

MEIDU YU SHENGZHIQI PAOZHEN

梅毒与生殖器疱疹

刘贞富 编著

常见性病诊疗新进展丛书

湖北科学技术出版社

常见性病诊疗新进展丛书

梅毒与生殖器疱疹

编 著 刘贞富
参编人员 刘泽虎 李 雯
 徐业华 陈志平
 郑舜华

湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

梅毒与生殖器疱疹/刘贞富著. —武汉:湖北科学技术出版社,2003.4

ISBN 7-5352-2978-6

I. 梅… II. 刘… III. ①梅毒—诊疗②生殖器—
疱疹—诊疗 IV. ①R759.1 ②R752.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 024386 号

常见性病诊疗新进展丛书

梅毒与生殖器疱疹

© 刘贞富 编著

策 划: 刘 玲 李海宁
责任编辑:

封面设计:喻 杨
责任校对:邓 冰

出版发行:湖北科学技术出版社
地 址:武汉市武昌黄鹤路 75 号

电话:86782508
邮编:430077

印 刷:湖北京山印刷厂
督 印:刘春尧

邮编:431800

850mm×1168mm 32 开 11.125 印张 3 插页 272 千字
2003 年 4 月第 1 版 2003 年 4 月第 1 次印刷

印数:0 001-3 000
ISBN 7-5352-2978-6/R·676

定价:28.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

前 言

性病(veneral diseases)是性传播疾病(sexually transmitted diseases,STD)的简称,是最常见的传染性疾病。根据20世纪70年代以后世界卫生组织(WHO)的规定:凡是通过性接触而传播的疾病统称为性传播疾病。这些疾病包括梅毒、淋病、非淋菌性尿道炎(宫颈炎)、软下疳、性病性淋巴肉芽肿、尖锐湿疣、生殖器疱疹、艾滋病,以及传染性软疣、阴道滴虫病、生殖器念珠菌病、细菌性阴道病、阴虱、疥疮、传染性肝炎等疾病。按照我国传统习惯,性病主要是指通过密切性接触(性交)而引起的传染性疾病,包括梅毒、淋病、非淋菌性尿道炎(宫颈炎)、尖锐湿疣、生殖器疱疹、软下疳、性病性淋巴肉芽肿、艾滋病等,但其中某些性病也可通过母婴传播途径或污染物等间接传染途径而被传染。

我国在建国前,性病的流行十分严重。在新中国成立以后,党和政府十分重视对性病的防治工作,采取了一系列措施,使性病的发病率在短期内迅速下降,至1964年我国即正式宣布基本消灭了性病,举世瞩目,国誉倍增。可惜自20世纪80年代以来,性病在我国内地又死灰复燃,日益蔓延,并呈持续性增长,各种性病的发病率大幅度上升。性病严重危害着社会,威胁着人们的身心健康。性病的防治工作再次受到党和政府的高度重视。

目前,我国流行的主要性病是梅毒、淋病、非淋菌性尿道炎(宫颈炎)、尖锐湿疣与生殖器疱疹,这些常见的性病的确给患者的身心健康带来了极大的危害。同时,由于这些性病的复杂性,无论是在诊断上还是在治疗方面都给广大的皮肤性病科医生带来了较大的困难。

近10余年来,国内外学者对性病进行了大量的研究,在基础理论和临床各方面都有较大的发展。有鉴于此,作者就目前常见

的性病参考国内外大量文献并结合自己近 20 余年来对性病的了解以及对性病的诊断与治疗体会编著了这套《常见性病诊疗新进展》丛书。本丛书共分四册,分别对梅毒与生殖器疱疹、淋病、非淋菌性尿道炎(宫颈炎)和尖锐湿疣进行了较为详细的介绍。作者诚心地为皮肤性病科、妇产科、泌尿外科等学科的同道提供一套有价值的参考资料,相信这套丛书的出版能为我国性病的防治工作尽微薄之力。

本分册为《梅毒与生殖器疱疹》。梅毒是一种由梅毒螺旋体感染引起的性病。在性病中,梅毒一直以来是一种常见的疾病,其发病率曾排位于非淋菌性尿道炎之前。2001 年我国流行病学统计资料显示梅毒排在尖锐湿疣之后位居第四。近年来,梅毒在我国呈逐年上升趋势。梅毒对人体的危害是较大的,特别是晚期梅毒所造成的损害有些是致命性的。梅毒的先天性感染对胎儿、婴幼儿的影响是灾难性的。生殖器疱疹是一种由单纯疱疹病毒感染引起的性病。在我国,生殖器疱疹曾是一种十分常见的性病,但近 10 余年来,其发病率逐渐上升,到 2001 年,我国生殖器疱疹的发病率达 2.79/10 万,排列于常见性病中的第五位。复发性生殖器疱疹的难治愈性对患者的身心健康影响极大。因此,加强对梅毒与生殖器疱疹的防治是皮肤性病科等学科医生们的一项艰巨的任务。本书全面介绍了梅毒与生殖器疱疹的病因学、流行病学、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断、治疗与预防。

作者在编著本系列丛书的过程中,力求做到全面系统,突出近 10 余年来对这些常见性病诊疗的新进展,使该书具有较强的科学性、先进性和实用性。但由于作者的水平,时间的苍促,资料收集尚欠完整,缺点和不足之处在所难免,敬请皮肤性病学界的前辈们、同道和广大的朋友们不吝指正,作者不胜感激。

刘贞富

2002 年 10 月于武汉协和医院

目 录

第一篇 梅 毒

第一章 梅毒简史	1
第二章 梅毒病因学和发病机制	4
第一节 梅毒病因学	4
第二节 梅毒发病机制	8
第三章 梅毒流行病学	13
第一节 梅毒流行历史及现况	13
第二节 梅毒流行病学特征	17
第三节 梅毒感染的危险因素	20
第四章 梅毒传染途径与临床分类	22
第一节 梅毒传染途径	22
第二节 梅毒分类	24
第五章 梅毒免疫学	26
第一节 梅毒细胞免疫	26
第二节 梅毒体液免疫	30
第三节 梅毒螺旋体免疫逃逸	31
第六章 梅毒临床表现	33
第一节 梅毒潜伏期与发展经过	33

第二节	后天(获得性)梅毒	34
第三节	先天梅毒	64
第七章	梅毒实验室检查	73
第一节	梅毒实验室检查标本采集	73
第二节	梅毒病原学检查	75
第三节	梅毒血清学试验	81
第四节	梅毒脑脊液检查	96
第五节	梅毒组织病理学检查	97
第六节	梅毒实验室检查中的有关问题	100
第八章	梅毒诊断与鉴别诊断	105
第一节	梅毒诊断	105
第二节	梅毒鉴别诊断	114
第九章	梅毒治疗	120
第一节	梅毒治疗一般注意事项	120
第二节	梅毒治疗原则与治疗目的	121
第三节	梅毒治疗药物	123
第四节	梅毒治疗方案	138
第五节	梅毒治疗中的有关问题与处理	166
第六节	梅毒治疗后追踪观察与判愈	177
第十章	梅毒预后与预防	182
第一节	梅毒预后	182
第二节	梅毒预防	182

第二篇 生殖器疱疹

第十一章	生殖器疱疹简史	184
-------------	----------------------	------------

第二节	单纯疱疹病毒分离培养·····	258
第三节	单纯疱疹病毒细胞学检查·····	261
第四节	单纯疱疹病毒抗原检测·····	262
第五节	单纯疱疹病毒核酸检测·····	267
第六节	单纯疱疹病毒血清学检测·····	270
第十八章	生殖器疱疹诊断与鉴别诊断 ·····	272
第一节	生殖器疱疹诊断·····	272
第二节	生殖器疱疹鉴别诊断·····	275
第十九章	生殖器疱疹治疗 ·····	284
第一节	生殖器疱疹治疗目的、注意事项与治疗原则·····	284
第二节	抗疱疹病毒药物·····	286
第三节	生殖器疱疹内用抗病毒药物疗法·····	294
第四节	生殖器外单纯疱疹病毒感染与特殊个体 生殖器疱疹治疗·····	299
第五节	生殖器疱疹其他内用药物疗法·····	302
第六节	生殖器疱疹局部治疗·····	306
第七节	抗病毒药物耐药性及其治疗·····	308
第八节	生殖器疱疹中医药治疗·····	310
第九节	生殖器疱疹患者心理治疗·····	312
第二十章	生殖器疱疹预防 ·····	320
第一节	预防性咨询与性健康教育·····	320
第二节	新生儿单纯疱疹病毒感染预防·····	321
第三节	单纯疱疹病毒疫苗·····	322
参考文献(一)	·····	323
参考文献(二)	·····	335

第一篇 梅 毒

第一章 梅毒简史

梅毒(syphilis)是由梅毒螺旋体感染而引起的一种慢性疾病,是目前最常见的性病之一。

据文献记载 syphilis 一词来自 1530 年一位意大利病理学家 Hieronymus Fracastorius 所写的一首诗中。传说 syphilis 是古希腊神话中的一个人物,由于他褻渎了上帝,上帝降罪使他生了一种全身性恶疮以示惩罚,于是 syphilis 就成了当时流行于欧洲的这种不知病因的疾病之病名,并沿用至今。

有关梅毒的来源曾有许多争论,主要有两种不同的意见。一种意见是梅毒原发于美洲印第安土著居民。15 世纪欧洲航海家哥伦布航海发现美洲新大陆,哥伦布的水手在当地感染了梅毒并带入西班牙,在西班牙国内流行,后传入法国,引起流行。1493 年法国国王查理斯(Charles)八世的军队在战争中将梅毒传入意大利,随后很快传遍欧洲并且产生巨大影响,成为与天花相提并论的另一可怕的瘟疫。另一种意见是梅毒在欧洲早就存在,不是由美洲传播过去的。主张这种意见的学者引证了埃及的古代记载和在干尸里所发现的梅毒性骨病变作为佐证。目前,多数学者认为梅毒是哥伦布的水手从美洲印第安土著人获得,再带回到欧洲,并很快传播开。梅毒从欧洲传到亚洲是 1497 年由西班牙商人的船员从欧洲带入印度的,1510 年传入日本,随后梅毒在亚洲和世界各

地传播。

我国的梅毒于明朝末年约在 1505 年由印度传入,开始主要发生在广东,称为“广东疮”、“杨梅疮”、“大疮”、“时疮”或“霉毒”等,在明代著名医学家李时珍著《本草纲目》中已有记载,随后梅毒在我国由南向北传遍全国,成为最常见的性病。新中国成立后在较短的时间内,通过关闭妓院、禁止卖淫嫖娼、大规模预防治疗梅毒病人,就已达到控制梅毒的发展,并于 1964 年向世界宣布我国已消灭梅毒。自 20 世纪 80 年代以后,梅毒再次由国外传入我国沿海地区,并很快在全国传播,重新成为最常见的性病之一。

曾有学者认为梅毒和淋病是同一种疾病的不同表现,直到 1838 年 Philippe Ricord 根据数千例临床病例的分析和实验室检查才证实梅毒与淋病是两种不同的疾病,并将梅毒分为一期梅毒、二期梅毒和三期梅毒。有关梅毒的病原菌——梅毒螺旋体的发现在 20 世纪初。1903 年 Elie Metchnikoff 和 Emile Roux 将梅毒传染给猴,使梅毒的实验研究成为可能。1905 年 Fritz Schaudinn 和 Erich Hoffman 在二期梅毒的损害中(有资料为硬下疳或初疮中)发现引起梅毒的病原菌是一种螺旋状生物,称之为苍白螺旋体或梅毒螺旋体。1906 年 Karl Landsteiner 用暗视野方法检查发现了这种梅毒螺旋体,从而肯定了梅毒螺旋体是引起梅毒的病原菌。

有关先天梅毒的来源直到 Wassermann 等开发出一种梅毒血清学检查方法之后才弄清楚,证实是由患梅毒的孕妇传染给胎儿的。在这之前人们一直认为先天梅毒是经哺乳传染的,奶妈是传染源;也有认为先天梅毒是由父亲传染给其子女的。

梅毒血清学检查用于诊断梅毒始于 1906 年,由 August von Wassermann 及其同事、Albert Neisser 和 Carl Bruck 首先使用补体结合试验(后称为瓦氏反应),从而使得数以百万计的曾不能诊断的梅毒得以确诊与治疗,其后有 Kahn(康氏)反应等试验用于梅毒的诊断。几十年来,随着实验方法的不断改进,目前用于诊断梅毒

的血清学试验主要有血清不需加热的反应素玻片试验(USR)、性病研究实验室试验(VDRL)、快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)、荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)、梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)等。

在梅毒的治疗方面也经历了数世纪的不断探索,最早于1497年用汞剂治疗梅毒,1836年用碘化钾治疗梅毒,1910年用砷剂(砷凡纳明,606)治疗梅毒,1922年用铋剂治疗梅毒,并发现用砷剂与铋剂交替使用对梅毒治疗十分有效,1917年用发热疗法治疗梅毒性全身不全麻痹,直到1943年用青霉素治疗梅毒,从而为梅毒的治疗寻找到了—种疗效肯定且无明显毒副作用的方法。自1948年以后,其他一些抗生素如金霉素、土霉素、四环素、红霉素等也相继用于梅毒的治疗中。到目前为止曾对梅毒治疗有过贡献的一些药物如汞剂、碘剂、砷剂、铋剂等因其对人体的毒副作用较大已不再用于治疗梅毒,而主要用于梅毒治疗的则是青霉素等抗生素,而且因青霉素治疗梅毒的疗效高、安全性好、价廉等优点仍成为当今最常用于治疗梅毒的首选药物。

第二章 梅毒病因学和发病机制

第一节 梅毒病因学

一、螺旋体的分类

螺旋体(spirochete)是一类细长、柔软、螺旋状、革兰染色阴性的单核细胞型微生物。螺旋体广泛存在于自然界和动物体内。根据螺旋体的大小、螺旋数目、螺旋规则程度及螺旋间距等,可将螺旋体目分为两个科:螺旋体科和钩端螺旋体科。螺旋体科可分为5个属,钩端螺旋体又可分为2个属。在所有7个属种中,只有密螺旋体属、疏螺旋体属和钩端螺旋体属3个菌属能引起人类疾病,详见表2-1。梅毒是由苍白密螺旋体(*Treponema Pallidum*)、又称之为梅毒螺旋体所引起的。

表2-1 螺旋体的分类及所致疾病

螺旋体科	所致疾病	病原体
脊膜螺旋体属	—	—
蛇形螺旋体属	—	—
螺旋体属	—	—
密螺旋体属	梅毒	苍白密螺旋体苍白亚种
疏螺旋体属	地方性梅毒 品他病 流行性回归热	苍白密螺旋体地方亚种 品他密螺旋体 回归热疏螺旋体

续表

螺旋体科	所致疾病	病原体
	雅司	苍白密螺旋体极细亚种
	地方性回归热	许多种
	莱姆病	伯氏、伽氏或埃氏疏螺旋体
	咽峡炎	奋森螺旋体
	胃肠道感染	未命名的螺旋体
	皮肤感染(热带溃疡)	未命名的螺旋体
钩端螺旋体科		
细丝体属	—	—
钩端螺旋体属	钩端螺旋体病	问号状钩端螺旋体

二、梅毒螺旋体的形态结构

密螺旋体的螺旋细密、规则、两端尖、数目较多。梅毒螺旋体的直径约为 $0.10 \sim 0.15 \mu\text{m}$ ，波幅 $0.3 \mu\text{m}$ ，波长 $0.6 \mu\text{m}$ ，全长平均为 $7 \sim 10 \mu\text{m}$ 。梅毒螺旋体有 $8 \sim 14$ 个致密而规则的小螺旋，两端尖细。见彩图1。

梅毒螺旋体具有与细菌相似的结构，如细胞壁、细胞膜、细胞质和原始核质。在电镜下观察，可见梅毒螺旋体有细胞壁和细胞膜，细胞膜外有一层包膜。细胞膜内含有细胞质和核质的螺旋形原生质圆柱体。圆柱体上紧围绕着 $3 \sim 4$ 根周浆鞭毛，因不同于细菌表面的鞭毛，及位置不在外膜表面，故又称为内鞭毛，或称为轴丝。内鞭毛是梅毒螺旋体的运动器官。

应用聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS - PAGE)分析梅毒螺旋体国际代表株 Nichols 的蛋白图谱，其主要区带按分子量大小排列为： 83kDa 、 60kDa 、 47kDa 、 42kDa 、 37kDa 、 34kDa 、 19kDa 、 17kDa 和 15kDa 等，分别用 TpN83、TpN60、TpN47、TpN42、TpN37、TpN34、

TpN19、TpN17 和 TpN15 来表示(Tp 代表梅毒螺旋体,N 代表菌株 Nichols),其相应编码基因用英文小写字母表示如 tpn83、tpn60、tpn47、tpn42、tpn37、tpn34、tpn19、tpn17 和 tpn15 等。

三、梅毒螺旋体的生物学特性

1. 染色

梅毒螺旋体为革兰染色阴性,但通常不着色。梅毒螺旋体透明、不易染色、折光性强,因此在普通显微镜下难以检查到。但用 Fontana 镀银染色法可将梅毒螺旋体染成棕褐色,光镜下就很容易查到。在梅毒硬下疳渗出物、淋巴结穿刺液及二期梅毒皮损中分离的新鲜标本不用染色即可在暗视野显微镜下观察到梅毒螺旋体,并可见到典型的形态及运动方式。

2. 培养

近梅毒螺旋体的全基因组已被完全测序,分析其基因组序列,可以发现梅毒螺旋体具有完备的核酸代谢能力,却无蛋白和脂类的合成代谢能力。因此,梅毒螺旋体不能在无细胞的人工培养液中生长繁殖,必须借助于宿主细胞的营养物质进行繁殖。

梅毒螺旋体在家兔上皮细胞培养中能有限生长,繁殖速度慢,约 30h 分裂一次,并且只能维持数代。梅毒螺旋体最适宜在 3%~5% 的有氧条件下生长。

3. 抵抗力

梅毒螺旋体类似革兰阴性细菌,但表面有一层富含脂质而极缺乏蛋白质的包膜,因此对各种变性剂敏感而抵抗力极弱。梅毒螺旋体对温度和干燥特别敏感,加热至 41.5℃ 时 1h 死亡,50℃ 时 5min 死亡。血液中的梅毒螺旋体在 4℃ 静置 3 天后也可死亡,故在 4℃ 血库中存放超过 3 天以上的血液基本无传染梅毒的危险。梅毒螺旋体离体后 1~2h 即死亡。梅毒螺旋体对多种化学消毒剂敏感,1%~2% 石炭酸溶液内数分钟内即死亡。梅毒螺旋体同时对青霉素、四环素和红霉素及砷剂均十分敏感。

四、梅毒螺旋体的抗原成分

梅毒螺旋体的抗原成分有以下几种。

1. 主要外膜蛋白

梅毒螺旋体主要外膜蛋白有 47kDa 和 42kDa 等,其中以 47kDa 成分含量最高,为重要抗原成分之一。47kDa 成分具有高免疫性,已证明家兔感染梅毒螺旋体 7~10 天后即可产生抗 47kDa 抗体,初期以 IgM 为主,以后逐渐出现 IgG。但有研究发现 47kDa 成分与雅司螺旋体及地方性螺旋体抗原出现交叉免疫。

2. 内鞭毛(轴丝)蛋白

梅毒螺旋体内鞭毛不在菌体表面,由多肽排列于外鞘和中央核内。内鞭毛蛋白是人类感染梅毒螺旋体后最先产生 IgM 和 IgG 的抗原,可能是梅毒螺旋体内鞭毛借助于某种方式穿过外膜,暴露于菌体表面的原因。迄今为止,已阐明了 38 种梅毒螺旋体内鞭毛相关蛋白,主要有 33kDa、34kDa、31kDa 和 37kDa,其中以 37kDa 成分含量最为丰富,具有高免疫性。有研究表明以家兔作为梅毒感染的动物模型,经免疫印迹分析,家兔感染梅毒 7~10 天后可产生特异性抗 37kDa 成分的抗体。故检测抗 37kDa 内鞭毛抗体在临床上可能颇有实用价值。但如何获得大量的抗原还有待进一步研究。人类梅毒患者体液反应表明,早期梅毒患者以产生抗 37kDa 成分的 IgM 抗体为主,进一步发展到二期梅毒出现 IgM 和 IgG 抗体,经治疗后只能检出 IgG。

3. 低分子多肽

梅毒螺旋体某些低分子多肽在梅毒感染免疫应答中发挥重要作用。有学者发现梅毒螺旋体 14kDa 和 17kDa 成分是一对特异性抗原成分。在动物体内梅毒感染 10 天后即可检出抗 14kDa 和 17kDa 成分抗体。这些抗原具有特异性,与人类血清不发生交叉反应。15.5kDa 多肽是另一种低分子量的特异性抗原,绝大多数梅毒患者血清中均含有抗 15.5kDa 抗原的抗体。

4.4D 抗原

4D 抗原又称为 C1 ~ C5 抗原,是梅毒螺旋体细胞膜特异性脂多糖抗原,分布在菌体表面,因此是梅毒螺旋体特异性表面抗原。有学者用 ELISA 以 4D 抗原诊断梅毒患者,对一期梅毒的阳性率为 81%,二期和早期隐性梅毒阳性率为 100%,晚期隐性梅毒为 86%,正常人及 VDRL 试验假阳性者均为阴性。

第二节 梅毒发病机制

自 1905 年德国人 Schaudinn 和 Hoffman 发现梅毒螺旋体至今已有近百年历史,但由于梅毒螺旋体不易在体外培养,人类是其惟一宿主,不仅动物模型极少,而且仅有的动物模型不能完全模拟人体的疾病全过程,成为梅毒发病机制研究中的一个瓶颈。近年来,由于免疫学、分子生物学和基因组学的飞速发展,尽管人们对梅毒的发病机制有了更深入的了解和认识,但仍不十分清楚。

一、梅毒螺旋体的致病物质

有关梅毒螺旋体的致病物质也未完全清楚。梅毒螺旋体外无毒素,尽管有些学者认为梅毒螺旋体外膜中除含有蛋白质和类脂外,还有抗原性与免疫性特异的多糖体,但未证实梅毒螺旋体脂多糖具有革兰阴性菌脂多糖的内毒素活性。近年来,一些研究提出梅毒螺旋体的致病物质可能与荚膜样物质和粘多糖酶有关。

1. 荚膜样物质

在梅毒螺旋体表面有一层粘液层称为荚膜样物质,已证实该荚膜样物质为酸性粘多糖。这种荚膜样物质的来源不很清楚,可能来源于宿主细胞而被动吸附于梅毒螺旋体表面,也可能是梅毒螺旋体吸收外来原料自行合成的。在体内,荚膜样物质可阻止大分子物质如抗体的穿透以保护梅毒螺旋体不被消灭。此外,荚膜样物质还有抗吞噬作用,这样可致梅毒螺旋体仍然能在吞噬细