

## 指南解读

DOI: 10.19538/j.fk2017120109

## 加拿大妇产科医师学会《妊娠期单纯疱疹病毒的管理指南》2017 版解读

桂顺平, 漆洪波

关键词: 妊娠期; 单纯疱疹病毒; 指南; 解读

Keywords: pregnancy; HSV; guideline; interpretation

中图分类号: R714.62 文献标志码: C

生殖器疱疹是由 1 型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 或 2 型单纯疱疹病毒 (HSV-2) 引起的最常见的性传播疾病之一。在发达国家, 近年来 HSV 生殖器感染率普遍呈上升趋势<sup>[1]</sup>。在我国, HSV-2 血清学阳性率约为 10.80%~23.56%<sup>[2-3]</sup>。一项加拿大的研究显示, 妊娠妇女中 HSV-2 血清学阳性率为 17%, 发生率为 7.1%~28.1%<sup>[4]</sup>。而妊娠期生殖器疱疹引起的不良后果主要为新生儿 HSV 感染<sup>[5]</sup>。加拿大新生儿 HSV 感染监测数据显示, 每 17 000 名活产新生儿中有 1 名感染; 而美国的数据则显示, 新生儿 HSV 的感染率为 1/3500<sup>[6]</sup>。2017 年加拿大妇产科医师学会 (SOGC) 发布了《妊娠期单纯疱疹病毒的管理指南》2017 版<sup>[7]</sup>, 目的为改善妊娠结局, 减少母婴垂直传播。现解读如下。

### 1 既往有生殖器疱疹病史的妇女在孕早期需进行评估 (III-A)

数据显示, 大约 90% 的女性在 50 岁时 HSV-1 抗体呈阳性, 而 53% 的孕妇 HSV-1 IgG 呈阳性, 提示既往存在感染<sup>[8-9]</sup>。因此, 建议在孕早期询问孕妇是否有生殖器疱疹的病史或相关的症状, 进一步进行 HSV 血清学检测有助于发现高危孕妇, 并对其进行指导, 向孕妇普及生殖器疱疹相关知识, 告知本病为感染性复发性疾病, 指导其注意预防传染, 避免可能引起复发的因素。此外, 需充分告知妊娠期生殖器疱疹的危害以及垂直传播的危险因素, 鼓励患者遵医嘱进行相应的检查、预防及治疗, 加强新生儿随访工作。

孕妇 HSV 感染属于原发性感染首次发作或非

原发性感染首次发作还是复发性疱疹, 对母体、胎儿或新生儿的影响程度有所不同。因此, 识别原发性感染首次发作对于妊娠期的处理非常重要。典型的临床表现为单侧或双侧的骶区 (通常为 S2、S3 段) 皮肤出现红斑基底上的水泡, 故病灶可见于生殖器皮肤及邻近皮肤, 并逐渐发展为脓疱、溃疡以及角化皮肤上的陈旧病灶<sup>[10]</sup>。除了以上典型表现以外, 生殖器疱疹还可出现多种不典型症状, 包括红斑、裂隙、瘙痒及疼痛。需要注意的是, 有的患者并不出现任何的临床表现, 却可以偶尔检测到脱落的病毒。此外, 无论是 HSV-1 还是 HSV-2 引起的生殖器疱疹, 都可以在原有口周感染的基础上感染另一种亚型的病毒。例如, 1 例口周已经感染了 HSV-1 的患者, 生殖器还可能感染 HSV-2。因此, 需要对既往有生殖器疱疹病史的孕妇尽早进行评估。

### 2 复发感染生殖器 HSV 的孕妇需了解分娩时将 HSV 传播给新生儿的风险 (III-A)

根据 HSV 感染阶段的不同, 可分为原发性感染首次发作和复发感染。其中复发感染指已经有该亚型病毒抗体后再次出现有临床症状的感染。复发感染的临床表现多种多样, 从完全没有临床症状的病毒脱落到明显的临床复发, 而典型的临床表现中有 80% 存在前驱症状期, 此期病毒已经存在于皮肤及黏膜上。有报道称, 生殖器 HSV-2 感染引起的典型临床病灶较 HSV-1 常见<sup>[11]</sup>。

除典型的复发感染以外, 口及生殖道均可出现无症状的 HSV-1 和 HSV-2 病毒脱落。已经证实, 在无症状的患者中, 初次感染后第 1 年中有 3% 的时间可以通过病毒培养检测出生殖道内 HSV-2

作者单位: 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016

通讯作者: 漆洪波, 电子信箱: qihongbo728@163.com

病毒,第2、3年中有1%的时间可以检测出病毒<sup>[12]</sup>。使用PCR技术可提高病毒DNA检出率。无症状病毒脱落常发生于近期初次感染、临床复发前后及免疫功能不全等状态<sup>[13]</sup>。无论是否出现临床症状,大部分生殖器疱疹感染患者均会出现不定期的病毒脱落。

复发感染生殖器HSV的孕妇需了解分娩时将HSV传播给新生儿的风险,根据获得感染的时间及方式的不同,新生儿的感染可分为不同的类型(见表1)。大多数新生儿疱疹均为分娩时经产道传播,因此产道内检测出HSV提示垂直传播高风险。由于孕前已经感染HSV的孕妇体内存在抗HSV的IgG抗体,这种抗体可以透过胎盘,所以,可能是由于这种保护性抗体的作用,妊娠期孕妇再次发生HSV感染时很少引起新生儿感染疱疹。因此,需向复发感染的孕妇说明新生儿感染的风险较低,且没有足够的证据证明预防性使用抗病毒药物能够降低新生儿发生疱疹的风险<sup>[14]</sup>。此外,对于有复发性HSV感染史的孕妇,在分娩时应该避免应用胎儿头皮电极及头皮采样<sup>[6]</sup>,且任何宫内监测的设备均应慎重使用。

表1 HSV垂直传播分类

| 感染类型  | 获得感染时间    | 感染方式                  |
|-------|-----------|-----------------------|
| 先天性感染 | 宫内(产前)    | 经胎盘                   |
| 新生儿感染 | 分娩时或临近分娩时 | 经生殖道                  |
|       | (产时)      |                       |
|       | 出生以后(产后)  | 医院内感染(与医务人员或家人直接皮肤接触) |

3 对于HSV感染复发的孕妇,如果存在前驱症状或出现提示感染HSV的病灶,则建议剖宫产终止妊娠(Ⅱ-2A)

尽管复发感染生殖器HSV的孕妇发生垂直传播的风险较低,约为2%<sup>[6]</sup>,但是,如果经阴道分娩时存在生殖器HSV病灶,新生儿的感染率将升高,约为2%~5%<sup>[15]</sup>。此外,既往感染过病毒的孕妇孕期即使没有病灶存在,仍有1%的可能出现无症状病毒脱落,新生儿感染率为0.02%~0.05%<sup>[15-16]</sup>。

产前连续的病毒培养并不能预测新生儿疱疹的发生,因此不推荐<sup>[17-18]</sup>。但由于剖宫产可以有效降低HSV传染给新生儿的风险,故如果存在HSV感染的病灶或前驱症状,建议剖宫产终止妊娠

娠<sup>[19]</sup>。这是因为尽管病灶可能距会阴部较远(如位于臀部或大腿),分娩时仍有病毒从宫颈或阴道脱落的风险<sup>[20-21]</sup>。为了预防新生儿疱疹感染,最好在胎膜破裂4 h内行剖宫产<sup>[22]</sup>。胎膜破裂后如果短时间内能够分娩,则不需要剖宫产;如果存在活动性疱疹,胎膜破裂时间太长时,剖宫产也不能发挥保护作用。

4 确诊生殖器HSV感染复发的孕妇在孕36周需接受阿昔洛韦或伐昔洛韦治疗,尽量避免出现感染病灶及分娩时病毒脱落,从而降低剖宫产的风险(Ⅰ-2A)

早孕及中孕期使用阿昔洛韦的安全性尚未得到证实,故孕36周前的孕妇发生复发感染发作时不推荐进行抗病毒治疗,但如果症状非常严重和(或)孕妇不能耐受时,可采取个性化的治疗。此时需尽量避免使用抗病毒新药,而使用最低有效剂量的阿昔洛韦进行治疗<sup>[23]</sup>。如果发生了胎膜早破且需要延长孕周,则建议立即进行抗病毒治疗,直至分娩。

随机对照试验结果显示,孕36周后开始启动抗病毒治疗可以有效降低病毒发生脱落的风险,减少疱疹病灶的出现以及产时剖宫产可能性<sup>[24]</sup>。此外,尽管样本量较小,但是在这些研究中均没有发现新生儿感染疱疹<sup>[24-26]</sup>。研究中的治疗方法为孕36周开始口服阿昔洛韦400 mg每天3次或200 mg每天4次,直至分娩;或者妊娠晚期口服阿昔洛韦500 mg每天2次的方法<sup>[27-28]</sup>。

伐昔洛韦是阿昔洛韦的L-缬氨酸酯,在体内可分解代谢为阿昔洛韦发挥作用,所以伐昔洛韦也可安全地应用于复发性疱疹的治疗。最近的研究证实了阿昔洛韦在孕期妇女应用的经济效益<sup>[29]</sup>。除了引起暂时性中性粒细胞减少以外,孕期使用阿昔洛韦与妊娠期并发症或胎儿、新生儿副反应均没有关系<sup>[30-31]</sup>。而孕期应用泛昔洛韦的资料非常有限。因此,在没有更多的资料的情况下,妊娠期抗HSV治疗建议采用阿昔洛韦或伐昔洛韦。

如果担心复发性感染疱疹病毒的孕妇可能发生早产,那么可考虑从中孕期开始抗病毒治疗。如果抗病毒治疗无效,在临产时存在疱疹病灶,那么处理应该与没有进行抗病毒治疗并出现疱疹病灶时相同,也推荐剖宫产终止妊娠。最新的随机

对照研究显示,对于 HSV-2 阳性的孕妇从孕 28 周开始使用口服阿昔洛韦治疗可以降低早产的风险<sup>[32]</sup>。

## 5 孕晚期初发的生殖器疱疹分娩时有较高的垂直传播风险,因此需进行告知,建议剖宫产终止妊娠(II-3B)

母体在孕晚期首次感染时,新生儿感染率最高。在这种情况下,母体不能在分娩前产生 IgG 抗体,所以胎儿将会在缺乏母体被动的 IgG 保护下分娩,此时的新生儿疱疹感染率约为 30%~60%<sup>[33-34]</sup>。

有研究显示,孕早期及中期的初次感染可升高自然流产和(或)早产、胎儿生长受限的发生率<sup>[35-36]</sup>,但是有的研究结果却没有提示这一风险<sup>[33]</sup>。少数情况下可发生经胎盘的宫内感染,并导致宫内先天性感染,其典型症状往往较严重,胎儿可表现为小头畸形、肝脾肿大、胎儿生长受限和胎死宫内。

如果妊娠期初次感染时母体症状严重,无论是否在早孕期,均建议进行抗病毒治疗。已有足够的资料证实妊娠期使用阿昔洛韦的安全性,特别是母体有治疗指征时更应使用阿昔洛韦进行治疗。

发生于妊娠晚期的 HSV-1(或 HSV-2)感染传播给婴儿的风险是最高的(30%~50%),但目前尚无可靠证据来指导对这种情况的处理。在这种少见的情况下,建议行选择性剖宫产终止妊娠。当首次出现的临床表现发生于孕晚期或接近分娩,且感染状况无法明确时,应当按照对妊娠期原发性感染首次发作的情形进行处理。产后立即行新生儿 HSV 培养,并严密监测其是否出现 HSV 感染的征象。此外,新生儿医生应对新生儿父母进行指导,以便能够识别新生儿感染 HSV 的潜在症状和体征。

## 6 对于既往没有 HSV 感染史但其性伴侣有 HSV 感染的女性,建议在孕前或孕早期进行特定类型的血清学检测,以判断其孕期感染生殖器 HSV 的风险,且在孕 32~34 周需再次复查(III-B)

若孕妇既往没有生殖器疱疹病毒感染病史,但其性伴侣有生殖器疱疹,应建议其采取措施降低孕期感染疱疹病毒的风险以及发生垂直传播的风险,这些措施包括适度或完全停止性生活,特别

是在孕晚期更应该严格限制<sup>[23]</sup>。理论上通过妊娠期 HSV 血清学检测可以判断孕妇感染 HSV 的风险,但在实际应用中并没有达到预防新生儿感染的目的。如果一对夫妇并未同时发生 HSV 感染(孕妇为阴性,配偶为阳性),需要告知其预防 HSV 感染最有效的方式为禁止性生活。非孕期的资料显示,通过抗病毒治疗可以降低性传播的风险<sup>[37]</sup>,故对已经感染 HSV 的配偶建议进行抗病毒治疗(联合避孕套),以降低孕妇感染的风险。

## 参考文献

- [1] Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994 [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(16): 1105-1111.
- [2] Li JM, Chen YR, Li XT, et al. Screening of herpes simplex virus 2 infection among pregnant women in southern China [J]. *J Dermatol*, 2011, 38(2): 120-124.
- [3] Chen XS, Yin YP, Chen LP, et al. Herpes simplex virus 2 infection in women attending an antenatal clinic in Fuzhou, China [J]. *Sex Transm Infect*, 2007, 83(5): 369-370.
- [4] Patrick DM, Dawar M, Cook DA, et al. Antenatal seroprevalence of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in Canadian women: HSV-2 prevalence increases throughout the reproductive years [J]. *Sex Transm Dis*, 2001, 28(7): 424-428.
- [5] Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection [J]. *Clin Perinatol*, 1997, 24(1): 129-150.
- [6] Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant [J]. *JAMA*, 2003, 289(2): 203-209.
- [7] Money DM, Steben M. No. 208—Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(8): e199-e205.
- [8] James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment [J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 47-59.
- [9] Stephenson-Famy A, Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014, 41(4): 601-614.
- [10] Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection [J]. *Teratology*, 1989, 39(1): 1-10.
- [11] Monif GR, Kellner KR, Donnelly WH Jr. Congenital herpes simplex type II infection [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 152(8): 1000-1002.
- [12] Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(12): 770-775.
- [13] Baeten JM, McClelland RS, Corey L, et al. Vitamin A supplementation and genital shedding of herpes simplex virus among HIV-1-infected women: a randomized clinical trial [J]. *J Infect*



- Dis, 2004, 189(8): 1466-1471.
- [14] Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 1: CD004946.
- [15] Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, et al. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(5): 240-244.
- [16] Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(18): 1247-1252.
- [17] Brown ZA, Watts DH. Antiviral therapy in pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1990, 33(2): 276-289.
- [18] Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(13): 796-800.
- [19] ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(6): 1489-1498.
- [20] Garland SM, Lee TN, Sacks S. Do antepartum herpes simplex virus cultures predict intrapartum shedding for pregnant women with recurrent disease? [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999, 7(5): 230-236.
- [21] Wittek AE, Yeager AS, Au DS, et al. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus from the cervix and lesion site during pregnancy. Correlation of antepartum shedding with shedding at delivery [J]. *Am J Dis Child*, 1984, 138(5): 439-442.
- [22] Gibbs RS, Amstey MS, Sweet RL, et al. Management of genital herpes infection in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1988, 71(5): 779-780.
- [23] Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes [J]. *Int J STD AIDS*, 2017 [Epub ahead of print].
- [24] Brock BV, Selke S, Benedetti J, et al. Frequency of asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with genital herpes [J]. *JAMA*, 1990, 263(3): 418-420.
- [25] Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(6): 1396-1403.
- [26] Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex [J]. *Lancet*, 1990, 336(8717): 756.
- [27] Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(3): 275-280.
- [28] Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(1): 141-147.
- [29] Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, et al. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(3): 774-781.
- [30] Scott LL, Alexander J. Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy [J]. *Am J Perinatol*, 1998, 15(1): 57-62.
- [31] Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164(2): 569-576.
- [32] Nakubulwa S, Kaye DK, Bwanga F, et al. Effect of suppressive acyclovir administered to HSV-2 positive mothers from week 28 to 36 weeks of pregnancy on adverse obstetric outcomes: a double-blind randomised placebo-controlled trial [J]. *Reprod Health*, 2017, 14(1): 31.
- [33] Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(8): 509-515.
- [34] Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, et al. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(1): 69-73.
- [35] Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(20): 1246-1251.
- [36] Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 110(6): 825-837.
- [37] Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(1): 11-20.

(2017-09-26收稿)