

实用 妇产科 疾病诊断治疗学 (下)

屈苗苗等◎主编

实用妇产科 疾病诊断治疗学

(下)

屈苗苗等◎主编

第十章 妊娠合并性传播疾病

女性生殖道感染是女性常见的一大类疾病,引起炎症的病原体包括多种微生物如细菌、病毒、真菌及原虫等。近年来随着性传播疾病的增加,生殖系统炎症更为复杂。妊娠期的性传播感染还可危害胎儿和新生儿,将严重影响到下一代的健康。

第一节 妊娠合并阴道感染

一、妊娠合并细菌性阴道病(BV)

妊娠期 BV 的发生率远高于滴虫性阴道炎和外阴阴道念珠菌病(VVC),可能与早产、胎膜早破等的发生有关。近两年来,国外文献报道了大量多中心、随机对照的荟萃分析,发现妊娠期筛查及治疗无症状的 BV,并不降低早产的危险性。故不必对所有孕妇进行细菌性阴道病的筛查,但对有症状的细菌性阴道病孕妇及有既往感染性流、早产史的孕妇应进行检查及治疗,因为早期发现进行治疗可改变预后。

1. 临床表现 约 40%患者可无临床症状;有症状者主要表现为阴道分泌物增多,呈灰白色,均匀一致,稀薄,有鱼腥臭味。阴道黏膜无炎症表现。

2. 诊断 下列 4 项中有 3 项阳性即可临床诊断为细菌性阴道病,但线索细胞阳性是必备的。

(1)匀质、稀薄、白色的阴道分泌物。

(2)阴道 pH>4.5。

(3)胺臭味试验阳性:取阴道分泌物少许放在玻片上,加入 10%氢氧化钾 1~2 滴,产生一种烂鱼肉样腥臭气味,这是由于胺遇碱释放氨气所致。

(4)线索细胞阳性:取少许分泌物放在玻片上,加一滴生理盐水混合,或染色后,高倍显微镜下寻找线索细胞,线索细胞达 20%以上。

国内外均已研究及临床开始使用 Nugent 评分方法来诊断 BV,具体介绍如表 2-10-1:

表 2-10-1 Gram 染色 Nugent 评分标准

每个油镜视野定量		分值		
菌体数	定量	乳杆菌	阴道加德纳菌/类杆菌	染色不定弯曲小杆菌
>30	4+	0	4	2
6~30	3+	1	3	2
1~5	2+	2	2	1
<1	1+	3	1	1
0	0	4	0	0

注:按每 10 个油镜视野所观察到的每种细菌的平均数呈进行计算和分值分配。总分值是 4 种细菌分值的总和。评价标准:正常为 1 分;BV 为 7~10 分

细菌定性培养在诊断中意义不大。因为此病目前认为是阴道中乳杆菌被各种厌氧杂菌取代后产生的症状,而非单一菌治病。现已有细菌性阴道病试剂盒供临床应用,但其意义和准确性还有待临床进一步验证。

3. 治疗

(1)首选口服用药,甲硝唑 400mg,每日 2 次,连服 7 日;或克林霉素 300mg,每日 2 次,连服 7 日。

(2)阴道用药的效果略低于口服用药:阴道用甲硝唑泡腾片 200mg,每日 1 次,共用 7 日。

(3)性伴侣不需同时治疗。

二、妊娠合并外阴阴道念珠菌病(VVC)

外阴阴道念珠菌病(VVC)是女性常见阴道炎症,妊娠期妇女的发生率比非妊娠期更高,妊娠期 VVC 的感染率约为 9.4%~18.5%。妊娠期 VVC 除可引起孕妇不适外,胎儿经产道分娩时感染,可引起新生儿的真菌感染,如新生儿鹅口疮、尿布疹等。

1. 致病原及好发因素 白念珠菌为条件致病菌,10%~20%非孕妇女及 30%孕妇阴道中有此菌寄生,但菌量极少,以酵母相存在,并不引起症状。只有在全身及阴道局部微生态环境改变、或细胞免疫能力下降时,念珠菌大量繁殖,并转变为菌丝相,才出现症状。

妊娠时机体免疫力下降,性激素水平升高,阴道上皮内糖原增加,酸度增高,有利于念珠菌生长及假菌丝形成。

2. 临床表现 主要表现为外阴瘙痒、灼痛,严重时坐卧不宁,异常痛苦,还可伴有尿频、尿痛及性交痛。妇科检查可见外阴水肿,地图样红斑,常伴有抓痕。阴道黏膜水肿,红斑,小阴唇内侧及阴道黏膜上附有白色块状物,擦除后露出红肿黏膜面,急性期还可能见到糜烂及浅表溃疡。

3. 诊断 典型病例不难诊断。分泌物中找到白念珠菌假菌丝即可确诊。取少许凝乳状分泌物,放于盛有 10%KOH 玻片上,混匀后在显微镜下找到芽孢和假菌丝。由于 10%KOH 可溶解其他细胞成分,使念珠菌检出率提高,阳性率为 70%~80%,高于生理盐水的 30%~50%。此外,可用革兰染色检查。若有症状而多次湿片检查为阴性,或为顽固病例,为确诊是否为非白念珠菌感染,可采用培养+药敏试验法。

4. 治疗 无症状者不需要治疗。妊娠期 VVC 的治疗以阴道用药为主。可选用硝酸咪康唑、克霉唑或制霉菌素等。妊娠期 VVC 的治疗效果不如非妊娠期 VVC。

具体方案:

硝酸咪康唑栓 400mg/d×3d 或

克霉唑栓 500mg/d×1d

制霉菌素泡腾片 10 万 U/d×14d

症状体征评分≥7 分者,应疗程延长。

对于反复发作者,应在分娩前积极用药治疗,一方面可改善阴道炎症情况以避免分娩时的裂伤,另一方面可减少或避免新生儿的真菌感染。

三、妊娠合并滴虫性阴道炎

滴虫性阴道炎由阴道毛滴虫引起,也是常见阴道炎之一,妊娠期滴虫性阴道炎的患病率

为 1.2%~2.1%。滴虫性阴道炎对阴道黏膜的侵袭力较强常可合并其他感染而致胎膜早破、早产及产褥感染,故应积极治疗。

1. 临床表现 潜伏期为 4~28 日。25%~50% 患者感染初期无症状,症状有无及轻重取决于局部免疫因素、滴虫数量多少及毒力强弱。主要表现为阴道分泌物增多及外阴瘙痒,间或有灼热、疼痛、性交痛等。分泌物典型特点为稀薄脓性、黄绿色、泡沫状、有臭味。若并泌尿系感染,可有尿频、尿痛,有时可见血尿。

检查见阴道黏膜充血,严重者有散在出血点,甚至宫颈有出血斑点,形成“草莓样”宫颈,后穹隆有多量白带,呈灰黄色、黄白色稀薄液体或黄绿色脓性分泌物,常呈泡沫状。

2. 诊断 典型病例容易诊断,阴道分泌物找到滴虫即可确诊,多数 $\text{pH} > 4.5$,清洁度Ⅲ度。最简便的方法是生理盐水悬滴法,显微镜下见到呈波状运动的滴虫及大量白细胞。在有症状的患者中,其阳性率达 80%~90%。对可疑患者,若多次悬滴法未能发现滴虫时,可送培养,准确性达 98% 左右。

滴虫性阴道炎应与细菌性阴道病、外阴阴道念珠菌病以及需氧菌性阴道炎相鉴别(表 2-10-2)。

表 2-10-2 几种阴道感染的诊断及鉴别诊断

	细菌性阴道病	外阴阴道念珠菌病	滴虫阴道炎	需氧菌性阴道炎
症状	分泌物增多,无或轻度瘙痒	分泌物增多,重度瘙痒,烧灼感	分泌物增多,轻度瘙痒	分泌物增多,轻度瘙痒
分泌物特点	白色,匀质,腥臭味	白色,豆腐渣样	稀薄、脓性,泡沫状	脓性
阴道黏膜	正常	水肿、红斑	充血,散在出血点	充血
阴道 pH	> 4.5	< 4.5	$> 5(5 \sim 6.5)$	> 6.5
胺试验	阳性	阴性	阴性	阴性
显微镜检查	线索细胞,极少白细胞	芽孢及假菌丝,少量白细胞	找到阴道毛滴虫,多量白细胞	无阴道毛滴虫,多量白细胞

3. 治疗 因滴虫性阴道炎可同时有尿道、尿道旁腺、前庭大腺滴虫感染,欲治愈此病,口服比阴道用药效果好。

(1) 主要治疗药物为甲硝唑。现已证实妊娠早期应用甲硝唑不增加致畸危险。首选单次口服 2g;或 400mg,每日 2 次,共用 7 日。

(2) 性伴侣需同时治疗,也是单次口服 2g。

(3) 最近多个大样本的荟萃研究分析显示,对妊娠期无症状的滴虫携带者无需治疗,而治疗反而可增加早产的危险性。

(屈苗苗)

第二节 妊娠合并淋病

淋病是由淋病双球菌引起的主要侵犯泌尿、生殖系统的化脓性炎症,也可造成眼、咽喉、直肠,甚至全身各脏器的损害。淋病是目前世界上最常见的 STD,可在分娩时由母亲传给胎儿,因此治疗妊娠期的淋菌感染对避免新生儿感染有着非常积极的意义。妊娠期淋病的发病

率约为 0.5%~7%，其中约有 40%以上合并有衣原体的感染。

一、传播途径

1. 性接触感染 是主要的感染途径,约占成人淋病的 99%~100%。
2. 间接接触感染 通过淋病分泌物污染的衣物、便盆、毛巾等感染,是幼女感染的主要方式。
3. 产道感染 阴道分娩时胎儿经过被感染的宫颈时可被感染。

二、临床表现

妊娠期淋病的特点:

1. 多数孕妇无症状。
2. 宫颈炎最常见,若不及时治疗,可继续传播给性伴侣,分娩时还可传给胎儿。
3. 其他如急性输卵管炎或急性盆腔炎在妊娠期较少见。
4. 播散性淋病比非孕期多见,约占所有淋菌性败血症的 40%~50%。常导致妊娠不良结局,如流产、死产等。
5. 妊娠期生殖道外淋病比非孕期多见,如淋菌性咽炎、直肠炎,可能与妊娠期性行为方式的改变有关。

三、妊娠期淋病的危害性

1. 妊娠早期淋菌性宫颈炎可导致感染性流产与人工流产后感染。
2. 妊娠晚期淋病孕妇早产、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎及产后感染的发生率增高。
3. 胎儿在经过感染淋病孕妇的产道时,易患淋菌性结膜炎或败血症。

四、诊断与鉴别诊断

1. 诊断 对所有有高危因素的孕妇(包括<25岁、未婚先孕、单亲、多个性伴侣、吸毒、卖淫与伴其他 STD)在初次产前检查时及妊娠末期应做宫颈分泌物的淋菌涂片及培养。

(1)分泌物涂片检查:取尿道口、前庭大腺、宫颈管等处的分泌物涂片,行革兰染色查找淋菌,急性期可见多核白细胞内、外均有革兰阴性双球菌。涂片法只能作为一种筛查手段,其敏感性在女性只有 50%~60%。

(2)分泌物培养:是诊断淋病的标准方法,阳性率可达 80%~90%。为培养成功,取材后应注意保温、保湿、立即接种,离体时间越短越好。

(3)有条件应同时检测沙眼衣原体。

2. 鉴别诊断 与生殖道衣原体感染、滴虫性阴道炎、外阴阴道念珠菌病及细菌性阴道病等鉴别。需要特别注意的是临床上生殖道衣原体感染常与淋病同时存在。

五、治疗

1. 治疗目的 防止性传播;防止不良妊娠结局,如早产、胎膜早破等;防止新生儿感染。
2. 以抗生素治疗为主,原则是及时、足量、规范、彻底,同时治疗性伴侣。注意复查,并兼治其他 STD。

(1)对孕妇治疗首选头孢三嗪,250mg,肌注1次;或壮观霉素2g,肌注1次。因近半数患者同时合并有衣原体感染,故应同时口服阿奇霉素或红霉素500mg,每日4次,共用7日。禁用喹诺酮类药物。

(2)淋病感染的孕妇所生新生儿的处理:为预防新生儿淋菌性结膜炎,应生后首选硝酸银滴眼。新生儿淋菌性结膜炎,可用头孢三嗪25~50mg/kg,每日静滴或肌注,至少7日,局部治疗无效。可用生理盐水冲洗眼部。

(3)需同时治疗其他STD,性伴侣也应接受有关STD的检查及治疗。

3. 不必因此病作剖宫产。

4. 治愈标准

(1)症状体征全部消失。

(2)尿液常规检查正常。

(3)在治疗结束后一周宫颈分泌物涂片和培养检查两次,均阴性者。

(屈苗苗)

第三节 妊娠期沙眼衣原体感染

妊娠期沙眼衣原体(*chlamydia trachomatis*, CT)的感染远较淋病多见,感染率各地不很一致,与检测方法有关,约为11.2%~37%。妊娠期内分泌的改变增加了沙眼衣原体的毒性。最近的研究认为,妊娠期CT感染与妊娠不良结局无关。

一、流行病学

1. 沙眼衣原体是必须生活在宿主细胞内的无芽孢杆菌属,只能在活的细胞内生长繁殖。Giemsa染色不着色,有胞膜,其内外膜间缺乏肽聚糖以固定外形。亲黏膜柱状上皮及移行上皮,而不向深层侵犯。

2. 感染途径以性传播为主;通过污染的手、眼、衣物或医疗器械等间接传播较少,新生儿可在分娩过程中受感染。

二、临床表现

1. 大多数的沙眼衣原体感染者无症状或症状轻微不易被察觉。

2. 有症状宫颈沙眼衣原体感染的孕妇白带呈脓性,阴道分泌物增多、宫颈充血、触血及水肿。

3. 新生儿沙眼衣原体感染 新生儿主要是在阴道分娩时经感染的宫颈而传染。新生儿沙眼衣原体感染主要表现为结膜炎与肺炎。

(1)沙眼衣原体眼结合膜炎:新生儿在产后1~3周出现眼部症状,较轻的是眼分泌物增多,及时治疗无后遗症;仅少数新生儿在治疗后结膜上留有瘢痕。

(2)沙眼衣原体肺炎:沙眼衣原体经鼻咽部至下呼吸道,引起婴儿在生后3~4个月内患肺炎。表现为断续咳嗽,常无发热,X线片见灶性或间质性肺炎,一般症状较轻。

三、诊断

1. 细胞学检查 取宫颈管分泌物做涂片经 Giemsa 染色,光镜下观察包涵体,方法简便、诊断迅速,但阳性率低,阴性不能除外衣原体感染。

2. 衣原体培养 方法复杂,时间长,费用高,为金标准,是诊断沙眼衣原体感染最可靠的方法,同时可观察疗效。但由于其技术要求复杂,在临床不能广泛性应用。

3. 酶联免疫抗原抗体法 敏感性 95%,特异性 95%~100%。但目前国内使用的各种药盒的敏感性和特异性不一,应用前应慎重评价。

4. 聚合酶链反应(PCR) 过于敏感,假阳性高,不能用于临床诊治。

5. 连接酶链反应(ligase chain reaction, LCR)目前被认为是比较准确的一种检测方法。

四、治疗

目的为防止性传播感染、防止分娩期的母婴传播。但不必为此作剖宫产。

1 首选阿奇霉素,1g,单次口服或 0.5g,每日 2 次,共 3 日。

2. 红霉素 500mg 口服,每日 4 次,共用 7 日;如因恶心等副作用不能坚持,可减量 250mg,每日 4 次,共用 14 日。

治疗新生儿:红霉素全身治疗,40mg/(kg·d),分 4 次口服或静滴,共用 10~14 日。可局部用红霉素眼膏治疗,但不能防止沙眼衣原体经咽部致肺部感染。

(屈苗苗)

第四节 妊娠合并梅毒

近年来随着人群梅毒患病率增加,妊娠期梅毒明显增加,可能与吸毒、卖淫、人免疫缺陷病毒(HIV)感染有关,也有可能与缺乏婚检有关。故产科医师应提高警惕。

一、传播途径

人是梅毒的唯一传染源,正常人的皮肤和黏膜对梅毒螺旋体是一屏障,当皮肤黏膜在破损后,梅毒螺旋体才能侵入人体,造成感染。传播方式有:

1. 性传播 占 95%以上。

2. 血液传播 输入含有梅毒螺旋体的血液或用未消毒的医疗器械等。

3. 母婴传播 梅毒螺旋体可通过母体的胎盘传染给胎儿。

二、分期

根据传染途径的不同分为后天梅毒和先天梅毒。

1. 后天梅毒

(1)早期梅毒:病程在 1 年以内,包括一期梅毒(硬下疳)和二期梅毒及早期潜伏梅毒(潜伏梅毒是指梅毒未经治疗或用药剂量不足,无临床症状而血清反应阳性者。当机体抵抗力下

降时可再出现症状。感染期限在1年以内者,称为早期潜伏梅毒,有传染性;病程在1年以上者,称为晚期潜伏梅毒,一般认为无传染性,但女患者可经胎盘传给胎儿)。

(2)晚期梅毒(三期梅毒):病程在1年以上,包括一般梅毒(皮肤、黏膜、骨、眼等)、内脏梅毒(心血管、肝脏等)、神经梅毒及晚期潜伏梅毒。

2. 先天性梅毒

(1)早期先天性梅毒:年龄小于2岁。

(2)晚期先天性梅毒:年龄大于2岁。

三、梅毒对妊娠的影响

梅毒对妊娠与胎儿的危害是严重的。梅毒螺旋体可通过胎盘而感染胎儿引起死胎、早产或FGR。曾认为梅毒螺旋体只有在孕16周胎盘形成以后才感染胎儿,但现已证实在孕6周开始就可感染胎儿引起流产。

各期梅毒均可传给胎儿。梅毒期别越早,由于其血中梅毒螺旋体多,先天梅毒发生率越高。妊娠合并早期梅毒,胎儿的感染率几乎达100%。患晚期潜伏梅毒孕妇,虽性接触已无传染性,仍有10%的机会传给胎儿。

孕期治疗及发现越晚,先天梅毒发生率越高。如妊娠36周后或距分娩30日以内治疗,新生儿先天梅毒的可能性大,新生儿生后需驱梅治疗。

四、实验室检查

1. 暗视野显微镜检查 由一期、二期梅毒患者的皮肤病灶或肿大淋巴结中取标本在暗视野下可见梅毒螺旋体。

2. 血清学检查

(1)非梅毒螺旋体抗原血清试验:有快速血浆反应素试验(RPR)、性病研究实验室试验(VDRL)、不加热血清反应素玻片试验(USR)等。

(2)梅毒螺旋体抗原血清试验:适用于临床疑有梅毒而非梅毒螺旋体抗原血清试验阴性,或后者虽阳性但怀疑为假阳性者。包括荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)、梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)两种。

五、诊断

临床表现及血清学检查为诊断根据。对所有孕妇应在初次检查时做梅毒血清学检查。有高危因素者(单亲、患STD、贫困、无业、吸毒者、无充分的产前保健或虽做产前保健却未做梅毒血清筛查者)应在妊娠末期或分娩期重复检查。

六、治疗

妊娠期治疗目的:一是治疗孕妇,二可预防或减少先天梅毒的发生。妊娠期梅毒不同病期的治疗基本与非孕期相同。

(1)梅毒是唯一可能在宫内治愈的疾病。

(2)青霉素为首选,规范治疗。其他如红霉素等不通过胎盘,不能治疗胎儿。

对青霉素过敏孕妇,最好的办法仍是脱敏治疗表 2-10-3,但一定要在有急救措施的医院内进行,而且脱敏是暂时的,日后患者仍对青霉素过敏。

表 2-10-3 青霉素皮试阳性者的口服青霉素-V 脱敏方案

给药次数	青霉素-V (单位/ml)	剂量		累计剂量 (单位)
		ml	单位	
1	1000	0.1	100	100
2	1000	0.2	200	300
3	1000	0.4	400	700
4	1000	0.8	800	1500
5	1000	1.6	1600	3100
6	1000	3.2	3200	6300
7	1000	6.4	6400	12700
8	10000	1.2	12000	24700
9	10000	2.4	24000	48700
10	10000	4.8	48000	96700
11	80000	1.0	80000	176700
12	80000	2.0	160000	336700
13	80000	4.0	320000	656700
14	80000	8.0	640000	1296700

说明:口服脱敏剂溶于 30ml 水中口服,每次间隔 15 分钟,整个试验历时 4 小时 45 分钟,累计青霉素-V 剂量 130 万单位,末次试验结束后需观察 30 分钟后才能开始治疗

(3)J-H 反应:是由于驱梅治疗后大量梅毒螺旋体溶解释放出的异性蛋白所致,表现为发热、乏力、头痛、关节痛及原有损害暂时性加重,多发生在治疗后 24 小时内。同时,还可出现宫缩、胎动减少和胎心异常等。治疗前口服泼尼松可减轻反应。

(4)应同时检查并治疗性伴侣,许多孕妇治疗失败与再感染有关。

(5)所有梅毒感染孕妇应同时检查有无 HIV 感染,因两病常同时存在。当合并有 HIV 感染时,梅毒的临床表现常有所改变,如侵犯中枢神经系统者增多,治疗失败与复发者增多。

(6)随诊:孕妇治疗后每月应检测 RPR 或 VDRL 的滴度直至分娩。如滴度持续升高 3 个月,或滴度增加 4 倍,或再现一、二期病灶,则应再行驱梅治疗。

(7)治愈标准:梅毒患者治疗后,必需定期复查,前 3 个月每月查 1 次血清非梅毒螺旋体抗原血清试验,如 RPR。以后每 3 个月查 1 次,共查 4 次,至少 2 年,此期间不宜妊娠。血清反应阴性、治疗后数次复查均为阴性、无症状复发,为治愈。若临床及血清检查证实为复发,应重复治疗,同时做脑脊液检查,除外神经梅毒,梅毒螺旋体抗原血清试验可终身阳性。

附:先天性梅毒

新生儿先天性梅毒常为全身性,不一定有皮肤损害,故诊断主要靠临床表现和实验室检查。

1. 临床表现 最常见有骨软骨炎、骨膜炎及黄疸。约 95% 以上的先天梅毒儿可在生后 4 周内通过长骨 X 线片发现干骺端病变而确诊。其他可有肝脾肿大、皮肤紫癜、淋巴结肿大、水

肿、腹水、视网膜炎、鼻塞、肺炎、心肌炎、肾炎及假性瘫痪等。

2. 实验室检查 因母血梅毒螺旋体的 IgG 抗体可经胎盘到胎儿,故脐血或新生儿血中非螺旋体抗原血清学不能确定,需做 TPHA 以确诊。血清梅毒螺旋体抗体可持续 15 月之久,若超过 18 月仍然阳性,则可诊断先天性梅毒。如脐血 RPR 滴度 4 倍于母血,可诊断先天梅毒。或脐血 19s-IgM 阳性,也可诊断。怀疑先天梅毒的新生儿应做腰穿取脑脊液查,如 RPR 或 VDRL 阳性、白细胞计数 $>5/\text{mm}^3$ 、蛋白 $>500\text{g/L}$,可诊断神经梅毒,需按神经梅毒治疗。此外,周围血液检查可发现贫血、高胆红素、低血小板及肝功异常等。

3. 治疗 对有症状或脑脊液异常者,用水剂青霉素 G 5 万 U/kg,每日分 2 次静滴,共 7 日,以后 5 万 U/kg,每日 3 次静滴,共 3 日;对无症状、梅毒血清学阳性而脑脊液正常者,用苄星青霉素 5 万 U/kg,肌注 1 次/日,共 10 日。如母亲妊娠期仅用红霉素治疗者,新生儿生后处理应同先天梅毒儿。

(屈苗苗)

第五节 妊娠期人乳头瘤病毒感染

一、概述

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种双链 DNA 病毒,人是 HPV 的唯一宿主,目前已分离鉴定出近 200 种型别的 HPV。HPV 具有嗜上皮性,感染人皮肤和黏膜复层上皮,其中仅 30~40 种 HPV 可导致临床病变,大部分 HPV 感染无临床症状。根据 HPV 所致病变的良恶性,而将其分为低危型(非致癌型)和高危型(致癌型)。低危型 HPV,常见的是 HPV-6 和 HPV-11,导致宫颈上皮内瘤变、尖锐湿疣、复发性呼吸道乳头状瘤病、口腔或结膜乳头状瘤等良性病变;高危型 HPV,主要有 HPV-16、18、33、45、58 等,导致宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肛周癌、口腔癌、喉癌等恶性肿瘤的发生。

性传播是 HPV 感染最主要的传播途径,而母婴垂直传播和密切接触传播次之。在发达国家,HPV 感染是发病率最高的性传播疾病,约 70% 的性活跃期人群感染 HPV。多数 HPV 感染处于亚临床状态,并且会在两年内自发消退,但机体免疫功能异常,如妊娠、吸烟,合并 HIV 感染,长期使用免疫抑制剂,患糖尿病或自身免疫性疾病等,可能加重或造成 HPV 感染的持续存在。流行病学研究认为各国家或地区的妊娠妇女 HPV 感染率较非妊娠者高,处于 5.5%~65% 之间,而妊娠期 HPV 感染者的临床表现也更加严重。同时,妊娠期 HPV 感染可能对胎儿造成一定程度的危害或导致新生儿感染。目前,如何处理妊娠期母体的 HPV 病变? 如何确定胎儿宫内 HPV 感染并进行治疗? 如何阻断新生儿在产程中发生的 HPV 感染? 妊娠期能否注射 HPV 疫苗? 等一系列问题至今尚无定论,还需要大量的科学研究来加以证实。

二、妊娠期 HPV 感染的特点

1. 妊娠期妇女对 HPV 的易感性增加 由于人胚胎细胞表达来自父系和母系的人类白细胞抗原,因此,对于母体来说,胚胎细胞在一定程度上相当于外来者,母体免疫系统可能对其发动攻击。事实上,母体免疫系统通过抑制细胞免疫而不是体液免疫,从而对胎儿抗原产生

免疫耐受。尽管这种免疫学调节发生在母胎界面,但仍然会削弱整个机体的抗感染能力,使妊娠期妇女对寄生于细胞内的微生物,如病毒和胞内寄生菌具有易感性。

2. 妊娠加重 HPV 感染 妊娠期生殖道的特殊生理改变可能协同免疫系统的抑制状态,促进 HPV 在宫颈上皮细胞的持续感染、增殖和刺激病变进展。研究发现,妊娠期 HPV 感染者体内的 HPV 病毒复制活跃、载量增加,而在产后下降。此外,妊娠期血性激素水平上升,宫颈复层鳞状上皮的基底细胞和旁基底细胞增殖活跃,宫颈管腺体的黏液分泌增加,宫颈鳞一柱上皮交界外移,这些生理性改变均使得宫颈上皮对外界刺激,包括对 HPV 感染的敏感性增加,从而出现 HPV 感染的相关临床表现,或者使原有病变加重,甚至导致妊娠期宫颈癌的发生。

三、妊娠期 HPV 感染的临床表现

1. 妊娠期 HPV 感染在母体的表现 与非妊娠者相似,大部分妊娠期 HPV 感染者无任何临床表现,仅小部分患者表现为宫颈上皮内瘤变、尖锐湿疣或宫颈癌,但又各有其特点。

(1)妊娠合并宫颈上皮内瘤变:妊娠合并宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的临床表现和慢性宫颈炎相似,缺乏特异性。常见症状有阴道分泌物增多,呈淡黄色或血性,性交后出血等。妇科检查可见宫颈有不同程度的糜烂、充血。值得注意的是,妊娠期增高的循环雌激素刺激宫颈管柱状上皮增生,鳞一柱交界外移,使宫颈外口呈“糜烂状”,应与妊娠合并 CIN 鉴别。

(2)妊娠合并尖锐湿疣:尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是由 HPV 感染引起的赘生物,常发生在肛门、外生殖器、阴道及宫颈等处。在非妊娠期,尖锐湿疣仅仅发生在有 HPV 感染的一小部分患者。

妊娠期母体的免疫功能处于抑制状态,加上阴道分泌物的量增加及外阴部温暖、湿润。在感染 HPV 后,容易发生尖锐湿疣,表现为病灶大、多发性、形态多样。值得注意的是,妊娠期尖锐湿疣可迅速增大,发展为巨大型尖锐湿疣(Buschke—Lowen—stein 瘤),造成产道梗阻,影响分娩方式的选择。另外,妊娠期尖锐湿疣的体积大、质脆且血供丰富,一旦破裂,可能发生大出血。

(3)妊娠合并宫颈癌:约 3%的宫颈癌于妊娠期诊断。妊娠合并宫颈癌最常见的症状是阴道流血,大约见于 50%的患者,主要表现为接触性阴道流血,流血量的多少与肿瘤大小、期别及侵犯间质血管的情况相关。此外,可有阴道分泌物增多,色白或呈血性,继发细菌感染时可呈脓性。妊娠合并晚期宫颈癌的症状与非妊娠者类似,根据病灶侵犯的范围不同而症状各异,常见的有下腹坠胀、尿频、尿痛、血尿、便血、里急后重、下肢水肿等。

2. 妊娠期 HPV 感染对胎儿或子代的影响 HPV 病毒在羊水、胎膜、脐血、胎盘滋养细胞以及新生儿口腔、呼吸道和外阴分泌物的检出,提示妊娠期 HPV 感染可垂直传播给胎儿或新生儿,并可能存在宫内感染。垂直传播的主要方式有:经胎盘的血源性途径;经生殖道上行感染,特别是在胎膜早破的患者;阴道分娩时,胎儿通过产道或接触母体分泌物而发生 HPV 感染。研究发现,约 20%的妊娠期 HPV 感染者可发生垂直传播,那么,妊娠期 HPV 感染对胎儿或子代有哪些具体的危害呢?

(1)宫内 HPV 感染的危害:研究发现,妊娠期宫内 HPV 感染可能导致自然流产、早产或胎儿宫内生长受限。但是,由于多数研究采用刮宫术获取标本,或经阴道分娩时,胎盘组织可

能被宫颈管内存在的 HPV DNA 污染,从而容易出现“假阳性”结果。此外,目前研究的样本量较小,尚未得出明确的结论,需开展大样本量,设计更加严谨的临床研究以进一步证实前述研究结果。

(2)新生儿 HPV 感染:一项关于 HPV 垂直传播的系统评价纳入 9 个原始研究,共计 2111 例产妇和 2113 例新生儿,其中,合并 HPV 感染的产妇 513 例,新生儿 HPV 感染 139 例,综合计算出 HPV 感染的垂直传播率为 27%(139/513)。Rombaldi 等报道,在合并生殖道 HPV 感染的 49 例产妇的新生儿中,有 11 例新生儿的 HPV 检测为阳性(口腔黏膜、鼻咽部分泌物、脐血任一种标本检出 HPV DNA 即判断为阳性),其中 8 例新生儿的 HPV 型别与母体生殖道的 HPV 感染一致,HPV 垂直传播率为 22.4%(11/49)。

(3)子代 HPV 感染的临床表现:围产期 HPV 病毒的垂直传播被认为与子代复发性呼吸道乳头状瘤病(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)、口腔乳头状瘤(oral papilloma)、皮肤疣(skin warts)等病变的发生相关。其中,复发性呼吸道乳头状瘤病的危害较大,甚至可导致患儿死亡,并有 3%~5%的恶变率。复发性呼吸道乳头状瘤病是发病率最高的儿童喉部良性肿瘤,同时是导致儿童声嘶的第二常见原因。近年来,越来越多的产科医生、儿科医生和耳鼻喉科医生开始关注此病。

四、妊娠期 HPV 感染的诊断

妊娠期 HPV 感染的诊断应包括两个方面,第一是母体 HPV 感染的诊断,其次是胎儿宫内 HPV 感染的诊断,从理论上来说,后者的诊断需建立在前者的基础之上。迄今为止,在妇产科临床广泛应用的 HPV 感染检测手段有第二代杂交捕获法(hybrid capture 2, HC-2),其针对的是宫颈管细胞 HPV 感染。此外,还有基于分子生物学和免疫组织化学技术检测病变组织 HPV 的方法,目前在临床实践中也有应用。至于胎儿宫内 HPV 感染的检测,由于取样困难且复杂,并且缺乏对胎儿宫内 HPV 感染的有效治疗措施,现阶段这一领域的进展较缓慢。

1. 母体 HPV 感染的诊断 绝大多数 HPV 感染是潜伏感染或亚临床感染,患者没有任何临床表现,又由于 HPV 检测不是产前检查的常规项目,因此,HPV 潜伏感染在妊娠期不易得到诊断。根据美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)发布的指南,在妊娠期不需要常规检测 HPV。

对于因躯体不适或肉眼可见病变而就医的妊娠期 HPV 感染者来说,诊断方法与非妊娠期相同,诊断也较容易。例如妊娠合并尖锐湿疣,根据典型临床表现和醋酸白试验阳性即可进行临床诊断,取活检或将切除的肿物送病理检查可得到确诊。目前,在临床中尚无检测 HPV 感染的标准方法,我们认为,在妊娠期只要下述任意一项检查提示 HPV 阳性,可诊断妊娠期 HPV 感染。

(1)细胞样本的 HPV 检测:HC-2 是临床中最常使用的检测宫颈管细胞 HPV 感染的方法,针对 13 种高危型 HPV,包括:HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68,但可能与某些低危型 HPV 存在交叉反应。HC-2 检测为阳性者,即可判断为 HPV 感染。

(2)病变组织的 HPV 检测:对 HPV 所致病变,如尖锐湿疣、CIN、宫颈癌等组织中 HPV 的检测,主要采用分子生物学技术,包括原位杂交、PCR 和 RT-PCR 检测组织细胞或癌细胞中的 HPV DNA 或 RNA。对于宫颈癌组织中的 HPV,还可以运用免疫组织化学技术去检测

癌细胞中的 E6、E7 或 P16 蛋白,也能对 HPV 感染做出诊断。目前在临床中运用最多的是 PCR 技术。

(3)血清 HPV 抗体测定:血清 HPV 抗体的存在不能作为 HPV 感染的确诊依据,仅提示有 HPV 感染可能或既往 HPV 感染。对于 HC-2 检测呈阴性的 CIN I ~ II 患者,血清 HPV 抗体阳性具有一定的临床意义,提示 CIN 病变在短期内不会进展或有消退的可能,可予以观察。

2. 如何诊断胎儿宫内 HPV 感染 在分娩前,诊断胎儿宫内 HPV 感染是一件非常复杂的事情,为什么说其复杂呢? 第一,诊断宫内感染需要获取的标本是羊水、胎盘或脐血,在这三者之一中检测到 HPV DNA 或 HPV IgM 可诊断宫内 HPV 感染,但是,这三个标本均不易获取;第二,诊断胎儿宫内 HPV 感染的意义何在? 如果宫内 HPV 感染不会对胎儿造成严重的伤害,为什么要去诊断? 第三,即使能明确诊断,目前也不能进行有效的治疗。那么,诊断胎儿宫内 HPV 感染是否有必要呢?

可能正是由于这三方面的原因,目前很少有研究去关注胎儿宫内 HPV 感染的诊断。但是,Weyn 等进行了这方面的尝试,他们搜集了因细胞遗传学检查而行羊膜腔穿刺的 35 例孕妇的胎盘细胞,并采用 PCR 技术检测到其中 2 例孕妇的胎盘细胞 HPV DNA 呈阳性,分别为 HPV-16 和 HPV-62。Weyn 的研究在标本的获取上给了后来者一些重要的启示。相信随着研究的深入和进展,当对 HPV 有了足够的了解和处理能力时,我们在 HPV 的宫内感染这个领域也能取得重大的进步。

五、妊娠期 HPV 感染的处理策略

妊娠期 HPV 感染的处理应注意从整体的角度,时刻考虑到治疗措施对胎儿的可能影响。通常来说,无症状 HPV 感染可不予任何处理。如果母体病变严重,急需治疗,应选择对胎儿危害最小的治疗方法。

1. 妊娠合并尖锐湿疣的处理 尖锐湿疣在妊娠期的体积会增大,但在产后通常会逐渐缩小。加拿大人类乳头瘤病毒诊治共识指出,妊娠合并尖锐湿疣可予以期待,在妊娠期通常不需要治疗。在巨大尖锐湿疣可能阻塞产道或导致分娩时大出血时,需要剖宫产终止妊娠。在有不适需缓解症状的情况下,局部应用三氯醋酸是安全的,可于妊娠期使用。

2. 妊娠合并宫颈癌或 CIN 的处理 妊娠合并宫颈癌的处理主要取决于宫颈癌的期别,诊断宫颈癌的时间(孕早期、孕中期还是孕晚期),以及患者对于持续妊娠的意愿。原位癌和 Ia 期宫颈癌无论发生在妊娠的哪个时期,可以期待至胎儿肺成熟并分娩后再行治疗,对母体的预后没有显著影响。待胎儿成熟后再行治疗的患者应选择剖宫产结束妊娠。妊娠合并 CIN 均可期待至产后再行处理。

六、妊娠期 HPV 感染的预防

HPV 疫苗是针对 HPV 感染的最好的一级预防方法,这个观点现在已得到公认。那么,妊娠期能否注射 HPV 疫苗呢?

研究发现,妊娠期注射 HPV 疫苗与妊娠不良结局没有相关性,但样本量较小(二价疫苗组 1786 例,四价疫苗组 2085 例),还需要更大样本量的研究来加以证实。作者认为,HPV 疫苗在妊娠期尚不能常规注射,对于因妊娠而中断疫苗注射的妇女,在产后应补打 HPV 疫苗。

预防妊娠期 HPV 感染的最好方法可能是在妊娠前完成 HPV 疫苗的接种。

(屈苗苗)

第六节 妊娠期生殖器疱疹

一、概述

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)属于疱疹病毒科疱疹病毒属,是双链 DNA 病毒。根据 HSV 病毒抗原和生物学特性的不同,分为 HSV-1 和 HSV-2 两种类型,均可感染人。HSV-1 主要导致口唇疱疹、龈口炎、角膜结膜炎等非生殖器官病变,但也有在生殖道病灶中分离出 HSV-1 的报道;而 HSV-2 大多累及男、女性生殖道,表现为生殖器疱疹(genital herpes)。HSV 感染人体后,可沿外周神经到达神经节,如三叉神经节(HSV-1)、骶神经节(HSV-2)并长期潜伏,当机体抵抗力下降时,病变容易复发。因此,HSV 感染不易治愈且常常反复发作。

据统计,30%~65%的美国孕妇合并生殖道 HSV-1 或 HSV-2 感染。妊娠期 HSV 感染可能通过胎盘或在阴道分娩时发生母婴垂直传播,造成胎儿宫内感染,引起流产、死胎、胎儿宫内生长受限、胎儿畸形及新生儿感染等,严重危害胎儿安全。此外,有研究报道,妊娠期 HSV-2 感染可能增加胎儿出生后发生精神分裂症的风险。如何治疗妊娠期生殖器疱疹?哪些措施可以减少或阻断 HSV 的母婴传播?已成为妇产科医生关注的焦点。

二、临床表现

1. 妊娠期生殖器疱疹的临床表现 妊娠期生殖器疱疹与非妊娠期相似,典型临床表现为在外阴、阴唇、肛周、宫颈等处出现的一个或数个红色丘疹,自觉疼痛、痒、灼热等不适,丘疹融合后可形成水疱、溃疡,之后结痂,皮损消退,偶有发热、倦怠、肌痛等全身症状。需要注意的是,有部分患者在感染 HSV 后,不出现任何临床症状或皮损,而处于亚临床的潜伏感染状态。根据是否初次出现临床症状和血清 HSV 抗体检测结果,将 HSV 感染分为下述三种类型。

原发感染(primary infection)是指初次出现生殖器疱疹的临床表现,既往无生殖器疱疹病史,血清 HSV 抗体为阴性。

非原发感染首次发作(non-primary first-episode)也是初次发病,但血清 HSV-1 或 HSV-2 抗体呈阳性,对机体具有保护作用,故临床表现较原发感染轻。

复发感染(recurrent infection)指的是既往有生殖器疱疹病史,再次出现临床症状者,同时血清 HSV 抗体阳性并与既往感染的型别一致。复发前可有前驱症状,如皮肤局部出现瘙痒、灼热或刺痛感。

2. 妊娠期 HSV 感染对胎儿的危害 HSV 可导致胎儿发生先天性感染(congenital infection),是经胎盘传播的宫内感染,虽然比较少见,但可能造成严重后果,如自然流产、先天畸形、死胎等。因此,我国已将 HSV 抗体检测纳入孕前常规体检项目。TORCH 检查中的“H”就是指 HSV。先天性 HSV 感染的患儿在出生时即可能有皮肤疱疹、角膜结膜炎、视网膜脉络膜炎、小眼球、小头畸形、肝脾肿大、脑积水、颅内钙化灶等病变,预后多不良。

3. 新生儿 HSV 感染 在美国,新生儿 HSV 感染的发生率为 1:3500。新生儿 HSV 感

染多由 HSV-2 所致,主要是指在分娩期或分娩后接触母体生殖道分泌物中的 HSV 而获得的感染。此外,也有少部分经医源性或家庭成员间密切接触而传播。妊娠晚期发生的 HSV 原发感染,其新生儿发生 HSV 感染的可能性最高。新生儿出生时无异常,多在出生后数日发病。在产后 48 小时,结合新生儿的临床表现,如能找到 HSV 感染的病原学证据,即可诊断新生儿 HSV 感染。根据 HSV 累及器官及病变广泛程度的不同而分为下述几种类型:

(1)皮肤、眼、口腔黏膜病变:病变较轻,主要表现为皮肤、黏膜疱疹,角膜结膜炎、视网膜脉络膜炎、白内障等,也有发生视网膜坏死的报道。除前述病变外,约 38% 的患儿会出现中枢神经系统后遗症。如不能及时诊治,可能发展为全身播散型 HSV 感染。

(2)中枢神经系统炎症:患儿出现烦躁、嗜睡、昏迷、惊厥等脑膜脑炎的表现,也可合并皮肤、眼、口腔黏膜病变。头颅 CT 或 MRI 常提示颞叶局灶病变。

(3)全身播散型:多脏器广泛受累,包括皮肤、肝、肾、肺、脑等,主要表现为皮肤疱疹、发热、惊厥、昏迷、呼吸困难等,预后差。在抗病毒药物应用之前,85% 全身播散型和 50% 中枢神经系统 HSV 感染的新生儿会在一年以内死亡,而随着抗病毒药物在临床的广泛应用,全身播散型和中枢神经系统 HSV 感染的新生儿病死率已分别降至 29% 和 4%。

三、诊断与鉴别诊断

1. 临床诊断 根据生殖器疱疹的典型临床表现,基底呈红色的丘疹样病变,可融合成水疱,形成溃疡,最终结痂,病变消退,不难做出临床诊断。然而,部分患者的临床表现不典型,可能与其他皮肤病相混淆,对于可疑 HSV 感染者,需要采用实验室技术来确诊。

2. 实验室诊断 刮取生殖器疱疹基底部组织进行病毒分离培养是诊断的金标准,并且能同时进行 HSV 的分类和药敏试验,但敏感性较低,所需时间长,因此在临床应用不多。目前,推荐采用 PCR 技术检测病灶组织中的 HSV DNA 为首选的诊断方法。此外,也可检测血清中的 HSV 抗体,包括 HSV IgG 和 IgM,来协助诊断 HSV 感染。HSV IgG 阳性提示既往有 HSV 感染,而 HSV IgM 阳性提示新近感染。血清 HSV-2 抗体阳性支持生殖器疱疹的临床诊断。

四、妊娠期生殖器疱疹的处理及预防

妊娠期生殖器疱疹的处理方式主要有抗病毒和对症支持治疗,与非妊娠期的不同之处在于,尽量选择对胎儿影响小的药物和减少母婴垂直传播的风险。

1. 原发感染的处理 妊娠期原发生殖器疱疹是否需要抗病毒治疗主要根据母体病变的情况,在妊娠的任何时期都可以应用阿昔洛韦。预计近期内分娩不会发生者,最好采用期待疗法,可不予抗病毒治疗。在妊娠 36 周以后,给予阿昔洛韦 400mg tid 可以预防临近分娩时 HSV 病变的出现和经剖宫产分娩。

2. 复发感染的处理 对复发 HSV 感染者而言,不推荐在妊娠 36 周前应用抗病毒药物治疗,但症状严重者除外。从妊娠 36 周起,服用阿昔洛韦 400mg tid,以降低分娩时出现 HSV 病灶和潜伏感染的可能性。

3. 剖宫产指征 对于孕晚期发生的 HSV 原发感染,建议剖宫产分娩。无论是原发感染还是复发感染,如临近分娩时出现 HSV 感染的前驱症状或发现 HSV 病灶,应采用剖宫产分娩。对于合并胎膜早破的 HSV 感染者,剖宫产应在破膜后 4 小时内完成。

4. 配偶 HSV 感染的处理 如配偶 HSV 抗体检测呈阳性,而妊娠妇女血清 HSV 抗体为阴性,治疗目的在于降低性传播和妊娠期原发 HSV 感染的发生风险,因此,禁欲是最有效的方法,也可使用安全套或对其配偶采用抗病毒药物治疗。

5. 预防 在孕前体检时,应常规询问既往是否有生殖器疱疹病史并检测血清 HSV,特别是 HSV-2 抗体。此外,研发 HSV 疫苗可能是预防 HSV 感染的最有效策略。近年来,有许多学者致力于 HSV 疫苗的研究。尽管 HSV 疫苗在临床前研究阶段显示出明显疗效,但在人体试验中还未得到证实。

(屈苗苗)