

尖锐湿疣治疗专家共识(2017)

中华医学会皮肤性病学分会性病学组

[摘要] 尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起的性传播疾病,目前的治疗主要以去除疣体及 HPV 感染组织为主,包括医院外治疗及医院内治疗。现阶段尚没有一种理想的治疗方法可以有效解决复发问题,需根据疣体大小、数目、部位和形态,并充分考虑患者年龄、个体差异和依从性,兼顾特殊人群,选择个体化治疗方案,采取综合防治策略,达到最满意的疗效。

[关键词] 尖锐湿疣;人乳头瘤病毒;治疗

[中图分类号] R752.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2018)02-0125-03

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2018.02.022

尖锐湿疣(CA)是由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起的,以皮肤黏膜疣状增生性病变为主要表现的性传播疾病,高复发性是本病的特点。目前 CA 的治疗主要是去除疣体及 HPV 感染组织,而非针对 HPV 的病原学治疗,因此尚没有一种理想的治疗方法可以有效解决 CA 的复发问题,现阶段必须针对不同个体采取综合的防治策略,尽可能消除疣体周围亚临床感染和潜伏感染,减少复发。

1 处理原则

尽早去除疣体,改善症状,尽可能消除疣体周围亚临床感染和潜伏感染,减少复发。

2 治疗方法^[1-2]

2.1 医院外治疗

包括外用 0.5% 鬼臼毒素酊(或 0.15% 鬼臼毒素乳膏)、5% 咪喹莫特乳膏及中药等。① 0.5% 鬼臼毒素酊(或 0.15% 鬼臼毒素乳膏):每日外用 2 次,连续 3 d,停药 4 d,为 1 个疗程。如疣体未完全脱落,可重复治疗,最多 4 个疗程。对柔软、非角质化的较小疣体效果较好。用药疣体总面积一般不应 >10 cm²,日用药总量一般不应 >0.5 mL。② 5% 咪喹莫特乳膏^[3]:隔日 1 次晚间用药,用药 10 h 后,以肥皂和水清洗用药部位,每周 3 次,最长可用至 16 周。对柔软、非角质化的疣效果较好,复发率较低。③ 中药:有报道中药用于 CA 复发的治疗,但受限于难以标准化及所采用研究方法的局限性,尚未得到广泛认可。含鸦胆子等中药的复方制剂对于各部位 CA 疣体的去除及清除 HPV 病毒亚临床及潜伏感染有一定效果^[4]。任何外用药物治疗都可能引起皮肤黏膜的不良反应,包括瘙痒、灼热、糜烂以及疼痛等^[5-7]。

2.2 医院内治疗

包括 CO₂ 激光治疗、液氮冷冻治疗、手术治疗、光动力治疗、三氯醋酸或二氯醋酸溶液及微波治疗。①

CO₂ 激光治疗:适用于不同大小及各部位疣体的治疗,可有效清除疣体,但该治疗复发率高,需与其他治疗方法配合以减少复发。② 液氮冷冻治疗:适用于大多数体表部位,但冷探头慎用于腔道内疣,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可致明显水肿。③ 手术治疗(包括高频电刀、剪切术及刮除术):皮损较少时,适合剪切术,辅以电灼等治疗破坏残余的疣体并控制出血;对于巨大疣、广泛疣、肛周疣或肛内疣及儿童特殊疣体,可选择手术治疗;对药物或 CO₂ 激光治疗后仍有短期内反复发作的疣体也可考虑手术治疗。④ 光动力治疗^[8]:局部外用光敏剂氨基酮戊酸,再以半导体激光器或发光二极管(LED)进行局部照光治疗,光源一般采用红光(630~635 nm),每周 1 次,若 3 次治疗后皮损消退 <50%,建议换用其他治疗方法。对腔道内 CA 具有一定的优势,对外生殖器及肛周直径 >0.5 cm 或角化增厚型疣体可联合其他治疗方法。⑤ 80%~90% 三氯醋酸或二氯醋酸溶液:单次外用,如有必要,隔 1~2 周重复 1 次,最多 6 次。适用于治疗小的皮损或丘疹样皮损,不能用于角化过度或疣体较大、数目多以及面积较大的疣体。治疗时应注意保护疣体周围的正常皮肤黏膜。⑥ 微波治疗:通过振动中产生的热效应和非热效应使疣体组织凝固、脱落达到治疗目的,具有止血效果好、无烟尘、无刺激性气味及安全可靠等优点,但和其他物理治疗一样复发率较高,需与其他治疗方法配合以减少复发。

3 治疗方案选择^[1-2]

目前没有确切的证据表明任何一种治疗方案优于其他治疗方案,也没有任何一种治疗方案适合于所有患者以及所有疣体。需根据疣体大小、数目、部位和形态,并充分考虑患者年龄、个体差异和依从性,选择个体化治疗方案。

3.1 外生殖器 CA

男女两性外生殖器部位可见的中等以下疣体(单个疣体直径 <0.5 cm,疣体数目 <10 个)主张以外用药物

治疗为主。疣体大小和数量均超过上述标准者,建议用物理方法或联合光动力疗法治疗。单个疣体直径 $<0.5\text{ cm}$,疣体团块直径 $<1\text{ cm}$ 者也可直接采用光动力疗法治疗,超出以上疣体大小建议采用其他物理疗法联合光动力疗法治疗。

3.2 宫颈 CA

对宫颈外生性疣患者,在开始治疗之前,需要确定 HPV 型别、明确宫颈上皮内瘤变(CIN)的等级、行脱落细胞学检查并且活检了解病灶是否存在癌变情况,必要时可请妇科专家协助诊治。确诊的低危型宫颈 CA 可采用 CO_2 激光、光动力、手术治疗、液氮冷冻、三氯醋酸溶液及微波等治疗方法。

3.3 阴道 CA

可选择高频电刀、 CO_2 激光、三氯醋酸溶液及微波等治疗方法,也可选用液氮冷冻,但不可使用冷探头进行治疗。

3.4 尿道 CA

光动力疗法在尿道 CA 的治疗上有独特的效果已被国内多项实验所证实^[8-9]。此外,也可选用手术、 CO_2 激光、液氮冷冻及三氯醋酸溶液治疗。尽管对应用鬼臼毒素、咪喹莫特和含鸦胆子等中药的复方制剂治疗尿道口远端疣的评估资料有限,一些专家还是主张在此类患者中应用这些治疗方法。对于反复发生尿道口 CA 的患者,应行尿道镜明确是否存在尿道内 CA。

3.5 肛周疣及肛内疣

肛周疣可采用液氮冷冻、 CO_2 激光、三氯醋酸溶液、手术或光动力治疗。肛门疣有时并发直肠黏膜疣,对肛门疣的患者应常规检查直肠黏膜,可采用直肠指诊、常规肛镜或高分辨肛镜。必要时可请肛肠科专家协助诊治。治疗上可予手术治疗或液氮冷冻,而三氯醋酸溶液适合体积较小的病灶,咪喹莫特也具有一定疗效,此外单独采用光动力疗法配合柱状光源或采用物理方法联合光动力疗法也可用于肛管疣的治疗。

3.6 巨大 CA

多采用联合治疗方案。建议在治疗前做组织病理检查明确组织是否发生癌变(如反复发作、易出血、生长迅速或医生认为必要时)。首要的治疗是去除疣体,可以选择手术或者高频电刀切除疣体,然后配合光动力治疗或外用药物治疗。

3.7 亚临床感染

CA 复发与亚临床感染关系密切,因此在药物治疗或物理治疗前,可先作醋酸白试验,明确可疑感染部位,尽量清除亚临床感染,以减少复发。对于无症状的亚临床感染,如果没有并发 CA,以密切随访及预防传染他人为主。

4 特殊情况的处理

4.1 妊娠^[10]

妊娠期忌用鬼臼毒素和咪喹莫特。由于妊娠期疣

体生长迅速,在妊娠早期应尽早采用物理方法如液氮冷冻或手术治疗。如无其他原因,没有足够的理由建议患 CA 的孕妇终止妊娠,人工流产可增加患盆腔炎症性疾病和 HPV 上行感染的危险性。在临近分娩仍有皮损者,如阻塞产道,或阴道分娩会导致严重出血,最好在羊膜未破前行剖宫产。出生后的新生儿应避免与 HPV 感染者接触。必要时需请妇产科和性病科专家联合会诊处理。

4.2 并发免疫功能受抑制患者(包括并发 HIV 感染者)^[11]

应积极治疗基础疾病。对于 HIV 感染或其他原因使免疫功能受抑制的患者,常用疗法的疗效不如免疫正常者,治疗后也更易复发。依不同情况,可采用多种方法联合治疗,这些患者更容易在 CA 的基础上发生鳞状细胞癌,因而常需活检来确诊。

4.3 反复复发的患者^[12-13]

复发是 CA 治疗的常见问题,复发者以同样疗法治疗仍然有效。复发常见于治疗后 3~6 个月。处理时,应对患者进行适宜的健康教育,可在冷冻、激光或手术清除疣体后局部外用免疫调节剂如咪喹莫特、局部注射干扰素或外涂 $\alpha_2\text{b}$ 干扰素凝胶^[14]。而系统使用免疫调节剂如白细胞介素(IL)-2、卡介菌多糖核酸、胸腺肽及干扰素等尚缺乏明确有效的临床证据。局部应用光动力疗法,配合其他治疗方法可降低复发率。如出现疣体易出血、生长迅速,或医生认为必要时,应行组织病理检查明确诊断。

4.4 儿童 CA

医院内进行的 CO_2 激光、液氮冷冻、微波及三氯醋酸等治疗方法由于疼痛及需要多次治疗,故患儿耐受性较差且不易接受。尽管鬼臼毒素、咪喹莫特和含鸦胆子等中药的复方制剂应用于儿童的大规模临床评估资料有限,仍有报道在儿童中应用是安全有效的^[15-16],有专家建议可以在监护人知情同意的情况下使用,并注意使用方法的优化,尽可能减少不良反应。

5 随访

CA 治疗后的最初 3 个月,应嘱患者每 2 周随诊 1 次,如有特殊情况(如发现新发皮损或创面出血等)应随时就诊,以便及时得到恰当的临床处理。同时应告知患者注意皮损好发部位,仔细观察有无复发,复发多发生在最初的 3 个月。3 个月后可根据患者的具体情况,适当延长随访问隔期,直至末次治疗后 6 个月。

6 判愈与预后

CA 的判愈标准为治疗后疣体消失,目前多数学者认为,治疗后 6 个月无复发者,则复发机会减少。CA 的预后一般良好,虽然治疗后复发率较高,但通过正确处理最终可达临床治愈。

7 健康促进与保健

CA 患者应行性传播疾病筛查,尤其是梅毒和 HIV 的筛查。女性患者应定期行宫颈细胞学检查,但并不需比普通人群更频繁。要改变不良生活习惯,如吸烟与疣体的发生具有相关性,因此久治不愈患者应戒烟。

8 性伴的处理

患者 6 个月内所有性伴都应接受性传播疾病筛查和体格检查,同时提供有效的咨询服务。男性 CA 患者的女性性伴可做宫颈细胞学筛查及高危 HPV 检查^[2]。

9 预防

9.1 健康教育

加强健康教育,避免不安全性行为如非婚性行为等。

9.2 安全套

使用安全套可以降低生殖道 HPV 感染的危险性,也可以减少 HPV 感染相关疾病(即 CA 或宫颈癌)的危险性^[17-18]。但是 HPV 感染可以发生在未被安全套覆盖或保护的区域如阴囊、阴唇或肛周。

9.3 HPV 疫苗^[1,19-20]

HPV 疫苗可有效预防特定型别的 HPV 感染,但不能用于治疗已发生的 HPV 感染和已存在的 CA。目前在美国已获批的 HPV 疫苗有 3 种:二价疫苗预防 HPV 16、18 型感染;四价疫苗预防 HPV 6、11、16 和 18 型感染;九价疫苗预防 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型感染,其中二价疫苗在国内已经上市。女性可接种任意一种 HPV 疫苗,而男性推荐接种四价或九价 HPV 疫苗,并可间接降低女性 HPV 感染风险。接种年龄推荐 11~12 岁,最早可低至 9 岁,13~26 岁未接种过或未完成疫苗系列接种者可补接种;之前未接种过 HPV 疫苗的免疫功能不全者(包括 HIV 感染者)和男男性行为者(MSM)推荐在 26 岁前接种疫苗。目前国内 HPV 疫苗应用时间尚短,长期大规模临床评估及远期不良反应监测资料有限,有待进一步验证。

[本学组结合近年来国内外研究进展,反复讨论和修改制定了本共识,供国内同行参考,参加本共识修订的人员有(排名不分先后):徐金华、杨森、郑和义、陈祥生、周平玉、连石、刘全忠、王千秋、张谊芝、尹光文、李玉叶、李文竹、齐蔓莉、李维云、李珊山、孙令、陈丽、程浩、王群、王合、李久宏、周向昭、李文海、伦文辉、宋清华、邹先彪、马翠玲、林昭春、杨立刚、郑占才、刘伟、施伟民、陆小年、林能兴、梁云生、田洪青、金英姬、劳力民、张海萍、占城、王文岭、王苏平、韩建德及张子平;本文由陆小年及徐金华执笔]

参考文献

[1] Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2015

[J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(RR-03): 1-137.

[2] Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(3): e263-e270.

[3] Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, et al. Optimal frequency of imiquimod(aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis [J]. Sex Transm Dis, 2008, 35(4): 346-351.

[4] 陶萍萍, 寿清和, 王运根, 等. 派特灵对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染转归的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2014, 41(1): 28-32.

[5] Kirby P, Dunne A, King DH, et al. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts[J]. Am J Med, 1990, 88(5): 465-469.

[6] Claesson U, Lassus A, Happonen H, et al. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution[J]. Int J STD AIDS, 1996, 7(6): 429-434.

[7] Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation[J]. Sex Transm Infect, 2011, 87(5): 432.

[8] 涂平, 郑和义, 顾恒, 等. 外用盐酸氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣多中心随机对照研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(2): 67-70.

[9] Wang XL, Wang HW, Wang HS, et al. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata[J]. Br J Dermatol, 2004, 151(4): 880-885.

[10] Hamouda T, Freij MA, Saleh M. Management of genital warts in pregnancy[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(2): 242-244.

[11] Fernandes S, Santos R, Fernandes C, et al. HIV infection and anogenital warts[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 62(3): e105-e106.

[12] 赵敏, 张万宏, 董汉生, 等. 尖锐湿疣复发危险因素分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2010, 24(4): 337-339.

[13] 徐金华. 尖锐湿疣的复发与防治[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(5): 297-300.

[14] Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 156.

[15] Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream[J]. Pediatr Dermatol, 2001, 18(5): 448-450.

[16] Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children [J]. Pediatr Dermatol, 2002, 19(3): 263-266.

[17] Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, et al. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective[J]. Sex Transm Infect, 1999, 75(5): 312-316.

[18] Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis [J]. Sex Transm Dis, 2002, 29(11): 725-735.

[19] Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, et al. Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study[J]. J Infect Dis, 2013, 208(9): 1397-1403.

[20] Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines[J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5: F123-F138.