

尖锐湿疣诊断与治疗

JIANRUI SHIYOU ZHENDUAN
YU ZHILIAO

刘贞富 编著

湖北科学技术出版社

前 言

性传播疾病 (sexually transmitted disease), 简称 STD 或性病, 是世界上最常见的传染性疾病。我国在建国初期百废待兴, 经过十年左右的努力, 于 1964 年基本消灭了性病, 举世瞩目, 国誉倍增。但自 20 世纪 80 年代以来, 性病在我国呈持续性增长, 各种性病发病率大幅度上升。性病严重危害着社会并威胁着人们的身心健康。性病的防治工作再次受到党和政府的高度重视, 重新提上日程并做了大量工作, 取得了不少的成绩。

在性病中, 尖锐湿疣曾是一种较为少见的疾病, 排在淋病、非淋菌性尿道生殖道炎、梅毒、生殖器疱疹、软下疳等性病之后。近十年来, 尖锐湿疣的发病率逐年上升, 已成为常见的性病之一, 排位于淋病之后“屈居”第二。若按目前尖锐湿疣发病增长趋势, 可以预测尖锐湿疣将成为我国最常见的、在临床上排位第一的性病。

尖锐湿疣是一种由人乳头瘤病毒感染引起的疾病, 是目前除艾滋病外对患者的身心健康影响最大的性传播疾病。尽管对该病已进行了大量的研究, 但对该病的治疗尤其是对复发尖锐湿疣的治疗还存在较大困难。近代研究又表明人乳头瘤病毒感染或尖锐湿疣可导致或继发人类外生殖器恶性肿瘤, 如宫颈癌或外阴、肛

门癌等。因此，尖锐湿疣已引起人们的极大关心和高度重视。

鉴于近年来国内外对尖锐湿疣的研究已有长足的发展，作者参考国内外大量文献，并结合自己近二十年来对尖锐湿疣诊疗的临床和科研经验将其编著成书，就尖锐湿疣的病因、流行病学、发病机理、临床表现、临床与实验室检查、诊断、鉴别诊断以及治疗等进行系统全面介绍，以便使人们对尖锐湿疣有较详细的了解和充分的认识。本书除了重点介绍尖锐湿疣外，对常与尖锐湿疣合并的一些性病等也简要进行了介绍。作者诚心地为皮肤性病科、妇产科、泌尿外科等学科的同道提供一本较有价值的参考资料，并能为被尖锐湿疣所折磨的病友提供一些有关尖锐湿疣的防治知识，以期为我国性病的防治工作尽微薄之力。

作者在编著本书的过程中，力求做到全面、系统、新颖，使该书有较强的科学性、先进性和实用性。但由于作者学识浅薄、时间仓促、资料收集尚欠完整，缺点和不足之处敬请前辈、同道和广大朋友们不吝赐教，作者不胜感激。

刘 贞 富

2000年8月于武汉协和医院

目 录

前 言	1
第一章 病毒学基本概念	1
1.1 病毒形态与结构	1
1.2 病毒增殖	3
1.3 病毒的影响因素	5
第二章 尖锐湿疣病因学	7
2.1 人乳头瘤病毒结构特征和功能	8
2.2 人乳头瘤病毒分型与疾病	11
第三章 肛门生殖器人乳头瘤病毒感染流行病学	25
3.1 人乳头瘤病毒感染年龄分布	26
3.2 人乳头瘤病毒感染性别分布	27
3.3 人乳头瘤病毒感染部位	28
3.4 人乳头瘤病毒多重感染	29
3.5 人乳头瘤病毒易感因素	30

3.6	人乳头瘤病毒感染演变	36
第四章	尖锐湿疣传染途径	38
4.1	性接触传染途径	38
4.2	非性接触传染途径	40
4.3	儿童尖锐湿疣传染途径	47
第五章	尖锐湿疣发病率	50
第六章	尖锐湿疣发病机理	55
6.1	人乳头瘤病毒感染过程	55
6.2	人乳头瘤病毒存在状态与增殖	56
6.3	尖锐湿疣发病过程	57
第七章	尖锐湿疣免疫学	60
7.1	尖锐湿疣局部免疫	61
7.2	尖锐湿疣全身免疫	65
第八章	尖锐湿疣临床表现	75
8.1	尖锐湿疣潜伏期	75
8.2	尖锐湿疣发病部位	76
8.3	尖锐湿疣损害类型与特征	81
8.4	尖锐湿疣自觉症状及相关症状	84
8.5	儿童尖锐湿疣临床特点	85
8.6	孕妇尖锐湿疣临床特点	87
8.7	尖锐湿疣亚临床表现	89
8.8	人乳头瘤病毒潜伏感染	90
8.9	尖锐湿疣合并疾病临床表现	91
8.10	尖锐湿疣发展结果	91
第九章	尖锐湿疣临床与实验室检查	96
9.1	尖锐湿疣临床检查	96
9.2	尖锐湿疣实验室检查	101
第十章	尖锐湿疣诊断	111

第十一章 尖锐湿疣鉴别诊断	114
11.1 阴茎珍珠状丘疹	114
11.2 女阴假性湿疣	116
11.3 皮脂腺异位症	120
11.4 生殖器鲍温样丘疹病	122
11.5 传染性软疣	124
11.6 扁平湿疣	126
11.7 鳞状细胞癌	127
11.8 脂溢性角化病	128
11.9 化脓性肉芽肿	130
11.10 皮脂腺增生症	131
11.11 其他	131
第十二章 尖锐湿疣治疗	132
12.1 尖锐湿疣治疗一般注意事项	132
12.2 尖锐湿疣治疗原则	134
12.3 外用药物疗法	135
12.4 物理与手术疗法	156
12.5 内用药物疗法	167
12.6 中医中药疗法	189
12.7 孕妇尖锐湿疣治疗	194
12.8 巨大尖锐湿疣治疗	197
12.9 尖锐湿疣治疗中常见并发症与防治	199
第十三章 尖锐湿疣复发	203
13.1 尖锐湿疣复发部位	203
13.2 尖锐湿疣复发间隔时间	204
13.3 尖锐湿疣复发次数	205
13.4 尖锐湿疣复发因素	206
第十四章 尖锐湿疣合并疾病诊断与治疗	209

14.1	淋病	210
14.2	非淋菌性尿道生殖道炎	211
14.3	梅毒	212
14.4	生殖器疱疹	214
14.5	生殖器念珠菌病	215
14.6	滴虫性阴道炎	216
14.7	细菌性阴道病	217
14.8	阴虱病	217
第十五章 尖锐湿疣预防		219
主要参考文献		221

第一章 病毒学基本概念

尖锐湿疣是一种由病毒感染引起的疾病，在对尖锐湿疣深入了解之前，有必要就病毒学的基本概念作一简要回顾。

病毒是一类非细胞型的微生物，在自然界广泛分布。人、动物、植物、真菌和细菌等均有病毒寄居着，在一定条件下引起感染。病毒体积微小，结构简单，其基因组只含一种类型核酸（DNA或RNA）。病毒只能在一定种类的活细胞中以复制方式进行增殖。

1.1 病毒形态与结构

病毒体积微小，在光学显微镜下不能见到，必须用电子显微镜才能见到，以纳米（nm）表示。各种病毒的形态和大小因病毒的种类不同而有区别。多数病毒呈球形或近似球形，少数为杆状、丝状或子弹状，还有呈砖块状或蝌蚪状。病毒最大的直径约为300nm，最小的直径约为30nm，绝大多数病毒直径在150nm以下。病毒的结构可分为基本结构和辅助结构。

1. 病毒的基本结构

病毒的基本结构由核酸和衣壳组成，二者构成核衣壳。裸露

病毒的核衣壳又称为病毒体。病毒体的中心部分称为核心，主要由核酸组成。一种病毒只含一种类型的核酸，即 DNA 或 RNA。核酸分为单股或双股。DNA 病毒大多数为双股形式，RNA 病毒大多数为单股形式。双股形式由正链和负链组成，单股形式或由正链或由负链组成。大多数病毒的核酸是完整的，有的病毒核酸是分节段的。

核酸是病毒的遗传物质，主导病毒的感染、增殖、遗传和变异。失去衣壳的裸露核酸仍具有传染性。核酸若被破坏，病毒即失去活性。

衣壳是包绕在核心外面的蛋白质结构，由多肽链构成的壳粒组成。不同的病毒体衣壳上所含壳粒的数目不等，可作为病毒分类及鉴别的依据之一。病毒衣壳的构形有螺旋对称型、20 面立体对称型和复合对称型 3 种。

衣壳的主要功能有：① 保护核酸免受核酸酶和其他理化因素的破坏；② 能与易感细胞膜表面受体结合，介导病毒进入易感细胞而引起感染；③ 具有抗原性，能刺激机体产生免疫应答，获得特异性免疫，也可引起免疫病理损伤；④ 构成病毒体的酶类对病毒从感染细胞释放、病毒核酸复制以及对宿主细胞的转化均有重要意义；⑤ 毒素样作用，能使机体出现发热、血压下降、血细胞数改变以及引起其他全身中毒症状等。

2. 病毒的辅助结构

病毒的辅助结构主要是由包围在病毒核衣壳外面的双层膜即包膜组成。包膜是在病毒装配成熟、以出芽方式向细胞外释放过程中通过宿主细胞膜（核膜或浆膜）时获得的，故包膜含有病毒基因编码的蛋白质和宿主细胞膜的脂类和多糖成分。包膜的主要功能有吸附宿主细胞的作用，易与宿主细胞膜融合，故与病毒感染有关。由于有包膜病毒对乙醚、氯仿、胆盐等脂溶剂敏感，故可用作鉴定病毒的指标。

1.2 病毒增殖

病毒进入易感宿主活的细胞后,借助于宿主细胞为其提供的原料能量和酶类等必要条件,以自我复制的方式进行增殖,即以病毒基因组核酸为模板,在 DNA 或 RNA 多聚酶及其他必要因素作用下合成子代病毒的核酸和蛋白质,装配成完整病毒颗粒并释放到细胞外。病毒增殖过程分为吸附、穿入、脱壳、生物合成、装配与释放 5 个阶段,将这 5 个阶段称为病毒的增殖周期或复制周期。病毒增殖周期的长短因病毒种类、核酸类型、培养温度及宿主细胞种类不同而有差异。若在病毒增殖周期中某一阶段发生障碍,则可影响病毒增殖。

1. 吸附阶段

病毒吸附阶段是病毒增殖的第一步。在这一阶段主要是病毒体表面的蛋白质与易感细胞表面受体的特异性结合。这种特异性结合能否发生是决定病毒能否进入细胞的关键,但这种特异性结合也决定了病毒对宿主细胞的亲嗜性。病毒吸附时的温度在 37℃ 时最佳。二价阳离子 (Mg^{2+} 、 Ca^{2+}) 有促进病毒的吸附作用。

2. 穿入阶段

当病毒吸附细胞后,即迅速穿入细胞。病毒的穿入方式不同可因病毒的种类不同而有不同。如无包膜病毒大多通过细胞膜内陷将病毒吞入,有包膜病毒则通过与细胞膜融合进入细胞。

3. 脱壳阶段

脱壳是病毒脱去蛋白质外壳的过程。无包膜病毒在穿入细胞时即已脱壳,故病毒衣壳并不进入细胞内,有包膜病毒则在其包膜与宿主细胞膜融合时脱去包膜进入细胞浆,在宿主细胞溶酶体酶的作用下,衣壳裂解释放出病毒核酸。

4. 生物合成阶段

病毒的生物合成阶段是指从病毒核酸释放到产生新的病毒颗粒之前的这一阶段。病毒生物合成阶段的特点是以病毒核酸为模板,进行蛋白质合成及核酸的复制。这一阶段在细胞内查不到完整的病毒颗粒。

(1) 病毒蛋白质合成 病毒蛋白质的合成包括转录和翻译两个过程。转录是以病毒核酸为模板形成 mRNA 的过程,翻译是以特异的 mRNA 为模板合成蛋白质的过程。在病毒核酸复制之前合成的病毒蛋白质,称为早期蛋白。早期蛋白是一种功能性蛋白质,能抑制宿主细胞自身的代谢过程,并提供病毒核酸复制所需要的 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶和逆转录酶等。在病毒核酸复制后,以子代病毒核酸为模板转录、翻译出来的蛋白质,称为晚期蛋白。晚期蛋白主要是构成病毒衣壳的结构蛋白。

各种病毒蛋白质合成的进行方式有不同,DNA 病毒的蛋白质合成是从 DNA→RNA→蛋白质。RNA 病毒的蛋白质合成是从 RNA→蛋白质或 RNA→RNA→蛋白质。逆转录病毒的蛋白质合成则是从 RNA→DNA→RNA→蛋白质。

(2) 病毒核酸的转录和复制 DNA 病毒的核酸类型大多数为双股 DNA,复制按半保留复制方式进行,即以病毒核酸为模板,依靠宿主细胞内的依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,转录出 mRNA,负责编码早期蛋白,再以病毒核酸为模板,依靠早期蛋白(依赖 DNA 的 DNA 聚合酶)复制出大量的子代病毒核酸。RNA 病毒的核酸类型大多数为单股 RNA。单股正链 RNA 病毒的核酸本身具有 mRNA 功能,可以转译出早期蛋白(主要是依赖 RNA 的 RNA 聚合酶),然后以病毒 RNA 为模板,依靠早期蛋白复制出子代病毒核酸。单股负链 RNA 病毒不具有 mRNA 功能,依靠其 RNA 聚合酶首先复制出互补的正链 RNA 作为 mRNA,再转译出早期蛋白,继而复制子代病毒核酸。逆转录病毒含有单股正链 RNA 和依赖 RNA 整合

于宿主细胞的 DNA 中，再转录复制出子代病毒核酸。

5. 组装与释放阶段

组装是病毒核酸与蛋白质合成之后在细胞浆内或细胞核内装配为成熟的病毒颗粒的过程；释放是成熟病毒从宿主细胞游离出来的过程。大多数 DNA 病毒在细胞核内组装，RNA 病毒则在细胞浆内组装。病毒释放有破膜释放和出芽释放两种方式。前者是指无包膜病毒在宿主细胞内装配完成后，引起宿主细胞破裂，病毒全部释放出。后者是指有包膜病毒在宿主细胞内组装成核衣壳后以出芽方式释放到细胞外，病毒等因此获得包膜，宿主细胞不被破坏。

1.3 病毒的影响因素

物理和化学因素对病毒有一定影响，大多数病毒对各种理化因素抵抗力不强。病毒受理化因素作用后失去感染性称为病毒灭活。

1. 物理因素对病毒的影响

在物理因素中主要是温度对病毒有影响。多数病毒不耐热，56℃经 30min 或 100℃几秒钟即可灭活。多数病毒耐冷，在低温下稳定，可贮存在-40℃或-70℃，在-196℃的液氮中更能长期存活并保持其感染性，但反复冻融可使病毒灭活。此外，紫外线可破坏病毒多核苷酸链使病毒灭活，但对病毒抗原性不产生影响。

2. 化学因素对病毒的影响

对病毒有影响的化学因素有：①脂溶剂：有包膜病毒对脂溶剂敏感，如乙醚、氯仿、丙酮、阴离子去垢剂等均可使有包膜病毒灭活。②氯化剂、卤素和醇类：病毒对此类物质敏感。如H₂O₂、漂白粉、高锰酸钾、甲醛、过氧乙酸、次氯酸盐、酒精、甲醇等

可灭活病毒。③抗生素和中草药：病毒对抗生素不敏感。板蓝根、大青叶、柴胡、大黄、贯仲、竹叶草等中草药对某些病毒有抑制作用。

第二章 尖锐湿疣病因学

尖锐湿疣(英文名单数为 *Condyloma Acuminatum*, 复数为 *Condylomata Acuminata*, 简称为 CA), 又称为尖圭湿疣或性病疣(Venereal Warts)或生殖器疣(Genital Warts)、或肛门生殖器疣(Anogenital Warts), 是一种主要发生在男女性外生殖器和肛门部位皮肤粘膜的疾病。

几个世纪前, 生殖器疣或性病疣就已在人类中被发现, 并且早在 15 世纪欧洲爆发梅毒时, 生殖器疣或性病疣就已经有了记载。由于生殖器疣或性病疣的临床表现大多为尖刺状, 其表面又潮湿, 所以又叫做尖锐湿疣。

疣的感染性早在 60 多年以前就已经被证实。1949 年, Strauss 等首先在电子显微镜下从寻常疣的浸出液中观察到病毒颗粒。1968 年, Dunn 等进一步证明, 人生殖器疣组织内有病毒颗粒存在。1970 年, Oriel 等在此基础上又进一步证明, 所有引起疣的病毒都属于含 DNA 的乳头瘤病毒类。

乳头瘤病毒科的成员主要包括人乳头瘤病毒、牛乳头瘤病毒、狗口腔乳头瘤病毒、棉尾兔乳头瘤病毒、多乳房小鼠乳头瘤病毒和鹿乳头瘤病毒。目前已经弄清楚引起尖锐湿疣的病因是乳头瘤病毒中的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)。

2.1 人乳头瘤病毒结构特征和功能

Dunn 等首先描述了人乳头瘤病毒的形态: HPV 呈球形, 无包膜, 20 面体立体对称结构, 直径约为 45~55nm。多年来经过大量研究已逐渐弄清楚 HPV 是一种最小的 DNA 病毒, 该病毒直径约为 50~60nm, 呈无包膜的 20 面体对称的核衣壳结构, 表面有 72 个壳微粒, 内含 8 000 个碱基对 (bp), 分子量为 5×10^6 D, 其中 88% 是病毒蛋白。

HPV 基因组是双链环状 DNA, 以共价闭合的超螺旋结构、开放的环状结构、线性分子 3 种形式存在。HPV 基因组编码为 9 个开放读码框架, 分为 3 个功能区即早期转录区、晚期转录区和非转录区 (控制区)。

早期转录区又称为 E 区, 由 4 500 个碱基对组成, 分别编码为 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8 等 8 个早期蛋白, 具有参与病毒 DNA 的复制、转录、翻译调控和细胞转化等功能。E1 涉及病毒 DNA 复制, 在病毒开始复制中起关键作用。E2 是一种反式激活蛋白, 涉及病毒 DNA 转录的反式激活。E3 功能不清。E4 与病毒成熟胞浆蛋白有关。E5 与细胞转化有关。E6 和 E7 主要与病毒细胞转化功能及致癌性有关。

晚期转录区又称为 L 区, 由 2 500 个碱基对组成, 编码 2 个衣壳蛋白即主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2, 组成病毒的衣壳, 且与病毒的增殖有关。

非转录区又称为上游调节区、非编码区或长调控区, 由 1 000 个碱基对组成, 位于 E8 和 L1 之间。该区含有 HPV 基因组 DNA 的复制起点和 HPV 基因表达所必需的调控元件, 以调控病毒的转录与复制。HPV 基因组主要功能见表 2-1。

表 2-1 HPV 基因组的主要功能

基因名称	主要功能
E1	复制、复制抑制
E2	激活转录 (HPV6、11、16), 抑制转录, 结合长控区
E3	未知其产物或功能
E4	HPV1 引起之疣的细胞蛋白
E5	转化作用 (HPV6)
E6	协同 E7 转化作用 (HPV16 和 HPV18)
E7	协同 E6 转化作用 (HPV16 和 HPV18), 转录激活 (HPV16)
E8	未知其产物或功能, 可能参与复制
L1	主要衣壳蛋白
L2	次要衣壳蛋白

随着分子生物学的不断进展,近近年来对 HPV 的各功能区,特别是对 E2、E5、E6、E7 以及 L1 和 L2 的研究又有了新的认识。现认为 E2 蛋白是一种特异性的 DNA 束缚蛋白,可以调节病毒 mRNA 的转录和 DNA 的复制,并有减量调节 E6、E7 表达的作用。E2 蛋白还可以通过结合病毒启动子附近的基因序列而抑制转录起始。E4 蛋白仅在病毒感染期表达,而且在病毒的复制和突变中起重要作用。E5 蛋白是一种最小的转化蛋白,也是一种细胞膜或内膜整合蛋白,由两个功能域组成:一个是氨基端疏水域,与 E5 蛋白在转化细胞膜或内膜上的插入位置有关;另一个是羧基端的亲水域,若将羧基端部分注射休止细胞中,能够诱导细胞 DNA 合成。此外, E5 蛋白可能是对人细胞永生化和转化的潜在介质,但其本身不能使人细胞永生。E5 蛋白还能诱导多种癌基因的表达。E6 蛋白是一种多功能蛋白,在 HPV 感染的细胞中, E6 蛋白定位于核基质及非核膜片段上。体外表达的 E6 蛋白含有 151 个氨基酸。E6 蛋白的主要结构特征是 2 个锌指结构,每个锌指结构的基础是两个 cys-x-x-cys,这种结构是所有 HPV E6 所共有,其结构根据功能不同可分为 5 个区,分别是:①C 端, 1-29 氨基酸;②锌指 1 区, 30-66 氨基酸;③中央区

(连接区), 67~102 氨基酸;④锌指 2 区, 103~139 氨基酸;⑤C 端, 140~151 氨基酸。E7 蛋白是 HPV 的主要转化蛋白, 是一种仅有 98 个氨基酸小的酸性蛋白, 定位于核内或附着于核基质上。E7 蛋白分为: 1 区, 1~15 氨基酸; 2 区, 16~37 氨基酸; 3 区, 38~98 氨基酸; 锌指及 C 端区。E6 和 E7 蛋白可影响细胞周期的调控等, 被认为在细胞转化及在肿瘤形成中起着关键作用。E6 还能激活端粒酶, 使细胞不能正常凋亡。对 E6 和 E7 免疫表位的研究表明, E6 和 E7 蛋白的鼠 T 细胞表位均在 C 端区及锌指区, 但其 HLA-A 表位除了存在于锌指区, 也存在于 N 端区。E6 和 E7 蛋白不仅具有转化和致癌作用, 而且还具有对病毒基因和细胞基因转录的反式激活活性。对 E6 及 E7 蛋白的结构、功能及免疫表位的深入研究将为防治 HPV 引起的疾病提供基础。

晚期转录区又称 L 区包括 L1 和 L2, 编码晚期蛋白。这些蛋白主要为病毒的衣壳蛋白即主要衣壳蛋白和次要衣壳蛋白。晚期基因表达均受定位在晚期基因区的多聚腺苷酸化信号和启动子调节。

主要衣壳蛋白 L1 (约占衣壳蛋白的 80% 以上) 是一种糖蛋白, 也是一种核蛋白, 在其翻译加工完成后迅速定位于核中。L1 约有 530 个氨基酸残基, 其分子量为 55~60KD。L1 上有若干糖基化位点, 糖基化和磷酸化可能对其折叠和行使功能有一定的作用。L1 的 N 端有 15~30 个疏水性氨基酸残基组成一个保守的疏水区, 在 L1 翻译和定位过程中可能起到信号肽或先导肽的作用。C 端可变性强, 但有一段富含正电荷氨基酸 (R 和 K), 这段顺序即核定位信号, 可以和宿主细胞内相应的受体结合而进入核内。在病毒颗粒形成过程中, L1 具有自组装的功能。HPV 的衣壳蛋白与其他病毒的衣壳蛋白相比, 具有显著的不同特点是 HPV 的衣壳蛋白具有较强的保守性。这种保守性表现在两个方面: ①病毒的衣壳在选择压力等外界环境的作用下变异很小, 而其他病毒变异较大; ②不同型的 HPV 的 L1 蛋白的氨基酸序列的同源性在 60% 以上。