

· 专家论坛 ·

中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021 完整版)

中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国康复医学会皮肤性病委员会

[摘要] 尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒感染引起的以皮肤黏膜疣状增生性病为主的性传播疾病。该病容易复发,需长时间反复治疗,对患者的日常生活和心理健康造成很大影响。本指南是2014版《尖锐湿疣诊疗指南》的修订与更新,旨在从病原学、自然病程、流行病学、临床表现与诊断、治疗、特殊部位的治疗、特殊情况的处理、随访、判愈与预后、性伴的管理、预防、健康促进与保健方面给从事尖锐湿疣诊疗的各级医务工作者提供诊疗建议和参考,并对常用的诊疗方法做了推荐力度和证据强度的评价。

[关键词] 尖锐湿疣;人乳头瘤病毒;诊断;治疗;指南

[中图分类号] R 752.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-7089(2021)04-0359-16
[DOI] 10.13735/j. cjdv. 1001-7089. 202101183

Guideline for the Clinical Management of Anogenital Warts in China (2021)

Chinese Society of Dermatology and Venereology, China Dermatologist Association, Chinese Association of Rehabilitation Dermatology and Venereology

[Corresponding author] LIU Quanzhong, E-mail: liuquanzhong @ tmu. edu. cn

[Abstract] Anogenital warts is a sexually transmitted disease caused by human papillomavirus infection. The main clinical manifestation is verrucous hyperplasia on skin and mucosa. The disease is easy to relapse and requires repeated treatment for a long time, which has a great impact on the daily life and mental health of the patients. This guideline is the update of the 2014 "Guideline for the Management of Anogenital Warts". It will focus on etiology, epidemiology, diagnosis, treatments, follow-up, prognosis judgment, natural history of HPV, partner notification, prevention, and health promotion. The guideline also provides the grading of recommendations and the quality of evidences.

[Key words] Anogenital warts; Human papillomavirus (HPV); Diagnosis; Therapy; Guideline

尖锐湿疣(condyloma acuminata, CA),也称为肛门生殖器疣(anogenital warts),是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染引起的以皮肤黏膜疣状增生性病为主的性传播疾病。多发生于生殖器、肛门或肛周部位的皮肤、黏膜上,也可累及腹股沟或会阴等区域。该病容易复发,需长时间反复治疗,严重影响患者的生活质量。临床医师对尖锐湿疣治疗的选择存在很大差异,有些治疗方法疗效不肯定,缺乏循证医学证据支持。因此,非常有必要制定一套以循证医学为基础、贴近临床实际的诊疗指南为各级临床医师提供诊疗建议和参考。

国内以往的性病诊疗指南很少进行系统评价,无证据分级与推荐强度。经专家委员会商讨,决定在本指南中引入推荐强度分级和证据等级。目前国际上证据分级体系多样,经专家委员会一致同意,本指南使用目

[通信作者] 刘全忠, E-mail: liuquanzhong @ tmu. edu. cn

[网络首发时间] 2021-03-11 20:22 **[网络首发地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1197.R.20210311.1447.003.html>

<http://pfbxzz.paperopen.com>

前国际上较权威且应用范围较广的 GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) 方法对证据和推荐意见进行分级(表 1)。

表 1 证据质量与推荐强度分级
Tab. 1 Grading of recommendations and the quality of evidence

项目	内容
证据质量分级	
A(高)	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
B(中)	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度
C(低)	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
D(极低)	任何疗效的评估都很不确定
推荐强度分级	
强烈推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
有条件推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

本版《中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021)》是对《尖锐湿疣诊疗指南(2014)》的修订和更新。由中华医学会皮肤性病学分会、中国医师协会皮肤科分会和中国康复医学会皮肤性病委员会中长期从事性病临床、预防和研究的专家及其团队,按照循证临床实践指南制定的方法和步骤,遵照最新的国内外尖锐湿疣研究进展和国内临床实践,并结合我国国情,经过反复讨论与斟酌制定而成。

本指南对诊疗方法的评价分三个层次:①对于目前循证医学证据充分的诊疗方法,专家组基于证据质量,同时考虑我国临床医生和患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,提出符合我国临床诊疗实践的推荐意见;②对于循证医学证据不充分但临床应用经验较多的诊疗方法未进行证据质量分级,专家组根据临床应用经验提出推荐意见;③对于既缺乏循证医学证据,又缺乏临床经验的方法,仅作简单介绍,未进行证据分级与推荐。

本指南希望能够从病原学、自然病程、流行病学、临床表现与诊断、治疗、特殊部位的治疗、特殊情况的处理、随访、判愈与预后、性伴的管理、预防、健康促进与保健方面给从事尖锐湿疣诊疗的各级医务工作者提供诊疗的建议和参考。

1 病原学

HPV 是一类无包膜的双链 DNA 裸病毒,属于乳头瘤病毒科。目前已鉴定出 200 多种 HPV 亚型,其中 40 多种亚型可通过性接触传播并感染肛门生殖器区^[1]。可根据致癌风险将 HPV 分为低危型和高危型。90% ~ 95% 的尖锐湿疣病例是由低危型病毒 HPV6 型和 11 型引起的^[2-3]。

2 自然病程

HPV 已与人类共存数千年,人类是它的原始宿主和储存宿主。大多数人一生中都将经历 HPV 感染^[4],所以 HPV 感染相当常见。但是 HPV 在人体内的生活过程尚不完全清楚。HPV 生命周期始于通过微小创伤感染基底细胞^[5],其基因组在宿主基底细胞中保持低拷贝数。上皮细胞分化后,病毒复制到高拷贝数并表达衣壳基因(L1 和 L2),产生后代病毒体从上皮表面释放。动物实验显示 HPV 可以长期低拷贝表达于基底细胞中,并可以逃逸机体的免疫监视^[6],而免疫抑制状态可以触发 HPV 病毒的重新激活^[7]。

有资料显示,在通过性行为接触 HPV 后,大多数人将在 1 年内检测出 HPV^[8-9]。也有资料显示:大多数免疫正常的人,生殖器感染仅为暂时性,持续 1 ~ 2 年,并不引起后遗症^[10],少数人即使免疫能力正常感染也可持续。而少部分 HPV 持续感染者可进展为癌^[10]。子宫颈和肛门直肠的皮肤黏膜移行带是发展成癌的高风险部位^[11]。尖锐湿疣首次出现后,疣的数量和大小可能会增加,也可能会自行消退。即使肉眼可见的疣体消退后,HPV 感染可能仍持续存在,机械刺激、损伤、免疫抑制、炎症及其他细胞外因素均会影响潜伏感染

细胞中的病毒拷贝数,可能导致疣体复发^[12]。

3 流行病学

3.1 发病率 肛门-生殖器 HPV 感染常见,从宫颈细胞学样本估计,全球细胞学正常人群的校正感染率为 11.7%^[13]。大部分为亚临床感染和潜伏感染。尖锐湿疣的全球估计发病率为(160~289)/10 万人年^[14],其中男性发病率为(103~168)/10 万,女性为(76~191)/10 万^[14]。尖锐湿疣有非常高的复发率,有大样本的资料显示男性人群复发病例的发生率为(47~163)/10 万,女性人群为(23~110)/10 万^[15-18]。

我国 2008-2016 年国家性病监测点尖锐湿疣报告发病率为(24.65~29.47)/10 万,其中男性发病率为(25.91~28.97)/10 万,女性为(23.30~29.99)/10 万,低于全球发病率^[19]。

3.2 传染源 人类是 HPV 的唯一天然宿主,感染者是 HPV 的传染源,其生殖器皮肤黏膜内含有较多的 HPV,是 HPV 贮存库,也是病毒播散源,可通过性接触而传染给配偶或性伴,包括同性恋者中的互相传染。

3.3 传播途径

3.3.1 性传播途径 是最主要的传播途径。异性或同性性行为中的皮肤黏膜接触均可造成感染^[20]。

3.3.2 垂直传播 常见于生殖道感染 HPV 的母亲通过胎盘、阴道分娩等途径传播给新生儿,如儿童呼吸道复发性乳头状瘤可能是患儿感染 HPV6/11 所致^[21-23]。

3.3.3 间接接触传播 少部分患者可能通过非性接触传染而发病,有资料显示,10% 的女性在有性生活前就感染了 HPV^[24],提示口、手与生殖器的接触也可传染 HPV^[25]。

3.4 危险因素

3.4.1 年龄 HPV 感染主要通过性行为传播,其感染率高低主要取决于人群的年龄和性行为习惯。性活跃的年轻女性 HPV 感染率最高,感染高峰年龄在 20 岁左右。我国女性存在第二个 HPV 感染高峰,在 40~45 岁左右^[26]。

3.4.2 微生物感染 细菌、病毒和衣原体等各种微生物的合并感染,如人类免疫缺陷病毒(HIV)、沙眼衣原体和淋病奈瑟菌等会促进 HPV 感染^[27-29]。

3.4.3 行为因素 主要包括性行为年龄过早、多性伴、多孕多产、吸烟、长期口服避孕药、营养不良等^[27,30-32]。

3.4.4 免疫抑制 除 HIV 感染外,器官移植、免疫抑制药物的应用、先天性免疫缺陷病、淋巴瘤、妊娠、糖尿病等更容易发生尖锐湿疣,且病变生长迅速,更易复发,治疗困难。

4 临床表现与诊断

4.1 症状与体征 男性好发于包皮、龟头、冠状沟、系带、阴茎、尿道口、肛周和阴囊等部位,女性好发于大小阴唇、尿道口、阴道口、会阴、阴道壁、宫颈以及肛周。被动肛交者皮损可发生于肛周、肛管和直肠,口交者可出现在口腔。

皮损初期表现为局部细小丘疹,针头至粟粒大小,逐渐增大或增多,向周围扩散、蔓延,渐发展为乳头状、鸡冠状、菜花状或团块状赘生物。损害可单发或多发。色泽可从粉红至深红(非角化性皮损)、灰白(严重角化性皮损)乃至棕黑(色素沉着性皮损)。少数患者因免疫功能低下或妊娠而发展成大的疣体,可累及整个外阴、肛周以及腹股沟,称巨大尖锐湿疣。巨大尖锐湿疣又称 Buschke-lowenstein 瘤,是一种以局部侵袭、快速生长为特征的“类癌性尖锐湿疣”,很少见,具有侵袭性,疣状生长。目前较多的证据显示巨大尖锐湿疣就是疣状癌^[33-34]。

一般无自觉症状,少数患者可有瘙痒、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、糜烂、出血或继发感染而出现特殊气味。女性患者可有阴道分泌物增多。患者可能因为担心尖锐湿疣会影响未来生育能力和增加癌症风险产生心理负担,如焦虑感、内疚、愤怒等不良情绪^[35-36]。

4.2 皮损类型

4.2.1 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。常见于潮湿且部分角化的上皮部位,如包皮内侧冠状沟、尿道口、小阴唇内侧、阴道口、阴道、宫颈、肛门,也可见于腹股沟、会阴等部位。

4.2.2 丘疹状疣 皮损为圆形或半圆形丘疹状突起,非菜花状,直径 1~4 mm,见于完全角化的上皮部位。

4.2.3 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,易被忽视。

4.2.4 亚临床感染和潜伏感染 人体暴露于 HPV 后,亚临床感染或潜伏感染可能是最常见的形式。亚临床感染是指肉眼观察皮肤黏膜表面正常,但辅助检查(如醋酸白试验、皮肤镜、阴道镜、电子肛肠镜、病理检查等)有可能发现异常病变。潜伏感染是指皮肤黏膜表面外观正常,其他辅助检查均为阴性,仅 HPV 核酸检测阳性。

4.3 辅助检查

4.3.1 醋酸白试验 3%~5% 的醋酸溶液湿敷或涂布于待检皮损处及周围皮肤黏膜,在 3~5 min 内,如见到均匀一致的变白区域为阳性反应。该试验临床应用已经很多年,但并非 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、表皮角化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,临床上较典型尖锐湿疣及 HPV 检查阳性的损害中有部分醋酸白试验为阴性^[37]。目前醋酸白试验更多应用于治疗过程中对可疑皮损的甄别。

4.3.2 皮肤镜 皮肤镜可以无创、快捷、清晰地识别皮损形态、增生的血管和肉眼无法识别的结构。国内外诸多文献报道皮肤镜对不典型尖锐湿疣和微小尖锐湿疣的确诊率达 90% 以上。尖锐湿疣常见镜下模式有指状模式、镶嵌模式(圆形扁平的丘疹上均匀分布的点状血管)、瘤状模式及非特异性模式。镜下血管表现有小球状血管、发夹状血管及点状血管等,也有部分皮损无血管表现^[38]。为了防止有可能的镜头污染和交叉感染,建议检测生殖器皮损的时候使用非接触式的偏振光皮肤镜,或使用恰当的物品如保鲜膜包裹镜头,使镜头免于接触病变表面。

4.3.3 阴道窥器、阴道镜、肛门镜、直肠镜和尿道镜 是常用辅助检查手段,可以更好地暴露腔道部位的疣体。使用放大镜或阴道镜放大有助于诊断微小皮损^[39](有条件推荐,证据等级 D)。在肛门-生殖器疣的女性患者中,阴道和宫颈疣分别约占 15% 和 6%^[40]。对于有外阴皮损的女性患者,应常规行阴道窥器检查阴道和宫颈。对于有肛交史的肛周尖锐湿疣患者,应行直肠指诊、肛门镜和直肠镜检查。对于反复发生尿道口尖锐湿疣的患者,应行尿道镜明确是否存在尿道内尖锐湿疣^[41]。必要时请妇产科和肛肠科专家会诊。

4.3.4 实验室检查

4.3.4.1 病理学检查 表皮乳头瘤样或疣状增生,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,即凹空细胞。该细胞体积大,核深染,核周胞浆不同程度的空泡化改变。在部分皮损的颗粒层细胞内可见到粗大的紫色包涵体颗粒。

对于典型皮损,不必要行组织病理活检,但如果出现下列情况,特别是对于免疫功能低下的患者(包括艾滋病毒感染者),需要进行组织病理活检:①诊断不确定;②非典型皮损(例如溃疡、出血、色素沉着、硬化、与周围组织粘连等);③经标准治疗后效果不佳,顽固且容易复发;④在治疗期间病情恶化;⑤巨大尖锐湿疣(强烈推荐,证据等级 D)^[39,42]。

4.3.4.2 核酸扩增试验 该试验利用扩增 HPV 特异性基因(L1、E6、E7 区基因)来检测皮损中的 HPV。目前有多种核酸检测方法,包括聚合酶链式反应(PCR)、荧光实时 PCR、核酸探针原位杂交试验等。该试验应在通过相关机构认定的实验室开展。该试验的临床意义在于:①直接检测标本中的 HPV DNA,是发现 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对评估宫颈癌及相关肿瘤风险时有一定意义,如果检出高危型 HPV,患者需做进一步的检查及密切随访;④可用于性伴咨询,用来判断性伴的感染状态,指导采取预防和干预措施^[43]。HPV 检测不能作为判愈的标准。

4.4 诊断依据 接触史:有多性伴,不安全性行为,或性伴感染史,或与尖锐湿疣患者有密切的间接接触史,或新生儿母亲为 HPV 感染者。但部分患者接触史不明。潜伏期:个体差异很大,平均 3 个月。但研究发现,感染 HPV 到发展为尖锐湿疣的中位时间为 6~10 个月,最短为 2 个月,最长可达 18 个月^[2,44-45]。根据典型临床表现,结合病史可诊断本病。对不典型皮损和特殊部位的皮损,辅助检查(皮肤镜、阴道窥器、阴道镜、

肛门镜、直肠镜、尿道镜、组织病理活检)均有助于本病的诊断。

4.5 鉴别诊断 需与阴茎珍珠状丘疹、假性湿疣、皮脂腺异位症、阴茎系带旁丘疹、扁平湿疣(二期梅毒疹)、鲍温样丘疹病、生殖器鳞状细胞癌、疣状癌、汗管瘤、光泽苔藓、鲍温病、宫颈上皮内瘤变等鉴别。

4.5.1 阴茎珍珠状丘疹 发生于青年男性的龟头,沿龟头冠状沟呈排列整齐、大小一致的珍珠样丘疹,醋酸白试验阴性,是一种正常的生理变异。皮肤镜下呈大小基本一致的白色透明的鹅卵石状突起,中心有点状血管或逗点状血管。

4.5.2 假性湿疣 又称前庭乳头状瘤、绒毛状小阴唇,在成年女性的小阴唇内侧出现鱼卵状或细小绒毛状、排列规则的增生物,互不融合,长期不变,醋酸白试验阴性,是正常的生理变异。皮肤镜下呈对称的透明细指状结构,粗细均匀,基底彼此独立,中心可见不规则的线状血管。

4.5.3 皮脂腺异位症 群集的针尖大小淡黄色丘疹,醋酸白试验阴性。好发于男性包皮龟头黏膜及女性小阴唇处。

4.5.4 阴茎系带旁丘疹(泰森腺,Tyson 腺) 发生在阴茎系带两侧,针头大小,白色或淡红色丘疹,每侧一般仅 1~2 个。

4.5.5 扁平湿疣(二期梅毒疹) 多发生于肛周及外生殖器周围,基底宽,无蒂,外观扁平,疣面潮湿、光滑。暗视野显微镜检查或 PCR 检查可检测到梅毒螺旋体,梅毒血清学反应阳性。

4.5.6 鲍温样丘疹病 是发生于男女两性外阴部位成群扁平棕红色或褐色小丘疹,多见于 40 岁以下性活跃人群。也与 HPV 感染有关,临床上部分患者与尖锐湿疣合并存在。组织学上类似于鲍温病,临床过程呈良性经过。

4.5.7 鳞状细胞癌 多见于年长者,多无不洁性交史。皮损为增生性斑块或结节,易发生溃疡,基底有浸润感。组织病理检查可见鳞状细胞异型性明显,排列紊乱,常可见角珠,无空泡化细胞。

4.5.8 疣状癌 是一种独特,高分化的低级鳞状细胞癌,好发于老年男性。皮损的主要临床和病理特征都和疣非常相似。常见于跖部,也可见于生殖器部位和口腔。部分病例与 HPV-6、11、16、18 型有关。本病发病缓慢,多年后,肿瘤可侵及骨组织。

5 治疗

5.1 一般原则 以尽早去除疣体为目的,尽可能消除疣体周围亚临床感染以减少或预防复发。目前没有有效的针对 HPV 的抗病毒药,不能靠系统应用抗病毒药根除 HPV 感染^[42]。外科及物理疗法可以去除肉眼可见的疣体,所有疗法均有可能复发^[39],不同的文献报告的复发率差别很大,在 10%~70% 之间,3 个月内复发率最高,随着时间延长复发率逐渐下降。治疗后应定期随访。

5.2 治疗方法的选择 尽管临床有医生使用抗病毒药以外的免疫调节药物来治疗尖锐湿疣,但这些方法均未被国内外尖锐湿疣临床指南所提及,现有的治疗方法均为局部治疗,包括药物、物理、手术、化学的方法。但是目前没有确切的证据表明某种治疗方案优于其他,也没有任何一种治疗方案适合于所有患者以及所有疣体。所有的治疗方法都有其优点和局限性,并且都存在较高的复发率。

可根据疣体大小、数目、部位、形态以及患者的意愿、经济条件、不良反应,并充分考虑患者年龄、免疫状态、依从性等个体差异,选择个体化治疗方案也可联合治疗。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<5 mm,疣体团块直径<10 mm,疣体数目<15 个),可由患者自己外用药物治疗。为了确保治疗效果,在门诊时应该向患者提供用药指导^[39]。局部治疗可出现局部皮肤的瘙痒、烧灼感、糜烂和疼痛等反应^[39]。不主张采用毒性大的药物(如鬼臼树脂)或易产生瘢痕的方法。

5.3 药物治疗

5.3.1 0.5% 鬼臼毒素酊(强烈推荐,证据等级 A)或 0.15% 鬼臼毒素软膏(有条件推荐,证据等级 A)^[39] 据报道,0.5% 鬼臼毒素酊疣体清除率为 36%~83%^[46-51],0.15% 鬼臼毒素软膏的疣体清除率为 43%~70%^[47,50-51],疣体清除后 8~21 周的复发率为 6%~100%^[46-51]。

作用机制:鬼臼毒素是一种抗有丝分裂的药,具有细胞毒性,可以导致疣体坏死。

适应症:适用于治疗直径≤10 mm 的生殖器疣^[37]。对柔软、非角质化的较小疣体效果较好^[41]。

使用方法及注意事项:外用 2 次/d,连续 3 d,随后停药 4 d,7 d 为一疗程。如有必要,可重复治疗达 3 个疗程。0.5% 鬼臼毒素酊涂药后应待药物自然干燥,并在 1~4 h 后彻底清洗。需注意保护皮损周围的正常皮肤、黏膜。有破损的皮损不适合用。注意药物吸收可能会引起系统性副作用。0.5% 鬼臼毒素酊每日用量不超过 1 mL。

副作用:以局部刺激为主,如瘙痒、灼痛、红肿、糜烂等。治疗时可以用凡士林保护外周皮肤。另外,此药有致畸作用,孕妇忌用。育龄期妇女治疗期间需注意避孕^[39]。

5.3.2 5% 咪喹莫特乳膏(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 治疗 16 周的疣体清除率为 35%~75%^[52-59],疣体清除后的复发率为 6%~26%^[53-55,57-59]。

作用机制:咪喹莫特是局部免疫活性增强剂,可以刺激干扰素及其他细胞因子的产生。

适应症:对柔软、非角质化的疣效果较好,复发率较低。

使用方法及注意事项:涂药于疣体上,隔日 1 次,睡前外用,3 次/周,用药 6~10 h 后,以肥皂和水清洗用药部位,最长可用至 16 周。5% 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的优点为复发率低。可单独使用,但起效较慢,目前多与冷冻、CO₂ 激光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。在临床研究中,女性的疣体清除率高于男性,平均清除时间也比男性短^[52-59]。

副作用:以局部刺激如瘙痒、灼痛、红斑、糜烂为主,色素减退也有过报道。少数病例报道显示咪喹莫特乳膏与炎症或自身免疫性皮肤病的加重存在关联,如银屑病、白癜风和苔藓样皮肤病^[60-62]。对于银屑病患者使用咪喹莫特应慎重。局部的炎症反应一般不会严重到影响进一步的治疗。如果发生重度炎症反应,则应停止用药直到炎症消退,然后再以更低的频率重新开始用药。

5.3.3 茶多酚软膏(有条件推荐,证据等级 A)^[39] 目前该药在我国未上市,国内没有用药经验,所以推荐等级为有条件推荐。该药物从绿茶中提取,含有效成分儿茶素。研究发现疣体清除率为 47%~59%^[39],与咪喹莫特乳膏相似。一项随访 12 周的研究发现,疣体清除后的复发率为 7%~11%^[63-65]。

作用机制:目前作用机制不确定,但根据报道具有多种免疫调节和抗增殖作用^[66-67]。

适应症:适用于肛周、外生殖器的尖锐湿疣,治疗尿道、阴道、宫颈、肛门内等部位疣体的疗效及安全性尚未得到评估。

使用方法及注意事项:涂抹 3 次/d,将软膏涂于疣体上,用手指涂抹以形成一层薄薄的药膜。用药后无需洗掉,直至疣体清除。用药时间最长不超过 16 周^[63-65]。该药不能用于阴道或肛门,且在性接触前或在阴道塞入月经棉条前应将药膏洗掉。孕妇禁用。

副作用:最常见的副作用是红斑、瘙痒、烧灼感、疼痛、溃疡、水肿、硬结和水疱。

5.3.4 80%~90% 的三氯醋酸(TCA)溶液(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 疣体清除率为 56%~94%^[68-69],复发率为 36%^[68]。

作用机制:是腐蚀剂,通过化学凝固蛋白来破坏疣体。

适应症:适用于小的皮损或丘疹样皮损,不能用于角化过度或疣体较大、数目较多的疣体。

使用方法及注意事项:单次外用,如有必要,隔 1~2 周重复 1 次,最多 6 次。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。如果外用药液量过剩,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。应用范围过大可能会导致瘢痕,建议使用凡士林保护疣体周围正常的皮肤和黏膜。使用后最佳的效果是形成浅层溃疡愈合而不遗留瘢痕。TCA 在孕期可安全使用^[39]。

副作用:局部刺激、红肿、糜烂、溃疡等。

5.3.5 皮损内干扰素注射治疗(强烈推荐,证据等级 A)^[39]

作用机制:具有抗病毒、抗增殖和免疫刺激的作用。

适应症:可用于治疗尖锐湿疣、带状疱疹、生殖器疱疹等病毒性疾病及某些恶性肿瘤。

治疗方法及注意事项:病灶内注射,隔日 1 次,3 周为一个疗程。安慰剂对照随机临床试验证实干扰素皮损内注射治疗尖锐湿疣有效^[70-72],但没有证据支持全身应用干扰素来治疗尖锐湿疣^[73-74]。妊娠期慎用干

扰素,有资料提示禁用。

副作用:主要为低热和流感样症状,常为一过性,一般对症处理即可缓解^[75-76]。随着近年来干扰素制剂的改进,这些不良反应在减少。

局部和皮损内药物注射的免疫疗法是近年来被逐渐重视的用于难治性尖锐湿疣的治疗方法,除干扰素局部注射外,还会用到念珠菌、卡介苗、纯化生物蛋白衍生物(PPD)、HPV-6 VLPs 等。

5.3.6 5-氟尿嘧啶(有条件推荐,证据等级 A)^[39] 一篇 Cochrane 综述显示其在疣体清除方面优于安慰剂^[77]。

作用机制:是一种阻止 DNA 合成的抗代谢药。

适应症:适用于日光性角化病、鲍温病、尖锐湿疣、寻常疣、扁平疣和浅表基底细胞癌等皮肤病,特别是在治疗扁平的色素沉着性损害如鲍温样丘疹病时疗效较好。

治疗方法及注意事项:外用(1~2)次/d。使用时注意避免涂抹到阴囊上,防止阴囊皮肤发生疼痛性糜烂。

副作用:因局部应用 5-氟尿嘧啶存在较明显的不良反应(如局部炎症反应、疼痛、烧灼感和溃疡等),故不能作为一线疗法。但当其他疗法失败时可以考虑使用。

5.3.7 中药(有条件推荐,缺乏高质量证据) 在我国以含鸦胆子、苦参、金银花、大青叶、百花蛇舌草、露蜂房、蛇床子等中药为主的复方外用制剂已使用多年。研究显示其通过细胞毒性作用对 HPV 有抑制和杀灭作用^[78-79]。也有单方斑蝥素的外用制剂,对尖锐湿疣疣体的去除及预防复发有效。但受限于难以标准化及所采用研究方法的局限性,缺乏相关高质量循证医学证据。

5.3.8 鬼臼树脂(不推荐使用) 因药物吸收可发生严重的系统性副作用,长期应用有潜在致癌性,也可导致胎儿宫内死亡、致畸和神经系统受累。鉴于此,已不推荐该药在临床使用。

5.4 物理治疗 包括冷冻治疗、电外科治疗、激光治疗、微波治疗和温热治疗。可作为主要的治疗方法。大多数情况采用局部浸润麻醉,添加肾上腺素可减少出血风险,但在阴茎和阴蒂区域使用时有潜在的坏死风险,存在争议^[80-82]。使用激光(特别是 CO₂ 激光)或相关的电外科方式治疗过程产生的烟雾中含有传染性 HPV 微粒并可在一定时间悬浮,建议佩戴医用外科口罩(如 FFP2/FFP3 型口罩)并配备烟雾净化系统(强烈推荐,证据等级 B)^[83-84]。

5.4.1 冷冻疗法(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 临床报道冷冻治疗后 1~3 个月的疣体清除率为 44%~87%^[68-69,85-90],复发率为 12%~42%,清除后 12 个月的复发率高达 59%^[87]。最近几项研究表明,与冷冻治疗相比,CO₂ 激光治疗能更好地清除疣体^[89]。最近的一项荟萃分析发现冷冻疗法疣体清除率低于高频电治疗,但是与 TCA、鬼臼毒素、咪喹莫特无显著差别^[91]。

冷冻疗法的优点是价格便宜,可用于怀孕妇女。缺点是需要到医院进行治疗,复发率高,疼痛明显,皮下组织疏松部位治疗后可出现明显水肿。

适用于大多数体表部位。1 次/周,直至疣体清除。使用金属冷冻头的液氮冷冻方法禁用于腔道内疣,以免发生阴道直肠瘘等。

5.4.2 电离子和高频电刀(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 主要有两种方法:电离子的原理是直流电或交流电通过电阻电极尖端,产生热量破坏组织;高频电刀是将高频交流电流直接通过电极尖端,对组织产生切割和凝固。该方法的疣体清除率为 94%~100%,复发率为 22%^[68,92]。治疗 3 个月后,治愈率超过 70%。操作时注意深度,防止遗留瘢痕。

5.4.3 激光治疗(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 工作原理是使用集中的红外线或近红外光束来加热和烧灼目标区域,能够使高功率密度的光能作用于小体积的组织。常用的有 CO₂ 激光和 Nd-YAG 激光。

适用于不同大小及各部位疣体的治疗。可有效清除疣体,疣体清除率接近 100%,12 周和 12 个月的复发率分别为 17%~19% 和 66%^[89,93-95]。

CO₂ 激光的优点是不出血,但对医师的技术要求较高。多达 28% 的患者在激光术后会形成不同程度的瘢痕^[96]。激光治疗的其他并发症包括疼痛、色素沉着或色素减退。罕见情况下,患者可能出现慢性疼痛和外阴痛^[97-98]。治疗前应告知患者这些风险。

5.4.4 微波治疗(强烈推荐,缺乏高质量证据) 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,该疗法在国内临床已使用数十年,短期疗效可靠,可以迅速清除疣体。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。注意掌握治疗的深度,防止引起深部组织的坏死甚至导致某些部位的穿孔。

5.4.5 温热治疗(有条件推荐,缺乏高质量证据) 有研究表明可控温式非接触式局部温热疗法对于皮肤疣的治疗有效并易于被患者接受^[99-100],但该方法用于治疗尖锐湿疣目前循证医学证据尚不充分。

5.5 手术治疗(强烈推荐,证据等级 A)^[39] 当皮损数量较少,为有蒂或大体疣时,可以在局部麻醉下使用剪切术、切除术,辅以电灼等治疗破坏残余的疣体并控制出血,可无需缝合。巨大疣、广泛疣、肛周疣、肛内疣和儿童特殊群体,可能需要全身麻醉,并请外科医生共同诊疗。手术治疗的清除率为 89% ~ 100%,复发率为 19% ~ 29%^[101-103]。

5.6 光动力疗法(PDT) 局部外用光敏剂 5-氨基酮戊酸(ALA),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)。

适用于去除较小疣体以及物理疗法去除较大疣体后的基底治疗。可用于腔道内如肛管内、尿道口、尿道内、宫颈管内的治疗(强烈推荐,证据等级 A)。对于腔道外的尖锐湿疣也可以应用光动力治疗(有条件推荐,证据等级 A)。

单个疣体直径 < 0.5 cm,疣体团块直径 < 1 cm 者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。治疗时采用 10% ~ 20% 的 5-ALA 溶液敷于皮损部位,范围扩大到疣体周边 1 cm,尽可能覆盖疣体周边的亚临床感染部位^[104]。光照能量密度为 100 ~ 150 J/cm²,功率密度 60 ~ 100 mW/cm²,治疗 1 次/周。对于腔道内疣,若 3 次治疗后皮损消退 < 50%,建议换用其他治疗方法^[104]。对于外生殖器尖锐湿疣,初发病例建议 3 ~ 4 次为一个疗程,对于复发和顽固病例,建议 4 ~ 6 次为一个疗程^[104]。

其优点是与其他疗法如激光、冷冻等相比无毁损性,可重复治疗,不易造成组织缺损和功能障碍。常见的不良反应包括轻度灼烧感、刺痛感、红斑、轻度水肿、糜烂和色素沉着。

5.7 联合疗法(有条件推荐,证据等级 B)^[39] 在实际治疗尖锐湿疣的过程中经常联合多重疗法治疗^[88],例如最初使用物理及外科疗法可增强后续局部治疗的渗透,特别是角化性疣。更多的是物理治疗后联合药物治疗,如鬼臼毒素、TCA、咪喹莫特、中药外用制剂以及干扰素等局部治疗。然而,有关联合治疗的疗效和相关并发症的系统数据有限。在一项安慰剂对照研究中,冷冻治疗后使用鬼臼毒素软膏在治疗开始后第 4、12、24 周的疣体清除率并没有提高^[88]。但考虑到大多数治疗方法的疗效有限和复发频率较高,有必要对联合疗法做进一步评估。

6 特殊部位的治疗

6.1 宫颈尖锐湿疣 对于宫颈外生性疣,在开始治疗之前,需要确定 HPV 型别、明确 CIN 的等级、行脱落细胞学检查,必要时行活检了解病灶是否存在癌变情况。宫颈尖锐湿疣可采用电外科(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、手术(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、激光(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、液氮冷冻(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、光动力、微波等治疗方法,也可用 80% ~ 90% TCA(有条件推荐,证据等级 C)^[39] 治疗。

6.2 阴道尖锐湿疣 可选择 TCA(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、电外科(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、手术(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、激光(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、微波等治疗方法。慎重使用液氮冷冻治疗(有条件推荐,证据等级 C),不推荐用金属冷探头,因为可能有阴道穿孔及瘘管形成的危险。

6.3 尿道尖锐湿疣 可采用液氮冷冻疗法、手术、CO₂ 激光、TCA 或电外科治疗。尽管对于用鬼臼毒素、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,但仍有部分专家还是主张在一些患者中应用这些治疗方法。光动力疗法在尿道口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。可疑后尿道尖锐湿疣时需请泌尿外科专家联合诊治。

6.4 肛周疣 可采用液氮冷冻、手术、激光、电外科、TCA 或光动力等治疗方法,咪喹莫特也具有一定疗效。部分肛周疣的患者同时伴有肛内疣。有肛交史的肛周尖锐湿疣患者应行直肠指诊和肛门镜检查^[39]。

6.5 肛管内疣 可采用肛门指诊、常规肛镜、高分辨肛镜帮助确诊,确诊后需性病和肛肠专科医生共同诊疗。可采用 TCA(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、电外科(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、手术(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、激光(有条件推荐,证据等级 C)^[39]、微波等疗法。慎重选择冷冻治疗(有条件推荐,证据等级 C)。

7 特殊情况的处理

7.1 妊娠 由于妊娠期疣体生长迅速,应与患者交代相关风险,取得知情同意后积极治疗,可应用液氮冷冻、TCA、电外科、激光、手术等治疗方法,忌用鬼臼毒素、咪喹莫特、干扰素、绿茶提取物和 5-氟尿嘧啶。

国外有报道指出尖锐湿疣可在产褥期自发消退,欧美指南建议对于小的、生长缓慢、不影响妊娠分娩的疣体可推迟到分娩后进行治疗^[39]。

需要告知患尖锐湿疣的孕妇 HPV6、11 可引起婴幼儿的呼吸道乳头瘤病,如无其他原因,没有足够证据建议患尖锐湿疣的孕妇终止妊娠,人工流产可增加患盆腔炎性疾病的危险性。患尖锐湿疣的孕妇,如有疣体阻塞产道,存在盆腔出口梗阻或阴道分娩会导致严重出血的情况,在胎儿和胎盘完全成熟后和羊膜未破前可考虑行剖宫产。产后的新生儿应尽量减少与 HPV 感染者接触。必要时需请妇产科、新生儿科、性病科专家联合会诊处理。欧美指南中对于不影响分娩的尖锐湿疣产妇,不推荐为减少婴幼儿的呼吸道乳头瘤病而行剖宫产^[39,42]。

7.2 儿童尖锐湿疣 儿童可以通过围生期垂直传播、自体接种、异体接种、间接接触及性虐待感染 HPV。对有生殖器 HPV 感染的儿童应筛查是否存在其他部位的 HPV 感染以及其他的性传播疾病。

国外有学者认为儿童尖锐湿疣可能自行消退,因此治疗并非必需,常采用“观察等待”的不干预策略来处理儿童尖锐湿疣^[105-107]。但我国性病专家普遍认为对于儿童尖锐湿疣应积极治疗。处理时需要包括儿科医生在内的多学科合作。

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。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。外用药物治疗无效的患儿可采用激光、冷冻、微波、TCA 或手术治疗,但由于疼痛及需要多次治疗,患儿耐受性较差且不易接受。

7.3 免疫缺陷患者的治疗 HIV 感染或其他引起全身免疫抑制的原因都与尖锐湿疣发病率的增加有关。对于 HIV 感染或其他原因使免疫功能受抑制的患者,如器官移植、免疫抑制药物的应用、先天性免疫缺陷病、淋巴瘤、妊娠、糖尿病等,常用疗法的疗效不如免疫正常者,治疗后也更易复发^[108-109]。

至于那些接受了抗 HIV 治疗且 CD4 计数正常的患者尚不清楚。建议患者应先进行抗逆转录病毒治疗(ART),有效的 ART 可显著降低尖锐湿疣复发率,提高治愈率。尖锐湿疣的具体治疗方法同 HIV 阴性人群,优先考虑不伤害组织的治疗方法,强调多学科合作制定个体化治疗方案^[110-111]。

重复或延长治疗可能是必要的。依不同情况,可采用多种方法联合治疗。要注意这些患者更容易在尖锐湿疣的基础上发生鳞癌,常需活检来确诊^[112-114]。这类患者需要终身随访。

7.4 疑似出现恶变的疣体 行组织病理学活检确诊,如提示出现鳞状细胞癌,按照皮肤恶性肿瘤进行治疗。

7.5 巨大尖锐湿疣 在治疗前需做病理活检明确组织是否发生癌变。多采用联合治疗方案。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。

7.6 亚临床感染 可视具体情况给予相应治疗(如激光、冷冻、外用咪喹莫特)。有研究提示,光动力疗法可能对亚临床感染有效。无论是药物治疗或物理治疗,应尽量清除亚临床感染,以减少复发。

7.7 潜伏感染 因目前没有有效的针对 HPV 的抗病毒药,因此潜伏感染可暂不处理。

7.8 频繁复发的病例 目前国内外尚无频繁复发的确切定义,临床治疗非常困难。频繁复发常见于治疗后 1~6 个月,部分患者短期内在原发部位及其附近出现新的疣体,且反复发作。

少数患者尖锐湿疣皮损会多次复发,其原因可能是:①原发损害治疗不彻底,如激光烧灼过浅;②原发损害周围亚临床感染蔓延;③原发损害附近存在 HPV 潜伏感染;④部分患者尿道内(60%)或阴囊(22%)是 HPV 贮存库,是外阴 HPV 的播散源;⑤患者免疫状态低下,如 HIV 感染、糖尿病、妊娠或器官移植者;⑥未去除不良因素,如男性包皮过长、女性阴道炎或宫颈炎^[39]。

对于频繁复发的患者,推荐治疗如下:①使用物理治疗时应注意及早发现亚临床感染,治疗范围应超过皮损 2 mm,深度达真皮浅层;②可在清除疣体后,联合局部外用免疫调节剂如咪喹莫特(强烈推荐,证据等级 A)^[39]、局部注射干扰素(强烈推荐,证据等级 A)^[39]、外涂干扰素凝胶,以及局部使用光动力治疗(有条件推荐,证据等级 A)^[39],可降低复发率;③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同时应告知患者注意皮损好发部位,仔细观察有无复发,可根据患者的具体情况,适当延长随访间隔期,直至末次治疗后 9 个月;⑤去除可能的病因,如同时存在的其他感染,要同时进行治疗。

8 随访

有关随访规划各国指南也不尽相同,同时也缺乏推荐最佳随访规划的有关证据。复发多发生在最初的 3 个月。建议患者在治疗后的最初 3 个月,至少每 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仔细观察有无复发。如果治疗得当,并发症很少发生,但如一个疗程后治疗效果不佳或出现严重的毒副作用,应更换治疗方法(有条件推荐,证据等级 D)^[39]。3 个月后,可根据患者的具体情况,适当延长随访间隔期,直至末次治疗后 6~9 个月。

感染 HIV 或其他免疫功能低下的患者,即使在成功治疗和清除病灶后,尖锐湿疣复发的风险可能仍较高。对于这样的患者,应告知其自我观察皮损变化情况并定期复诊,延长随访时间(有条件推荐,证据等级 D)^[39]。

9 判愈与预后

尖锐湿疣的临床判愈标准为治疗后疣体消失。目前多数学者认为,治疗 6~9 个月无复发者,则复发机会减少。尖锐湿疣的预后一般良好,虽然治疗后复发率较高,但通过适宜的处理最终可达临床治愈。

10 性伴的管理

患者应主动告知性伴;患者 6 个月内所有性伴都应接受性病筛查和体格检查,同时为其提供有效的咨询服务;男性尖锐湿疣患者的女性性伴应做宫颈细胞学筛查及 HPV 检查。

11 预防

11.1 健康教育 加强健康教育,避免不安全性行为如非婚性行为。避免性活动是预防生殖器 HPV 感染最可靠的方法。限制性伴的数量可以降低感染 HPV 的风险。但即使一生只有一个性伴仍有感染 HPV 的可能。

11.2 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(如尖锐湿疣或宫颈癌)的危险性^[115]。建议使用安全套直至疣体清除(强烈推荐,证据等级 A)^[39]。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,所以应告知患者安全套只能提供部分防护(有条件推荐,证据等级 A)^[39]。当伴侣一方患有尖锐湿疣,而另一方未被 HPV 感染时,避免性行为也是一种可以选择的方式。

11.3 疫苗接种 目前已经上市 HPV 疫苗为预防性疫苗,为 HPV L1 衣壳蛋白在酵母表达系统中形成的不含 DNA 的病毒样颗粒(VLP)。VLP 结构上拥有和同型别 HPV 完全相同的构象抗原表位,在体内可以诱导出针对特异型别 HPV 的免疫反应并产生保护性中和抗体,小剂量就可引起持久的免疫力,热稳定性好,不易失活,加之 VLP 中无病毒 DNA 所以安全性较高。

国内批准应用的 HPV 疫苗有 3 种:二价疫苗预防 HPV16、18 型感染;四价疫苗预防 HPV6、11、16 和 18 型感染;九价疫苗预防 HPV6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型感染。3 种疫苗均可预防宫颈癌的发生,4 价或 9 价 HPV 疫苗可预防 90%~95% 的尖锐湿疣,但均不能用于治疗已发生的 HPV 感染和已存在的尖锐湿疣。

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)推荐在 26 岁前接种疫苗。不推荐孕妇、45 岁以上的女性接种疫苗。已有多个国家地区的疾病控制中心和免疫接种指南委员会推荐应用 HPV 预防性疫苗。已接种 HPV 疫苗的 21 岁以上妇女应继续进行例行宫颈癌筛查。

在初次性行为前接种疫苗将最大限度地发挥保护作用。HPV 疫苗接种时可不考虑患者的尖锐湿疣病

史、HPV 检测结果或 HPV 导致的生殖器癌前病变。

包括中国在内的多个国家和地区的多项研究结果显示,9~45 岁的人群按照 0、2、6 个月的免疫程序接种 3 剂四价 HPV 疫苗的 1 个月后,抗 HPV6/11/16/18 的抗体阳转率均能达到 96%~100%^[116-120]。对纳入 6 篇四价 HPV 疫苗的 Meta 分析结果显示,在疫苗接种率 $\geq 50\%$ 的国家,在 13~19 岁的年轻女性中,接种 HPV 疫苗后比接种前尖锐湿疣减少了 61%;此外,在 15~19 岁男性、20~35 岁男性以及 20~39 岁女性中,尖锐湿疣减少的百分比分别为:34%、18%、32%。在疫苗接种率 $< 50\%$ 的国家,在 15~19 岁的年轻女性中尖锐湿疣减少 14%,没有显示群体保护效应^[121]。

12 健康促进与保健

12.1 尖锐湿疣患者应进行性传播疾病的筛查(强烈推荐,证据等级 D)^[39],尤其是梅毒和 HIV。

12.2 女性患者应定期进行宫颈细胞学筛查(强烈推荐,证据等级 D)^[39],但不需要比普通人群频繁。

12.3 改变不良生活习惯。如吸烟与疣体的发生具有相关性^[122-124],因此久治不愈患者应戒烟,虽然没有证据表明戒烟可以改善疣体治疗的效果,但是出于个人健康和公共健康建议戒烟(强烈推荐,证据等级 D)^[39]。饮酒可以影响 T 淋巴细胞和巨噬细胞,抑制机体免疫力,且饮酒后性欲增强,增加高危性行为的发生^[115]。

参与指南修订的专家(以姓氏笔画为序):马慧群(西安交通大学第二附属医院)、王千秋(中国医学科学院皮肤病医院)、王苏平(重庆市中医院)、尹光文(郑州大学第一附属医院)、田洪青(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、刘全忠(天津医科大学总医院)、刘志超(山东第一医科大学第二附属医院)、齐蔓莉(天津医科大学总医院)、李文海(北京大学人民医院)、李珊山(吉林大学第一医院)、李维云(天津市中医药研究院附属医院)、李玉叶(昆明医科大学第一附属医院)、伦文辉(首都医科大学附属北京地坛医院)、陈祥生(中国医学科学院皮肤病医院)、杨斌(南方医科大学皮肤病医院)、杨立刚(南方医科大学皮肤病医院)、张子平(福建医科大学附属第一医院)、邹先彪(解放军总医院第一附属医院)、陈丽(南昌大学第一附属医院)、程浩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、韩建德(中山大学附属第一医院)

执笔者:刘思佳

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

[参 考 文 献]

- [1] De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses[J]. Virology, 2004, 324(1): 17-27.
- [2] Garland SM, Steben M, Singhs HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine[J]. J Infect Dis, 2009, 199(6): 805-814.
- [3] Ball SL, Winder DM, Vaughan K, et al. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts[J]. J Med Virol, 2011, 83(8): 1345-1350.
- [4] Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States [J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(11): 660-664.
- [5] Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases[J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(6): 379-386.
- [6] Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression[J]. Virology, 2011, 414(2): 153-163.
- [7] Maglennon GA, McIntosh PB. Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections[J]. J Virol, 2014, 88(1): 710-716.
- [8] Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner[J]. J Infect Dis, 2008, 197(2): 279-282.
- [9] Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(8): 2055-2065.
- [10] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 890-907.
- [11] Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk[J]. Mod Pathol, 2015, 28(7): 994-1000.

- [12] Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation[J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(4):416–421.
- [13] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(12):1789–1799.
- [14] Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13:39.
- [15] Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain[J]. *Eur J Public Health*, 2009, 19(1):106–110.
- [16] Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8:76.
- [17] Desai S, Wetten S, Woodhall SC, et al. Genital warts and cost of care in England[J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(6):464–468.
- [18] Monsonégo J, Breugelmans JG, et al. Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35(2):107–113.
- [19] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2008–2016 年中国性病监测点尖锐湿疣流行特征分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(5):321–325.
- [20] Wright TC. Natural history of HPV infections[J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(9 Suppl HPV):S3–7.
- [21] Sabeena S, Bhat P, Kamath V, et al. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(3):429–435.
- [22] Yoshida K, Furumoto H, Abe A, et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(6):503–506.
- [23] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J. Transplacental transmission of human papillomavirus[J]. *Virol J*, 2008, 5:106.
- [24] Tay SK, Ho TH, Lim-Tan SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1990, 30(3):240–242.
- [25] Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, et al. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data[J]. *Epidemiol Infect*, 1995, 115(1):169–176.
- [26] Zhao FH, Tiggelaar SM, Hu SY, et al. A multi-center survey of HPV knowledge and attitudes toward HPV vaccination among women, government officials, and medical personnel in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2369–2378.
- [27] Zhao FH, Forman MR, Belinson J, et al. Risk factors for HPV infection and cervical cancer among unscreened women in a high-risk rural area of China[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2):442–448.
- [28] Luque AE, Hitti J, Mwachari C, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in HIV-1-infected women in Seattle, USA and Nairobi, Kenya: results from the Women's HIV Interdisciplinary Network (WHIN) [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(9):e810–814.
- [29] Zhang HY, Tiggelaar SM, Sahasrabuddhe VV, et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1):91–96.
- [30] Kjaer SK, Chackerian B, Van Den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse) [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(2):101–106.
- [31] Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations[J]. *J Adolesc Health*, 2005, 37(6 Suppl):S3–9.
- [32] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3):771–777.
- [33] Bogomoletz WV, Potet F, Molas G. Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? [J]. *Histopathology*, 1985, 9(11):1155–1169.
- [34] Creasman C, Haas PA, Fox TA, et al. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) [J]. *Dis Colon Rectum*, 1989, 32(6):481–487.
- [35] Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle[J]. *Int J STD AIDS*, 1998, 9(10):571–578.
- [36] Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life[J]. *Sex Transm Infect*, 2008, 84(3):161–166.

- [37] 王千秋,刘全忠,徐金华,等. 性传播疾病临床诊疗与防治指南[M]. 2 版,上海:上海科学技术出版社,2020:124 – 133.
- [38] Dong H,Shu D,Campbell TM,et al. Dermatoscopy of genital warts[J]. J Am Acad Dermatol,2011,64(5):859 – 864.
- [39] Gilson R,Nugent D. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020,34(8):1644 – 1653.
- [40] Oriel JD. Natural history of genital warts[J]. Br J Vener Dis,1971,47(1):1 – 13.
- [41] 中华医学会皮肤性病学分会性病组. 尖锐湿疣治疗专家共识(2017)[J]. 临床皮肤科杂志,2018,47(2):125 – 127.
- [42] Workowski KA,Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2015[J]. MMWR Recomm Rep,2015,64(RR-03):1 – 137.
- [43] 中华医学会皮肤性病学分会性病组,中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会. 尖锐湿疣临床诊疗与防治指南(一)[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(2):172 – 174.
- [44] Anic GM,Lee JH,Stockwell H,et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men:the HPV in men study[J]. J Infect Dis,2011,204(12):1886 – 1892.
- [45] Arima Y,Winer RL,Feng Q,et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men[J]. J Infect Dis,2010,202(8):1181 – 1184.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Edwards A,Atma-Ram A,Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts[J]. Genitourin Med,1988,64(4):263 – 265.
- [49] Beutner KR,Conant MA,Friedman-Kien AE,et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts[J]. Lancet,1989,1(8642):831 – 834.
- [50] Strand A,Brinkeborn RM,Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men,an open study of podophyllotoxin cream compared with solution[J]. Genitourin Med,1995,71(6):387 – 390.
- [51] Lacey CJ,Goodall RL,Tennvall GR,et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution,podophyllotoxin cream,and podophyllin in the treatment of genital warts[J]. Sex Transm Infect,2003,79(4):270 – 275.
- [52] Komericki P,Akkilic-Materna M,Strimitzer T,et al. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts[J]. Sex Transm Dis,2011,38(3):216 – 218.
- [53] Beutner KR,Spruance SL,Hougham AJ,et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod)[J]. J Am Acad Dermatol,1998,38(2 Pt 1):230 – 239.
- [54] Beutner KR,Tyring SK,Trofatter KF,et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts[J]. Antimicrob Agents Chemother,1998,42(4):789 – 794.
- [55] Edwards L,Ferenczy A,Eron L,et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human Papilloma Virus[J]. Arch Dermatol,1998,134(1):25 – 30.
- [56] Fife KH,Ferenczy A,Douglas JM,et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week,once daily,twice daily,or three times a day[J]. Sex Transm Dis,2001,28(4):226 – 231.
- [57] Arican O,Guneri F,Bilgic K,et al. Topical imiquimod 5% cream in external anogenitalwarts;a randomized,double-blind,placebo-controlled study[J]. J Dermatol,2004,31(8):627 – 631.
- [58] Garland SM,Waddell R,Mindel A,et al. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women[J]. Int J STD AIDS,2006,17(7):448 – 452.
- [59] Schofer H, Van Ophoven A, Henke U, et al. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts[J]. Eur J Dermatol,2006,16(6):642 – 648.
- [60] Domingues E,Chaney KC,Scharf MJ,et al. Imiquimod reactivation of lichen planus[J]. Cutis,2012,89(6):276 – 277,283.
- [61] Patel U,Mark NM,Machler BC,et al. Imiquimod 5% cream induced psoriasis:a case report,summary of the literature and mechanism[J]. Br J Dermatol,2011,164(3):670 – 672.
- [62] 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.

- [63] Gross G, Meyer KG, Pres H, et al. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21(10): 1404 – 1412.
- [64] Stockfleth E, Beti H, Orasan R, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts; a randomized controlled trial[J]. Br J Dermatol, 2008, 158(6): 1329 – 1338.
- [65] Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, et al. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts; a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6): 1371 – 1379.
- [66] Lin JK, Liang YC. Cancer chemoprevention by tea polyphenols[J]. Proc Natl Sci Coun Repub China B, 2000, 24(1): 1 – 13.
- [67] Kuo CL, Chen TS, Liou SY, et al. Immunomodulatory effects of EGCG fraction of green tea extract in innate and adaptive immunity via T regulatory cells in murine model[J]. Immunoph Immunot, 2014, 36(5): 364 – 370.
- [68] Stone KM, Becker TM, Hadgu A, et al. Treatment of external genital warts; a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation[J]. Genitourin Med, 1990, 66(1): 16 – 19.
- [69] Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts[J]. Int J STD AIDS, 2007, 18(6): 365 – 368.
- [70] Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata[J]. N Engl J Med, 1986, 315(17): 1059 – 1064.
- [71] Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M, et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata[J]. Jama, 1988, 259(4): 533 – 538.
- [72] Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C, et al. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata[J]. Int J STD AIDS, 1997, 8(10): 622 – 628.
- [73] Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, et al. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon; a systematic review and meta-analysis[J]. Sex Transm Infect, 2018, 94(1): 21 – 29.
- [74] 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.
- [75] 张鸿飞, 杨晓晋, 朱世殊, 等. α 干扰素治疗小儿慢性肝炎副作用的长期观察[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2000, 14(4): 376 – 378.
- [76] 张鸿飞. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(7): 495 – 497.
- [77] Batista CS, Atallah AN, Saconato H, et al. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010; CD006562.
- [78] 张涛, 张萌萌, 刘运华, 等. 派特灵对 Ect1/E6E7 细胞增殖迁移能力及 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6330 – 6336.
- [79] 刘运华, 赵宗江, 张新雪, 等. 派特灵对 HeLa 细胞增殖迁移能力及 PI3K/Akt 信号转导通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 56 – 63.
- [80] Schnabl S, Herrmann N, Wilder D, et al. Clinical results for use of local anesthesia with epinephrine in penile nerve block[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2014, 12(4): 332 – 339.
- [81] Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(6): 1201 – 1219.
- [82] Wernham A, Shim TN. Survey of dermatologists and venereologists shows varying approach to penile biopsies[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2017, 10(10): 26 – 27.
- [83] Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Carbon dioxide laser energy disperses human papillomavirus deoxyribonucleic acid onto treatment fields[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163(4 Pt 1): 1271 – 1274.
- [84] Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human papillomavirus and genital warts; a review of the evidence for the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(Suppl 8): S849 – 855.
- [85] Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts[J]. Genitourin Med, 1987, 63(6): 390 – 392.
- [86] Handley JM, Maw RD, Horner T, et al. Non-specific immunity in patients with primary anogenital warts treated with interferon alpha plus cryotherapy or cryotherapy alone[J]. Acta Derm Venereol, 1992, 72(1): 39 – 40.

- [87] Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts [J]. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(7): 441 – 444.
- [88] Gilson RJ, Ross J, Maw R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts [J]. *Sex Transm Infect*, 2009, 85(7): 514 – 519.
- [89] Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B. CO₂ Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT) [J]. *Iran J Microbiol*, 2012, 4(4): 187 – 190.
- [90] Camargo CL, Belda Junior W, Fagundes LJ, et al. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men [J]. *An Bras Dermatol*, 2014, 89(2): 236 – 240.
- [91] Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, et al. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 518 – 526.
- [92] Benedetti PP, Scambia G, Baiocchi G, et al. Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma [J]. *Obstet Gynecol*, 1989, 74(3 Pt 1): 393 – 397.
- [93] Chen K, Chang BZ, Ju M, et al. Comparative study of photodynamic therapy vs CO₂ laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 156(3): 516 – 520.
- [94] Liang J, Lu XN, Tang H, et al. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2009, 25(6): 293 – 297.
- [95] Szeimies RM, Schleyer V, Moll I, et al. Adjuvant photodynamic therapy does not prevent recurrence of condylomata acuminata after carbon dioxide laser ablation-A phase III, prospective, randomized, bicentric, double-blind study [J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(5): 757 – 764.
- [96] Baggish MS. Improved laser techniques for the elimination of genital and extragenital warts [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 153(5): 545 – 550.
- [97] Baggish MS. Carbon dioxide laser treatment for condylomata acuminata venereal infections [J]. *Obstet Gynecol*, 1980, 55(6): 711 – 715.
- [98] Ferenczy A. Laser therapy of genital condylomata acuminata [J]. *Obstet Gynecol*, 1984, 63(5): 703 – 707.
- [99] 毛祖豪, 周洗苒, 吴中, 等. 温热疗法与 10% 聚维酮碘联合激光治疗复发性尖锐湿疣 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(4): 205 – 209.
- [100] Vincent Piguet. Heat-induced editing of HPV genes to clear mucocutaneous warts? [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(4): 796 – 797.
- [101] Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata [J]. *Lancet*, 1985, 2(8465): 1146 – 1148.
- [102] Khawaja HT. Treatment of condyloma acuminatum [J]. *Lancet*, 1986, 1(8474): 208 – 209.
- [103] Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study [J]. *Br J Surg*, 1989, 76(10): 1067 – 1068.
- [104] 中华医学会皮肤性病学分会光动力治疗研究中心, 中国康复医学会皮肤病康复专业委员会, 中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会光医学治疗装备学组. 氨基酮戊酸光动力疗法皮肤科临床应用指南 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(1): 1 – 9.
- [105] Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(6): 951 – 955.
- [106] Sinclair KA, Woods CR, Sinal SH. Venereal warts in children [J]. *Pediatr Rev*, 2011, 32(3): 115 – 121.
- [107] Roussey M, Dabadie A, Chevrant-Breton O, et al. Condylomata acuminata in children [J]. *Arch Fr Pediatr*, 1988, 45(6): 429 – 434.
- [108] Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy [J]. *Int J STD AIDS*, 2004, 15(1): 17 – 20.
- [109] Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, et al. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasmacoagulator alone: a prospective, randomized trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(12): 2173 – 2179.
- [110] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版) [J]. *新发传染病*

病电子杂志,2019,4(2):65-84.

- [111] Li YY, Wang KH, He L. Mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS [M]. Singapore: Springer, 2020: 37-45.
- [112] Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, et al. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(1): 107-110.
- [113] Maniar KP, Ronnett BM, Vang R, et al. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum; independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients [J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(1): 53-60.
- [114] Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia; natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection [J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(4): 831-839.
- [115] 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.
- [116] Mugo N, Ansah NA, Marino D, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(6): 1323-1330.
- [117] Li R, Li Y, Radley D, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females [J]. Vaccine, 2012, 30(28): 4284-4291.
- [118] Kang S, Kim KH, Kim YT, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(5): 1013-1019.
- [119] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial [J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(3): 201-209.
- [120] Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial [J]. Lancet, 2009, 373(9679): 1949-1957.
- [121] Drolet M, Bérard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2019, 394(10197): 497-509.
- [122] Park KC, Kim KH, Youn SW, et al. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with Bowenoid papulosis that progressed to squamous cell carcinoma [J]. Br J Dermatol, 1998, 139(6): 1087-1091.
- [123] Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA, et al. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women [J]. Obstet Gynecol, 1997, 89(3): 346-350.
- [124] Ferris DG, Brown DR, Giuliano AR, et al. Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial [J]. Papillomavirus Res, 2020, 10: 100202.

[收稿日期] 2021-01-27 [修回日期] 2021-02-09