2] 陈爱荣.单纯疱疹病毒的研究现状与展望[J].微生物学免疫学进展,2003,2(31):62-65.

(下转 665 页)

应该较低,但由于集中供暖,室内温度较高,可能使存在于建筑装饰材料内部的甲醛释放量增加,而有些装修完工时间较短的房屋由于无人居住,关闭供暖设备,室温较低,甲醛释放量较低。以上种种均使甲醛浓度随装修完工时间的延长而降低不明显。有研究指出甲醛的释放量与室内温度变化呈现正相关,与本次研究结果一致^[12]。还有研究表明,因甲醛易溶于水,所以湿度越大,浓度越高;湿度及通风量也是影响甲醛向空气释放的因素之一,室内短时间的通风会使甲醛浓度暂时降低,停止通风或通风效率下降,将使甲醛浓度升高^[13, 14]。

醛酮类物质普遍存在于建材、装修材料和家具材料及化妆品中,不断地向周围环境中释放。醛酮类物质对眼、呼吸道粘膜及皮肤有强烈刺激性,长期或反复接触对个别敏感者可引起变态反应。室内空气中心醛酮类物质的污染来源主要包括以下三类:

(1) 烹调和烟草的不完全燃烧^[15]; (2) 家具的释放,木地板、地毯、胶黏剂、油漆、纸等也会释放醛酮类物质^[6]; (3) 室内臭氧和挥发性有机化合物的反应,特别是在铺设地毯的情况下,也会产生醛酮类物质^[17]。本次调查还显示 85% 的居室均使用以下建筑装饰材料中的一项或多项: (1) 人造板材(胶合板、细木工板、中密度纤维板和刨花板); (2) 内墙涂料; (3) 液化壁纸; (4) 木质家具。已有研究表明各类人造板材、木质橱柜、衣柜、书柜^[18, 19]以及胶黏剂^[20]等含有大量甲醛并且能持续挥发到室内环境。室内装饰的板材所使用的胶黏剂是以甲醛为主要成分的脲醛树脂和酚醛树脂,游离的甲醛不断解析释放出来,是形成室内空气中甲醛的主体。

因此居室装修中,应选择环保材料和家具,提倡简单装修。多开窗通风换气促进甲醛扩散降低室内浓度,可在室内放置广东万年青、绿萝、虎尾兰等吸附有害物质植物^[21],最大限度降低室内污染。

参考文献

[1] WHO. The world health report 2002[R]. Geneva:WHO, 2002.
 [2] Ikeda K. Sick house syndrome[J]. Seikatsu to Kankyo, 1998, 43:24-33.
 [3] Tsai DH, Lin JS, Chan CC. Office workers' sick building syndrome and indoor carbon dioxide concentrations[J]. Journal of

occupational and environmental hygiene, 2012, 9(5):345-351.
 [4] Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, et al. A longitudinal study of aldehydes and volatile organic compounds associated with subjective symptoms related to sick building syndrome in new dwellings in Japan[J]. The Science of the total environment, 2012, 15:417-418.
 [5] GB/T18883-2002 室内空气质量标准[S].
 [6] Ishibashi M, Tonori H, Miki T, et al. Classification of patients complaining of sick house syndrome and/or multiple chemical sensitivity[J]. The Tohoku journal of experimental medicine, 2007, 11(3):223-233.
 [7] Godish T. Sick Buildings Definition, Diagnosis and Mitigation. Florida: CRC Press[J]. Inc. Boca Raton, Florida, USA. 1996.
 [8] Baez A P, Padilla H, Garcia R, et al. Measurement of indoor-outdoor carbonyls at four residential homes in Mexico city metropolitan area[J]. Int J Environ Pollut, 2006, 26(1-3):90-105.
 [9] Jiang CJ, Li SS, Zhang PY, et al. Level and characteristics of indoor air pollutants in a furniture mall in Beijing[J]. Huan Jing Ke Xue, 2010, 31(12):2860-2865.
 [10] 胡平, 文晟, 魏世龙, 等. 广州万顷沙大气中醛酮类化合物的污染特征与来源分析[J]. 生态环境学报, 2010, 19(6):1387-1391.
 [11] 黄虹, 王蓓, 李顺诚, 等. 广州市住宅室内外大气羰基化合物的监测分析[J]. 分析科学学报, 2008, 20(1):42-46.
 [12] 张晓进, 戴红, 浅川富美雪. 室内环境空气中 VOCs 及醛酮类污染调查[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(4):402-403.
 [13] 沈成钢, 刘秀春, 张志梅. 温度对装修后室内空气中甲醛含量的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(1):110-111.
 [14] 刘卫超, 彭党彪. 室内小气候与居室空气中甲醛浓度关系分析[J]. 现代预防医学, 2007, 34(6):1077-1078.
 [15] Seaman V. Y, Bennett D. H, Cahi U T. M. Origin and source emission rate of acrolein in residential indoor air[J]. Environ Sci Technol, 2007, 41(20):6940-6946.
 [16] 张淑霞, 李云霞, 刘刚. 居民室内空气中甲醛污染情况调查[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(18):67-68.
 [17] Morrison G. C, Nazaroff W. W. The rate of ozone uptake on carpets: Experimental studies[J]. Environ Sci Technol, 2000, 34(23):4963-4968.
 [18] 靳曙光, 赵艳萍. 吉林市城郊某居民区新装修住宅甲醛污染状况调查[J]. 中国农村卫生事业管理, 2009, 29(6):436-439.
 [19] Weng M, Zhu L, Yang K, et al. Levels, sources, and health risks of carbonyls in residential indoor air in Hangzhou, China [J]. Environmental monitoring and assessment, 2010, 163(1-4):573-581.
 [20] Hun DE, Corsi RL, Morandi MT, et al. Formaldehyde in residences: long-term indoor concentrations and influencing factors [J]. Indoor Air, 2010, 20(3):196-203.
 [21] 曹受金, 潘百红, 田英翠, 等. 6 种观赏植物吸收甲醛能力比较研究[J]. 生态环境学报, 2009, 18(5):1798-1801.

[收稿日期: 2013-08-12]
(林金校)

(上接 677 页)

[3] Bosnjak L, Miranda-Saksena M, Koelle DM, et al. Herpes simplex virus infection of human dendritic cells induces apoptosis and allows crosspresentation via uninfected dendritic cells[J]. Immunol, 2005, 2:2220-2227.
 [4] Gutierrez KM, Falkovitz HM, Maldonado Y, et al. The epidemiology of neonatal herpes simplex virus infections in California from 1985 to 1995[J]. J Infect Dis, 1999, 180:199-202.
 [5] 黄蔚杰, 苏坚. 2030 例性病门诊患者单纯疱疹病毒 I 型和 II 型感染状况分析[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2005, 12(12):291-293.
 [6] 倪安红, 徐祖森. 生殖器疱疹防治进展[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2005, 5(31):145-147.
 [7] Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world[J]. Herpes, 2004, 11(11):24-35.
 [8] 谢春英, 潘春燕, 刘香萍. 生殖器疱疹病因学分析及其与 HIV 感染的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 6(18):1132-1134.
 [9] 赖伟红. 生殖器疱疹临床研究的某些新进展[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2000, 3(26):162-166.

[10] 张杰, 詹炳炎, 姚学军. 单纯疱疹病毒与性传播[J]. 国外医学流行病学传染病学分册, 1994, 4(21):77-80.
 [11] Penedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decrease in frequency over time[J]. Annals of Internal medicine, 1999, 131:14-20.
 [12] 杨洁, 郑玲. 妊娠中单纯疱疹病毒感染[J]. 国外医学妇产科学分册, 2001, 3(28):159-161.
 [13] 邓东锐, 闻良珍, 王志新. 妊娠期单纯疱疹病毒感染及母婴传播的研究[J]. 同济医科大学学报, 1999, 28(2):52-53.
 [14] 樊尚荣, 董悦. 妊娠合并单纯疱疹病毒感染[J]. 中华围产医学杂志, 2001, 4(9):175-176.
 [15] Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al. Monitoring Pregnancy outcome after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company Commitment[J]. Am J obstet Gynecol, 2000, 182(1):159-163.
 [16] 张华捷, 张庶民. II 型单纯疱疹病毒疫苗的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(6):660-664. [收稿日期: 2013-07-01]
(董权校)