

307例单纯疱疹病毒-2 IgG阳性人群 无症状感染的危险因素

魏春波¹ 万钢² 李红¹ 白光霞¹ 王鑫¹ 吴冬玲¹ 赵天威¹ 赵兴云¹ 袁柳凤¹
吴焱¹ 伦文辉¹

【摘要】目的 探讨生殖器疱疹无症状感染的危险因素。**方法** 回顾性分析2017年8月至2018年8月于首都医科大学附属北京地坛医院皮肤科门诊就诊的单纯疱疹病毒-2 (HSV-2) IgG阳性患者共307例, 排除人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者。收集患者年龄、性别、合并其他性传播疾病 (STD)、HSV-1 IgG抗体等资料进行统计学分析, 并采用多因素Logistic回归分析HSV-2 IgG阳性患者表现为无症状感染的危险因素。**结果** 入组患者中男性164例、女性143例, 生殖器疱疹患者199例, 无症状感染者108例。合并HSV-1 IgG阳性者228例, 合并其他STD患者73例。年龄并非HSV-2 IgG阳性人群无症状感染发生的危险因素 ($OR = 0.987, P = 0.258$); 而合并其他STD ($OR = 1.885, P = 0.020$)、女性 ($OR = 1.747, P = 0.021$) 及HSV-1 IgG抗体阳性 ($OR = 1.854, P = 0.035$) 均为无症状感染发生的危险因素。**结论** 合并其他STD、女性、HSV-1 IgG抗体阳性均为HSV-2无症状感染的危险因素, 临床中应重视以上指标的检测。

【关键词】 单纯疱疹病毒-2; 无症状感染; 危险因素; Logistic回归分析

Risk factors of asymptomatic infection of 307 patients with herpes simplex virus-2 IgG positive

Wei Chunbo¹, Wan Gang², Li Hong¹, Bai Guangxia¹, Wang Xin¹, Wu Dongling¹, Zhao Tianwei¹, Zhao Xingyun¹, Yuan Liufeng¹, Wu Yan¹, Lun Wenhui¹. ¹Department of Dermatology, the National Clinical Key Department of Infectious Diseases; ²Department of Medical Records Statistics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Lun Wenhui, Email: lunwenhui@163.com

【Abstract】Objective To investigate the risk factors for asymptomatic infection of genital herpes. **Methods** Total of 307 patients with herpes simplex virus (HSV)-2 IgG positive were collected in Department of Dermatology of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2017 to August 2018, the clinical data were analyzed, retrospectively, excluding cases with HIV infection. Data of age, sex, complicated with other sexually transmitted diseases (STD) and HSV-1 IgG-positive were collected for statistical analysis, and the risk factors of asymptomatic infection with HSV-2 IgG positive were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The patients consisted of 164 males and 143 females, 199 genital herpes and 108 asymptomatic infections. There were 228 cases with HSV-1 IgG positive and 73 cases complicated with other STD. Age was not the risk factor to incidence of asymptomatic infection in cases with HSV-2 IgG positive ($OR = 0.987, P = 0.258$), but other STD ($OR = 1.885, P = 0.020$), female ($OR = 1.747, P = 0.021$) and HSV-1 IgG antibody positive ($OR = 1.854, P = 0.035$) were the risk factors of asymptomatic infection. **Conclusions** Coinfection of STD, female patients and HSV-1 IgG-positive were risk factors for asymptomatic infection of HSV-2, so attention should be paid to the detection of above indexes.

【Key words】 Herpes simplex virus-2; Asymptomatic infection; Risk factors; Logistic regression analysis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.007

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院内自主立项课题 (No. DTZLX201805); 首都临床特色应用研究项目 (No. Z181100001718140)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院皮肤性病科 (感染病科国家临床重点专科)¹、病案统计科²

通信作者: 伦文辉, Email: lunwenhui@163.com

单纯疱疹病毒-2型(herpes simplex virus-2, HSV-2)是最常见的性传播感染病原体之一, HSV-2感染泌尿生殖器及肛门部位皮肤黏膜而引起生殖器疱疹。在世界范围内,超过4亿人患有由HSV-2引起的生殖器疱疹^[1]。而多数患者HSV-2感染表现为无症状或不被识别。无临床症状的HSV感染存在无症状排毒,生殖器疱疹的性传播和垂直传播大多发生在亚临床或无症状排毒期间^[2]。高频无症状排毒是生殖器疱疹的主要传染源,近年来发现,无临床症状感染者也常通过生殖道频繁分泌病毒^[3]。2016年15~49岁人群通过性传播所致140万例人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染,其中42万例可归因于HSV-2感染;及时发现HSV-2感染并进行预防性干预措施,不仅可降低生殖器疱疹的发病率,还有助于降低HIV感染等其他性传播疾病(sexually transmitted diseases, STD)^[4]。本研究分析首都医科大学附属北京地坛医院皮肤性病门诊就诊的307例HSV-2 IgG阳性患者表现为无症状感染相关危险因素,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

2017年8月至2018年8月307例HSV-2 IgG阳性患者均来自本院皮肤性病科门诊。生殖器疱疹患者诊断参照中国临床皮肤病学诊断标准^[2],无症状感染者多为性病排查发现HSV-2 IgG阳性,无生殖器疱疹体征和病史或因其性伴侣有生殖器疱疹的性病感染史,主动要求进行HSV血清学检查的人群。排除HIV感染。

307例HSV-2 IgG阳性患者中符合生殖器疱疹诊断标准者入组生殖器疱疹组(199例); HSV-2 IgG阳性,无生殖器疱疹体征和病史者入组无症状感染组(108例)。

二、方法

收集就诊者性别、年龄等一般信息,采集静脉血,血液凝固后4 000 r/min离心分离血清,采用美国Trinity公司生产的ELISA试剂盒进行HSV-1 IgG与HSV-2 IgG抗体检测。

三、统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,患者性别、合并其他STD、HSV-1 IgG等阳性例数采用频数及

率进行统计描述,组间比较采用卡方检验。患者年龄为非正态分布的计量资料,采用M[P25, P75]描述,组间差异采用非参数检验;单因素条件及多因素Logistic回归分析HSV-2 IgG阳性患者无症状感染危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、307例HSV-2 IgG阳性患者的基本资料

入组307例HSV-2 IgG阳性患者,男性164例,女性143例。生殖器疱疹患者199例,无症状感染者108例。生殖器疱疹组HSV-1 IgG阳性率为70.1%,合并其他STD感染率为19.6%;无症状感染者组HSV-1 IgG阳性率为81.5%,合并其他STD感染率31.5%。详见表1。

二、生殖器疱疹组和无症状感染组患者的临床资料

HSV-2 IgG阳性患者中,男性无症状感染率为44.4%,女性无症状感染率为55.6%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.394$ 、 $P = 0.020$)。无症状感染者组HSV-1 IgG阳性率(81.5%)高于生殖器疱

表 1 307 例 HSV-2 IgG 阳性患者的基本资料

一般资料	数值
平均年龄 [M (P25, P75), 岁]	36 (30, 43)
年龄分布 [例 (%)]	
18~20岁	18 (2.3)
21~30岁	85 (27.7)
31~40岁	116 (37.8)
41~50岁	64 (20.8)
> 51岁	55 (11.4)
性别	
男	164 (53.4)
女	143 (46.6)
症状	
生殖器疱疹组	199 (64.8)
无症状感染组	108 (35.2)
HSV-1 IgG阳性率	
生殖器疱疹组	140 (70.4)
无症状感染组	88 (81.5)
合并其他STD感染率	
生殖器疱疹组	39 (19.6)
无症状感染组	34 (31.5)

注: 合并 STD: 梅毒、尖锐湿疣、衣原体感染、解脲支原体感染、淋病等

疹组 (70.4%)，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.538$ 、 $P = 0.033$)。无症状感染组患者合并其他STD率为31.5%，高于生殖器疱疹组的19.6% ($\chi^2 = 5.455$ 、 $P = 0.020$)。生殖器疱疹组与无症状感染组年龄差异无统计学意义 ($Z = 1.285$ 、 $P = 0.258$)，见表2。

三、HSV-2 IgG阳性患者无症状感染危险因素

以HSV-2 IgG阳性患者是否为无症状感染为因变量，对合并其他STD、HSV-1 IgG、性别和年龄进行单因素Logistic回归分析，结果显示合并其他STD ($OR = 1.885$ 、 $P = 0.02$)、HSV-1 IgG ($OR =$

1.85、 $P = 0.035$) 和性别 ($OR = 1.747$ 、 $P = 0.021$) 均为HSV-2 IgG阳性患者无症状感染的危险因素，差异均有统计学意义，而患者年龄非相关危险因素 ($OR = 0.987$ 、 $P = 0.258$)，见表3。

将单因素分析 $P < 0.20$ 的危险因素性别、HSV-1 IgG阳性、合并其他STD率纳入无症状感染危险因素的多因素分析，结果显示：合并其他STD ($OR = 1.813$ 、 $P = 0.033$)、HSV-1 IgG ($OR = 1.821$ 、 $P = 0.044$) 和性别 ($OR = 1.619$ 、 $P = 0.049$)，均为HSV-2 IgG阳性患者表现为无症状感染的危险因素 (P 均 < 0.05)，见表4。

表2 生殖器疱疹组和无症状感染组患者的临床资料

组别	例数	年龄 (岁)	性别 [例 (%)]		HSV-1 IgG [例 (%)]		合并其他STD [例 (%)]	
			男	女	阳性	阴性	是	否
生殖器疱疹组	199	36 (30, 43)	116 (58.3)	83 (41.7)	140 (70.4)	59 (29.6)	39 (19.6)	160 (80.4)
无症状感染组	108	34 (29, 43)	48 (44.4)	60 (55.6)	88 (81.5)	20 (18.5)	34 (31.5)	74 (68.5)
统计量		$Z = 1.285$	$\chi^2 = 5.394$		$\chi^2 = 4.538$		$\chi^2 = 5.455$	
P值		0.258	0.020		0.033		0.020	

表3 HSV-2 阳性患者无症状感染危险因素的单因素分析

影响因素	β 值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
合并其他STD	0.634	5.371	0.020	1.885	1.103~3.222
HSV-1 IgG	0.617	4.462	0.035	1.854	1.046~3.289
性别	0.558	5.351	0.021	1.747	1.089~2.803
年龄	-0.013	1.281	0.258	0.987	0.965~1.010

表4 307例 HSV-2 IgG 阳性患者无症状感染危险因素的多因素分析

影响因素	β 值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
合并其他STD	0.595	4.550	0.033	1.813	1.049~3.130
HSV-1 IgG	0.600	4.073	0.044	1.821	1.017~3.261
性别	0.482	3.845	0.049	1.619	1.000~2.620
常量	-1.934	18.622	0.000	0.145	—

注：“—”：无相关数据

讨 论

生殖器疱疹是由1型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 和2型单纯疱疹病毒 (HSV-2) 感染引起的性传播疾病，多数HSV感染者无症状。HSV-2多由生殖器接触传播，HSV-2 IgG阳性的重要性在于可快速、可靠、有效地明确HSV-2携带者及潜在HSV-2排泌者^[3]。HSV-2感染是生殖器溃疡的主要原因，导致HIV感染风险增加2~3倍^[5]。本研究观察307例门诊就诊患者，其

中明确生殖器疱疹患者为199例，有明确发病史或体征，发病一般体征为簇集米粒大小水疱、点片状溃疡等，部分不典型表现，皮损处HSV-2 DNA阳性，可伴烧灼感或疼痛等自觉症状。男性一般在包皮、龟头和阴茎根部多见，女性在大小阴唇、阴阜和阴蒂等部位。少见部位有臀部、股部、肛周以及肛管等，易被误诊为其他疾病。本研究中108例患者为HSV-2无症状感染者，于高危人群体检或患其他STD时发现。血清学证据表明感染HSV-2的大部

分患者均无症状^[6]。有研究发现,65%~90%生殖器单纯疱疹病毒感染者未意识到感染的存在,虽然无症状HSV-2感染者较有症状感染者的生殖道内病毒脱落频率较低,但亚临床感染和无症状脱落成为HSV传播的主要途径^[7-8],临床诊疗中应引起重视。

生殖器HSV感染与梅毒、尖锐湿疣及其他性传播感染显著相关,可同时存在于同一个体中^[9],可引起生殖器疱疹不典型临床表现,而不易被发现^[10]。本研究发现,HSV-2 IgG阳性患者STD合并感染率为23.8%,其中以合并梅毒和尖锐湿疣多见。其中合并尖锐湿疣时,可在疣体附近出现簇集米粒大小水疱或糜烂面,也可出现在骶神经支配的其他部位;患者合并硬下疳时,患处损伤表现为疼痛性及多发性溃疡伴有腹股沟淋巴结肿大,与常见硬下疳不同^[10]。本研究发现合并STD为HSV-2感染表现为无症状的危险因素,即合并STD更易表现为HSV-2无症状感染,与钟淑霞等^[11]研究一致。另外,生殖器疱疹患者可能因性欲降低^[12]、性生活减少,或得到有效治疗以及更注意自我防护,从而减少了其他STD感染的发生率。有研究发现HSV-2无症状感染或未被识别,增加了妇女感染其他性传播感染的风险,包括HIV感染^[13]。HSV-2的无症状感染可能存在局部炎症或裂隙等亚临床感染症状而不易被发现,在性接触过程中加大了感染其他STD的风险。

有研究表明HSV1和HSV2这两种病毒在女性中的患病率均高于男性,并且随着年龄的增长呈线性增加^[14],本研究发现HSV-2 IgG阳性人群中,年龄因素非HSV-2无症状感染的影响因素。我国不同人群HSV-2感染率以女性、高危人群最为突出,普通人群HSV-2感染率为16.22%,而女性性工作者感染率高达44.77%^[15],国内一项研究通过酶联免疫吸附试验检测HSV-2抗体发现男男性行为者感染率为22.4%^[16],HSV-2抗体血清阳性率女性高于男性^[8, 17]。而有研究发现男性生殖器疱疹发病率高于女性^[19],这可能与女性生理原因患病后不易被发现有关。在性病门诊,女性HSV-2隐性感染率较高^[11],感染HSV后,男性出现皮损的概率远高于女性^[18]。本研究发现性别因素为HSV-2感染表现为无症状的危险因素,女性患者更易表现为HSV-2无症状感染,与上述研究一致^[11, 18],这可能与女性特殊的生理结构有关,女性宫颈、阴道等部位发病不易被发现,或被误诊为阴道炎等妇科炎症。

在非洲的一项调查发现HSV1在非洲普遍流行,多数在儿童时期,在首次性行为之前,经口传播感染HSV-1^[20],美国一项调查研究发现大多数女性18岁之前获得了HSV-1感染,但未感染HSV-2^[24]。HSV-1 IgG血清学检测不能明确感染部位^[21],HSV-1 IgG阳性,多为口周疱疹感染;因口交等性接触行为可以导致生殖器感染,在发达国家发病率高达50%^[22]。一项前瞻性大规模研究发现,导致生殖器原发感染HSV-1的患者数是HSV-2的2倍^[23]。北京一项研究发现,88.1%的生殖器单纯疱疹病毒感染者被证实感染HSV-2,HSV引起的生殖器感染仍以HSV-2为主^[25]。既往感染HSV-1病毒并不能降低HSV-2的感染率,但可减轻感染HSV-2后的临床症状,使HSV-2更难被发现^[26]。而有研究发现无症状性伴侣中抗-HSV-1仅在有复发性唇疱疹病史者对生殖器疱疹(genital herpes, HG)有保护作用^[27]。本研究发现HSV-1 IgG阳性为HSV-2无症状感染的危险因素,同上述研究一致,即HSV-1 IgG阳性在HSV-2感染人群中更易表现为无症状或症状轻微而不易被发现,在临床诊疗中应注意监测。

参 考 文 献

- [1] Groves MJ. Genital herpes: a review[J]. Am Fam Physician, 2016,93(11):928.
- [2] 赵辨主编. 中国临床皮肤病学[M]. 2版. 江苏科学技术出版社, 2017:2013-2017.
- [3] 赵玉磊, 张汝芝. 生殖器疱疹研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2017(12):1173-1175.
- [4] Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, et al. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data[J]. Lancet Infect Dis, 2020,20(2):240-249.
- [5] Barnabas RV, Celum C. Infectious co-factors in HIV-1 transmission herpes simplex virus type-2 and HIV-1: new insights and interventions[J]. Curr HIV Res, 2012,10(3):228-237.
- [6] Duran N, Yarkin F, Evruke C, Koksall F. Asymptomatic herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection among pregnant women in Turkey[J]. Indian J Med Res, 2004,120(2):106-110.
- [7] Tronstein E, Johnston C, Huang ML, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection[J]. JAMA, 2011,305(14):1441-1449.
- [8] 苏宗义, 王绘翔, 隋青, 等. 大连市皮肤病医院疑似生殖器疱疹患者单纯疱疹病毒检测结果分析[J]. 中国性科学, 2019,28(9):136-139.
- [9] Breinig MK, Kingsley LA, Armstrong JA, Freeman DJ, Ho M. Epidemiology of genital herpes in Pittsburgh: serologic, sexual, and racial correlates of apparent and inapparent herpes simplex infections[J]. J Infect Dis, 1990,162(2):299-305.
- [10] 徐亚楠, 熊林. 生殖器疱疹合并感染的临床研究[J]. 中国性科学, 2017,26(4):93-95.
- [11] 钟淑霞, 李珊山, 刘鹤松, 等. 性病门诊无症状女性患者单纯疱疹病

- 毒2型的检测及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2011,37(2):339-341.
- [12] 葛帮友, 刘影, 孙大鹏. 探究生殖器疱疹病毒感染对细胞免疫及性功能的影响[J]. 中国性科学,2016,25(8):71-73.
- [13] Daniels B, Wand H, Ramjee G, et al. Prevalence of herpes simplex virus 2 (HSV-2) infection and associated risk factors in a cohort of HIV negative women in Durban, South Africa[J]. BMC Res Notes,2016,9(1):510.
- [14] McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Flagg EW, et al. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14-49: United States, 2015-2016[M]. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics,2018:1-6.
- [15] 邱琪, 任丽, 许文波, 等. 我国不同人群单纯疱疹病毒2型感染率及危险因素Meta分析[J]. 国际病毒学杂志,2016,23(6):372-378.
- [16] Liu Z, Fang Q, Zuo J, et al. High seroprevalence of human herpesvirus 8 and herpes simplex virus 2 infections in men who have sex with men in Shanghai, China[J]. J Med Virol,2017,89(5):887-894.
- [17] Huai PC, Li FR, Li Z, et al. Seroprevalence and associated factors of HSV-2 infection among general population in Shandong Province, China[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):382.
- [18] Phipps W, Nakku-Joloba E, Krantz EM, et al. Genital herpes simplex virus type 2 shedding among adults with and without HIV infection in Uganda[J]. J Infect Dis,2015,213(3):439-447.
- [19] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2008-2017年中国生殖器疱疹流行特征分析[J]. 中华皮肤科杂志,2018,51(5):332-336.
- [20] Harfouche M, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions[J]. J Infect,2019,79(4):289-299.
- [21] Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes[J]. Int J STD AIDS,2017,28(14):1366-1379.
- [22] Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes[J]. Lancet, 2007, 370(9605):2127-2137.
- [23] Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women[J]. Clin Infect Dis,2013,56(3):344-351.
- [24] Schulte JM, Bellamy AR, Hook EW 3rd, et al. HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in the united states among asymptomatic women unaware of any herpes simplex virus infection (Herpevac Trial for Women)[J]. South Med J,2014,107(2):79-84.
- [25] Liang YY, Zhai HY, Li ZJ, et al. Prevalence of ureaplasma urealyticum, chlamydia trachomatis, veisseria gonorrhoeae and herpes simplex virus in Beijing, China[J]. Epidemiol Infect,2018,147:1-5.
- [26] Langenberg AGM, Coery L, AsMcy R, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2[J]. N Engl J Med,1999,341(19):1432-1438.
- [27] Delmonte S, Sidoti F, Ribero S, et al. Recurrent herpes labialis and Herpes simplex virus-1 genitalis: what is the link?[J]. G Ital Dermatol Venereol,2019,154(5):529-532.

(收稿日期: 2020-04-15)

(本文编辑: 孙荣华)

魏春波, 万钢, 李红, 等. 307例单纯疱疹病毒-2 IgG阳性人群无症状感染的危险因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(6):480-484.