

包皮环切术联合光动力治疗 尖锐湿疣的疗效

王晓阳¹ 孙立元¹ 彭涛² 褚小玲¹

【摘要】目的 观察包皮环切术联合光动力治疗尖锐湿疣的疗效。**方法** 选择2016年1月至2018年5月于首都医科大学附属北京安贞医院皮肤科门诊诊治的154例伴有包皮过长或包茎的尖锐湿疣患者,采用随机数字法分为两组,对照组77例患者给予光动力治疗,治疗组77例患者在对照组基础上联合包皮环切术治疗。**结果** 于患者治疗后第1周和第2周随访时,治疗组患者复发率(1.5%和1.3%)显著低于对照组(13.0%和13.0%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.7840$ 、 $P = 0.0162$; $\chi^2 = 7.8081$ 、 $P = 0.0052$)。治疗组患者总体有效率和复发率分别为99.0%和0.98%,对照组总体有效率和复发率分别为92.9%和7.14%,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.001)。治疗组患者术后疼痛率(9.1%)较对照组(6.5%)低,但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.3615$ 、 $P = 0.5477$);两组患者VAS评分经Kolmogorov-Smirnov Z 检验,差异无统计学意义($Z = -1.0842$ 、 $P = 0.2783$)。两组患者术后各有1例出现创面感染。对照组和治疗组各有1例患者治疗后1周~6个月发生不良反应(均为治疗部位出现色素脱失),经Fisher精确检验差异无统计学意义($P > 0.9999$)。**结论** 尖锐湿疣合并包皮过长或包茎者,在光动力术后行包皮环切联合治疗,可显著降低尖锐湿疣的复发率。

【关键词】 包皮环切; 光动力; 尖锐湿疣

Efficacy of the photodynamic therapy combined with circumcision for condyloma acuminatum

Wang Xiaoyang¹, Sun Liyuan¹, Peng Tao², Chu Xiaoling¹. ¹Department of Dermatology, ²Department of Urology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Sun Liyuan, Email: ww090406@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of circumcision combined with photodynamic in the treatment of condyloma acuminatum. **Methods** From January 2016 to May 2018, a total of 154 cases with condyloma acuminatum complicated with redundant prepuce or phimosis of outpatient-room Department of Dermatology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University were collected, who were divided into two groups by random digital method. The 77 patients in control group were treated with photodynamic therapy, while in treatment group, 77 patients were treated with circumcision on the basis of the control group. **Results** The recurrence rates of patients in the treatment group (1.5% and 1.3%) were significantly lower than those of the control group (13.0% and 13.0%), at the first and second week following up after treatment ($\chi^2 = 5.7840$, $P = 0.0162$; $\chi^2 = 7.8081$, $P = 0.0052$). The overall effective rate and recurrence rate of patients in the treatment group were 99.0% and 0.98%, respectively, which were 92.9% and 7.14% in control group, respectively, with significant differences (all $P < 0.001$). The postoperative pain rate of patients in treatment group (9.1%) was lower than that of the control group (6.5%), but with no significant difference ($\chi^2 = 0.3615$, $P = 0.5477$). There was no significant difference in VAS score between the two groups ($Z = -1.0842$, $P = 0.2783$). One case occurred wound infection in each group. There were one case with adverse reactions in control group and one case in treatment group from 1 week to 6 months after treatment (both had pigmentation at the treatment site), with no significant difference between the two groups ($P > 0.9999$). **Conclusions** For patients with condyloma acuminatum complicated with redundant prepuce or phimosis, the recurrence rate of condyloma acuminatum was significantly reduced by circumcision after photodynamic therapy.

【Key words】 Peritomize; Photodynamic therapy; Condyloma acuminatum

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.011

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院皮肤科¹、泌尿外科²

通信作者: 孙立元, Email: ww090406@163.com

尖锐湿疣 (condyloma acuminatum, CA) 是一种常见的性传播疾病, 因人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染引起; 主要发生在皮肤黏膜等部位, 潜伏期较长, 复发率较高, 复发主要原因为存在亚临床感染、机体免疫功能低下、特殊部位皮损暴露不充分以及局部潮湿等。合并包皮过长或者包茎的尖锐湿疣患者因疣体暴露不充分, 局部温暖潮湿、不洁, 更有利于HPV生长繁殖, 因而更易复发。

目前临床上治疗尖锐湿疣方法众多, 5-氨基酮戊酸光动力疗法 (aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy, 5-ALA-PDT) 为一种新兴的有效治疗尖锐湿疣的方法^[1-6]。对合并包皮过长或者包茎的男性尖锐湿疣患者, 亦有研究认为包皮环切术对于复发性尖锐湿疣有效易行^[7]。为寻找其更有效的治疗方法, 本研究选取了于本科就诊、合并包皮过长或者包茎的男性CA患者共154例, 分析应用包皮环切术联合光动力治疗尖锐湿疣的疗效, 现报道如下。

资料和方法

一、入组患者的临床资料

选取2016年1月至2018年5月于首都医科大学附属北京安贞医院皮肤科就诊男性尖锐湿疣患者共154例, 入组患者赘生物位于包皮内板或其遮盖部分 (冠状沟、龟头或尿道口), 且均合并包皮过长或包茎, 无瘢痕体质、自身免疫性疾病及其他感染性疾病, 均符合《中国临床皮肤病学》中尖锐湿疣的诊断标准^[8]。采用随机数字法将患者分为治疗组 (77例) 和对照组 (77例), 治疗组患者先行光动力治疗, 待创面愈合 (1周内) 再行包皮环切术, 对照组患者仅给予用光动力方法治疗。

二、治疗药物及仪器

1. 治疗药物: 外用盐酸氨酮戊酸散 (艾拉), 118 mg/瓶, 购自上海复旦张江生物医药股份有限公司。

2. 治疗仪器: LED-IB型光动力治疗仪: 波长为 (630±5) nm, 功率为100 mW/cm²。

三、治疗方法

1. 治疗组: 光动力治疗按照“三阶段”治疗的常规操作^[9]。每周治疗1次, 连续3~4次 (治疗至疣体完全清除后增加巩固治疗1次, 完成巩固治

疗后为完成光动力治疗)。在完成光动力治疗后1周内, 联合泌尿外科行“商环内置式包皮环切术”, 采用常规方法切除患者过长包皮, 在遵循普通环切术基本原则下 (系带处不宜过短, 避免影响性功能), 尽量切除含尖锐湿疣皮损的包皮, 并充分显露患者龟头及冠状沟。

2. 对照组: 仅进行光动力治疗, 不行包皮环切; 两组患者完成所有治疗后第1周、2周和4周复查, 随访至6个月。随访期间嘱患者避免性生活或戴避孕套, 注意会阴部清洁卫生。

四、观察记录指标

1. 治疗完成后第1周、第2周、第4周和第6个月, 分别记录并比较两组患者术后复发率, 在治疗完成后第6个月, 记录两组患者治疗有效率。

疗效判定使用中华医学会制定的尖锐湿疣治疗评价指标^[9]。

总体有效率 = (痊愈患者人次/经治疗患者人次) × 100%。

复发率 = (复发的患者人次/经治疗患者人次) × 100%。

2. 治疗结束后1周, 比较两组患者疼痛、创面感染发生率的差异。患者疼痛自我评分及创面感染评估方式和标准参考本课题组既往研究^[9]。

3. 积极随访观察患者治疗过程中出现的其他各类不良反应并及时进行相关统计记录和对症处理。患者治疗后不良反应包括分泌物增多, 色素沉着或脱失, 瘢痕或狭窄。评分方法参考本课题组既往研究^[9]。

五、统计学处理

采用GraphPad PRISM 6.01软件进行统计学分析, 患者年龄、病程和VAS评分等计量资料均不符合正态分布, 采用M (P25, P75) 表示, 应用Wilcoxon检验。两组患者复发率和有效率为计数资料, 比较采用 χ^2 检验, 当理论数 $T \geq 5$ 且总样本量 ≥ 40 , 用Pearson卡方进行检验; 若有理论数 $T < 1$ 或总样本量 < 40 , 则采用Fisher's s检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料

对照组患者77例, 年龄18~66岁, 病程1~24周; 治疗组患者77例, 年龄17~63岁, 病程1~24

周。两组患者年龄和病程的中位数（四分位间距）详见表1，采用Wilcoxon检验差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），具有可比性。

二、两组尖锐湿疣患者的治疗

1. 两组患者随访脱落情况：治疗组患者有1例失访（治疗结束后第4周）。对照组患者无脱落。

2. 两组患者治疗后1~4周复发率：两组患者治疗后复发详见表2。第1周和第2周随访时，治疗组患者复发率均显著低于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。复发最多见于患者治疗后4周内，4周后两组患者复发率均显著下降，但差异无统计学意义（ $P > 0.99$ ）。复发皮损多位于原皮损周围，病程长、原发皮损数量多的患者复发率相对较高。

3. 两组尖锐湿疣患者完成治疗后随访6个月总体有效率和复发率：治疗组患者总体有效率为99.0%，对照组总体有效率为92.9%；治疗组总体复发率0.98%，低于对照组（7.14%），差异均有统计学意义（ P 均 < 0.001 ）。

4. 两组尖锐湿疣患者术后疼痛和创面感染发生率：两组尖锐湿疣患者疼痛情况见表3，治疗组患者发生术后疼痛率较对照组低，但差异无统计学

意义（ $\chi^2 = 0.3615$ 、 $P = 0.5477$ ）；两组患者VAS评分经Kolmogorov-Smirnov Z 检验，差异无统计学意义（ $Z = -1.0842$ ， $P = 0.2783$ ）。两组患者术后各有1例出现创面感染，见表3。

五、两组尖锐湿疣患者术后瘢痕和色素沉着等不良反应发生率

对照组和治疗组患者治疗后1周~6个月不良反应各发生1例，均为治疗部位出现色素脱失，经Fisher精确检验差异无统计学意义（ $P > 0.9999$ ）。

讨 论

尖锐湿疣是临床工作中一种常见的性传播类疾病。潜伏期2周至8个月。临床治疗尖锐湿疣的方法众多，但复发率很高。复发原因可能与疣体周围的亚临床感染、皮损周围正常皮肤内的潜伏病毒HPV活化等相关^[10]。目前治疗方法主要为局部外用药物或物理疗法去除疣体，同时可配合增强机体免疫的药物^[9]。

合并包皮过长或者包茎的尖锐湿疣患者，局部潮热湿润，为HPV生长和繁殖创造了有利

表1 两组尖锐湿疣患者的基线资料 [M (P25, P75)]

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (周)
对照组	77	28 (24.5, 36)	3 (2, 6)
治疗组	77	28 (25.0, 34.5)	3 (2, 6)
Z值		0.9250	0.0398
P值		0.9676	0.3550

表2 两组尖锐湿疣患者治疗后复发率 [例 (%)]

组别	例数	第1周 ^a	第2周 ^a	第3周 ^b	第4周 ^b
对照组	77	10 (13.0)	10 (13.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
治疗组	77	2 (1.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0) ^c
统计量		$\chi^2 = 5.7840$	$\chi^2 = 7.8081$	—	—
P值		0.0162	0.0052	0.4722	0.4722

注：^a采用 Pearson 卡方检验；^b采用 Fisher 精确检验；^c：该组第4周研究对象脱落1例；“—”：无相关数据

表3 两组尖锐湿疣患者治疗后疼痛和创面感染情况

组别	例数	术后疼痛 [例 (%)] ^a	术后疼痛VAS评分 [M (P25, P75)] ^b	创面感染 [例 (%)]
对照组	77	7 (9.1)	1 (1, 2)	1 (1.3)
治疗组	77	5 (6.5)	2 (1, 2)	1 (1.3)
统计量		$\chi^2 = 0.3615$	$Z = -1.0842$	—
P值		0.5477	0.2783	—

注：^a：采用 Pearson 卡方检验；^b：采用 Wilcoxon 检验；

条件。同时,疣体位于包皮内板或者其覆盖部位,更易生长融合成较大的团块。有研究发现合并包皮过长或包茎的尖锐湿疣患者复发率可达61.19%~81.82%,显著高于单纯尖锐湿疣患者的复发率,亦高于龟头暴露的患者^[11-12]。

对合并有包皮过长或包茎的尖锐湿疣患者,有研究单独使用包皮环切的方法进行治疗。包皮环切术一方面切除过长包皮,使尿道口、龟头和冠状沟显露,另一方面改善局部环境的清洁度,去除包皮内尿液、脱落上皮及包皮垢等利于尖锐湿疣生长和复发的因素。此外,环切过程中结扎包皮局部血管,冠状沟、龟头部位血供暂时减少,也降低了尖锐湿疣的复发率。但该方法治疗范围相对局限,不能彻底治疗亚临床及潜伏性感染,也易导致复发。有研究发现尖锐湿疣的亚临床病灶多存在于疣体周围2 cm范围内,HPV DNA检出率可达45%,故扩大切除范围可以降低尖锐湿疣的复发率^[21]。此后有研究行包皮环切术时扩大切除范围,切除曾经存在疣体的包皮外尽量多地切除可能的潜伏灶及亚临床感染的包皮,以降低尖锐湿疣复发率。但这种扩大切除治疗并不能完全防止尖锐湿疣复发,反而可能导致瘢痕增生、阴茎正常功能受损^[21]。另外,创面过大可能延长愈合时间、增加合并感染的机会。此外,对龟头和冠状沟部位的尖锐湿疣,包皮环切术也无法去除疣体。

已在临床上广泛开展的光动力疗法,是利用光动力反应进行治疗的一种新技术。5-ALA是目前应用最广的光敏剂。目前研究表明,尖锐湿疣患者较为有效的治疗方法为5-ALA-PDT治疗^[1-5]。5-ALA经过局部涂抹可以被HPV感染细胞迅速吸收,并大量分布于增殖旺盛的细胞线粒体、细胞膜和胞质中。在特定波长光的照射下,可以直接破坏细胞结构,从而引发其凋亡和坏死,破坏疣体内的血管;同时参与局部和全身的免疫反应产生抗病毒作用,从而有效地降低复CA发率。相对传统手术,5-ALA-PDT的优越性在于既可以直接去除HPV感染所造成的病变组织,又较好地保护正常组织,可重复治疗。但在临床应用过程中,对于包皮过长或者包茎的患者,单独使用光动力疗法仍有较多出现复发。

有研究显示,用物理或化学方法预先去除疣体,再联合应用清除亚临床感染和提高免疫功能的方法,可以减少尖锐湿疣的复发。故本研究尝试选

择5-ALA-PDT治疗联合包皮环切术,以期减少复发率,达到更好的疗效。

本研究显示,在常规光动力治疗后加行包皮环切手术,治疗总复发率为0.98%,显著低于对照组(7.14%),提示对于包皮过长或者包茎的CA患者,使用光动力治疗联合包皮环切术,能够更加有效地降低尖锐湿疣的复发率。此外,本研究结果显示,两组尖锐湿疣患者术后疼痛、创面感染率和不良反应发生率方面差异均无统计学意义,提示联合治疗不会增加患者相关不良反应发生率。

综上,对临床上合并有包皮过长或者包茎的尖锐湿疣患者,使用光动力治疗联合包皮环切术,既提高了疗效,又有效地降低了复发率;联合治疗后不良反应少,亦能减轻患者对治疗和复发的焦虑。

参 考 文 献

- [1] Shan X, Wang N, Li Z, et al. An open uncontrolled trial of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata in male patients[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2016, 82(1): 65-67.
- [2] 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.
- [3] 葛红芬, 臧运书, 汤占利, 等. 5-氨基酮戊酸-光动力疗法治疗尖锐湿疣疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 96-98.
- [4] 张云凤, 王秀丽, 王宏伟. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣的进展[J]. 中国皮肤性病杂志, 2013, 27(1): 78-80.
- [5] 王卿, 王爱学, 李玉平, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣疗效的影响因素分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2013, 27(5): 490-491+498.
- [6] 邹先彪, 张云杰, 杨宇光, 等. 三阶段光动力疗法治疗男性尖锐湿疣. 中国激光医学杂志, 2010, 19(4): 235-238.
- [7] 陈强文, 陈富祺. 包皮环切术预防阴茎尖锐湿疣复发疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2009, 8(5): 293-294.
- [8] 赵辨主编. 中国临床皮肤病学[M]. 2版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1816-1821.
- [9] 王晓阳, 褚小玲, 孙立元. 复方多黏菌素B软膏联合长效抗菌材料洁悠神在尖锐湿疣光动力治疗术创面中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 160-164.
- [10] 刘全忠, 齐蔓莉. 尖锐湿疣的复发及对策[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(9): 610-612.
- [11] 何玉章, 苏秀凤, 颜瑜章, 等. 不同方法治疗尖锐湿疣的疗效比较及体会[J]. 皮肤病与性病, 2007, 29(1): 50-51.
- [12] 刘淮. 尖锐湿疣的诊断与治疗[J]. 皮肤病与性病, 1999, (1): 21-25.
- [13] 唐中书. 电灼加包皮环切术治疗复发性尖锐湿疣[J]. 广西中医学院学报, 2002, 5(3): 36-37.
- [14] 李明山, 娄运志, 王增超. 包皮环切术治疗复发性尖锐湿疣[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2004, 20(3): 288-289.
- [15] 崔正雄. 包皮环切根治复发性尖锐湿疣120例分析[J]. 中国计生

- 育学杂志,2002,10(12):754.
- [16] 鲁元刚, 蔡国芳, 李伟. 包皮环切术治疗和预防尖锐湿疣复发[J]. 临床皮肤科杂志,1999,28(2):65.
- [17] 谢晓明. 用二氧化碳激光环切包皮与尖锐湿疣复发的关系[J]. 中国血液流变学杂志,2005,15(3):495-496.
- [18] 庄美顺, 贝宏, 严珊. 包皮环切术在复发性尖锐湿疣中的应用优势探讨[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(9):865-866.
- [19] 朱东辉. 包皮环切术减少男性生殖器尖锐湿疣的复发[J]. 中华皮肤科杂志,2001,34(3):231.
- [20] 王强, 孙淑清, 高占军, 等. 包皮过长合并尖锐湿疣综合治疗68例[J]. 第四军医大学学报,2002,23(8):720.
- [21] 黄跃深, 邓伟平, 万建勳. 激光包皮环切术治疗伴包皮过长的尖锐湿疣35例疗效分析[J]. 岭南皮肤性病科杂志,2006,13(1):17-19.
- [22] 廖元兴. 尖锐湿疣复发的若干问题[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2015,22(1):80-81.
- (收稿日期: 2018-12-24)
(本文编辑: 孙荣华)
- 王晓阳, 孙立元, 彭涛, 等. 包皮环切术联合光动力治疗尖锐湿疣的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(3):234-238.