

水痘-带状疱疹病毒的致病机制与防治

郭宏, 扈瑞平*, 马艳华, 张竞男, 苑红, 李丽, 霍达, 张俊锋

(内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 水痘-带状疱疹病毒(VZV)属人类疱疹病毒 α 亚科, 具有嗜神经性, 人类是该病毒的唯一自然宿主。初次感染可引起水痘, 日后宿主免疫力低下时, 病毒可再次激活引起带状疱疹。VZV感染易引起诸多并发症, 对临床的诊治造成一定干扰。本文就VZV的分子结构、感染机制及途径、流行病学、临床特点和防治原则等方面进行综述, 为疾病预防、诊断及合理有效治疗提供参考。

关键词: 水痘-带状疱疹病毒; 并发症; 防治

中图分类号: R373

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)02-0210-05

MECHANISM AND PREVENTION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS

GUO Hong, HU Rui-ping, MA Yan-hua, et al.

(Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059 China)

Abstract: Varicella-zoster virus (VZV) belongs to the alpha subfamily of human herpesvirus with neurotropic properties. Human is the only natural host of the virus. The initial infection can cause chickenpox, and when the host's immunity is low in the future, the virus can reactivate and cause herpes zoster. VZV infection is easy to cause many complications, which interferes with clinical diagnosis and treatment. This article reviews the molecular structure, infection mechanism and pathway, epidemiology, clinical characteristics and prevention and treatment principles of VZV, in order to provide reference for disease prevention, diagnosis and reasonable and effective treatment.

Key words: varicella-zoster virus; complication; prevention

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)属 α -疱疹病毒可感染世界90%以上的人群^[1]。原发性VZV感染通常发生在儿童早期, 导致水痘, 并在三叉神经节和背根神经节的神经元中形成终身潜伏感染^[2]。VZV在大约三分之一的感染者体内重新激活, 导致带状疱疹(herpes zoster, HZ)。临床上感染VZV后不但会引起水痘或带状疱疹, 而且还可能会导致基质性角膜炎和脑血管性中风等诸多并发症^[3], 甚至严重者可危及生命。

1 VZV病原学特点

VZV为线性双链DNA分子, 长度约125 000 bp, 编码至少71个开放阅读框(open reading frame,

ORF)和相关启动子序列。由两个独特的区域组成, 即UL(unique long region, UL)和US(unique short region, US), 每个区域的两侧都是反向重复序列。UL长约105 kbp和US长约5232 bp, 其中长约88 bp的反向重复序列TRL(terminal long repeats, TRL)和IRL(internal long repeats, IRL)位于UL区域的两端, 而长约7319bp的反向重复序列IRS(internal short repeats, IRS)和TRS(terminal short repeats, TRS)位于US区域的两端^[4]。编码ORF62和ORF70、ORF63和ORF71、ORF64和ORF69的基因为重复序列。2017年Nancy J. Jensen等人基于全基因组提出新的分型方案, 将VZV分为八个演化支。七个已确立的演化支, 分别为Clade1、Clade2、Clade3、Clade4、Clade5、Clade6、Clade9, 和一个临时

收稿日期: 2020-10-23; 修回日期: 2021-01-12

项目基金: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(NO.201701047)

作者简介: 郭宏(1994-), 女, 内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 扈瑞平, 教授, E-mail:783674348@qq.com 内蒙古医科大学基础医学院, 010059

演化支Clade VIII^[4]。

VZV是直径约150~200nm的椭圆形颗粒^[5],线性VZV基因组被20面体的核衣壳所包被。病毒核衣壳由162个壳微粒组成,壳外有脂蛋白包膜,包膜上共有9种糖蛋白,分别为gE,gI,gC,gH,gL,gB,gK,gM和gN。其中gE由ORF68编码,是主要的病毒结构蛋白,为VZV复制和病毒组装的关键蛋白,负责介导病毒在细胞间的传播;gI由ORF67编码,通常作为gE在异二聚体gE/gI复合物中的分子伴侣蛋白,存在于被感染的细胞中^[5];gC由ORF14编码,在最初的3~4个VZV复制周期中,只有少量的gC合成^[6]。根据输入病毒的滴度,gC在接种后48~72h可检测到,其表达水平可反应VZV的毒力。gH是由ORF37编码,含有一个有效的中和表位^[7],且具有诱导中和抗体的能力,可作为疫苗制备中重要的抗原之一。gB由ORF31所编码,与gH类似也可引起中和抗体反应,但弱于gH。gL由ORF60编码,当作为gH/gL复合物的一部分时,其功能与分子伴侣蛋白相类似。gK由ORF5编码,为疏水性的糖蛋白,在 α 疱疹病毒中相对保守,具有多个膜结合结构域^[8]。gM由ORF50编码,gN由ORF8.5或ORF9A所编码,gM和gN的相关功能目前仍处于研究阶段。

2 VZV流行病学特点

VZV是一种具有高度传染性的 α 疱疹病毒,在儿童时期易引发水痘,而在成年后则易引发带状疱疹^[9]。VZV在全球范围普遍存在,但在温带地区和大多数热带地区,发病率有一定差距。在未接种疫苗的温带国家中,90%以上的感染发生在青春期之前,不足5%的群体在成年人中仍然易感,并且成年人比儿童的病情更为严重^[10]。相反,在许多热带地区,感染发生在年龄较大的人群身上,成年人的易感性比儿童相对较高^[11]。初次感染年龄差异的原因尚不明确,可能受气候、人口密度和受试者接触该病原体风险等因素的影响。

水痘在温带和大部分热带地区表现出强烈的季节性,发病高峰出现在冬季和春季,或在热带最冷和最干燥的月份^[2]。在未接种疫苗的情况下,每2~5年将出现一次流行高峰^[12]。

3 感染机制及途径

初次感染VZV时,病毒在上呼吸道、上皮细胞

和扁桃腺中产生短暂的局部复制,在这些位点感染T细胞。在非特异性免疫的作用下,血液中产生干扰素(interferon, IFN),但由于STAT-1分子磷酸化受阻IFN- α 表达受限,在感染后约4~6天产生临床相关病毒血症^[13]。在此期间,病毒被传播到网状内皮组织,包括肝脏和脾脏,并在那里进一步繁殖。在感染VZV后约14天,进入第二病毒期,此时VZV最终运输到皮肤和粘膜^[14]。抗体产生后会使得病毒所在的角质层发生细胞损伤、炎症反应,而产生的免疫反应,会导致充满病毒粒子的小泡的形成。此症状会在感染后约2周(10~21天)出现。

VZV感染后经吸附融合等过程,早期(IE)、早期(E)和晚期(L)基因等病毒蛋白被表达并进入细胞核。在病毒复制的整个周期产生大量的细胞损伤并最终溶解;在病毒复制的过程中,会导致细胞损伤并最终溶解。而核内体的酸性环境会破坏病毒颗粒并使传染性减小。故皮疹出现前1~2天和皮疹出现后5~7天内,病毒可通过飞沫和气溶胶传播,且多具有传染性^[13]。随着痂的形成和脱落,传染性逐渐减弱。病变部位所形成的脓疱在12~72h后,通常会分批次破裂并结痂。脓疱通常愈合后不会留下痕迹,但如果出现划痕,则可能会被葡萄球菌或链球菌感染,并留下永久性的疤痕^[13]。

4 诊断依据

VZV感染的临床诊断基于水疱在患者身体上的分布来判断。对水痘患者而言,病变部位主要在躯干和四肢;带状疱疹患者而言,病变部位主要局限于身体一侧或部分的皮肤,有时也可涉及多部分皮肤^[12]。

VZV感染的实验室诊断可通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR),检测囊泡液、唾液或脑脊液中是否含有VZV DNA,也可采用荧光免疫法进行快速测试。还可通过是否含有VZV特异性血清IgM抗体来进行确诊,虽然灵敏度远不如PCR,不作为确诊VZV感染的首选方法,但可用于评估未接种疫苗人群对水痘的免疫力或敏感性^[12]。

5 临床特征

水痘常见于10岁以下儿童,主要特征为发生在躯干、头部和面部的水泡性瘙痒皮疹。出现皮疹前会有全身不适、恶心、食欲不振、高烧或头痛等先驱

症状。该前驱症状在儿童中表现较轻,但在青少年和成年人中表现较重,特别是在艾滋病、白血病或淋巴瘤等免疫缺陷人群中表现更为严重^[13]。

若在妊娠的前两三个月感染 VZV,可传染胎儿,引起先天性水痘综合征,胎儿出现皮肤瘢痕、眼部缺陷、四肢发育不全和神经系统的改变,并可导致流产。若在妊娠期第 5 个月感染 VZV,则可能在胎儿出生早期出现无症状水痘或带状疱疹。若在分娩前 2~5 天母亲出现水痘,则新生儿可能出现严重的水痘症状,且新生儿死亡率达 30%^[15]。

再次感染 VZV,会引起带状疱疹,临床表现为单侧水疱性皮炎,多局限于单侧皮肤,通常伴有神经根性疼痛。严重情况下,患者会出现剧烈疼痛和不适,且可持续数周、数月甚至数年,生活质量大大降低。

6 并发症

VZV 不仅在二次感染后会引起并发症,对于免疫力低下的人群初次感染同样也会引起一系列疾病。

6.1 脑膜炎或脑膜脑炎

VZV 感染可表现为脑膜炎或脑膜脑炎,伴或不伴皮疹。但也有学者认为在血管病变的情况下所出现脑膜炎可能与 VZV 有关^[16]。免疫功能低下的个体(如艾滋病患者)中症状可能更为严重。其发病机理尚不清楚。临床上,因脑电图可表现为正常或非特异性异常,故无法做出明确诊断。可通过检测脑脊液中是否含有 VZV DNA 或 VZV IgG 抗体来进行确诊^[17]。

6.2 亨特氏综合征

当 VZV 侵犯到面神经时,易引发亨特氏综合征。临床上,该综合征会引起耳鸣、耳聋和眩晕、外耳道带状疱疹,甚至当累及面神经鼓索支时,会导致舌前三分之二的味觉丧失^[16]。这种综合征可能与其他颅神经的功能障碍以及局部脑干脑炎有关^[17]。

6.3 VZV 血管病

VZV 血管病患者可有头痛、精神状态改变或局灶性神经功能障碍等症状,是 VZV 再激活的严重并发症之一^[2]。其病因可能是由于病毒感染大小动脉而引起的血管病。临床表现有缺血性或出血性卒中、脑动脉瘤、颞动脉受累、动脉夹层、短暂性缺血发作、脑静脉血栓形成、脊髓和周围动脉血栓形成等^[18]。脑核磁共振成像常提示灰质-白质交界处病变。在超过三分之二的患者中,血管造影提示病变部位局灶性动脉狭窄或闭塞、动脉瘤或出血。

6.4 眼部疾病

VZV 引起的眼部疾病易在免疫功能较弱的人群中发病。可引起基质性角膜炎,同时伴有角膜麻痹、急性视网膜坏死或渐进性外视网膜坏死,患者感到眼痛或视力减退的症状^[2]。还可能造成视网膜出血,双侧黄斑区受累甚至变白。带状疱疹、无菌性脑膜炎、血管炎或脊髓炎可发生于视网膜坏死之前。与神经系统疾病一样,VZV 相关的眼部疾病也可在没有皮疹的情况下发生^[2]。

6.5 带状疱疹后遗神经痛

带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)表现为皮疹发作后至少持续 3 个月的疼痛,是 VZV 感染后最常见的并发症^[2]。PHN 发生的机制尚未明确,但目前主要有三种非互斥理论来对其进行解释。一是神经节或脊髓神经元的兴奋性在恢复期发生改变^[19]。第二,神经节内存在持续性 VZV 感染,可能引起慢性神经节炎症^[20]。第三种理论认为,虽没有病毒复制,但可能是由于 VZV 的基因表达和蛋白质生产,产生神经生理学的干扰,进而引起疼痛^[2]。

6.6 带状疱疹轻瘫

带状疱疹轻瘫的症状表现为手臂或膈肌无力,腿部无力以及尿潴留,核磁共振显示脊髓神经的背侧根和腹侧根均受累^[16]。虽预后因人而异,但约 50% 的患者可完全康复^[16]。

7 防治原则

7.1 治疗

对于水痘患者而言,考虑到相关的治疗费用和临床效果,世界卫生组织(WHO)在 2014 年发布的水痘和带状疱疹立场文件中明确指出,仅推荐具有传染性的水痘患者或患有水痘的高危人群,使用抗病毒药物或免疫球蛋白,进行抗病毒治疗或暴露后预防。对于免疫功能低下或有严重并发症的患者,可通过静脉滴注抗病毒药物进行治疗^[11]。临床研究证实,暴露后预防或预防免疫功能低下儿童的继发性水痘可口服阿昔洛韦^[21]。患有严重水痘的高危人群,可使用 VZV 免疫球蛋白。

对于带状疱疹患者而言,WHO 提出在皮疹出现后 72h 内,对于无其他疾病的患者或免疫功能低下的患者,建议尽早口服抗病毒药物,进行抗病毒治疗。免疫功能低下或有严重并发症的患者可通过静脉滴注抗病毒药物进行治疗^[12]。带状疱疹引起的相关疼痛,可使用非甾体类抗炎药来镇痛。在剧烈疼

痛的情况下,也可使用皮质类固醇或阿片类药物。

7.2 预防

目前,针对水痘的疫苗主要有水痘减毒活疫苗(Oka株)和麻疹、腮腺炎和风疹(MMR)疫苗组合使用的MMRV联合疫苗。针对带状疱疹的疫苗主要有带状疱疹减毒活疫苗(zoster vaccine live, ZVL)和重组带状疱疹疫苗(recombinant zoster vaccine, RZV)^[9]。

水痘减毒活疫苗(Oka株)于1984年在德国和瑞典首次获得许可^[9]。美国自1995年起实施了一剂次VZV疫苗接种计划后,接种疫苗的社区中发病率降低了70%以上,大大降低了发病率和死亡率。MMRV疫苗也显示出良好的安全性。MMRV疫苗的使用简化了管理,通过一次注射就可以预防多种疾病。有助于提高疫苗覆盖率和降低健康成本。

1965年Edgar Hope-Simpson观察到HZ的发病率和严重性随年龄增长而增加,首次提出再次发病是由于VZV特异性CMI的下降所引起的;同时他还观察到,HZ的复发在免疫能力强的人群中相对罕见^[22],这一重要发现加速了带状疱疹疫苗的发展。

ZVL其实质为高剂量Oka株减毒活疫苗,可使体内VZV-CMI重新激活,并降低HZ的发病率和严重程度。ZVL与水痘疫苗相似,具有更高的抗原含量(>14倍)^[23]。ZVL于2006年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的许可,可用于预防50岁以上具有免疫能力的健康人群,并被美国疾病预防控制中心免疫实践咨询委员会(The Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)推荐用于60岁及以上具有免疫能力的健康人群。但ZVL禁止用于原发性和获得性免疫缺陷患者、正在接受免疫抑制治疗的患者、未经治疗的结核病患者和怀孕人群。

RZV于2017年获FDA批准使用^[23],并于2018年获得欧盟委员会批准。RZV含有VZV的糖蛋白E(gE),对复制和细胞间病毒扩散以及特异性免疫反应的靶点至关重要,以及含有刺激先天性免疫反应激活的AS01B佐剂^[24]。临床试验表明,S1B佐剂可增强特异性抗体和细胞介导的反应^[25]。与ZVL相比,RZV诱导更大和更持久的免疫反应,包括细胞介导和体液免疫,但其不良反应发生率略高于ZVL。

8 小结

接种疫苗目前是控制VZV感染最有效的措施。2014年WHO发布的水痘和带状疱疹立场文件

中建议各国建立完善的疾病监测系统,有利于评估VZV感染带来的疾病负担,并建议将水痘疫苗纳入儿童常规免疫^[12]。然而目前我国尚未将水痘列入法定报告传染病,仅作为突发公共卫生事件进行上报,且未建立统一的监测系统。因此加强我国对VZV基因特征研究,运用分子流行病学技术监测病毒爆发和分布,进行大量数据积累,对VZV的预防与治疗具有重要意义。

参考文献

- [1]Laing K, Ouwendijk W J D, Koelle D M, et al. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection[J]. J Infect Dis Med, 2018;218
- [2]Gershon A A, Breuer J, Cohen J I, et al. Varicella zoster virus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015;15-16
- [3]Daniel D, Tomohiko S, Werner O. Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency[J]. Viruses, 2018;10(7):349
- [4]Jensen Nancy J, Rivaller Pierre, Tseng Hung Fu, et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on whole-genome comparisons[J]. J Gen Virol, 2017;98:1434-1438
- [5]Grose C. The Predominant Varicella-zoster Virus gE and gL Glycoprotein Complex[M]// Structure-Function Relationships of Human Pathogenic Viruses. Springer US, 2002
- [6]Storlie J, Jackson W, Hutchinson J, et al. Delayed Biosynthesis of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein C: Upregulation by Hexamethylene Bisacetamide and Retinoic Acid Treatment of Infected Cells[J]. J Virol, 2006;80(19):9544-9556
- [7]Forghani, Ni L, Grose C. Neutralization epitope of the varicella-zoster virus gH: gL glycoprotein complex[J]. Virology, 1994;199(2):458-462
- [8]Chengjun, Jeffrey Suen, Marvin Sommer, et al. Characterization of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein K (Open Reading Frame 5) and Its Role in Virus Growth[J]. J Virol, 1999;73(5):4197
- [9]Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, et al. Varicella zoster virus vaccines: an update[J]. Immunotargets Ther. 2019;8:15-28
- [10]Free T. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Seventh Edition[J]. J Nurse Pract, 2003;28(2):67-69
- [11]Malavige GN, Jones L, Kamaladasa SD, et al. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka[J]. PLoS One. 2008;3(11):e3789
- [12]Samuel L Katz. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2014;89(25):265-287
- [13]Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies[J]. New Microbiol, 2018;41(1):69-73
- [14]Arvin AM, Moffat JF, Sommer M, et al. Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection[J]. Curr Top Microbiol Immunol. 2010;342:189-209

(下转第217页)

- [21]McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat. Genet.* 1994; 8: 345-351
- [22]Johnson D., Berg J., Baldwin M., et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat. Genet.* 1996; 13: 189-195
- [23]Gallione C.J., Repetto G.M., Legius E., et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004; 363: 852-859
- [24]McDonald J., Wooderchak-Donahue W., Webb C.V., et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6: 1
- [25]Tual- Chalot S., Oh S.P., Arthur H.M. Mouse models of hereditary hemorrhagic telangiectasia: Recent advances and future challenges. *Front. Genet.* 2015; 6: 25

(上接第 206 页)

- [18]朱军伟,李印.肺部分切除术后胸腔引流管拔除时的现状及进展[J].中国微创外科杂志,2015;15(04):373-375
- [19]Fu R, Zhang JT, Dong S, et al. Drainage tube hole suture improvement: removal-free stitches. *Thorac Cancer*, 2019; 10(9): 1827-1833
- [20]Cooke DT, David EA. Large-bore and small-bore chest tubes: types, function, and placement. *Thorac Surg Clin*, 2013; 23(1): 17-24
- [21]Yokoyama Y, Nakagomi T, Shikata D, et al. A novel technique for chest drain removal using a two layer method with triclosan-coated sutures. *J Thorac Dis*, 2017; 9(1): 211-213
- [22]张晔,李辉,胡滨,等.肺叶切除术后早期拔除胸腔引流管的前瞻性随机对照研究[J].中华外科杂志,2013;(06): 533-537
- [23]褚翔鹏,贺猛,薛原,等.单孔胸腔镜术后留置超细引流管在普胸手术中的应用[J].中国社区医师,2017;33(23):28+30
- [24]Brown SG, Ball EL, Macdonald SP, et al. Spontaneous pneumothorax; A multicentre retrospective analysis of emergency treatment, complications and outcomes[J]. *Intern Med J*, 2014; 44(5): 450-457
- [25]杨于钢,张汝,卢佳.胸腔闭式引流术后常见并发症原因及治疗方法.临床医学,2016;29(32):256

(上接第 213 页)

- [15]Nitin, Arora, Yoel, et al. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy[J]. *cell host & microbe*, 2017; 21(5): 561
- [16]Gilden D, Nagel M A, Cohrs R J. Varicella-zoster[J]. *Handb Clin Neurol*. 2020; 265-283
- [17]Peter G E, Kennedy, Anne A, et al. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection[J]. *Viruses*, 2018; 41(04): 251-253
- [18]Nagel M A, Gilden D. Update on Varicella Zoster Virus Vasculopathy[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2014; 16(6): 1-8
- [19]Smith, F P. Pathological studies of spinal nerve ganglia in relation to intractable intercostal pain[J]. *Surg Neurol*, 1978; 10(1): 50-53
- [20]Watson C P N, Watt V R, Chipman M, et al. The prognosis with postherpetic neuralgia[J]. *Pain*, 1991; 46(2): 195-199
- [21]Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir[J]. *J Hosp Infect*, 2009; 72(2): 163-168
- [22]Hope-Simpson R E. The Nature of Herpes Zoster[J]. *Practitioner*, 1964; 193: 217-219
- [23]Dooling K L, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines[J]. *Am J Transplant*, 2018; 18(3): 756-762
- [24]Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older[J]. *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 1019-1032
- [25]Dendouga N, Fochesato M, Lockman L, et al. Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice[J]. *Vaccine*, 2012; 30(20): 3126-3135