

尖锐湿疣临床诊疗与防治指南(一)

中华医学会皮肤性病学会性病学组 中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会

本指南是在中华医学会皮肤性病学会和中国医师协会皮肤科分会领导下,由性病学组、性病亚专业委员会全体委员和中国疾病预防控制中心性病控制中心相关专家集体讨论制定,供我国皮肤科医师、全科医师以及其他相关学科医师在尖锐湿疣诊疗实践中参考。

尖锐湿疣又称生殖器疣、性病疣。系由人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染引起的以疣状病变为主的性传播疾病,主要侵犯生殖器、会阴和肛门部位,性接触(如直接性接触、手淫)为主要传播途径,少数人可通过非性传播途径的密切接触等而感染。

尖锐湿疣是我国常见的性传播疾病,其最大的难题是容易复发、需长时间反复治疗、长时间内有传染性,严重影响患者的日常生活,并带来相应的心理负担。

尖锐湿疣由 HPV 感染外阴、生殖道引起,90%与 HPV 6 和 11 型感染有关,尖锐湿疣常常混合感染多种 HPV 型别。HPV16、18、31、33 和 35 型偶见于尖锐湿疣,但更多与外生殖器(如:阴唇、阴茎和肛门)和宫颈的鳞状上皮新生物有关(如:原位鳞癌、鲍温样丘疹病、Queyrat 增殖性红斑或生殖器鲍温病)。

HPV 有 100 多型,其中大约 40 多种可以感染泌尿生殖道。大多数 HPV 感染为无症状,未被发现或亚临床感染。高危型 HPV16、18 与宫颈肿瘤的致病密切相关,同时也与其他肛门生殖器肿瘤相关,包括阴茎、外阴、阴道、肛门,以及部分口咽部肿瘤。低危型的 HPV 6、11 可以引起生殖器疣,也与呼吸系统乳头瘤样病的复发有关。无症状的生殖道 HPV 感染很常见,往往有自限性。据估计,超过 50%的人群在其一生中至少感染过一次 HPV,但持续的高危型 HPV 感染是发展为癌前病变及癌的高危因素。

一 诊断^[1]

1 诊断依据

1.1 流行病学 有多性伴,不安全性行为,或性伴感染史。或与尖锐湿疣病人有密切的间接接触史,或新生儿的母亲为 HPV 感染者。

1.2 临床表现

1.2.1 潜伏期 3 周至 8 个月,平均 3 个月。

1.2.2 症状与体征 1) 男性好发于包皮、龟头、冠状沟、系带、阴茎、尿道口、肛周和阴囊等,女性为大小阴唇、尿道口、阴道口、会阴、肛周、阴道壁、宫颈等,被动肛交者可发生于肛周、肛管和直肠,口交者可出现在口腔。

2) 皮损初期表现为局部出现细小丘疹,针头至绿豆大小。逐渐增大或增多,向周围扩散、蔓延,发展为乳头状、鸡冠状、菜花状或团块状的赘生物。损害可为单发或多发。色泽

可从粉红色至深红色(非角化性皮损)、灰白色(严重角化性皮损),乃至棕黑色(色素沉着性皮损)。少数病人因免疫功能低下或妊娠而发生大体积疣,可累及整个外阴、肛周以及臀沟,称巨大型尖锐湿疣。

3) 病人一般无自觉症状,少数病人可自觉痒感、异物感、压迫感或灼痛感,可因皮损脆性增加、摩擦而发生破溃、浸渍或糜烂,或有出血,或继发感染。女性病人可有阴道分泌物增多。损害可造成病人的心理负担,如焦虑感等。

4) 临床类型:① 典型尖锐湿疣:皮损为柔软、粉红色、菜花状或乳头状赘生物,大小不等,表面呈花椰菜样凹凸不平,可带蒂。常见于潮湿且部分角化的上皮部位,如包皮内侧、尿道口、小阴唇、阴道口、阴道、宫颈、肛门,但也可见于腹股沟、会阴等部位;偶见于乳头、口腔,同性行为方式有关。② 丘疹状疣:皮损为圆形或半圆形丘疹状突起,非菜花状,直径 1~4mm,见于完全角化的上皮部位。③ 扁平状疣:皮损稍高出皮面,或呈斑丘疹状,表面可呈玛瑙纹蜡样光泽,有时可见微刺。可见于生殖器任何部位,易被忽略。④ 亚临床感染:暴露于 HPV 后,亚临床感染或潜伏感染可能是最常见的后果。亚临床感染的皮肤黏膜表面外观正常,如涂布 5%醋酸溶液(醋酸白试验),可出现境界清楚的发白区域。

巨大型尖锐湿疣(Buschke-Lowenstein 瘤, giant condyloma acuminatum):很少见,具有侵袭性,像疣一样生长,是一种疣状癌。该肿瘤由 HPV-6 引起,最常发生于未作包皮环切术的男性龟头或包皮,其次发生于肛周皮肤或外阴。尽管组织学表现看起来为良性,但可能侵袭较深,极少数情况可转移到区域淋巴结。所以尽管亦称尖锐湿疣,但本病表现的是肿瘤的生物特征,治疗方法也不一样,临床诊断中要特别注意。

5) 醋酸白试验:用 3%~5%醋酸溶液湿敷或涂布于待检的皮损处以及周围皮肤黏膜,在 3~5 分钟内,如见到均匀一致的变白区域为阳性反应。该试验并非 HPV 感染的特异性试验,其敏感性和特异性尚不清楚。局部有炎症、表皮增厚或外伤等时可出现假阳性。醋酸白试验阴性也不能排除 HPV 感染。临床上较典型的尖锐湿疣及 HPV 检查阳性的损害中,有 7%~9%为醋酸白试验阴性。另一项调查表明,醋酸白试验典型和明显的 HPV 感染有 62%与组织病理的结果一致。而不典型表现仅 11%一致。如以组织病理的结果为基础,醋酸白试验的敏感性为 85%,特异性仅为 12%。如以核酸印迹法和原位杂交技术为基础,则敏感性为 85%,特异性仅为 11%。

1.3 实验室检查 尖锐湿疣的实验室诊断方法主要有组织病理检查和核酸检测。

1.3.1 病理学检查 尖锐湿疣的病理学征象:乳头瘤或疣状增生、角化过度、片状角化不全、表皮棘层肥厚、基底细胞增生、真皮浅层血管扩张,并有淋巴细胞为主的炎细胞浸润。在表皮浅层(颗粒层和棘层上部)可见呈灶状、片状及散在分布的空泡化细胞,该细胞体大,核深染,核周可见程度不同的空泡化改变。有时可在角质形成细胞内可见大小不等浓染的颗粒样物质,即病毒包涵体。特征性病理组织像可作为明确诊断尖锐湿疣的重要依据,并可与其他皮肤病鉴别诊断。

1.3.2 核酸扩增试验 通过扩增 HPV 特异性基因(L1、E6、E7 区基因)进行检测和分型。目前有多种核酸检测方法,包括荧光实时 PCR、核酸探针杂交试验等。还可检测 HPV 型别,包括 16、18 等高危型,以及 6、11 等低危型。

核酸扩增试验可以检测可疑损害标本中 HPV 核酸是否阳性。核酸检测应在通过相关机构认定的实验室开展。该检测的临床意义在于:(1)直接检测标本中的 HPV DNA,是诊断 HPV 感染较为可靠的方法。(2)由于多数人感染 HPV 后不发病,同时其他疾病或疣状皮损中也能检测出 HPV DNA,故用于诊断尖锐湿疣时,应结合临床表现和流行病学特点综合分析。(3)女性宫颈标本检测到高危型 HPV,提示患宫颈癌的风险度增加。患者需做进一步的检查及密切随访。

HPV 试验可用于年龄>30 岁女性的宫颈癌筛查,不能将其作为男性或是年龄<20 岁女性 STD 的常规筛查。这些 HPV 试验检测的是病毒核酸(DNA 或 RNA)或衣壳蛋白。在美国有 4 种检测方法通过了 FDA 认证:HC II HPV 高危型检测(Qiagen),HC II HPV 低危型检测(Qiagen),Cervista HPV 16/18 检测,和 Cervista HPV (Hologics) 高危型检测(2010 USA CDC)。但美国基本不推荐 HPV 核算检测用于尖锐湿疣的诊断。

2 诊断原则

应根据病史、临床症状、体检及实验室检查等进行综合分析,做出诊断。

3 诊断标准

3.1 临床诊断病例 应符合临床表现(1.2)项,有或无流行病学史(1.1)。

3.2 确诊病例 应同时符合临床诊断病例的要求和实验室检查(1.3)中的任一项。

4 鉴别诊断

尖锐湿疣需与阴茎珍珠状丘疹、阴茎系带旁丘疹(Tyson 腺,泰森腺)、绒毛状小阴唇、汗管瘤、皮脂腺异位症、光泽苔藓、扁平湿疣(二期梅毒疹)、鲍温样丘疹病、上皮内瘤变、生殖器鳞状细胞癌等鉴别。

二 治疗

1 治疗原则

迄今还没有明确有效的抗人乳头瘤病毒(HPV)药物来清除 HPV 感染。因此尖锐湿疣的治疗以去除疣体和减少或预防复发为主要目的,尽可能地消除疣体周围的亚临床感染。

确诊后立即治疗,与患者有性接触的配偶或性伴必须检查和治疗,治疗期间禁止性行为。

根据皮损的大小、部位、年龄等因素选择不同的治疗方法,不主张采用毒性大的药物或产生瘢痕的方法。

尖锐湿疣患者可能合并其他性传播疾病,应进行必要的检查和治疗,如病变部位合并有炎症或其他感染,应先控制其他感染及炎症,以免导致治疗后皮损扩散。

告知患者没有确切证据表明,现有治疗方法中没有哪一种优于另外一种治疗方法的,也没有任何单一的治疗方法适合所有尖锐湿疣患者或所有疣体。任何一种治疗方法都有可能产生复发,复发率较高是医生和患者共同面临的重大挑战。治疗后应定期随访。

生殖道 HPV 感染少部分可自行消退,缺乏尖锐湿疣表现或宫颈鳞状上皮内瘤(SIL)改变,则不推荐治疗。

2 治疗方案^[2-4]

生殖器疣的治疗要考虑到病人的选择、可用的资源及医生的经验。大多数患者疣体数<10 个,总面积 0.5~1.0 cm²,对不同的疗法均有效。

影响治疗选择的因素包括:疣体大小、数目、部位、形态、患者的选择,治疗费用,方便性,副作用及医生的经验。影响疗效的因素还可能包括免疫抑制的存在和治疗的依从性。许多患者需治疗一个疗程,而不是一次治疗。

一般来说,潮湿表面及间擦部位的疣对外用药的疗效优于干燥表面。病人对已采用的疗法无效时应重新选择治疗。大多数生殖器疣在治疗 3 个月内有效。

在疗程中应该评估疗效及副作用。如恰当把握治疗,很少发生并发症。应告知患者,用这些去除疗法,常会遗留持续性色素减退或色素沉着。萎缩性或增生性瘢痕少见,但可发生,尤其是在几次治疗之间,愈合时间不够的情况下。治疗后,影响功能的慢性疼痛综合征(如:外阴痛或肛门痛,治疗部位感觉过敏)也少见。少数几例报道有用足叶草毒素和干扰素出现严重的系统反应。

治疗方案可分为病人适用和医生适用两种方式。一些病人喜欢病人适用的方式,是因为可以在家里自己操作。为有效的应用该方式,病人应能够辨别疣体且触摸到所有疣体,并遵照医嘱用药。

2.1 外生殖器尖锐湿疣推荐方案

2.1.1 患者自己用药 男女两性外生殖器部位中等以下大小的疣体(单个疣体直径<5mm,疣体团块直径<10mm,疣体数目<15 个),一般可由患者自己外用药物治疗。

0.5%足叶草毒素酊(或 0.15%足叶草毒素霜),即 0.5%鬼臼毒素酊,每日外用 2 次,连续 3 d,随后停药 4d,7d 为一疗程。如有必要,可重复治疗达 3 个疗程。适用于治疗直径≤10mm 的生殖器疣。用药疣体总面积不应超过 10cm²,日用药总量不应超过 0.5mL。用药后应待局部药物自然干燥。要注意保护皮损周围的正常皮肤、黏膜。副作用以局部刺激作用为主,可有瘙痒、灼痛、红肿、糜烂及坏死。患者可在医生指导下在家自行使用。另外,此药有致畸作用,孕妇禁用。

5%咪喹莫特(Imiquimod)霜治疗尖锐湿疣,用手指涂药于疣体上,每隔天 1 次晚间用药,1 周 3 次;用药 10 小时后,以

肥皂和水清洗用药部位,最长可用至16周。疣体的清除率平均为56%。该疗法的优点为复发率低,约为13%。不良反应以局部刺激作用为主,可有瘙痒、灼痛、红斑、糜烂。咪喹莫特是外用免疫增强剂,可以刺激干扰素及其他细胞因子的产生,可单独使用,但起效较慢,目前多与冷冻、CO₂激光、光动力疗法或其他疗法联合使用,对疣体去除后预防复发有一定的应用价值。妊娠期咪喹莫特的安全性尚未确立,孕妇忌用。

2.1.2 医院内治疗 推荐方案 CO₂激光,或高频电治疗,或液氮冷冻,或光动力治疗;微波。

CO₂激光和高频电治疗适用于不同大小及各部位疣体的治疗。液氮冷冻可适用于较多的体表部位,但禁用于腔道内疣体的治疗,以免发生阴道直肠瘘等。缺点是复发率高,疼痛明显,皮下组织疏松部位治疗后致明显水肿。

光动力治疗为疣体外用盐酸氨基酮戊酸(5-ALA),再以635nm半导体激光或LED光源照射治疗,可单独使用或与其他物理疗法联合使用,对降低复发有较大的作用。通常能够将尖锐湿疣复发率控制在10%以内。治疗时采用20%5-ALA溶液外敷皮损部位,并应至少将敷药范围扩大到疣体周边1cm,尽可能覆盖疣体周边的亚临床感染部位。5-ALA用药剂量为35mg/cm²,光照能量密度为100~150J/cm²,每周治疗1次,3次为一个疗程,可得到较好疗效。适用于较小或较大的物理治疗后的疣体,也适用于不同部位疣体,特别是尿道口尖锐湿疣的治疗。

替代方案:80%~90%三氯醋酸(TCA)或二氯醋酸(BCA)适宜治疗小的皮损或丘疹样皮损,不能用于角化过度或较大的、多发性以及面积较大的疣体。单次外用,如有必要,隔1~2周重复1次,最多6次。或外科手术切除,皮损内注射干扰素。治疗时,将少量药液涂于疣体上,待其干燥,见皮损表面形成一层白霜即可。如果外用液量过剩,可敷上滑石粉,或碳酸氢钠(苏打粉)或液体皂以中和过量的、未反应的酸。在治疗时应注意保护周围的正常皮肤和黏膜。不良反应为局部刺激、红肿、糜烂、溃疡等。

手术切除适用于有蒂或大体积疣的治疗,对药物或CO₂激光的治疗疗效差、病情顽固且短期内反复发作的疣体,也可考虑外科手术切除。尽管手术治疗可去除所有疣体,但仍有20%~30%的患者可在手术边缘或远隔部位出现新的损害。

此外,以往临床使用的10%~25%足叶草脂安息香酊,因其药物吸收可发生系统性副作用,长期应用有潜在致癌性。鉴于此,已不推荐该药在临床使用。

干扰素具有广谱抗病毒和免疫调节作用。因对其疗效尚缺乏确切的评价,且治疗费用较高,一般不推荐常规应用。

皮损内注射干扰素:有报告干扰素用于疣体基底部位注射,每周3次,共4~12周,有一定疗效。

3 治疗方法选择

1)男女两性外生殖器部位可见的中等以下大小的疣体(单个疣体直径<0.5cm,疣体团块直径<1cm,疣体数目<15个),一般外用药物治疗。

2)男性尿道内和肛周,女性的前庭、尿道口、阴道壁和宫颈口的疣体;或男女两性的疣体大小和数量均超过上述标准

者,建议用物理方法治疗或联合5-ALA光动力疗法治疗。

宫颈尖锐湿疣的推荐治疗方案:对宫颈外生性疣的患者,在开始治疗之前,需活检排除高度分化不良的鳞状表皮内损害(SIL)。宫颈外生性疣应请专家会诊。确诊的低危型宫颈尖锐湿疣可采用CO₂激光、微波等治疗方法,也可用40%~60%三氯醋酸治疗。

阴道尖锐湿疣的推荐治疗方案:液氮冷冻治疗。阴道疣不推荐用冷探头,因可能有阴道穿孔及瘘管形成的危险。可选择高频电刀、CO₂激光、微波等治疗方法。

尿道尖锐湿疣的推荐治疗方案:液氮冷冻治疗或10%~25%足叶草脂安息香酊。疣体涂药,待其干燥,然后才能与正常黏膜接触。如有必要,1周重复1次。妊娠期足叶草脂的安全性尚未确立。尽管对应用足叶草毒素和咪喹莫特治疗尿道口远端疣的评估资料有限,一些专家还是主张在一些病人中应用这种治疗。

光动力疗法在尿道尖锐湿疣的治疗上有独特的效果,已被国内多项实验所证实。方法是:5-ALA用药剂量为35mg/cm²,采用柱状光源进行照射,光照能量密度为100~150J/cm²,每周治疗1次,3次为一个疗程。

肛周疣的推荐治疗方案:液氮冷冻治疗;或80%~90%TCA或BCA。只在疣损害上涂少量药液,待其干燥,此时见表面形成一层白霜。如外用酸量过剩,可敷上滑石粉,或碳酸氢钠(苏打粉)或液体皂,以中和过量的、未反应的酸。如有必要,1周后重复1次。

手术治疗:许多肛周疣的病人同时有直肠疣,所以肛周疣病人应进行直肠指检和/或肛肠镜检查。直肠疣的处理应请专家会诊。

光动力疗法:单个疣体直径<0.5cm,疣体团块直径<1cm者可直接采用5-ALA光动力疗法治疗,超出以上疣体大小建议采用其他物理疗法联合5-ALA光动力疗法治疗。许多肛周疣的病人同时有直肠疣,应进行直肠指检和/或肛肠镜检查,确诊后,可采用5-ALA光动力疗法配合柱状光源单独治疗,或采用物理方法联合5-ALA光动力疗法治疗。

肛门内疣的治疗:肛门内疣需由性病和肛肠专科医生诊疗。肛门部疣有时伴发直肠黏膜疣。对肛门疣的患者应常规检查直肠黏膜,可采用:肛门指诊、常规肛肠镜、高分辨肛肠镜。

3)对于物理疗法治疗后,体表尚有少量疣体残存时,可再用外用药物治疗。

4)无论是药物治疗或物理治疗,可先作醋酸白试验,尽量清除皮损周围的感染,以减少复发。

5)亚临床感染的处理:对于无症状的亚临床感染尚无有效的处理方法,一般也不推荐治疗,因为尚无有效方法将HPV清除出感染细胞,且过度治疗反而引起潜在不良后果。处理以密切随访及预防传染他人为主。对于醋酸白阳性的可疑感染部位,可视具体情况给予相应治疗(如激光、冷冻)。有研究提示,光动力疗法可能对亚临床感染有效,因为5-ALA可靶向性的富集于HPV感染的组织,光动力中对这些亚临床感染的HPV也有清除效应。(未完待续)