

尖锐湿疣治疗经验荟萃

刘 淮^{1,3}, 邱开贵², 刘景桢³

(1. 云南省疾病预防控制中心, 云南 昆明 650022; 2. 武警临沧边防支队卫生队, 云南 临沧 677000; 3. 昆明同仁医院, 云南 昆明 650228)

中图分类号: R751.05; R752.5⁺3 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2014.05.006

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(HPV)引起的性传播疾病,其发病率还在逐年升高,在我国性传播疾病中位居第三位,在欧美国家的发病率更高,近年来受到了广泛的关注。目前,尖锐湿疣的发病机制尚不明确,有研究表明其发生可能与细胞周期有关。因为存在不同程度的亚临床感染和潜伏感染,部分还可能发生癌变,导致宫颈癌。因而尖锐湿疣临床治疗较为困难,治疗方法多种多样,复发率也较高,如何提高治愈率,降低复发率一直是临床探索的热点。现将近几年常用的治疗方法汇总介绍如下:

1 尖锐湿疣患者存在免疫功能的缺陷

细胞免疫缺陷或身体衰弱时的人体易患 CA,如女性肾移植者中 27% 患者 HPV16 或 18 高危型检测阳性, HIV 感染者发生 HPV 感染及 HPV 相关肿瘤的几率增加。可能因这类患者 T、B 细胞淋转能力明显低下,当接触 HPV 时不能有效调动免疫作用,病毒在细胞内大量复制,刺激细胞增生; CA 患者的外周血中,抑制 T 细胞毒性 T 细胞的百分率显著增高,辅助 T 细胞/诱导性 T 细胞的比值以及辅助性 T 细胞/抑制 T 细胞比值降低, T₄/T₈ 倒置; 自然杀伤细胞产生的 γ -干扰素和白介素-2 减少,均提示患者有细胞免疫缺陷。

研究还发现,患者外周血白细胞总数、淋巴细胞数以及白细胞分类计数没有变化,而是形成 E 花环的 T 细胞数显著降低,提示这种缺陷是功能不良性淋巴细胞增多症,可能是由于某些活性 T 细胞数降低, T 抑制细胞活性增加,抑制了免疫作用,不能形成对 HPV 感染靶细胞及病毒的有效免疫。

对 CA 患者免疫组化研究发现,局部免疫细胞存在不同程度的改变,病损中朗格罕细胞的 MGH II 抗原(HLA-DR 和 HLA-DQ) 表达增加,朗格罕细胞活性降低。因而认为疣体的增生与复制是由于朗格罕细胞不能处理病毒抗原呈递给 T 细胞发生感应,同时由于 T 辅助细胞数量减少,功能受到抑制,不能调动细胞免疫达到杀伤靶细胞和抗病毒作用。

CA 患者也可同时发生巨细胞病毒感染,曾有作者对巨细胞病毒 IgM 及 IgA 检测, IgM、IgA 及两者合计阳性率均高于对照组。CA 也有较高生殖器单纯疱疹(HSV)感染率,且多无临床症状, HSV-2 感染占多数, HSV-1 感染也占一定比例,提示 CA 患者巨细胞病毒及单纯疱疹病毒感染在 HPV 致病中可能同时发生。

机体免疫功能特别是细胞免疫在控制 HPV 病毒的激活和消退以及对治疗的反应方面起着主要的调节作用,而尖锐湿疣的迁延不愈和顽固难治与 HPV 逃避机体的免疫监视有关。研究还表明,患者体内存在对 HPV 免疫反应的损伤, CA 患者存在着全身和局部细胞免疫的异常,包括 T 细胞、NK 细胞(自然杀伤细胞)的异常以及细胞因子失衡等,这些异常造成机体免疫功能受抑,机体抗 HPV 病毒的能力下降,引起 HPV 感染、CA 的发生、复发或者病情加重。

2 尖锐湿疣治疗经验荟萃

尖锐湿疣的治疗方法很多,可分为局部物理治疗、化学治疗、免疫治疗、联合治疗、中医治疗和外科治疗。治愈率高低不等,复发率也较高。其复发与亚临床感染病灶的持续存在、免疫功能低下、治疗不彻底、并发症的存在有关。据观察合并念珠菌、滴虫及淋菌感染、包皮过长的患者复发率明显高于同组单纯尖锐湿疣的复发率,因而提高治愈率,降低复发率是一个亟待解决的问题。

由于尖锐湿疣的复发与亚临床感染病灶的持续存在、免疫功能低下、治疗不彻底、并发症的存在有关。因而治疗方法的进展也就围绕如何消除亚临床感染病灶、提高免疫功能、减少并发症的发生几个方面进行,近几年主要有以下方法。

2.1 消除亚临床感染病灶 常见的方法有以下几种。

2.1.1 干扰素 具有抗病毒作用和/或免疫刺激作用,与细胞表面受体结合后,可诱导细胞产生多种抗

【收稿日期】2014-07-15

病毒蛋白,抑制病毒在细胞内繁殖,提高免疫功能,包括增强巨噬细胞的吞噬功能,增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性和天然杀伤性细胞功能。对消除亚临床感染病灶可能有效,可系统性给药(远离病变部位皮下注射或肌肉注射)或局部给药(损害内注射),但美国CDC认为,系统性给药无效,损害内注射,疗效和复发率与其他疗法相似,故不推荐作为常规用药,一般以 1×10^6 U皮损内注射,每周3次,连续3周。

国内许多单位均采用皮损内注射3~5天后改为皮下注射或肌肉注射,剂量为 $(1 \sim 5) \times 10^6$ U/d,疗程(7~28)天不等,有作者的研究认为疗程少于10天者,复发率与不用干扰素者无差异,建议疗程以(15~30)天为宜。但该疗法给药途径不便、需要多次就诊治疗,价格较高,影响患者的依从性,能坚持完成疗程者不多,因而复发率仍然较高。

2.1.2 咪喹莫特乳膏 为非核苷类异环胺类化合物,是干扰素诱导剂。外用制剂有增强皮肤免疫反应的作用,在人与动物体内、外试验中均显示出较强的抗病毒及抗肿瘤活性。它无直接抗病毒活性,而是诱导局部干扰素- α (IFN- α)、白细胞介素IL-1、IL-6、IL-8及其他细胞因子的产生,刺激机体免疫系统发生针对感染人类乳头瘤病毒(HPV)细胞的免疫应答,最终消除病毒,从而发挥免疫调节作用。

5%咪喹莫特乳膏既可以将皮损周围1.0cm²范围之内“正常皮肤”的亚临床感染或潜伏感染彻底清除,又能调节机体免疫功能,起到一举两得的临床疗效。

2.1.3 阿糖腺苷 阿糖腺苷为抗DNA病毒药,其药理作用是和病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合使其活性降低而抑制DNA的合成。单磷酸阿糖腺苷进入细胞后,经过磷酸化生成阿糖腺苷二磷酸(Ara-ADP)和阿糖腺苷三磷酸(Ara-ATP)。抗病毒活性主要由阿糖腺苷三磷酸(Ara-ATP)所引起,Ara-ATP与脱氧腺苷三磷酸(dATP)竞争性结合到病毒DNAP上,从而抑制了酶的活性及病毒DNA的合成,同时抑制病毒核苷酸还原酶的活性而抑制病毒DNA的合成,还能抑制病毒DNA末端脱氧核苷酰转移酶的活性,使Ara-A渗入到病毒的DNA中并连接在DNA链3'-OH的末端,抑制了病毒DNA的继续合成。

2.1.4 5%氟尿嘧啶 病灶基底部以5%氟尿嘧啶(5Fu)注射,病灶范围大的,可分多点次注射。再配合CO₂激光、微波、电离子等治疗。

氟尿嘧啶是一种抗代谢药物,能干扰和抑制细胞DNA和RNA合成,抑制疣体生长。近年来研究表明,其在病损局部高浓度持续使用,能充分发挥其药

理特性,使复发率降低,有关文献报道,氟尿嘧啶在杀伤肿瘤细胞和疣体的同时,机体细胞的免疫功能得以恢复。

2.2 疣体消除后配合免疫调节治疗可明显降低复发率 常用的免疫调节剂有以下几种。

2.2.1 卡介菌多糖核酸(斯奇康) 卡介菌多糖核酸通过调节机体的细胞免疫、体液免疫和单核-巨噬细胞系统来增强机体抵抗力。通过体液免疫的调节,引起特异性抗体的生成,及对疣体的免疫排斥,增强自然细胞毒效应和诱导 γ -干扰素的生成,提高机体的非特异性免疫。从而加强机体对乳头瘤病毒的免疫排斥和细胞毒作用,有利于机体对病毒的杀灭,达到根治的目的。

2.2.2 胸腺五肽联合重组人干扰素 α -2a 胸腺五肽(TP-5)是由胸腺生成素II第32-36位氨基酸残基片段组成的多肽,仍保留胸腺生成素II的生物活性,具有双向调节免疫系统的功能,使过强或受到抑制的免疫反应趋向于正常,并可诱导T淋巴细胞分化、成熟并活化,增强自然杀伤细胞的活性和巨噬细胞的吞噬功能。

2.2.3 重组人干扰素 α -2a 是一种具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能的蛋白质,它与细胞表面受体结合后,可诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,抑制病毒在细胞内繁殖,提高免疫功能,包括增强巨噬细胞的吞噬功能,增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性和自然杀伤性细胞功能。

联合胸腺五肽与干扰素治疗尖锐湿疣,不但可直接发挥药物的抗病毒作用,又可通过提高患者的细胞免疫功能,增强免疫细胞抗病毒的能力,抑制病毒在细胞内复制,从而有效地遏制病毒侵袭和感染的发生,并使未感染的组织免受感染。

2.2.4 重组人白介素-2 是一种淋巴因子,可使细胞毒性T细胞,自然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖,并使其杀伤活化增强,还可促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素,具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用。

2.2.5 皮下包埋接种 常规消毒铺巾,在2%利多卡因局部浸润麻醉下切取(1~2)个约绿豆大小的新鲜、饱满、有光泽的疣体组织;将取下的疣体组织用庆大霉素生理盐水反复冲洗3次置于无菌纱布上备用;皮下包埋部位选择靠近疣体或疣体间正常皮肤;也可选择在上臂三角肌处。局部浸润麻醉下行约1cm的切口,将疣体植入皮下脂肪浅层,缝合切口。术后常规口服抗感染药物(5~7)天。

该疗法来源于疣体包埋治疗扁平疣成功的经验,利用自体抗原刺激机体产生针对自身抗原的特

异性免疫反应,从而达到消除疣体的目的。

2.3 彻底清除疣体

2.3.1 光动力疗法 首先用生理盐水清洗疣体及周围皮肤,然后对疣体周围的皮肤进行常规的消毒,根据疣体的部位、大小及数量放置适当大小的脱脂棉球,要求全部覆盖皮损及周围2cm的皮肤,将新鲜配制的20% 5-氨基酮戊酸溶液滴于脱脂棉球上,封包避光3h后,用635nm半导体激光治疗仪照射20min,皮损部位照射的能量密度为(100~150) J/cm²,每周治疗1次。

ALA-PDT治疗尖锐湿疣具有治愈率高、复发率低、安全性好、副作用轻的特点。疣体及其周围受感染HPV感染的细胞对ALA吸收后,通过光照诱导原卟啉的聚集,使细胞产生活性单态氧等物质杀伤生长旺盛的细胞。受HPV感染的细胞,由于其细胞代谢旺盛可吸收ALA,生成大量的原卟啉,而正常细胞中原卟啉很少,光照后产生的活性氧可杀灭这些被HPV感染的细胞,从而达到治疗的目的。

ALA-PDT不同于传统物理疗法的“点清除”疣体,它可通过疣体及其周围受HPV感染的细胞对ALA吸收,经特定波长红光照射和光斑面积大小的辐射作用产生光动力反应,达到“面清除”作用,对疣体周围可能存在的亚临床感染有预防和治疗作用。

艾拉-光动力疗法(ALA-PDT)是利用5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid 5-ALA)作为光敏剂,进行光动力反应治疗皮肤病的一种新方法,它通过高度选择性地作用于靶细胞而达到治疗的目的,并具有使用简单、疗效可靠、不良反应少、可多次重复治疗等优点。特别对宫颈、尿道口、肛管内等特殊部位难治性尖锐湿疣的治疗效果较好,增加了其治愈率,降低了复发率。

也可先以CO₂激光、微波或电离子清除肉眼可见的疣体,然后再使用艾拉-光动力疗法消除亚临床感染或隐形感染,以达到彻底清除疣体的目的。

2.3.2 低温射频等离子治疗口咽部尖锐湿疣 方法 ① 患者口咽部1%丁卡因表面麻醉,喷雾(3~4)次;② 疣体周围碘伏消毒;③ 用5%醋酸溶液涂于疣体及附近黏膜组织,准确定位病灶范围;④ 在内窥镜数字图像系统显示下,以低温等离子探头对病灶区域组织进行消融;⑤ 检查手术区域有无病灶残留和出血,必要时可再进行一次消融,确保彻底清除病灶和止血。

低温射频等离子治疗仪是通过双极射频等离子产生热能,借助内窥镜数字图像显示系统将病变部位放大数十倍清晰显示、立体定位、精确测温、使靶组织内极性分子快速震荡产生热能(40~70℃)直接

作用于病灶组织,使其蛋白分解,离子液化消融达到治疗目的,一般用于治疗鼻、咽部黏膜组织增生性疾病。运用低温射频等离子治疗仪治疗咽喉部尖锐湿疣能借助内窥镜数字图像显示系统清晰显示病变部位(包括常规操作不能暴露的部位)并将其放大准确定位,治疗过程中无碳化、无烟雾、避免热传导、不损伤正常组织,具有病人痛苦小、不出血、治疗过程简单、便利、安全的特点,解决了特殊部位尖锐湿疣治疗的难题。

2.3.3 多功能超声治疗仪 患者取膀胱截石位,5%碘伏溶液消毒外阴,2%利多卡因对疣体及其周围1cm直径范围行局部麻醉,麻醉满意后用超声治疗头对疣体及其周围0.5cm直径行超声连续直线扫描(高档4s~10s),然后用高频电离组织自凝刀去除疣体(中档至高档5s~12s),术中密切防止电离过度,及时止血,最后再对病灶基底部行超声连续直线扫描。

聚焦超声技术通过高频聚焦超声的热效应和使靶点内的组织细胞空泡化的空化效应,能在不破坏病灶周围正常皮肤表层的情况下,深入到病灶基底部杀灭病毒或通过破坏其生存环境灭活潜伏病毒。Doan等研究发现超声可刺激细胞增殖、蛋白质合成和血管形成。Rosberger等研究表明聚焦超声治疗可以使<7 μm微血管破坏可引起血管新生和血管重构。既改善了真皮内的微循环和局部组织的营养,又使免疫得以提高,能有效避免组织内部的反复感染,防止复发。

2.4 减少并发症的产生 保持创面的清洁干燥;避免继发感染;促进创面的愈合。对提高治愈率、降低复发率,具有重大意义。在清除疣体后使用长效物理抗菌材料(洁悠神),可在创面形成起覆盖作用的胶联膜及具有长效抗菌作用的正电荷膜,既可以保持创面的清洁干燥、避免继发感染,又能促进创面的愈合,有效地提高了治愈率,减少了复发率,值得在临床上推广应用。

应用一些具有凉血散结、软坚、祛湿、解毒、增强免疫功能的中药熏蒸、泡洗,也可起到减少并发症产生的作用,例如:丹皮、龙胆草、土贝母凉血散结,软坚;黄柏、白花蛇舌草、薏苡仁清热、祛湿、解毒,提高淋巴细胞转化率、增强免疫功能;马齿苋、木贼、大青叶、板蓝根均具有不同程度的抗病毒作用;香附疏肝理气活血;山豆根、大青叶、板蓝根清热解毒,软坚散结;黄柏、地榆清热除湿泻火解毒敛疮;苦参、明矾清热燥湿生肌收敛。

将上述诸药选择组方使用可使湿除热清,毒解结散。在熏洗过程中还可使血管扩张促进血液循环,使伤口易于愈合,同时使创面保持干燥降低复发。