

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

复发性尖锐湿疣的研究进展

杨芸 综述 张峰 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院皮肤科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染所引起的性传播疾病,表现为泌尿生殖器、肛周皮肤、黏膜的良性疣状增生性病。CA的基本治疗方式为去除可见疣体,例如使用外用药物(三氯乙酸、咪喹莫特等)、物理治疗[液氮冷冻、二氧化碳(CO₂)激光、手术切除等]。CA患者虽经过清除疣体的治疗,但在临床中仍具有较高的复发率。CA的反复发作影响患者生理及心理健康,给患者的经济、生活造成巨大压力。CA常见复发因素包括亚临床感染状态、个体因素(不良生活习惯、免疫力低下、包皮过长等)、HPV相关因素、疣体因素及治疗方式等。目前临床中诊疗中已意识到预防CA复发的重要性,现已采用多种方式预防其复发,包括去除疣体后配合中药、自身疣体植入、联合使用干扰素及5-氨基乙酞丙酸+光动力(ALA+PDT)等。本文就CA的发病机制、影响CA的复发因素、复发性CA的治疗方法进行综述,旨在为临床工作提供参考,降低CA的复发率。

[关键词] 尖锐湿疣; 复发; 影响因素; 治疗方法

Research progress of recurrent condyloma acuminatum

YANG Yun, ZHANG Feng

(Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Condyloma acuminatum (CA) is a sexually transmitted disease caused by human papillomavirus (HPV) infection, manifested as benign verrucous hyperplastic lesions of the genitourinary, perianal skin, and mucous membranes. The basic treatment of CA is to remove visible warts, such as the use of topical drugs (trichloroacetic acid, imiquimod, etc.), physical therapy [liquid nitrogen freezing, carbon dioxide (CO₂) laser, surgical resection, etc.]. Although CA patients have been treated to remove the warts, they still have a higher recurrence rate in the clinic. The repeated attacks of CA affect the patient's physical and mental health and cause great pressure on the economy and life. Common relapse factors of CA include subclinical infection status, individual factors (bad living habits, low immunity, excessive foreskin, etc.), HPV related factors, wart body factors, treatment methods, etc. At present, we have realized the importance of prevention of Ca recurrence in clinical practice, and now we have adopted many ways to prevent CA recurrence, including removing warts with traditional Chinese medicine, self-warts

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-13

通信作者 (Corresponding author): 张峰, Email: pfzf1971@163.com

implantation, combined use of interferon, 5-aminolevulinic acid + photodynamic (ALA + PDT), etc. In this paper, the pathogenesis, recurrence factors and treatment of recurrent CA were reviewed in order to provide reference for clinical work and reduce the recurrence rate of CA.

Keywords condyloma acuminatum; recurrence; influencing factors; treatment

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染所致的性传播疾病。HPV的感染率在全球范围内不断上升,达11.7%^[1],90%的CA由HPV-6和HPV-11感染所致^[2]。我国CA患者每年新增人数众多,为年增长率最快的性病,高达22.52%^[3],其总体患病率已跃居我国性病第二位^[4]。且CA治疗后居高不下的复发率给临床医生的诊治带来困难。疾病的反复发作给患者造成沉重的心理压力,通常表现为自卑、紧张、恐慌、焦虑、抑郁等^[5]。针对CA的治疗方式主要为去除可见疣体,包括物理去除和药物去除^[6],由于这些疗法的一期清除率接近100%^[7],部分患者便在疣体去除后停止后续治疗。另外CA患者的治疗方式会产生疼痛等不适,所致患者无法坚持正确的诊治程序^[8]。然而由于感染部位及其周围常处于亚临床感染、潜伏感染状态,当机体处于生理功能低下等情况时,只经过一期去疣的患者极易复发,复发率高达35%~75%^[2]。临床治疗方式主要包括5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, ALA)+光动力(photodynamic, PDT)等,不同治疗方式的费用不同,治疗效果也不一样。鉴于此,本文就CA的发病机制、复发因素、复发性CA的治疗方式作一综述。

1 CA的发病机制

CA是由HPV感染所引起的一种性传播疾病。HPV是一种双螺旋DNA病毒,由大约8 000个碱基对的环状双链DNA基因组构成。其属乳多空病毒科A属成员,是具有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。该DNA编码的基因调控病毒复制、转录及致癌转化等^[9]。HPV具有高度传染性,当任意一方(男性或女性)的外阴生殖器及肛门部位被HPV感染后,与之有直接性接触的性伴侣有60%~66%将被诊断为CA,直接接触至CA发病之间的潜伏期约为3个月^[10]。根据病毒的DNA序列将HPV分为低危型和高危型,现已鉴定出200多种分型。其中与CA有关的低风险HPV类型主要是HPV-6

和HPV-11型,高风险HPV类型为HPV-16、18、31、35型^[11]。患者外阴生殖器感染HPV后,很多时候,HPV仅侵入HPV存在部位的鳞状上皮细胞的基底层,极少或不入血,因此系统感染情况较少见^[12]。

2 CA的复发因素

2.1 CA复发的定义

CA复发尚无明确定义,目前临床公认CA患者在清除外阴、生殖器所有可见疣体3个月后,如无明显的新生疣产生,则为无复发性治愈,如有明显新生疣产生则为复发^[13]。

2.2 CA复发的常见原因

2.2.1 亚临床感染

CA的亚临床感染指的是感染HPV的部位仅靠肉眼不能辨认,且没有明显症状及体征,但可发现与HPV感染一致的细胞学异常,经过醋酸白试验、分子生物学手段等检测手段可在未发现典型疣体的情况下诊断HPV感染,并且在病理切片中上可观察到HPV侵袭所致的病理改变^[14-15]。有研究^[16]指出:CA疣体周围1 cm范围内均可出现CA病变,证明CA疣体附近存在亚临床HPV感染。由于HPV可通过皮肤-黏膜之间直接或间接接触感染,以致CA的发生位置存在不确定性,即使发现疣体,也不保证清除可见疣体后,其他远隔位置处于亚临床感染状态的区域不出现复发^[17-18]。并且有研究^[19]显示:90%的HPV感染处于亚临床状态,其中有10%可能进展为上皮内良性病变或者CA,1%可能转化为侵袭性癌症。因此,亚临床感染被认为是CA复发的最大原因,减少及消除亚临床感染将会极大的降低复发率。

2.2.2 个体因素

胡继旭等^[20]、蔡光辉等^[21]在调查影响CA患者复发的危险因素中发现不良生活习惯(性伴侣2个及以上、熬夜、性交不使用避孕套、嗜酒、吸烟)及个体差异(合并免疫力低下的疾病如肾移植、恶性肿瘤、糖尿病患者等、包皮过长、多发CA皮损、文化水平低)为其复发的独立危险因素。与此

同时,当CA患者伴有特应性疾病(包括哮喘、花粉症和特应性湿疹)的个人病史或易感性也是影响CA治疗效果和复发率的独立危险因素^[22]。研究^[23]发现:随年龄增大,皮肤局部的免疫细胞呈现逐步减少,免疫功能呈逐渐降低的趋势,使得机体彻底清除HPV的能力减弱,导致CA患者中,中老年人的复发率明显高于青年患者。另外,当患者反复感染HPV,时间的延长会让患者免疫细胞的活力下降,尤其是当病程超过半年的患者,皮损内病毒载量增加,身体很难彻底清除病毒,使之复发率增高^[23]。李世慎等^[24]、李彦等^[25]在研究HPV与复发性CA细胞免疫水平的关系中发现:CA复发患者CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺细胞抗病毒功能明显受到抑制,可能因此无法阻止HPV的生长,使得患者免疫功能失衡。虽然通过物理治疗清除了肉眼可见疣体,但由于患者的免疫功能未得到改善,免疫功能低下,极易导致复发。当CA患者清除疣体后短时间内(<3个月)再次被HPV感染、未建立自我保护意识、性伴侣未检查或治疗以及CA患者合并外阴生殖器感染(例如念珠菌、滴虫、细菌等)等均与CA的复发有着密切的关系^[26]。CA的复发与性别也有一定的关系,女性CA患者由于激素周期性变化及特殊的生理解剖结构等原因,往往易造成HPV持续感染,从而导致疣体复发,甚至会引起宫颈上皮内瘤变的发生。一些经常服用避孕药的女性也会导致发病率和复发率增高^[27-28]。此病的高复发率常导致患者紧张、恐慌、焦虑、沉郁的心理。这种情绪失衡,会降低身体的免疫力,从而使得身体降低抵抗病毒的能力,HPV复制增加,也将导致疾病复发^[7]。

2.2.3 HPV 相关因素

既往研究^[29-32]发现:同时感染多种HPV类型,会使得疣体数量更多,体积更大,病程更长以及复发率更高。首先,CA患者的复发率与感染HPV的分型关系密切。研究^[30]发现:高危型组及低高危型别同时存在组的CA患者,复发率要显著高于仅含低危型组;其中,感染高危型HPV16型的病例占多重感染的60%,复发率高于任何其他HPV类型的多重感染。潘慧仙等^[28-31]在研究男性复发性CA患者肛管HPV感染情况及其基因分型时发现:CA的HPV分型中HPV-6、11、16及18是男性复发性CA的主要致病类型。巨大尖锐湿疣(Buschke-Lowenstein tumor, BLT)的发生就与高危型HPV感染有关,其复发率为23.7%,且50%的BLT中含有浸润性鳞状细胞癌成分^[32]。上述研究均提示我们在接诊CA患者时,应注意HPV的分型,必要时联

合防复发的治疗方式进行整合治疗,以减少CA复发及癌变。

2.2.4 治疗因素

CA患者对此种疾病的认识不足,在治疗方面往往寻求消除宏观变化,而非关注感染的原因,这导致复发率很高。班慧珍等^[33]在研究复发性CA的临床观察中发现:部分CA患者难以再次忍受痛苦的治疗过程,而不积极配合医生的治疗方式,增加了该病的复发率。在进行去除疣体的治疗过程中,使用CO₂激光为比较常见的治疗方式,其在去除肉眼可见疣体中占有绝对优势,但临床研究发现,单纯CO₂激光治疗后仍有42.67%复发率。可能因为烧灼过程中会产生烟雾,烟雾中可含有活性的HPV,影响创面及周围区域,产生再次感染^[34]。

2.2.5 疣体因素

肛管的黏膜上皮细胞更适宜HPV生长、繁殖,且CA皮损多集中于肛管深处,不易发现,且患者常无自觉症状,常造成漏诊或误诊^[35]。倪菁菁等^[36]研究发现:肛管内CA患者复发率为22.1%,2次治疗复发率为2.6%。肛管内CA患者,因随粪便及分泌物的排除,容易导致外阴生殖器感染CA,且未发现肛管内CA,常导致去除外阴生殖器的疣体后,甚至进行防复发治疗后,疣体仍反复复发。CA皮损初起多为数毫米大、颜色发白、表面光滑的小丘疹,逐渐可发展为乳头状、鸡冠状、菜花状等多种形态,偶可合并感染、破溃、出血等症状^[37]。部分疣体也可发展为BLT,临床表现为肛门、外生殖器有蒂或者无蒂的大块、突起状菜花样肿块^[32]。这些疣体的特殊位置及形态增加了治疗的难度,并且导致复发率增高。

不同的因素所致的CA复发率也不尽相同,卢忠明等^[38]在CA物理治疗后复发高危因素分析及预测模型的建立中发现:对CA早期复发(去疣治疗后6周内)影响力由大到小的顺序为治疗方法、皮损部位、皮损状况、文化水平、病程。对CA晚期复发(去疣治疗后6~12周)影响力由大到小的顺序为基础疾病、皮损部位、皮损状况、病程。提示在治疗CA过程中,可以根据不同因素对复发率的影响来决定治疗方式及判断预后。

3 复发性 CA 的治疗方式

3.1 中西医结合治疗

近年来,中医药方面的研究较多,且研究成果走出国门,被世界认可,新的突破涉及各个领

域,包括CA的防复发方面。彭亚文^[39]发现对于复发性CA患者,中医内服外洗结合激光治疗(复方芪贯汤内服、复方青房汤外洗、加激光去除皮损)与采用传统西医治疗相比,治愈率前者为100%,后者为80%,而且结合中药后患者的免疫学指标均优于对照组。王素林等^[40]研究发现:在治疗CA时,应用中成药派特灵总有效率为97.37%,对照组为86.85%。此中药能够促进皮肤组织再生,清除HPV亚临床状态及潜伏感染,并提高机体的免疫力,还能活血化瘀、清热止痒等,不良反应较少。

3.2 自体疣组织植入

陈倩等^[27]发现CA患者普通治疗合并自体疣组织植入愈后良好,复发率显著降低。同时苗青等^[41]发现CA患者治疗前其血清IL-2水平较健康体检者组明显下降,自体疣组织植入治疗组的患者在治疗后,体内IL-2测定与治疗前相比显著上升,以此表示自体疣体植入能提高患者的免疫水平,所致使用此治疗方法后,CA复发率及HPV再次感染次数明显降低。王勤等^[42]报道经常复发的CA患者血清CD4⁺T细胞含量少,而CD8⁺T细胞含量高,CD4⁺/CD8⁺下降,IL-2下降,sIL-2R升高,自身疣体植入治疗3个月后,疣体复发率明显降低,其T细胞亚群、IL-2及sIL-2R恢复至正常水平。由此也证明自体疣组织植入能提高患者免疫力,降低复发率。

3.3 增用卡介菌多糖核酸注射液

卡介菌多糖核酸是一种免疫调节剂,具有多种免疫调节功能^[43]。联用卡介菌多糖核酸注射液治疗CA患者总有效率为91.11%,明显高于非联用卡介菌多糖核酸注射液组(总有效率为73.33%),具有显著的临床疗效,能有效降低复发率^[44]。另外,治疗后联合组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的血清含量比非联用组较高,以此推论联用卡介菌多糖核酸注射液明显提高CA患者的免疫能力。且未见明显不良反应,此安全性较好。CA患者电灼去除可见疣体后,加用卡介菌多糖核酸穴位注射,可以显著提高临床治愈率,降低CA复发率^[45]。

3.4 联合阿维A

阿维A是芳香族维A酸类药物,属于维甲酸类药物,具有活化NKT细胞、毒性T细胞及淋巴因子活化性NK细胞等的能力;能促使干扰素形成,刺激淋巴细胞抗体的分泌;能调节各类细胞的增殖、分化等过程;能调控角质细胞的不正常增殖

及癌变;也能对炎症物质的分泌具有调节作用。让CA患者提高机体抵抗力,促进免疫防御屏障的启动,使得机体的抗HPV疗效增强,缩小皮损尺寸^[46-47]。黄清水^[48]将阿维A联合常规方法治疗复发性CA,总有效率96.7%,明显高于常规治疗组的76.7%,复发率相比常规治疗组低16.7%,表明联合阿维A治疗可以改善CA患者的愈后,降低复发率。在治疗过程中,阿维A联合常规治疗组和常规治疗组所体现的不良反应未见明显差异,不良反应的状况均轻微,进一步表明联用阿维A疗效安全。

3.5 加用干扰素

楚富兴^[49]研究发现:常规治疗联合干扰素组复发率为2.5%,显著低于仅常规治疗组(复发率7.5%)。干扰素具有调节免疫力、抗病毒等功能,对抑制HPV在上皮细胞的繁殖具有显著作用,且肌肉注射的方式治疗效果最为理想,所以常将干扰素作为预防CA患者复发的辅助治疗^[50]。但部分患者无法严格按照医嘱长期用药进行治疗,因而存在着一定的局限性^[51]。

3.6 联合五氟尿嘧啶

五氟尿嘧啶嘧啶类的氟化物,属于抗代谢、抗肿瘤药,能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧嘧啶核苷酸转换成胸腺嘧啶核苷酸,干扰DNA合成,对RNA也有一定的抑制作用。它能改变CA凹空细胞超微结构,从而诱导其凋亡。具体作用机制为,直接作用于CA的疣体,并且在疣体的周围产生较小影响的前提下,对CA疣体组织的不正常复制、分化产生抑制,有效防止复发^[52]。在治疗CA时,同时将五氟尿嘧啶混合液注射到CA疣体内,总有效率为95.42%,显著高于非联用五氟尿嘧啶的常规治疗组(总有效率85.00%);且联用组复发率为5.42%,显著低于非联用组的29.58%^[53]。干扰素联合五氟尿嘧啶外用治疗BLT临床疗效显著,患者伤口结痂、愈合、HPV检测转阴率明显提高,并发症较少^[54]。因此治疗复发性CA联用五氟尿嘧啶值得临床借鉴。

3.7 联用ALA+PDT

PDT包括光敏剂、光源和组织氧。光敏剂能引起光敏化学反应从而产生活性氧离子-自由基,这种氧化损伤会导致照射区的CA细胞死亡,而游离氧却很少出现正常组织内,PDT能选择性地去除疣体,但对周围正常组织不造成损伤^[55]。Wang等^[56]报道了ALA-PDT可治疗可见和潜在的CA感染

组织,减少病毒载量和复发率。Darvekar等^[57-58]研究表明:PDT通过诱导急性局部和全身炎症反应,最终刺激T细胞活化并产生抗炎症免疫反应。CA病变经PDT治疗可增加人白细胞干扰素(IFN- α)的产生,IFN- α 升高后不仅可以杀伤病毒细胞,同时可以对病灶处的感染进行治疗。与单独使用物理治疗去除疣体相比,局部应用ALA-PDT可显著降低复发率,这对于PDT来说具有独特的意义。且PDT未见严重的不良反应,主要表现为烧灼样疼痛,程度不一,可以通过调节机器来缓解。但PDT需要专业的机器,操作人员以及特定的药物,治疗费用略高^[59]。

3.8 联用咪喹莫特

咪喹莫特属于咪唑啉类制剂,为人工合成小分子免疫调节药物。此药物非直接作用于病毒而起抗病毒效果,主要是通过介导多种细胞因子、诱导淋巴细胞增生,使得局部感染部位的免疫能力增强,促使身体的免疫系统启动,抗炎因子分泌,增强免疫能力,从而达到治疗目的^[60-62]。有学者^[63]将咪喹莫特外用于使用CO₂激光去疣治疗后的CA患者原患疣处(实验组),对照组为仅使用CO₂激光去疣治疗的患者,对两组患者进行随访,结果显示:在2周后,实验组总疣体数目均少于对照组($P < 0.05$),这提示咪喹莫特治疗CA具有更好的疗效与间接防复发作用。

3.9 结合心理治疗

郭欣颖等^[64]研究表明:新的医学模式即现代生物-心理-社会医学中,应当考虑个体的心理和行为以及其所处的社会环境,在这几种因素同时存在的条件下,建立完美的医疗治疗体系。而治疗过程中的心理护理干预是新起的治疗辅助方式,对疾病的康复和患者的生活质量具有更大的优势,能在心理层面建立患者的康复信心,从而配合医生治疗,提高诊疗水平,达成良好愈后。此种模式逐渐得到了众多国内外学者的认可^[65-66]。有研究^[67]纳入反复发作的CA患者,实验组为常规治疗加心理护理干预及健康教育,对照组为无心理干预及健康教育的常规治疗组,随访结果表明,实验组治愈率明显高于对照组,证实了生物-心理-社会这种医学模式的科学有效性。

4 结语

CA是一种常见的性传播疾病,其发病率居高

不下,在我国及全球范围都呈递增状态。CA的复发率居高不下,导致CA患者常伴有精神、心理压力以及经济负担。CA复发常见原因有很多,包括亚临床感染状态、个体因素(不良生活习惯、免疫水平低、包皮过长等)、HPV相关因素、疣体因素、治疗方式等。目前还未有公认疗效高的彻底根治CA的方案,且无统一、固定防复发体系,临床中常根据患者疣体情况、经济状况等选取最为适宜的方法。2014版CA治疗指南^[68]提到:CA复发患者,在广泛、彻底去除疣体后,局部使用PDT或咪喹莫特进行防复发治疗。目前临床上常见的防复发方式包括中西医结合治疗、自体疣组织植入、增用卡介菌多糖核酸注射液、联合阿维A、加用干扰素、联合五氟尿嘧啶、联用ALA-PDT以及结合心理治疗等。但这些方法受经济、医疗水平等因素影响,且同样的治疗方法作用于不同的个体临床效果也具有较大的差异,因此需要制定并寻找能通过简单的操作、较低的治疗成本、对患者产生较小的痛苦的方法来达到较好的治疗效果。未来的研究目标为寻求更有效的治疗方式,完善相关治疗体系,提高CA的治愈率。

参考文献

1. Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, et al. Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 46.e19-27.
2. Widschwendter A, Böttcher B, Riedl D, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(3): 661-668.
3. 刘爱英,袁玲玲,王林娜,等. 34例老年人尖锐湿疣临床分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2008, 14(5): 519.
LIU Aiyong, YUAN Lingling, WANG Linna, et al. Clinical analysis of 34 elderly patients with condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of AIDS & STD*, 2008, 14(5): 519.
4. 蔡宏为,纪青,陈耀敏,等. ALA光动力联合匹多莫德治疗尖锐湿疣临床分析[J]. *海南医学*, 2011, 22(16): 59-60.
CAI Hongwei, JI Qing, CHEN Yaomin, et al. Clinical analysis of ALA photodynamic combined with pidotimod in the treatment of condyloma acuminatum[J]. *Hainan Medical Journal*, 2011, 22(16): 59-60.
5. Wang SM, Shi JF, Kang DJ, et al. Impact of human papillomavirus-related lesions on quality of life: A multicenter hospital-based study of women in mainland China[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(1): 182-188.

6. Mi X, Chai W, Zheng H, et al. Randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011, 27(4): 176-180.
7. 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.
8. Alharbi R, Clanner-Engelshofen B, Hildebrand JA, et al. Diode lasers for the treatment of genital warts[J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(4): 409-416.
9. Brentjens MH, Yeung-Yue KA, Lee PC, et al. Human papillomavirus: a review[J]. *Dermatol Clin*, 2002, 20(2): 315-331.
10. McFarlane M, Graham SV. Human papillomavirus regulation of SR proteins[J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38(4): 1116-1121.
11. He L, J He. Distribution of high-risk HPV types among women in Sichuan province, China: a cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 390.
12. Tbmation M. The human papilloma Vims family and its role in carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26(6): 13-21.
13. 林静, 韩永智, 李楠, 等. 人乳头状瘤病毒感染和复发性尖锐湿疣与细胞免疫水平的关系研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(11): 2502-2505.
LIN Jing, HAN Yongzhi, LI Nan, et al. Relationship between human papilloma virus infection and recurrent condyloma acuminatum and cellular immunity[J]. *Chinese Journal of Nosocomial*, 2017, 27(11): 2502-2505.
14. 黄银浩, 陈永艳, 王宝仁. 尖锐湿疣亚临床感染的研究进展[J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40(6): 810-811.
HUANG Yin hao, CHEN Yongyan, WANG Baoren. Research progress on subclinical infection of condyloma acuminatum[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2018, 40(6): 810-811.
15. Ali SM, Olivo M. Bio-distribution and subcellular localization of Hypericin and its role in PDT induced apoptosis in cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(3): 531-540.
16. 黄闰娣, 余佳琳, 潘忠泉. 二氧化碳激光联合艾拉光动力治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(1): 46-47.
HUANG Rundi, YU Jialin, PAN Zhongquan. Efficacy observation of carbon dioxide laser combined with Ella photodynamic in the treatment of condyloma acuminatum[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2020, 42(1): 46-47.
17. Widschwendter A, Böttcher B, Riedl D, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(3): 661-668.
18. Juckett G, Hartman-Adams H. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(10): 1209-1213.
19. Andersen ES, Thorup K, Larsen G. The results of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 1988, 30(1): 21-25.
20. 胡继旭, 周敏玲, 许志学. 尖锐湿疣患者复发的危险因素多元回归性研究[J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(2): 209-210.
HU Jixu, ZHOU Minling, XU Zhixue. Multivariate regression study on the risk factors of recurrence in patients with condyloma acuminatum[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2020, 42(2): 209-210.
21. 蔡光辉, 王是. 206例男性尖锐湿疣复发的危险因素分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(3): 130-132.
CAI Guanghui, WANG Shi. Analysis of risk factors for the recurrence of 206 male condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2019, 28(3): 130-132.
22. Stefanaki C, Stefanaki I, Verra P, et al. Atopic patients with genital warts have a more protracted clinical course and a greater probability of recurrences[J]. *Int J STD AIDS*, 2010, 21(10): 723-727.
23. 刘沐桑, 刘彤. 尖锐湿疣患者复发影响因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18(12): 36-38.
LIU Musang, LIU Tong. Logistic regression analysis of factors affecting the recurrence of condyloma acuminatum[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2004, 18(12): 36-38.
24. 李彦, 张守民, 李振鲁, 等. 尖锐湿疣患者人乳头状瘤病毒感染细胞免疫功能的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 33(12): 2874-2876.
LI Yan, ZHANG Shoumin, LI Zhenlu, et al. Correlation study on cellular immune function of human papillomavirus infection in patients with condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of Nosocomial*, 2014, 33(12): 2874-2876.
25. 李世慎, 陈怀忠, 陈娜娜, 等. 人乳头状瘤病毒与复发性尖锐湿疣细胞免疫水平的关系[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2019, 3(2): 56-57, 61.
LI Shishen, CHEN Huaizhong, CHEN Nana, et al. The relationship between human papilloma virus and the cellular immune level of recurrent condyloma acuminatum[J]. *Modern Medicine and Health Research. Electronic Edition*, 2019, 3(2): 56-57, 61.
26. 胡建容, 袁凤, 刘常清, 等. 心理护理干预及健康教育对复发性尖锐湿疣的护理效果评价[J]. *中国性科学*, 2019, 28(6): 155-157.
HU Jianrong, YUAN Feng, LIU Changqing, et al. Evaluation of the nursing effect of psychological nursing intervention and health education on recurrent condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2019, 28(6): 155-157.
27. 陈倩, 许辉. 自体疣植入联合光动力治疗对女性复发性尖锐湿疣患者CXCL14水平影响研究[J]. *中国性科学*, 2019, 28(10): 132-134.
CHEN Qian, XU Hui. Study on the effect of autologous wart

- implantation combined with photodynamic therapy on CXCL14 level in female patients with recurrent condyloma acuminatum[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2019, 28(10): 132-134.
28. 潘慧仙, 李军华, 诸靖宇, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗复发性尖锐湿疣的疗效观察[J]. 浙江医学, 2019, 41(7): 686-687, 690. PAN Huixian, LI Junhua, ZHU Jingyu, et al. The effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on recurrent condyloma acuminatum[J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41(7): 686-687, 690.
29. 陈文峰. 人乳头状瘤病毒(HPV)分型与尖锐湿疣(CA)患者术后复发的关系研究[J]. 中外医疗, 2019, 38(23): 35-37. CHEN Wenfeng. Relationship between human papillomavirus (HPV) typing and postoperative recurrence in patients with condyloma acuminatum (CA)[J]. China Foreign Medical Treatment, 2019, 38(23): 35-37.
30. Cong X, Sun R, Zhang X, et al. Correlation of human papillomavirus types with clinical features of patients with condyloma acuminatum in China[J]. Int J Dermatol, 2016, 55(7): 775-780.
31. 李崇彪, 饶丽云, 黄梅, 等. 男性复发性尖锐湿疣患者肛管HPV感染情况及其基因分型研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 299-302. LI Chongbiao, RAO Liyun, HUANG Mei, et al. Anal HPV infection and its genotyping in male patients with recurrent condyloma acuminatum[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, 19(3): 299-302.
32. Zhang D, Gonzalez RS, Feely M, et al. Clinicopathologic features of Buschke-Löwenstein tumor: a multi-institutional analysis of 38 cases[J]. Virchows Arch, 2020, 476(4): 543-550.
33. 班慧珍, 齐焕英, 余丹丹. 肛周-肛管-直肠黏膜复发性尖锐湿疣的临床观察[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(4): 979-981. BAN Huizhen, QI Huanying, YU Dandan. Clinical observation of perianal-anal canal-rectal mucosa recurrent condyloma acuminatum[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2019, 32(4): 979-981.
34. Zhu X, Chen H, Cai L, et al. Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO₂ laser in mainland China: a meta-analysis[J]. Dermatology, 2012, 225(4): 364-370.
35. Nowak RG, Gravitt PE, He X, et al. Prevalence of anal high-risk human papillomavirus infections among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in Nigeria[J]. Sex Transm Dis, 2016, 43(4): 243-248.
36. 倪菁菁, 张瑞丽, 曹蕾, 等. 肛管内尖锐湿疣的治疗及HPV基因分型检测[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(34): 6703-6705. NI Jingjing, ZHANG Ruili, CAO Lei, et al. Treatment of condyloma acuminatum in the anal canal and detection of HPV genotyping[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(34): 6703-6705.
37. Vashisht S, Mishra H, Mishra PK, et al. Structure, genome, infection cycle and clinical manifestations associated with human papillomavirus[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(15): 1260-1280.
38. 卢忠明, 徐萍, 剡建平, 等. 尖锐湿疣物理治疗后复发高危因素分析及预测模型的建立[J]. 中国全科医学, 2018, 21(z1): 69-71. LU Zhongming, XU Ping, YAN Jianping, et al. Analysis of high risk factors for recurrence of condyloma acuminatum after physical therapy and establishment of prediction model[J]. Chinese General Practice, 2018, 21(z1): 69-71.
39. 彭亚文. 中西医结合治疗复发性尖锐湿疣应用与临床分析[J]. 中医临床研究, 2019, 11(34): 86-88. PENG Yawen. Application and clinical analysis of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of recurrent condyloma acuminatum[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2019, 11(34): 86-88.
40. 王素林, 郑力强, 包图雅. 中成药派特灵治疗尖锐湿疣及防复发的临床效果[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(2): 29-30. WANG Sulin, ZHENG Liqiang, BAO Tuya. Clinical effect of Chinese patent medicine Paitling in the treatment of condyloma acuminatum and prevention of recurrence[J]. Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine, 2020, 39(2): 29-30.
41. 苗青, 于建斌, 尹光文, 等. 自体疣组织植入治疗尖锐湿疣[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(3): 227. MIAO Qing, YU Jianbin, YIN Guangwen, et al. Autologous wart tissue implantation for treatment of condyloma acuminatum[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2001, 34(3): 227.
42. 王勤, 高宝山. 疣组织自体植入治疗复发性尖锐湿疣5例[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(11): 677. WANG Qin, GAO Baoshan. Autologous implantation of wart tissue in the treatment of 5 cases of recurrent condyloma acuminatum[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2003, 32(11): 677.
43. Riveralara L, Murthy SB, Nekoovaghtak S, et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2018, 29: 180-188.
44. 高春岩, 钱青, 申宇鸿, 等. 卡介菌多糖核酸注射液对尖锐湿疣患者疗效、复发率及CD3+、CD4+、CD8+水平的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(21): 3288-3290, 3294. GAO Chunyan, QIAN Qing, SHEN Yuhong, et al. The effect of BCG polysaccharide nucleic acid injection on the curative effect, recurrence rate and CD3+, CD4+, CD8+ levels of patients with condyloma acuminatum[J]. Hebei Medicine Journal, 2019, 41(21): 3288-3290, 3294.
45. 卢玉忠, 张银, 谢勇宁, 等. 卡介菌多糖核酸穴位注射联合匹多莫德治疗对预防尖锐湿疣复发的效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 194-196. LU Yuzhong, ZHANG Yin, XIE Yongning, et al. The effect of acupoint

- injection of BCG polysaccharide nucleic acid combined with pidotimod treatment on the prevention of recurrence of condyloma acuminatum[J]. *Modern Diagnosis & Treatment*, 2019, 30(2): 194-196.
46. 刘素霞, 张淑宁. 阿维A胶囊联合银屑胶囊治疗血虚风燥型银屑病48例临床观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(4): 474-476.
LIU Suxia, ZHANG Shuning. Clinical observation of acitretin capsule combined with Yin-Xie Capsule in treating 48 psoriasis with blood deficiency and wind-dryness syndrome[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2017, 31(4): 474-476.
47. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, et al. Acitretin use in dermatology[J]. *J Cutan Med Surg*, 2017, 21(Suppl 3): 2S-12S.
48. 黄清水. 阿维A配合CO₂激光用于复发性尖锐湿疣治疗的效果[J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(5): 680-681.
HUANG Qingshui. The effect of Acitretin combined with CO₂ laser in the treatment of recurrent condyloma acuminatum[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2019, 41(5): 680-681.
49. 楚富兴. 干扰素不同途径给药对尖锐湿疣复发的预防效果观察[J]. *健康必读*, 2019,(25): 89-90.
CHU Fuxing. Observation of the preventive effect of interferon administration in different ways on the recurrence of condyloma acuminatum[J]. *Health Must Read*, 2019(25): 89-90.
50. 方润平. 干扰素与电离子脉冲在尖锐湿疣患者中的应用价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(21): 133, 136.
FANG Runping. The application value of interferon and ion pulse in patients with condyloma acuminatum[J]. *Journal of Practical Clinical Medicine*, 2017, 21(21): 133, 136.
51. 徐晶, 张懿, 杨平安, 等. 二氧化碳激光联合不同剂量重组人干扰素 α -1b对尖锐湿疣治疗效果的观察[J]. *中国性科学*, 2017, 26(12): 54-56.
XU Jing, ZHANG Yi, YANG Pingan, et al. Observation of the therapeutic effect of carbon dioxide laser combined with different doses of recombinant human interferon α -1b on condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2017, 26(12): 54-56.
52. Kofoed K, Norrbom C, Forslund O, et al. Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO₂-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia[J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(2): 173-176.
53. 刘丽, 周桂林. CO₂激光联合五氟尿嘧啶治疗复发性尖锐湿疣疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(17): 47, 50.
LIU Li, ZHOU Guilin. Efficacy of CO₂ laser combined with pentafuorouracil in the treatment of recurrent condyloma acuminatum[J]. *Chinese Community Doctors*, 2019, 35(17): 47, 50.
54. 蔡光辉, 王是. 干扰素注射联合5-氟尿嘧啶局部外用治疗巨大尖锐湿疣的临床研究[J]. *中国性科学*, 2019, 28(5): 151-153.
CAI Guanghui, WANG Shi. Clinical study of interferon injection combined with topical 5-fluorouracil in the treatment of giant condyloma acuminatum[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2019, 28(5): 151-153.
55. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141: 595-607.
56. Wang J, Li S, Li J, et al. Evaluation of human papillomavirus DNA detection-guided aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of condyloma acuminata[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 28: 114-119.
57. Darvekar S, Juzenas P, Oksvold M, et al. Selective killing of activated T cells by 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic effect: potential improvement of extracorporeal photopheresis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 377.
58. Xie F, Yu HS, Wang R, et al. Photodynamic therapy for genital warts causes activation of local immunity[J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23(4): 370-379.
59. Ying Z, Li X, Dang H. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients: a meta-analysis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013, 29: 149-159.
60. 张亚楠. 咪喹莫特乳膏联合电灼治疗尖锐湿疣的效果观察[J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40(6): 832-833.
ZHANG Yanan. Imiquimod cream combined with electrocautery in the treatment of condyloma acuminatum[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2018, 40(6): 832-833.
61. 薛晓芳, 周欣. 咪喹莫特联合激光治疗尖锐湿疣的疗效及复发情况与局部LC数量变化的相关性[J]. *中国性科学*, 2017, 26(5): 88-90.
XUE Xiaofang, ZHOU Xin. The efficacy of imiquimod combined with laser treatment of condyloma acuminatum and the correlation between recurrence and local LC quantity changes[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2017, 26(5): 88-90.
62. 刘婷, 杨莉莉, 夏立新. 卡介菌多糖核酸联合咪喹莫特对尖锐湿疣CO₂激光术后免疫功能的影响[J]. *中国性科学*, 2017, 26(3): 69-72.
LIU Ting, YANG Lili, XIA Lixin. The effect of BCG polysaccharide nucleic acid combined with imiquimod on the immune function of condyloma acuminatum after CO₂ laser surgery[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2017, 26(3): 69-72.
63. 欧伟洪, 王薇, 陈晓东. 咪喹莫特和重组人干扰素 α -2b对尖锐湿疣的总疣体数、临床疗效、复发情况和局部表皮郎格罕斯细胞数量疗效比较[J]. *中国性科学*, 2019, 28(4): 133-136.
OU Weihong, WANG Wei, CHEN Xiaodong. Comparison of the curative effect of imiquimod and recombinant human interferon α -2b on the total wart body number, clinical efficacy, recurrence and local epidermal Langerhans cell number of condyloma acuminatum[J].

- Chinese Journal of Human Sexuality, 2019, 28(4): 133-136.
64. 郭欣颖, 郭爱敏. 尖锐湿疣患者生活质量及其影响因素的调查研究[J]. 中国护理管理, 2016, 16(4): 477-480.
GUO Xinying, GUO Aimin. Investigation on the quality of life of patients with condyloma acuminatum and its influencing factors[J]. Chinese Nursing Management, 2016, 16(4): 477-480.
65. Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, et al. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(3): 283-288.
66. Darwish AM, Fouly HA, Saied WH, et al. Lactoferrin plus health education versus total dose infusion (TDI) of low-molecular weight (LMW) iron dextran for treating iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy: a randomized controlled trial[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(13): 2214-2220.
67. 胡建容, 袁凤, 刘常清, 等. 心理护理干预及健康教育对复发性尖锐湿疣的护理效果评价[J]. 中国性科学, 2019, 28(6): 155-157.
HU Jianrong, YUAN Feng, LIU Changqing, et al. Evaluation of the nursing effect of psychological nursing intervention and health education on recurrent condyloma acuminatum[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2019, 28(6): 155-157.
68. 刘全忠. 尖锐湿疣诊疗指南(2014)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(8): 598-599.
LIU Quanzhong. Guidelines for the diagnosis and treatment of condyloma acuminatum (2014)[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2014, 47(8): 598-599.

本文引用: 杨芸, 张峰. 复发性尖锐湿疣的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: YANG Yun, ZHANG Feng. Research progress of recurrent condyloma acuminatum[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.