

[25] Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, et al. TNFAIP3(A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B

cell lymphoma[J]. J Exp Med, 2009, 206(5): 981-989.

尖锐湿疣亚临床感染的研究进展*

黄银浩^{1, 2}, 陈永艳^{1*}, 王宝仁²

(1. 遵义医学院附属医院皮肤科, 贵州 遵义 563003; 2. 毕节市第一人民医院皮肤科, 贵州 毕节 551700)

【摘要】 亚临床感染(SPI)是 HPV 感染的主要表现形式,系 CA 复发的主要原因,因不存在肉眼可辨认的皮损,故常常被漏诊及忽视,目前国内外尚无统一诊断和治疗标准。本文就尖锐湿疣亚临床感染的研究进展做一综述。

【关键词】 尖锐湿疣;亚临床感染;HPV

中图分类号: R751.02; R752.5³ 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2018.06.016

Research progress on subclinical infection of condyloma acuminatum

HUANG Yin-hao^{1,2}, CHEN Yong-yan^{1*}, WANG Bao-ren²

(1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou, China; 2. Department of Dermatology, the First People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, China)

【Abstract】 Subclinical infection of condyloma acuminatum is the main manifestation of HPV infection and it's the main recurrence cause of CA. Because there is no visible lesion, it is often missed and neglected. There is no unified diagnosis and treatment standard at domestic and abroad. This article reviews the research progress on subclinical infection of condyloma acuminatum.

【Key words】 Condyloma acuminatum; Subclinical human papillomavirus infection; HPV

尖锐湿疣(Condyloma Acuminata, CA)是由人类乳头瘤病毒(HPV)感染泌尿生殖器、肛周所致的增生性损害,是全球最常见的性传播疾病之一。HPV 感染在临床上可分为显性尖锐湿疣、无明显皮损的亚临床感染(SPI)和潜伏感染(LPI),其中 SPI 系 HPV 感染的主要临床表现形式,是 CA 容易复发的主要原因,同时也是肛周鳞状细胞癌、鲍温样丘疹病、宫颈内皮瘤样增生及宫颈癌等肛门、生殖器肿瘤发生的重要因素^[1]。本文就尖锐湿疣亚临床感染的相关研究进展作如下综述。

1 HPV 致病性

HPV 属乳多空病毒科 A 属成员,为具有 72 个病毒壳微粒、排列成正二十面体呈立体对称的微小裸露型 DNA 病毒体,直径(45~55) nm,约有 7 900 个碱基对。人体感染 HPV 病毒后一般极少或不进入血流,因此仅在局部形成 SPI、LPI 及 CA,而不会造成系统感染。HPV 对皮肤黏膜具有高度的亲嗜性,对宿主的鳞状上皮尤其敏感,大多数情况下,HPV 仅感染损伤后的鳞状上皮细胞的基底层^[2]。

2 SPI 与 HPV 分型

CA 主要由 HPV-6、HPV-11 亚型引起,而对于 SPI 与 HPV 型别的关系则较少见报道, Petrelli A 等^[3]研究宫颈的 HPV 亚临床感染时发现所检出的 HPV 亚型包括了所有嗜黏膜上皮组织的 HPV 类型,其中以 HPV-16、-18 等高危型的检出率最高。Jamison 等^[4]对 634 例妇女宫颈 SPI 研究发现高危型 HPV 感染是低危型 HPV 感染的四倍,说明高危

型 HPV 感染在亚临床感染中普遍存在。

3 尖锐湿疣亚临床感染

3.1 SPI 的定义 SPI 是指肉眼不能辨认的皮损,局部 HPV 感染处外涂或湿敷 3%~5% 醋酸(5~10) min 后可见该区域发白,即醋酸白试验阳性^[5]。此病变从组织细胞学上可观察到已有病毒感染的病理改变。

3.2 临床特点 根据醋酸白试验的皮损形态, SPI 有以下三种表现形式^[5]: ① 微小无蒂疣; ② 微小的乳头状隆起; ③ 外观正常的环状皮损。

3.3 SPI 的诊断 SPI 患者无瘙痒、疼痛等自觉症状,且不存在肉眼可辨认的皮损,故常常被漏诊及忽视。目前国内外尚无统一标准,结合相关文献^[6]拟诊断标准如下: ① 生殖泌尿系统的皮肤黏膜无肉眼可见皮损; ② 醋酸白试验阳性; ③ 组织病理表现为鳞状上皮细胞非典型增生,见挖空细胞或可疑挖空细胞; ④ HPV-DNA 检测阳性。目前其诊断方法有两种,包括直接诊断和间接诊断。直接诊断方法有醋酸白试验、阴道镜、细胞学和组织病理检查; 间接诊断方法则包括原位杂交、免疫印迹和聚合酶链式反应等。

3.3.1 醋酸白试验 醋酸白试验是指经 HPV 感染的细胞所产生的角蛋白与正常上皮细胞产生的角蛋白不同,敏感性高、操作简单,常用于尖锐湿疣的初筛试验,但该试验存在假阳性和假阴性,特异性较差,所以不能作为 SPI 的确诊试验^[7]。

3.3.2 阴道镜 SPI 无肉眼可辨认的皮损,缺乏具体

的形态学观察,阴道镜检查具备将病灶放大40倍的功能,有较高准确度,简单易操作。刘新琼^[8]研究发现87例尖锐湿疣患者可疑亚临床感染者283处,再进行病理和HPV免疫组化法检测显示符合率高于90%,说明电子阴道镜在SPI的判定中具有非常重要的意义。同时醋酸白试验能够清楚的显现出HPV感染的病灶范围,两者结合大大提高了临床医生对SPI的诊断率。

3.3.3 组织病理 挖空细胞是CA的特征性病理改变,但是目前对于SPI组织病理改变的研究较少。黄熙^[9]等通过对80例外阴疑似SPI进行组织病理检查,发现其病理特点以鳞状上皮非典型增生为主,见诊断性挖空细胞及可疑挖空细胞,其核大,异型性不明显。SPI可能是HPV感染引起的早期组织学病变,其中挖空细胞在病理组织诊断中具有重要意义。

3.3.4 原位杂交 (ISH) ISH按照碱基配对原理,可准确对特定核酸的顺序进行定量定位的过程。董志广^[10]对CA标本同时采用免疫组织化学和原位杂交进行检测,其HPV检出阳性率分别为57%与87%,表明原位杂交技术具有较高的诊断阳性率,有助于CA的诊断。但因其灵敏性较低、操作繁琐而限制了在临床广泛应用^[11]。

3.3.5 免疫印迹 (WB) WB同时拥有凝胶电泳的高分辨力及固相免疫测定的高特异性和敏感性,具有保存抗原性、精确检测结果等优点,是HPV检测的金标准。此方法灵敏度及特异性均很高,但因为其操作复杂,难于在临床实际应用中得到广泛的开展,故目前仅用于实验室研究^[12]。

3.3.6 聚合酶链式反应 (PCR) PCR为生物体外的特殊DNA复制,灵敏度高达95%、特异度高达90%以上,操作简单,在临床上得到大力推崇,是目前检测HPV基因分型最敏感的方法^[13]。许召杰^[14]等采用PCR-反向点杂交法基因检测技术扩增杂交判断标本存在HPV感染,并得到具体HPV的感染类型,尤其适用于大规模的研究调查和临床筛查。

3.4 治疗 尽管感染HPV后约90%的感染者可自行消退,但有10%的HPV持续感染者可导致癌前病变及癌变^[15]。目前关于SPI是否需要治疗还存在争议,大多数学者认为SPI的存在是CA治疗后复发的主要原因,需对其进行早期治疗^[16],也有学者认为大部分SPI随着患者免疫功能的提高及时间的延长可自行消退,不必进行过度治疗。杨美平等^[17]研究认为SPI中微小无蒂型和微小乳头状隆起型较容易发展为典型尖锐湿疣,因此需要进行治疗,但外观正常的环状皮损没必要接受积极治疗。目前尚缺乏针对HPV特异有效的抗病毒制剂,可采用5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)、干扰素、中医中药等治疗方法。

4 结语与展望

SPI是发展为CA的中间过程,也是CA治疗后容易复发的主要原因,还与泌尿生殖系统肿瘤的发生

有密切关系。目前无统一的诊断标准,临床很容易漏诊。对于今后如何将SPI的临床表现、醋酸白试验、组织病理学检查以及HPV-DNA检测更好的结合起来,制定统一的诊断标准,在临床诊疗过程中加以重视,可大大降低CA治疗后的复发率及泌尿生殖系统肿瘤的发生。这将是未来需要进一步深入研究的课题方向。

参考文献:

[1] Kosenko KA,Harvey-Knowles J,Hurley RJ.The information management processes of women living with HPV[J].Journal of Health Communication,2014,19(7):813-824.

[2] Tommasion M.The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis[J].Semin Cancer Biol,2014,26(6):13-21.

[3] Petrelli A,Di Napoli A,Giorgi Rossi P,et al.Prevalence of Primary HPV in Djibouti:Feasibility of Screening for Early Diagnosis of Squamous Intraepithelial Lesions[J].J Low Genit Tract Dis,2016,20(4):321-326.

[4] Jamison JH,Kaplan DW,Hamman R.Spectrum of genital human papilloma virus infection in a female adolescent population[J].Sex Transm Dis,1995,22(4):236.

[5] 王晓,梁齐飞,严文杰,等.尖锐湿疣亚临床感染者转归与人乳头瘤病毒亚型的相关分析[J].华夏医学,2015,28(3):40-43.

[6] 黄熙,陈德华,杨凤元,等.尖锐湿疣患者中HPV亚临床感染的病理形态和病毒型别分析[J].中华皮肤科杂志,2011,44(10):700-703.

[7] Lacey CJ,Woodhall SC,Wikster MA,et al.2012 European guideline for the management of anogenital warts[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2013,27(3):e263-270.

[8] 刘新琼,李晖晖,徐洪斌,等.两种方法在诊断尖锐湿疣亚临床感染中的价值比较[J].中国保健(医学研究版),2008,16(5):119-120.

[9] 黄熙,严文杰,陈德华,等.外阴尖锐湿疣亚临床感染的病理改变与HPV型别的关系[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(12):929-931.

[10] 董志广.免疫组织化学技术原位杂交技术在尖锐湿疣中的检测价值分析[J].实用医技杂志,2017,24(8):910-911.

[11] Prigge E,Arbyn M,Magnus VKD,et al.Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas:A systematic review and meta-analysis[J].Int J Cancer,2016,140(5):1186-1198.

[12] Gibson JS.Nucleic acid-based assays for the detection of high-risk human papillomavirus:a technical review[J].Cancer Cytopathol,2014,122(9):639-645.

[13] Ikenberg H.Laboratory diagnosis of human papillomavirus infection[J].Curr Probl Dermatol,2014,45(3):166-174.

[14] 许召杰,邓业巍,李瑞.肛周尖锐湿疣组织HPV检测与型别分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2017,34(1):35-37.

[15] van Rijn VM,Mooij SH,Mollers M,et al.Anal,penile,and oral high-risk HPV infections and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men[J].PLoS One,2014,9(3):e92208.

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

[17] 杨美平,谢娟,黄艳春,等.107例男性尖锐湿疣亚临床感染状态的自然转归[J].江西医药,2012,47(8):664-667.