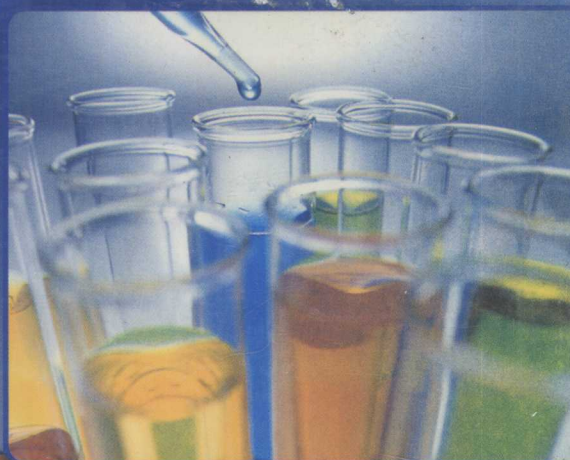
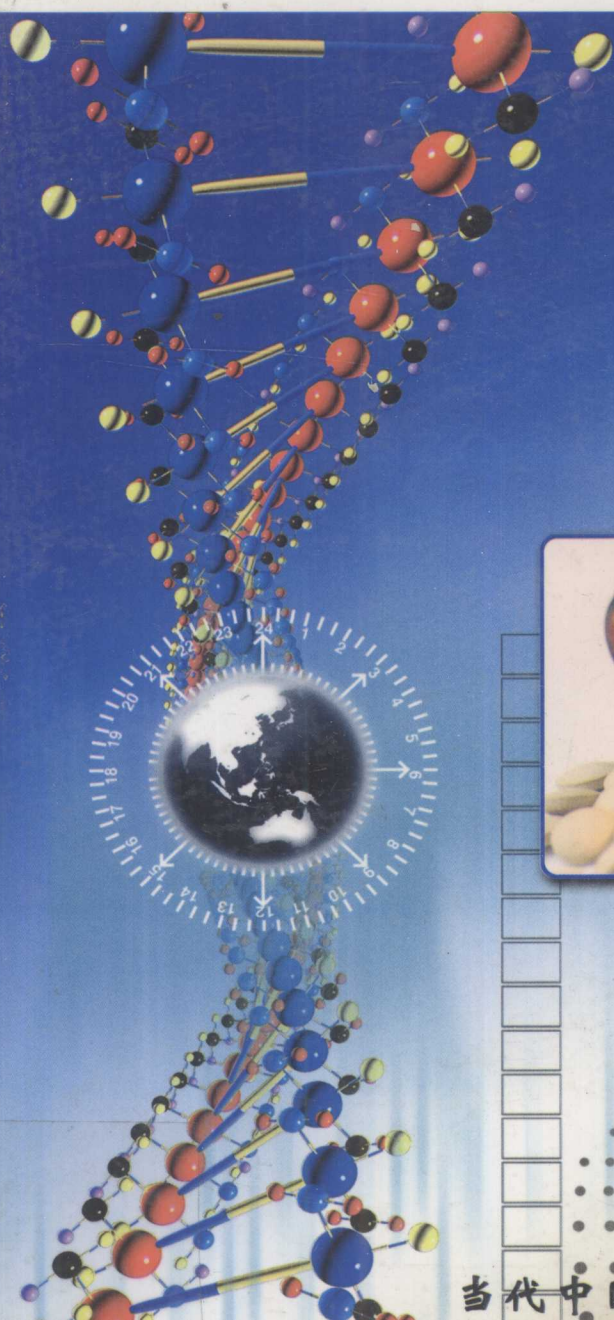


现代性病诊断、治疗、防范 新技术实用手册



当代中国音像出版社

现代性病诊断、治疗、防范 新技术实用手册

田华实 主编

第三册

当代中国音像出版社

第一章 尖锐湿疣概述

解放前,性传播疾病(以下简称性病)曾在我国猖獗流行,患者有近 1000 万人,是严重危害劳动人民身心健康的疾病之一。中华人民共和国成立后,采取普查普治等综合措施,使性病至 1964 年基本消灭。80 年代初随着我国改革开放,国、内外人口流动剧增,以及人民生活大幅度改善,性病在我国又死灰复燃,且有较为迅速蔓延的趋势。然而,与解放前和 50 年代相比,目前我国性病流行的特征不同于 50 年代,性病病种已不只局限于淋病、梅毒、软下疳、性病性淋巴肉芽肿等几种经典性病,除细菌、螺旋体外,尚有多种病原体,特别是病毒也成为性病的主要病原体之一,如尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)的人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)和引起艾滋病的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。现在我国性病的流行是以沿海经济发展较快的城市,患者以流动人口为主,向广大地区蔓延。根据全国性病中心报告中显示,自 1977 年至 1999 年性病发病率呈现逐渐上升趋势,1981 年为 0.02/10 万,而 1999 年为 67.64/10 万;但年均增长幅度趋于下降,1981~1997 年为 16.14%(见表 5-1-1)。病种仍以淋病为首位,虽然近年来非淋菌性尿道(宫颈)炎增长幅度较大(见表 5-1-2),但是,至 2000 为止,尖锐湿疣仍占我国性病数构成的第三位。

尖锐湿疣又名生殖器疣、性病疣或尖圭湿疣(来自日文),在英美医学书籍中多采用性病疣和生殖器疣。CA 是由 HPV 引起的生殖器、会阴和肛门等部位的良性表皮肿瘤。CA 好发于外阴和生殖器部位,以性活跃人群为高,可通过性接触传染,其发病率与其他性病一样近 20 年来呈逐渐上升趋势,这些重点提示它为性传播疾病,1991 年卫生部颁布

的《性病防治管理方法》亦规定它为应当临测的性病。

表 5-1-1 1977~2000 年全国性病报告发病情况

年份	病例数	发病率(10 万)	病例数较上年增长(%)
1977	13	—	—
1978	2	—	—
1979	1	—	—
1980	48	—	—
1981	169	0.02	—
1982	627	0.06	271.01
1983	996	0.10	58.85
1984	2162	0.21	117.07
1985	5838	0.56	169.80
1986	23534	2.24	303.46
1987	49234	4.46	109.20
1988	85977	7.04	43.56
1989	139724	12.32	97.56
1990	157108	13.85	12.44
1991	175528	15.48	11.72
1992	199733	17.62	13.79
1993	240848	21.24	20.58
1994	300735	26.02	24.87
1995	363028	30.73	20.71
1996	399068	34.60	9.93
1997	462415	37.34	15.87
1998	632949	51.38	36.89
1999	837357	67.64	32.29
2000	859040	68.91	2.59

注:1981~1988 年年均增长 124.31%

1989~1997 年年均增长 16.14%

表 5-1-2 1990~2000 年全国性病病种构成变化

年份	淋病	梅毒	尖锐湿疣	NGU	生殖器疱疹	其它	合计
1990	66.46	1.64	21.39	5.82	—	4.68	100.00
1991	65.22	1.08	25.12	5.64	0.34	2.60	100.00
1992	65.41	1.00	24.30	7.52	0.45	1.32	100.00
1993	67.11	0.84	21.56	8.43	0.53	1.53	100.00
1994	64.44	1.53	21.72	10.65	1.59	0.07	100.00
1995	56.42	3.13	23.04	15.48	1.67	0.27	100.00
1996	50.84	5.21	24.01	17.27	2.34	0.33	100.00
1997	48.61	7.30	22.69	18.61	2.51	0.28	100.00
1998	47.31	8.51	22.36	19.21	2.40	0.21	100.00
1999	40.72	9.60	24.73	21.85	2.85	0.25	100.00
2000	33.25	9.33	25.47	28.06	3.60	0.29	100.00

Condyloma 和 acuminata 均来源于希腊语,前者意谓关节、指节、拳头或突起,而后者为尖的意思。早在罗马海伦年代,CA 已被列为独立疾病,Celsus 在公元一世纪就提出它是一种性传播疾病,然而本世纪初才证明了它的病因。祖国医学对疣早有记载,《五十二病方》中用针灸法治疣,《灵枢·经脉篇》中有“虚则生疣”的说法。对疣的病因病机亦有论述,如《薛氏医案》曰:“疣属肝胆少阳经风热血燥,或怒动肝火,或肝容淫气所致”。其病名有“千日疮”、“瘰子”、“枯筋箭”等,生长在下阴部的疣谓“臊瘕”或“尿瘕”。该病成因主要是房事不洁,或外阴卫生不理,感受湿热淫毒和秽浊之邪,日久蕴积搏结于皮肤粘膜所致。若治疗不当,或反复发作,湿气固脾,或劳累过度,房事不洁,均可导致脾气亏虚。在治疗上亦有详细记载,如《中药志》曰:“鸦胆子主治疣赘”。许多方法沿用至今。

我国 50 年代 CA 十分罕见,在天津医科大学附属医院皮肤科门诊 1948~1959 年 10 年间初诊的 52636 例中无 1 例 CA;新疆乌鲁木齐市医院 1955 年 7 月~1957 年 5 月 1 万例皮肤性病中未发现 1 例 CA 患者;上海 8 家医院统计的 1949~1954 年病毒性皮肤病中,仅有 161 例 CA,占门诊病例 0.08%,其中上海第一医学院这期间发现 86 例(占门诊病例 0.13%);中国医学科学院皮肤病研究所从 1954 年建所到 1966 年门诊只统计有 26

例 CA。至 80 年代随着其它性病(如淋病、梅毒等)的出现和增加,CA 也开始出现,且增加幅度较大。表 5-1-3 显示了我国历年 CA 的发病情况(为哨点调查结果),1977~1980 年未发现 CA,1981 年发现 9 例,发病率呈逐年增长趋势,至 2000 年发现 218760 例。据世界卫生组织估计每年新发 CA3000 万,在美国和英国等西方国家,CA 是最常见的性病,在美国据私人医生门诊调查发现,CA 从 1966 年的 16.9 万例到 1984 年的 115 万例,增加大约 6 倍,CA 占病毒性病的首位;英国报道 CA 发病仅次于非淋菌性尿道炎和淋病,占性病的第三位;瑞典 1990 年报道生殖器疣的发病率为 0.24%,其中女性发病数较男性高约 30%~40%。至于 HPV 的感染率则更高,有报道在 Pap 涂片细胞学检查正常的女性中,HPV 的检出率从 1.5%至 44.3%不等。而在男性的尿道阴茎和肛周等部位其阳性率为 12%~28%。另有报道提示,国外性事活跃的成人,有 50%以上都感染过 1 种以上 HPV,大多是亚临床性或未被发现和良性的。由此可见,HPV 感染可能为性病的首位。

表 5-1-3 1977~2000 年尖锐湿疣发病情况

年份	例数	发病率(10 万)	年份	例数	发病率(10 万)
1977	—	—	1989	22496	1.98
1978	—	—	1990	33601	2.96
1979	—	—	1991	44084	3.89
1980	—	—	1992	48529	4.28
1981	9	—	1993	51928	4.58
1982	22	0.002	1994	65259	5.65
1983	55	0.005	1995	83593	7.08
1984	134	0.01	1996	95734	8.30
1985	319	0.03	1997	104911	8.74
1986	1036	0.10	1998	141510	11.49
1987	2719	0.26	1999	207112	16.73
1988	4543	0.42	2000	218760	17.55

第二章 尖锐湿疣流行病学

第一节 尖锐湿疣发病特点

一、好发年龄及病期

据有关资料报告 CA 患者中年龄小于 40 岁的占 90% 以上,这正是性活跃期。国内学者张景政等报道的 213 例 CA 患者发病年龄在 12 ~ 70 岁之间,其中 20 ~ 25 岁的 76 人,25 ~ 30 岁 51 人,平均 28.1 岁。

CA 的潜伏期 3 个月,通常发病在 4 ~ 6 周,长者可达 6 个月以上。病期一般在 1 周至 2 年之间,平均为 3 至 4 个月。Oriel 提出本病的潜伏期为 3 周至 8 个月,并发现随着 CA 的疹龄增加而传染性下降。他观察平均病期在 3 个半月的男性患者,其性交接触者发生 CA 的较多,而平均病期在 12 个月的男性患者,其性交接触者则不易发生 CA。CA 患者的 1 次性接触感染率高达 60%,疣体好发在性生活易破损的部位。但是临床实践中并不是所有的接触者都会发生 CA,这可能与接触的病毒数量和病期以及个体的免疫状态等多种因素有关。

二、性别及发病比率

男女均可发病,发病比率为 1.5:1.1。有报道夫妇双方交叉感染的机会占 60% 左右。也有报道在配偶中 HPV 类型一致的占 87%。

三、冶游史

大部分患者或性伴有冶游史,大于40%患者配偶同时患有CA,20%~30%合并有其他性病,这表明本病主要是通过性接触传染的,但也有相当部分的病人的配偶或性伴侣并未发生皮损,这可能与受感染者的免疫状态有关。

四、职业情况

各种职业的人群均有,但以工作流动性较大的职业的人群患病率较多,如司机、宾馆服务员、采购人员、导游等。

五、分布情况

全国性病发病数均呈上升趋势,经济发达地区高于经济落后地区,东部地区高于西部地区,城市高于农村,沿海开发地区高于内陆。发病较高的地区有珠江三角洲、长江三角洲、京津地区和东北地区。

2000年CA报病数位于前列省份依次为:浙江、江苏、广东、四川、安徽、山东、湖北,发病率位于前列的省份为上海、浙江、北京、江苏、广东、重庆等。

第二节 人类乳头瘤病毒传播方式

一、性行为传染

接吻、触摸和性交等性行为均可以传播性病,性行为中性交是最主要的传播途径,这种途径的感染率占全部病人的95%以上。直接性接触之所以能传播疾病有以下几方面的原因:

(一)生殖器直接接触病原体

性交的一方生殖器上有病原体存在,另一方的生殖器就将直接接触病原体,这是性交传染性病的主要原因。

(二)生殖器组织压力增加而造成易损伤状态

双方生殖器均处于充血状态,组织内压力增加易于发生损伤。在冲击和摩擦后可发

生肉眼很难发现的上皮组织损伤,病原体可以从这些损伤部位侵入生殖器的皮肤和粘膜。

(三)腺孔开放易于感染

直接性接触肯定是最普遍的传播方式,常伴发其他性病以及 50% ~ 60% 病例的性伴受感染可说明这一点。越是近期损害越有传染性,1 次性接触估计有 50% 被传染的可能。病期在 3 个月左右者传染性最强,故在性混乱者之间最易感染。肛管和肛周 CA,较常见于肛门 - 生殖器性交。

二、非性行为的直接接触

直接接触病人也能传染性病,但发生率较低,主要是接触病变部位及病人的分泌物。

接触病变部位:接触病人的病变部位和分泌物必须是病变部位表面有糜烂和溃疡面,而另一方的皮肤必须有破伤,这样病原体才能侵入。临床中直接接触感染的病例很少。

接触病人的分泌物:分泌物内有大量病原体,接触时也易感染,因此要妥善处理病人的分泌物。

直接非性接触发生于某些病例,特别是在某些儿童中。分娩时新生儿经产道受感染,其危险性尚不清楚,此种感染的严重性在于后发的喉乳头瘤病。

三、间接接触

病人的衣服和被褥常被分泌物污染,尤其是病人的内裤,常被生殖器上的病变或分泌物污染,因此接触病人所用的衣服、被褥、物品、用具、便器等物品也有可能传染。患者手指也同样可检出 HPV DNA,提示患者通过手指触摸生殖器也可造成传染。间接接触同样可能传染。因为 HPV 很有抵抗性,这样可解释通过污染物品传染的可能性。近來有科学家通过聚合酶链式反应(PCR)研究,对 CA 患者的内裤及正常阴道拭子的 HPV DNA 检测,检出 HPV,提示 CA 病人污染的内裤可能是交叉或自身传染的传染源。

四、医源性感染

医源性感染主要是由以下的原因造成的:

(一)防护不严格

检查和处置性病病人应做必要的防护,比如应穿工作服、带手术帽、带橡皮手套。如果手上有皮肤损伤就更应该做好防护工作,以防接触感染。

(二)消毒不严格

检查病人用过的器械,用后应浸泡在来苏水、新洁尔灭或过氧乙酸等溶液中灭菌,然后用自来水或蒸馏水冲洗,最后再经过高压灭菌或煮沸消毒。大量研究表明:HPV 能保留在与 CA 接触过的不同物品上。在滤膜上进行杂交和用 Southern blot 技术在 82% 检查过 CA 病人的阴道窥器上查到 HPV DNA;用滤膜杂交技术在 17% 未经消毒的 CA 病人内衣,50% 检查手套,37% 作过活检的镊子及 54% 用以冷冻 CA 的冷冻头上也能找到 HPV 的 DNA。由于 HPV 的抵抗性,消毒困难,检查在 30% Savlon 溶液(洗必泰/溴烷胺)中浸泡 30min 后的作过活检的 1 把镊子,以及在 90% 乙醇中浸泡 1min 的 22 个冷冻头的任取其中之一仍能查到 HPV 的 DNA。此结果表明,检查材料的有效消毒是必要的,较好的方法是高压消毒或用 2% 戊二醛消毒剂。

(三)医源性感染

为病人检查、手术、换药、穿刺时应防止损伤手及其它部位,带有病原体的器械损伤上皮组织后,可把病原体带入医护人员体内,造成医源性感染。在护理工作中为病人翻身、查体温、导尿等处置时,直接接触病人,如果皮肤有损伤也容易造成医源性感染。二氧化碳激光及电离子治疗术漂浮病毒、冷冻器械带毒也可造成医源性感染。

目前对于医源性感染 CA 的报道也越来越多,金文报告的 CA 医源性感染 3 例很说明一些问题:3 例均为男性患儿,5 岁 2 例,8 岁 1 例。发病前 3 个月前在同一医院,同一手术室接受过包茎和包皮阴茎头粘连松解扩张分离术。术后分别在包皮、龟头及尿道口出现米粒大小的赘生物,表面凹凸不平,淡红色,二氧化碳激光治疗后痊愈。病理诊断符合 CA。有报道医师做二氧化碳激光手术致喉乳头瘤。

第三节 儿童尖锐湿疣的流行病学

国内外许多文献报告儿童也不同程度受到 CA 流行的波及,损害部位以肛门损害常见,儿童几乎都是男孩。一般认为性虐待的可能性较多,但性虐待作为传染方式的估计可能过高。非性虐待的自体或异体污染是存在的,比如父母亲手部疣在盥洗室就能将病毒传给儿童。

第四节 人类乳头瘤病毒感染母婴传播的途径

无症状及亚临床性 HPV 感染,近年来在国内外迅速增多,孕妇 HPV 感染率高于非孕妇,无症状 HPV 感染母婴间的传播方式不清。虽然一直认为新生儿及青少年 HPV 感染源于产道接触,但仍然无法解释先天性 CA 和剖腹产婴儿在青少年期发生喉乳头状瘤。樊尚荣等应用地高辛标记的 HPV11 型 DNA 探针斑点杂交技术,检测 95 份母婴标本,探讨母婴间 HPV 的传播途径,其结果如下:

一、孕妇静脉血、脐静脉血、羊水及新生儿咽下物中 HPV DNA 检出率

32 例生殖道肉眼正常产妇中,孕妇静脉血 HPV DNA 检出率为 43.33% (13/30),脐静脉血为 45.16% (14/31),新生儿咽下物为 34.78% (8/23),羊水为 6 例中检出 2 例。

二、孕妇静脉血、脐静脉血、羊水及新生儿咽下物 HPV DNA 阳性率间的关系

孕妇静脉血 HPV DNA 阳性中,脐静脉血 HPV DNA 阳性率为 66.67%,见表 5-2-1:

表 5-2-1 血及脐静脉血 HPV DNA 检测结果

孕妇静脉血	总例数	脐血阳性例数	%	脐血阴性例数	%
阳性	12	8	66.67	4	33.33
阴性	16	6	37.50	10	62.50

孕妇静脉血 HPV DNA 阳性中,新生儿咽下物 HPV DNA 检测 9 例,5 例阳性,见表 5-2-2:

表 5-2-2 孕妇静脉血及新生儿咽下物 HPV DNA 检测结果

孕妇静脉血	总例数	新生儿咽下物 阳性例数	%	新生儿咽下物 阴性例数	%
阳性	9	5	55.56%	4	44.44%
阴性	11	2	22%	9	81.82%

生殖道 HPV 感染好发于生育年龄,可能存在母婴传播。婴幼儿及青少年肛门生殖器疣及喉乳头状瘤主要由 HPV 6 型及 11 型感染引起,诊断年龄分布于产后 2 个月至 13 岁之间,多数在 1 岁以后发现,平均年龄为 4.1 岁。Sedlacek 等从产妇阴道脱落细胞、羊水及新生儿咽下物中检出不分型的 HPV DNA。Tseng 等从孕妇静脉血及脐静脉血中检出 HPV16,18 型 DNA。提示 HPV 母婴间传播可能发生在产前和产时,以及可能存在血性传播。上述结果进一步证实母婴间 HPV 传播,途径可能是经羊水及可能在产时吞咽含 HPV 的阴道分泌物等途径。但此种母婴间的传播,和胎传梅毒不同,不是由于 HPV 从母体循环经胎盘进入胎体进入胎体循环,故仍是水平传播而非垂直传播。

生殖道 HPV 感染及明显的生殖道 CA 不是剖腹产的绝对指征,对生殖道巨大的 CA 或多发 CA 选择剖腹产分娩,可减少经阴道分娩引起母婴间 HPV 传播的机会;对生殖道 HPV 感染孕妇在分娩前及时治疗,有可能减少婴幼儿及青少年 HPV 感染的机会。

第五节 免疫功能异常的尖锐湿疣流行病学

一、器官移植后的 CA

免疫抑制治疗同时伴有对病毒易感,特别是暴露部位的皮肤疣是移植者很常见的并发症,发病率随着移植时间而增高,移植 5 年后约 70%~80% 病人有并发。而 CA 的发病率不清楚,发表的材料相互矛盾。CA 有趋向扩展的特点,对一般治疗抵抗。有移植后突发肛门巨大 CA 的报告。CA 同样能恶变,特别是加强免疫抑制剂治疗时。

二、尖锐湿疣和艾滋病病毒

艾滋病病毒感染病人的 CA 发展是惊人的。在艾滋病病毒感染过程中研究皮肤病的体征,CA 的发病率尚不清楚。

第三章 尖锐湿疣发病机理

到目前为止,尽管对尖锐湿疣的发病机理尚不十分清楚,但一些研究已对 HPV 的感染过程,HPV 在组织中的存在状态与增殖,以及尖锐湿疣的发病机理有了较深入的了解。

第一节 人乳头瘤病毒感染过程

HPV 是一种明显具有宿主和组织特异性的 DNA 病毒。因此,HPV 只能感染人类,人类是 HPV 的惟一宿主。而且 HPV 具有严格嗜上皮细胞的特点,HPV 侵入机体后,该病毒主要限定于皮肤和粘膜上皮细胞。HPV 不进入血液扩散到全身,不产生毒血症等,也不会引起人体内脏器官尖锐湿疣损害。

在动物模型中,皮肤粘膜上皮的损伤是导致 HPV 感染必需的因素。因此,HPV 进入皮肤粘膜上皮细胞之前首先要有皮肤粘膜的破损。这种破损可能是轻微的,往往用肉眼看不见,也可能是较明显的损伤。在人体易受 HPV 感染的部位是外生殖器官,也是在性交过程中皮肤粘膜容易受损伤之处,如在女性的阴道口、后联合、尿道口和阴道壁,在男性的包皮内侧、冠状沟、系带等处。此外,肛门也是 HPV 感染的好发部位。因此,在性交等过程中外生殖器官和/或肛门的皮肤粘膜只要有微小的损伤时,HPV 就有机会进入机体。HPV 进入机体皮肤粘膜后,主要潜伏于表皮内基底细胞间,也有个别报告少数病毒在真皮中存在。一旦时机成熟 HPV 则进入角朊细胞内进行增殖。

第二节 人乳头瘤病毒存在状态与增殖

HPV 进入机体后,以游离状态和整合状态存在于宿主细胞中。同一种类的病毒,在不同的病变组织中的不同物理状态决定了疾病性质的不同。研究表明尖锐湿疣组织中 HPV11 DNA,以游离状态存在于宿主细胞中,说明 HPV 在良性病变中的致病性主要是由于病毒的大量快速增殖所造成,而病毒本身的 DNA 则无破坏。相反,在恶性病变如宫颈癌中的 HPV16 DNA,则多以整合状态存在,并有变异,说明它的致病主要是靠其自身的 DNA 与机体细胞 DNA 的亲合力。

研究发现 HPV 只能在完全分化的鳞状上皮细胞中增殖,其中增殖性病毒 DNA 只能在表皮棘细胞层及颗粒细胞层合成,而病毒衣壳蛋白的合成及病毒颗粒的装配则只发生在最终分化的棘细胞层上方及颗粒层。当 HPV 进入基底细胞后,其病毒脱去外层衣壳蛋白,然后病毒 DNA 穿入细胞核内,引起细胞的迅速分裂。在 HPV DNA 复制过程中,HPV DNA 复制与宿主细胞 DNA 复制同步,并随宿主细胞分裂而分裂,同时伴随有病毒颗粒的增殖与扩散。随着基底细胞的分化成熟,在基底层细胞向角质层细胞移行过程中,病变也相继在表皮棘细胞层和颗粒层出现。表皮角朊细胞死亡后,可有感染性病毒颗粒释放,释放出来的病毒颗粒成为自身接种与传播的来源。

有研究者用原位分子杂交方法检查发现,在人体皮肤疣中,不同的上皮细胞 HPV 的复制周期受细胞分化状态所限制。在疣的基底层细胞内,HPV DNA 呈静止状态,随着基底层细胞向表层细胞分化,DNA 开始在棘细胞内复制并表达早期蛋白基因,而病毒晚期蛋白基因的表达和结构蛋白合成则在颗粒细胞层的细胞核内进行。这种 DNA 复制、衣壳蛋白合成及装配只能在不同的上皮细胞层内进行的特点,有助于阐明 HPV 感染、致病和转化作用的机制。

第三节 尖锐湿疣发病过程

HPV 感染导致尖锐湿疣发病的过程有两种观点:一种观点认为是基底细胞增生活跃

所致;另一种观点则认为基底细胞增生速度正常,但因细胞成熟延迟使表皮细胞不能及时成熟角化脱离而导致细胞堆积呈现“增生样”改变。

有学者在实验中观察到了 HPV 感染后基因转录、组织变化及尖锐湿疣发生的全过程。Stoter 等用 HPV11 型感染人包皮组织后移植到裸鼠肾包膜下,以后每 2 周取少许异种植物的活体组织,共进行 14 周。将所取活体组织经福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片后在光镜下观察形态改变,并用免疫组织化学方法检测 HPV 抗原,用³H 标记的 RNA 探针进行原位杂交检测病毒 DNA 的复制以及几种主要 mRNA 的转录。结果发现在移植后第 4 周,首先出现 E4、E5 的转录。在第 6~8 周,其他早期区基因也有转录。在第 6 周,移植物发生急剧的变化,细胞增生,病毒 DNA 复制,E 区和 L 区 MRNA 转录旺盛直至平台期。在第 10~12 周,实验性尖锐湿疣就在外形和组织学上已经与天然发生的尖锐湿疣不能区别,表现在表皮棘层增厚、颗粒层明显的透明角质层蛋白,棘层和颗粒层有凹空细胞,有的可见核内嗜碱性包涵体。这些结果表明尖锐湿疣的细胞高度增生和形态学特征是病毒基因活性的直接结果。HPV11 的 E 区转录随细胞存活期及细胞分化不断增加,并持续于整个实验过程中,这一点不同于其他 DNA 病毒,尤其是编码 E4 和 E5 的 mRNA 保持相当丰富的含量。相反,病毒 DNA 复制,L 区 mRNA 的合成,HPV 抗原的产生仅限于分化良好的表皮层角朊细胞,故有学者推测可能有一种角朊细胞特异性因子是 HPV 增殖所必须的。

最近,罗迪青等拟从细胞凋亡角度来探讨尖锐湿疣的发病过程,并研究了 31 例尖锐湿疣患者的尖锐湿疣组织中 p53 及 Bcl-2 两种蛋白的表达,同时设对照组比较。结果: p53 及 Bcl-2 蛋白阳性表达细胞主要集中在基底层细胞中。p53 位于胞核,表达率为 67.7%(21/31),Bcl-2 位于胞浆,表达率为 41.9%(13/31)。而对照组全部为阴性。研究者认为 p53 和 Bcl-2 均为人类正常细胞具有的基因。在尖锐湿疣中,因 HPV 感染使 p53 及 Bcl-2 基因表达功能改变,其产物过表达。p53 的突变,刺激和促进了 HPV 感染细胞的增生,而 Bcl-2 过表达则使细胞寿命延长,两者的协同作用促进了尖锐湿疣中的细胞增生。鉴于在尖锐湿疣发病的初期 HPV 阳性细胞主要集中在基底细胞层,故 Bcl-2 及 p53 蛋白阳性表达细胞也主要集中在基底细胞层,表明尖锐湿疣的产生过程可能是 HPV 感染基底细胞引起细胞凋亡异常,导致细胞不正常增生所致。刘彤等用免疫组化 SP 法检测 30 例尖锐湿疣损害中转化生长因子 α (TGF α)的原位表达,并与 20 例健康男性正常包皮组织作为对照。结果两组 TGF α 表达阳性率相同,尖锐湿疣组 TGF α 表达阳性者中的表达程度显著高于对照组,其过度表达率也明显高于对照组。这一研究结果表明尖锐湿疣组织细胞可合成与分泌较多的 TGF α ,它在其发病中作为中间介质发挥致细胞

增生的作用。

在尖锐湿疣发病过程中,除了 HPV 外,被 HPV 感染者机体免疫功能改变在尖锐湿疣发生中也起着十分重要的作用,如患者血清白介素 2 水平低下,使其诱生自然杀伤细胞活性功能降低,导致溶解和破坏 HPV 感染靶细胞能力下降而引起尖锐湿疣发病(参见第七章尖锐湿疣免疫学)。也有学者研究发现女性雌激素水平增高参与尖锐湿疣的发病过程。崔满华等用免疫组织化学染色法(采用 ABC 法标记,半定量分析法判断结果)检测了 48 例女性尖锐湿疣患者(孕妇尖锐湿疣 17 例,非孕妇尖锐湿疣 31 例)尖锐湿疣组织中雌激素受体(ER),并与 11 例正常妇女外阴组织对照。结果尖锐湿疣组织中 ER 几乎全部阳性,孕妇较非孕妇尖锐湿疣的 ER 着色强度和阳性细胞比例都强和高;阳性颗粒主要分布在表皮的颗粒层和棘细胞层上 2/3 的胞核和/或胞浆内,正常外阴组织中 ER 阳性很少。其结果说明尖锐湿疣是 ER 依赖组织,而 ER 的分布特点恰好与组织学上的凹空细胞以及免疫组化和原位杂交显示的病毒颗粒存在的部位相吻合。这一结果表明雌激素是 HPV 致病的重要辅助因子之一,雌激素与尖锐湿疣的发病有关。

第四章 尖锐湿疣免疫学

作者在临床上见到一例患有严重阴道尖锐湿疣的女性患者与4名男性分别有2~4次性生活,对这4名男性经过长达2年的随访观察,结果有3例在最后一次性生活后,分别于2个月、3个月和6个半月在其包皮、冠状沟和/或尿道口长出了尖锐湿疣病变,1例未发生尖锐湿疣损害,也无尖锐湿疣亚临床表现,HPV DNA检测结果为阴性。作者还观察到患尖锐湿疣的孕妇在怀孕期间尖锐湿疣病变增长速度加快,部分患者一旦终止其妊娠或剖宫产后,尖锐湿疣损害逐渐缩小,少数可完全消退。作者还见到一些相同年龄、同一性别、同一HPV亚群感染、相同部位尖锐湿疣患者在用相同方法治疗下有的很快痊愈,有的反复发作经久不愈。有些患有免疫性疾病者如患系统红斑狼疮等结缔组织疾病、乙型肝炎以及糖尿病等患者感染尖锐湿疣后其损害广泛且顽固难治等等。这些现象表明HPV感染、尖锐湿疣发病以及其预后与机体免疫系统可能有直接联系。对尖锐湿疣患者的一些免疫学方面的研究也表明机体免疫系统的完整性在HPV感染、尖锐湿疣的发生和发展以及在尖锐湿疣消退中起着十分重要的作用。

实验室研究发现在尖锐湿疣免疫学方面,尖锐湿疣患者细胞免疫和体液免疫都有不同程度的改变,但目前研究最多的是尖锐湿疣的细胞免疫,认为细胞免疫是尖锐湿疣的重要的免疫学变化。

第一节 尖锐湿疣局部免疫

HPV感染或尖锐湿疣发生的全过程,其感染部位或病变部位会发生一系列免疫学的