

广州地区生殖器溃疡性疾病与 HIV 感染的相关性研究

朱慧兰¹, 谷进², 唐志红³, 叶兴东¹, 林爱华³, 武明昌¹

(1. 广州市皮肤病防治所, 广东 广州 510095; 2. 中山大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510630;
3. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】了解性病门诊生殖器溃疡性疾病(GUD)的 HIV 感染状况及其与 HIV 感染的关系。【方法】取 GUD 患者溃疡处分泌物进行暗视野显微镜检查、多重聚合酶链反应, 同时取上述患者和非溃疡性性传播疾病(STD)患者尿道或宫颈或阴道分泌物进行淋球菌、沙眼衣原体、支原体、单纯疱疹病毒、人类乳头瘤病毒、念珠菌、滴虫及加特纳菌等检测;检测所有 STD 患者血清的 HIV 抗体及梅毒血清学试验。【结果】在 8962 例病人中, 就诊时生殖器有溃疡的 STD 与生殖器无溃疡的 STD 病人中 HIV 感染率分别为 1.75% (5/285)和 1.53% (133/8677), 两者无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P>0.05$; OR=1.15, 95% CI=0.47~2.81);梅毒、生殖器疱疹和其他 STD 病人的 HIV 感染率分别为 2.81% (22/784)、0.74% (6/814)和 1.49% (110/7364), 梅毒病人的 HIV 感染率明显高于生殖器疱疹和其他 STD 病人的 HIV 感染率, 有统计学意义(2.81% vs 0.74%, $\chi^2=9.92$, $P<0.005$, OR=3.89, 95% CI=1.67~9.05; 2.81% vs 1.49%, $\chi^2=7.66$, $P<0.001$, OR=1.90, 95% CI=1.21~3.00)。【结论】本研究提示本组 GUD 病人 HIV 感染率较国外低, 梅毒与 HIV 感染有明显相关性;生殖器疱疹病人与 HIV 感染的关系尚待进一步研究。

关键词:生殖器溃疡; 性传播疾病; HIV

中图分类号:R759

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2003)04-0404-04

Study on the Relationship Between Genital Ulcer Disease and HIV Infection in Guangzhou

ZHU Hui-lan¹, GU Jin², TANG Zhi-hong³, YE Xing-dong¹, LIN Ai-hua³, WU Ming-chang¹

(1. Guangzhou Institute of Dermatovenereology, Guangzhou 510095, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;
3. The College of Public Health, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To understand genital ulcer disease (GUD) among patients attending sexually transmitted disease (STD) clinics in Guangzhou, China, and its relationship to HIV infection. 【Methods】 Between September 9, 1997 and October 30, 2002, 8 962 patients with STD were evaluated. 285 patients were diagnosed as GUD based on physical appearance and microbiologic evaluations which included dark field microscopy and serology test for syphilis (RPR, TPPA). Swabs of each genital ulcer were processed in a multiplex PCR assay (M-PCR) for simultaneous detection of HSV, *Treponema pallidum*, and *Hemophilus ducreyi*. Other STD were classified by routine diagnostic criteria as follow: microscopy or culture for *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, Human papillomavirus, Trichomonal vaginitis and Bacterial vaginosis. 【Results】 Of 8 962 patients with STD, HIV seroprevalence positive rate in patients with genital ulcerative STD and without genital ulcerative STD was 1.75% (5/285) and 1.53% (133/8 677), respectively, there was no difference in statistic($\chi^2=0.09$, $P>0.05$; OR=1.15, 95% CI=0.47~2.81). HIV seroprevalence positive rate in patients with syphilis, genital herpes and other STD was 2.81% (22/784),

收稿日期:2002-12-11

基金项目:广东省科委重点攻关项目基金资助(99049);广东省医学科研课题项目基金项目资助(A2001100)

作者简介:朱慧兰(1966-),女,江西南城人,硕士,主治医师。

0.74% (6/814) and 1.49% (110/7364), respectively. HIV seroprevalence positive rate in patients with syphilis was significantly higher than that in patients with genital herpes and other STD, there was significantly different in statistic (2.81% vs 0.74%, $\chi^2 = 9.92$, $P < 0.005$, OR = 3.89, 95% CI = 1.67 ~ 9.05; 2.81% vs 1.49%, $\chi^2 = 7.66$, $P < 0.001$, OR = 1.90, 95% CI = 1.21 ~ 3.00). 【Conclusion】 The study shows that the seropositive HIV infection in GUD is very low, and there is obviously association between syphilis and HIV infection. But the relationship between genital herpes and HIV infection needs further research.

Key words: genital ulcer; sexually transmitted disease; HIV

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(4):404 ~ 407]

近年来,我国艾滋病传播呈快速增长的趋势,2001年报告艾滋病病毒感染人数较2000年增长了58%;另据初步统计2002年上半年比2001年同期增长了16.7%。虽然到2001年底全国报告性病发病率为62.89/10万,较2000年下降了7.38%,但生殖器溃疡性疾病(Genital ulcer disease, GUD),如梅毒和生殖器疱疹却分别增长了5.02%和14.05%^[1]。国外研究表明GUD是HIV传播和感染的重要危险因素之一,生殖器有溃疡的性传播疾病(sexually transmitted disease, STD)比生殖器无溃疡的STD易感染HIV^[2]。目前我国尚无这方面的系统研究资料,为此,我们比较了广州地区2所医院性病门诊中GUD和非GUD病人中HIV的感染状况,以明确GUD与HIV感染的关系。

1 材料与方 法

1.1 病例来源

8962例STD病人来源于1997年9月~2002年10月在广州市皮肤病防治所性病门诊(7202例)、广州市中山大学附属第三医院妇产科(1760例)的初诊患者,病例绝大多数在广州居住及感染。其中生殖器溃疡性STD指就诊时生殖器部位具有溃疡、糜烂或/和水疱的STD病人,生殖器非溃疡性STD指就诊时生殖器部位没有溃疡、糜烂或/和水疱的STD病人;生殖器溃疡性疾病(GUD)是指通过梅毒血清学试验(serologic test for syphilis, STS)、单纯疱疹病毒抗原或抗体检测和杜克雷嗜血杆菌检测等诊断为梅毒、生殖器疱疹、软下疳等的STD病人且就诊时或病史中生殖器部位具有溃疡、糜烂或/和水疱的STD病人,诊断标准参考吴志华主编的《现代性病学》^[3]。所有STD病人本人或性伴有不洁性交史,入选病例为符合上述标准的连续就诊病

例。采外周血和尿道、宫颈、阴道及生殖器溃疡、糜烂和(或)水疱处分泌物供研究。

1.2 菌株来源

参考菌株:梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*, TP)、单纯疱疹病毒-1(*herpes simplex virus-1*, HSV-1)、单纯疱疹病毒-2(*HSV-2*)、杜克雷嗜血杆菌(*haemophilus ducreyi*, HD)为本单位保存和由中山大学中山医学院免疫教研室提供。对照菌株:雅司和品他螺旋体、人类乳头瘤状病毒16及18、流感嗜血杆菌、沙眼衣原体、淋球菌、大肠杆菌、表皮和金黄色葡萄球菌为本单位保存和由中山大学中山医学院免疫教研室及中国医学科学院北京微生物研究所提供。

1.3 研究方法

1.3.1 梅毒血清学试验 梅毒血清学试验,取血清作快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)(兰州生物制品研究所生产)及梅毒螺旋体被动颗粒凝集试验(TPPA)(日本Fujirebionc公司生产)检查,按试剂盒说明操作。

1.3.2 暗视野显微镜检查 取皮损处渗出液,用暗视野显微镜观察,在镜下能见到典型的活动的梅毒螺旋体为阳性。

1.3.3 涂片和培养 取皮损处渗出液,涂片染色找杜克雷嗜血杆菌,同时进行杜克雷嗜血杆菌培养,杜克雷嗜血杆菌培养。

1.3.4 多重-PCR检测TP、HSV、和HD 参照文献[4]的方法,①标本DNA的抽取采用酚-氯仿法抽取参考菌株和临床标本的DNA;②参考文献及菌株的基因文库设计引物,TP序列为:3'-GAAGTT TGTCCCAGTTGCGGTT-5' (537-559)和5'-CAGAGCCATCAGCCCTTTTCA-3' (797-776), HSV序列为:5'-CAAGGCCACCATGTACTACTA CAAA-GAT-3' (1022-1050, HSV₁)和5'-CCGTAAAACC

GGGACAT GTACACAGT-3' (1453-1425, HS V₂), HD 序列为: 3'-GAAATGC AATTCACAGGTTAA-5' (690-711) 和 5'-TTCTGT GACTAACGTCAATCAA TTTTG-3' (833-860), 由 TaKaRa 有限公司合成; ③ 反应体系, 反应总体积 50 μ L, 终浓度为 10 mmol/L Tris, 3 mmol/L MgCl₂, dNTPs 200 μ mol/L, 2 U 的 Taq 酶, 25 pmol/L 上述各种引物及 DNA 模板。PCR 扩增条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 然后按 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 65 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s 共 5 个循环, 然后 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s 共 30 个循环, 最后 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s 共 5 个循环, 再 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min; ④ 产物分析, 取产物 10 μ L 进行 30 g/L 的琼脂凝胶电泳, 100 V 30 min, 溴乙锭染色, 在紫外灯下观察结果。同时对 PCR 产物序列分析, 分别以 TP、HSV 和 HD 特异的 PCR 引物作为测序引物, 用四色荧光末端终止法测序。

1.3 统计分析

采用 SPSS 10.0, χ^2 检验比较 GUD 病人中 HIV 的感染率和不同 STD 病人中 HIV 感染率及其关系。

2 结果

2.1 溃疡性 STD 与非溃疡性 STD 病人中性别、年龄及性病分布情况

在 8 962 例 STD 病人中, 男性 6 407 例, 占 71.5% (6 407/8 962), 年龄 12~82 岁, 平均 32.31 岁; 女性 2 555 例, 占 28.5% (2 555/8 962), 年龄 13~65 岁, 平均 28.37 岁; 小于 20 岁 368 例, 占 4.1%, 20~40 岁 8 335 例, 占 93.0%, 大于 40 岁, 占 2.9%。生殖器溃疡性 STD 病人 285 例, 占 3.18%, 其中男 204 例, 女 81 例, 年龄 13~69 岁, 平均 31.44 岁; 生殖器非溃疡性 STD 病人 8 677 例, 占 96.82%, 其中男 6 203 例, 女 2474 例, 年龄 12~82 岁, 平均 32.04 岁; 梅毒 784 例 (8.75%, 784/8 962), 生殖器疱疹 814 例 (9.08%, 814/8 962), 非淋菌性尿道炎或宫颈炎 1713 例 (19.11%, 1713/8 962), 淋病 124 例 (1.38%, 124/8 962), 尖锐湿疣 532 例 (5.94%, 532/8 962), 念珠菌性龟头炎或阴道炎、滴虫性阴道炎等 4 995 例 (55.74%, 4 995/8 962)。

2.2 溃疡性 STD 与非溃疡性 STD 病人中 HIV

的感染情况

在 285 例溃疡性 STD 病人中, HIV 感染 5 例, 感染率为 1.75% (5/285); 在 8 677 例非溃疡性 STD 病人中 HIV 感染 133 例, 感染率 1.53% (133/8 677), 两者无统计学意义 ($\chi^2 = 0.09$, $P > 0.05$; OR = 1.15, 95% CI = 0.47 - 2.81)。

2.3 不同 STD 病人中 HIV 的感染情况

在 8 962 例 STD 病人中, 诊断为梅毒的有 784 例, 生殖器疱疹 814 例, 其他 STD 7 364 例。在 784 例梅毒患者中, HIV 感染 22 例, 感染率为 2.81% (22/784); 生殖器疱疹病人中的 HIV 感染率为 0.74% (6/814), 其他 STD 的 HIV 感染率为 1.49% (110/7364)。比较 3 者的 HIV 感染率发现, 梅毒的 HIV 感染率高于生殖器疱疹 (2.81% vs 0.74%, $\chi^2 = 9.92$, $P < 0.005$, OR = 3.89, 95% CI = 1.67 - 9.05), 亦高于其它 STD 患者 (2.81% vs 1.49%, $\chi^2 = 7.66$, $P < 0.001$, OR = 1.90, 95% CI = 1.21 - 3.00)。GUD 病人的 HIV 感染率为 1.75% (28/1598), 与其他 STD 病人的 HIV 感染率相比, 两者无统计学意义 (1.75% vs 1.49%, $\chi^2 = 0.42$, $P > 0.05$; OR = 1.18, 95% CI = 0.77 - 179)。

3 讨论

近年来国内外 HIV 感染呈明显上升的趋势, 国外流行病学调查发现在 GUD 患者中 HIV 感染显著增高, 认为 GUD 对 HIV 感染的流行及传播有重要影响^[2-4]。然有关我国的 GUD 与 HIV 感染的关系尚未见大样本病例的报道, 为此我们对本单位近年来的病例进行分析, 试图明确两者的关系, 结果在 8 962 例 STD 病人中就诊时生殖器有溃疡的 GUD 发病率为 3.18%, 男女所占比例 8:1, 其发病的峰值年龄为 20~39 岁 (93%), 与 Fawole 等^[5]报道有一定的差别 (溃疡性 STD 发病率为 12.8%, 男女比例为 2:1, 发病的峰值年龄为 20 \pm 29 岁), 提示本地区就诊时生殖器有溃疡的 GUD 的发病率明显低于国外, 但发病高峰年龄范围大, 以男性病人为主。

Gomez 等^[6]在巴哈马进行的研究发现 GUD 的 HIV 感染率高达 12.9%; 而 Chen 等在南非的研究也提示上述人群具有很高的 HIV 感染率 (GUD 的 HIV 感染率为 39.4%, 其他 STD 病人 HIV 感染率

为 22.2%),认为 GUD 促进 HIV 的感染^[2,5]。我们在 285 例生殖器溃疡性 STD 病人中仅发现 5 例 HIV 感染者,其感染率为 1.75%;在 8 677 例生殖器非溃疡性 STD 病人中发现 133 例 HIV 感染者,感染率为 1.53%,两者相比无统计学意义,提示在广州地区 GUD 病人中 HIV 感染率较低。我们进一步分析 8 962 例 STD 病人中 GUD 的 HIV 感染状况,发现梅毒患者的 HIV 感染率为 2.81%,生殖器疱疹的 HIV 感染率为 0.74%,其它 STD 为 1.49%,梅毒患者的 HIV 感染率明显高于生殖器疱疹,也高于其他 STD 患者的 HIV 感染率,提示梅毒与 HIV 感染有关系。

本研究发现无论是 GUD 还是其他 STD 病人其 HIV 感染率均明显低于国外相似人群,可能与目前我国 HIV 感染率比国外(如非洲及拉丁美洲等)高发地区 HIV 感染率低有关。本组梅毒患者中的 HIV 感染率比生殖器疱疹高,可能是因梅毒患者溃疡面较大、较深且病程持续时间较长等所致。因此,我们应对梅毒患者密切进行 HIV 监测,特别是对治疗后梅毒血清试验持续阳性的患者应进行 HIV 检测。Dickerson 等^[7]发现生殖器疱疹的 HIV 感染率明显增高,认为生殖器疱疹是引起 HIV 感染的重要原因。虽然本组生殖器疱疹 HIV 感染率不高,但我们认为生殖器疱疹 HIV 感染的监测与预防不应忽视。本组生殖器疱疹 HIV 感染率不高的原因,可能与我国目前 HIV 感染相对较少及生殖器疱疹发病率相对较低有关。因此,其与 HIV 感染的关系尚需进行更多病例的、深入的、广泛的及多地区的对照研究。

参考文献:

[1] 全国性病监测协作组. 2001 年全国性病流行病学分析[J]. 中国性病艾滋病防治杂志, 2002, 6(1): 129.

[2] Chen C Y, Ballard R C, Beck-sague C M, et al. Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa: the herpetic connection[J]. Sex Trasm Dis, 2000, 27 (1): 30.

[3] 吴志华. 现代性病学[M]. 第 2 版. 广州: 广东人民出版社, 2000. 71 ~ 264.

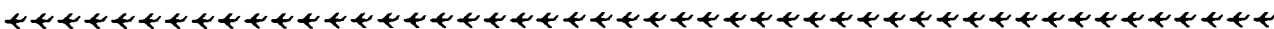
[4] Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, et al. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in Pune, India[J]. Sex Transm Dis, 1999, 26 (1): 55.

[5] Famole O, Okesola A O, Famole A O. Genital ulcers disease among sexually transmitted disease clinic attendees in Ibadan, Nigeria[J]. Afr J Med Med Sci, 2000, 29 (1): 17.

[6] Gomez M P, Kimball A M, Orlander H, et al. Epidemic crack cocaine use linked with epidemics of genital ulcer disease and heterosexual HIV infection in the Bahamas: evidence of impact of prevention and control measures[J]. Sex Transm Dis, 2002, 29 (5): 259.

[7] Dickerson M C, Johnston J, Delea T E, et al. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria[J]. Sex Transm Dis, 1996, 23 (5): 429.

(编辑 张思健)



(上接第 357 页 from page 357)

[4] 卢圣栋. 现代分子生物学实验技术[M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999. 395 ~ 396.

[5] Ljungberg K, Kolmskog C, Wahren B, et al. DNA vaccination of ferrets with chimeric influenza A virus hemagglutinin(H3) genes[J]. Vaccine, 2002, 20(16):2045.

[6] Gruber W C. The role of live influenza vaccines in children[J]. Vaccine, 2002, 20(Suppl)2:S66

[7] Ulmer J B. Influenza DNA vaccines[J]. Vaccine, 2002, 20(Suppl)2:74.

[8] Schweiger B, Zadow I, Heckler R. Antigenic drift and variability of influenza viruses[J]. Med Microbiol Im-

munol(Berl), 2002, 191(3~4):133.

[9] Gubareva L V, Novikov D V, Hayden F G. Assessment of hemagglutinin sequence heterogeneity during influenza virus transmission in families[J]. J Infect Dis, 2002, 186 (11):1575.

[10] Sasaki S, Amara R R, Yeow W S, et al. Regulation of DNA-raised immune responses by cotransfected interferon regulatory factors[J]. J Virol, 2002, 76(13):6652.

(编辑 张敏瑞)