

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2022.07.009

局部温热疗法治疗病毒疣的短期疗效观察

苑春雨, 丁雪利, 徐美娇, 周生儒, 吴依萍, 陈 潇, 徐莹莹, 刘小青, 顾雨旻, 李 敏
(苏州大学附属独墅湖医院/苏州大学医学中心/苏州市独墅湖医院皮肤科, 江苏 苏州 215000)

【摘 要】目的 评估局部温热疗法治疗病毒疣的短期疗效和安全性。**方法** 选择2020年7月-12月在苏州大学附属独墅湖医院门诊就诊的33例病毒疣患者为研究对象, 包括尖锐湿疣8例, 掌跖疣19例, 扁平疣6例, 均应用温热治疗仪照射治疗, 比较不同类型病毒疣的疗效与病程、年龄、性别的关系及不良反应发生情况。**结果** 尖锐湿疣、掌跖疣和扁平疣的总有效率分别为62.50%、36.84%和33.33%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同性别、年龄、病程的患者疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗不良反应主要为照射局部小水疱, 发生率为18.18%。**结论** 局部温热疗法治疗病毒疣安全有效, 尤其对尖锐湿疣效果好, 且疗效与性别、年龄、病程无关。

【关键词】 温热疗法; 尖锐湿疣; 掌跖疣; 扁平疣

中图分类号: R752.5

文献标识码: A

文章编号: 1004-4949 (2022) 07-0030-04

Short-term Clinical Efficacy of Local Hyperthermia in the Treatment of Viral Warts

YUAN Chun-yu, DING Xue-li, XU Mei-jiao, ZHOU Sheng-ru, WU Yi-ping, CHEN Xiao, XU Ying-ying, LIU Xiao-qing, GU Yu-yang, LI Min

(Department of Dermatology, Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University/Medical Center of Soochow University/Suzhou Dushu Lake Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To evaluate the short-term efficacy and safety of local hyperthermia in the treatment of virus warts. **Methods** Thirty-three patients with verruca virosa, including 8 cases of condyloma acuminatum, 19 cases of palmoplantar wart, and 6 cases of flat wart, who were treated in the Outpatient Department of Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University from July to December 2020, were selected as the research objects and treated with thermotherapy instrument. The efficacy, relationship between efficacy and course of disease, age, gender, and incidence of adverse reactions of different types of verruca virosa were compared. **Results** The total effective rates of condyloma acuminatum, metatarsal warts and flat warts were 62.50%, 36.84% and 33.33%, respectively, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference in the efficacy of patients with different gender, age and course of disease ($P > 0.05$). The main adverse reaction was irradiation of local blisters, with the incidence of 18.18%. **Conclusion** Local hyperthermia is a effective and safe modality in the treatment of virus warts, especially for CA, and the effect is not influenced by gender, age and duration of disease.

【Key words】 Local hyperthermia; condyloma acuminatum; Palmplantar wart; Flat wart

病毒疣 (viral warts) 是临床常见皮肤病, 主要由人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染角质形成细胞引起。典型病毒疣临床

表现为疣状或乳头瘤状增生的丘疹或斑块, 伴或不伴疼痛, 临床好发于手足、面部及外生殖器部位。传统治疗效果差, 常伴有疼痛溃疡等副作用

第一作者: 苑春雨 (1990.4-), 女, 山东临沂人, 博士, 主治医师, 主要从事皮肤病的物理治疗研究

通讯作者: 李敏 (1983.6-), 女, 安徽六安人, 博士, 副主任医师, 主要从事遗传性皮肤病、皮肤外科及激光治疗

引用格式: 苑春雨, 丁雪利, 徐美娇, 等. 局部温热疗法治疗病毒疣的短期疗效观察[J]. 医学美学美容, 2022, 31 (7): 30-33.

收稿日期: 2022-02-12

修回日期: 2022-02-24

且容易复发。近年来,临床上应用局部温热疗法治疗病毒疣且取得一定疗效^[1-3]。为更好地研究该疗法治疗病毒疣的效果及安全性,本研究结合2021年7月-12月在我科门诊采用该法治疗的33例HPV病毒疣临床资料展开分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年7月-12月在苏州大学附属独墅湖医院门诊就诊的33例病毒疣患者,其中男18例,女15例;年龄14~58岁,平均年龄 (28.12 ± 9.68) 岁;病程2 d~5年,平均病程 (17.47 ± 18.26) 个月;既往治疗:冷冻治疗9例(治疗次数2~21次,其中联合干扰素肌肉注射治疗1例、联合激光治疗1例)、外用药物治疗5例(包括外用维A酸、斑蝥素、咪喹莫特、中药等传统药物)、手术联合光动力治疗1例(其中光动力治疗7次)、其余18例未进行治疗;合并糖尿病1例(长期注射胰岛素),合并肾移植1例(长期口服免疫抑制剂、糖皮质激素);临床表现为尖锐湿疣8例,掌跖疣19例,扁平疣6例;所有尖锐湿疣患者梅毒及HIV抗体检测均为阴性;所有患者局部温热治疗前1个月均未接受其他治疗。尖锐湿疣中感染低危型(HPV6、11)5例、高危型(HPV16)1例、混合型(HPV16、31、52)2例。

1.2 方法 选取一处靶疣体(多发性疣选取最大的疣体或者首发疣体),采用红外特定波光能温热治疗仪(辽宁燕阳医疗设备有限公司,YY-WRY-V01)局部照射,根据不同体表部位对温度耐受程度设定不同温度,治疗温度 $43^{\circ}\text{C} \sim 46^{\circ}\text{C}$,照射30 min/次,以治疗过程中出现轻微可耐受的灼热感为宜。第1个月治疗7次:先连续照射3次(1次/d),10 d后同一靶疣体处连续照射2次(1次/d),间隔1周照射1次,再间隔1周照射1次。第2个月开始每周照射1次,直至疣体全部脱落或总疗程达3个月。对于角质增生明显的疣体,刮除法预处理使疣体表面角质层变薄再行局部温热照射治疗。

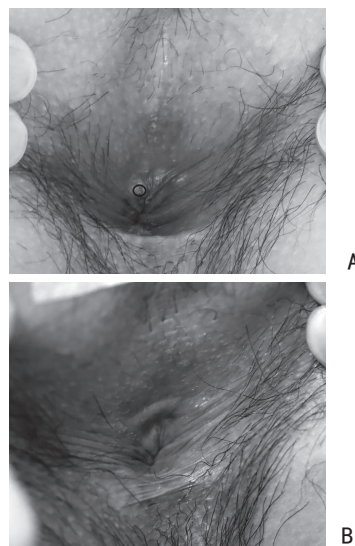
1.3 观察指标 比较不同类型病毒疣的疗效、疗效与病程、年龄、性别的关系及不良反应发生情况。疗效判定标准:疣体完全消退为有效,疣体不完全消退、无变化或增多增大为无效。总有效

率=疣体完全消退/总例数 $\times 100\%$ 。不良反应主要包括红斑、水疱。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

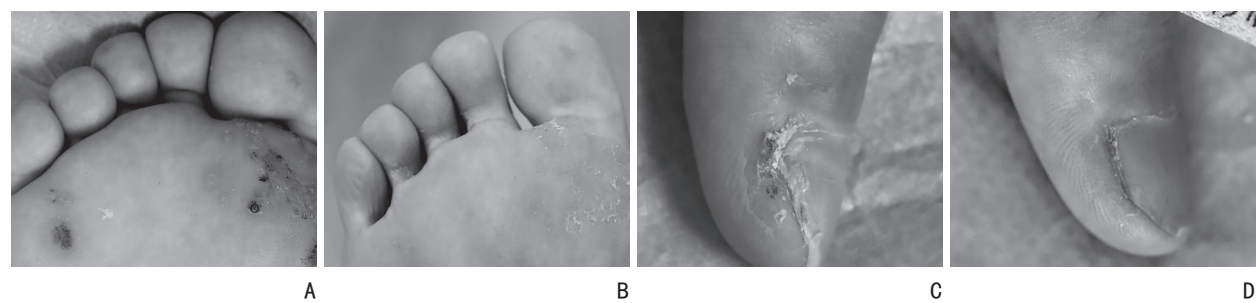
2 结果

2.1 病毒疣治疗效果 尖锐湿疣病例中,第1个月治疗有3例疣体全部脱落,分别在第6、7次治疗结束后1周内;在第2个月治疗中,1例在第10次治疗后疣体全部脱落;第3个月治疗中,1例在第14次治疗后疣体全部脱落,2例分别联合光动力、激光治疗,疣体全部清除,1例失访。治疗总有效率为62.50% (5/8),尖锐湿疣治疗有效病例见图1。掌跖疣患者第1月治疗4例疣体全部脱落,分别第3次、第7次治疗后;第2个月治疗中1例在第10次治疗后疣体全部脱落,2例联合光动力治疗3次,疣体全部清除;第3个月治疗中2例在治疗15次后疣体全部脱落。治疗总有效率为36.84% (7/19),掌跖疣治疗有效病例见图2。扁平疣患者共6例,仅有2例疣体全部脱落,均在第7次治疗后1周内,治疗3个月总有效率为33.33% (2/6)。3种HPV病毒疣治疗总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.749$, $P=0.556$)。



注: A: 治疗前,黑色圆圈所示为治疗靶疣体; B: 治疗1个月后疣体全部脱落

图1 肛周尖锐湿疣



注：A、C 为治疗前，足底黑色圆圈所示为照射靶疣体；B、D为治疗后1个月后疣体全部脱落

图2 掌跖疣

2.2 疗效与病程、年龄、性别的关系 不同性别、年龄、病程的患者疗效比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表1。

2.3 不良反应发生情况 6例局部照射处出现小

水疱，其中包括1例尖锐湿疣、3例掌跖疣及2例扁平疣，水疱可自行吸收，不影响日常生活及治疗疗程，不良反应发生率为18.18%（6/33）。

表1 疗效与病程、年龄、性别的关系（ $\bar{x}\pm s, n$ ）

疾病	疗效	病程（个月）	年龄（岁）	男	女
尖锐湿疣	有效	1.46 ± 1.27	33.80 ± 13.70	3	2
	无效	1.57 ± 0.75	37.33 ± 11.37	2	1
掌跖疣	有效	17.00 ± 16.48	28.00 ± 7.28	4	3
	无效	20.25 ± 18.78	28.42 ± 7.34	5	7
扁平疣	有效	24.00 ± 12.00	21.00 ± 1.41	1	1
	无效	27.00 ± 15.59	31.75 ± 15.11	2	2

3 讨论

HPV感染角质形成细胞后导致表皮增厚、角化过度，形成肉眼可见的疣体。疣是全球范围内常见皮肤病，在儿童和青年人中发病率为5%~30%^[4]。目前已发现约150种HPV亚型，其中90%以上的生殖器部位感染由HPV6、11引起^[5]。病毒疣传统治疗手段多样，但效果差、患者耐受度低且容易复发^[1,4]，因此，其治疗在临床上具有挑战性。

温热疗法是指通过药物或仪器设备使温度升高，从而达到治疗疾病的目的。温热方法包括热水浸泡、微波、红外线等多种形式。近年来，该疗法被广泛用于各领域肿瘤的治疗，在皮肤科多用于治疗细菌、真菌及病毒等感染性疾病^[2,6]。本研究采用红外特定波光能温热治疗仪，照射一处靶疣体，从而达到治疗所有疣体的效果。局部温热疗法治疗HPV病毒疣的作用机制复杂。有研

究表明，局部温热治疗可诱导机体产生抗HPV的特异性免疫应答，与正常组织相比，温热治疗可明显促进HPV感染表皮中朗格汉斯细胞向真皮迁移、增强抗原提呈能力从而在细胞免疫应答中发挥作用^[7,8]，具体分子机制可能与温热治疗下调HPV感染组织中趋化因子配体20、白介素-1的表达有关^[9]。此外，其也可诱导内源性干扰素的表达，并通过JAK-STATS信号通路发挥抗病毒活性^[10]。也有研究报道热休克蛋白家族成员DNAJA4是温热治疗皮肤HPV感染的重要靶标，通过核转录因子kB信号通路抑制角质形成细胞增殖和促进抗病毒活性因子表达来发挥作用^[11]。

本研究结果显示，局部温热疗法对尖锐湿疣、掌跖疣和扁平疣有效。在尖锐湿疣组织中，温热治疗下调负责代谢调节和角化细胞分化的酶和蛋白的表达，上调抗病毒反应的蛋白表达^[12]，同时还诱导HPV感染的角质形成细胞发

生凋亡^[13],从而发挥抗病毒效应。另外,尖锐湿疣的总有效率略高于掌跖疣和扁平疣,考虑可能与生殖器黏膜部位的疣体潮湿,局部含水量较高有关^[14-16]。因此,推测对效果不好的患者,进行局部保湿联合温热治疗,可能会提高疗效。角质形成细胞产生免疫反应也是温热诱导免疫的机制之一,故较扁平的疣体治疗效果较差^[17, 18]。同时,本研究表明疗效与患者年龄、性别、病程无关。本研究中主要不良反应为照射局部出现小水疱,可自行吸收,无瘢痕溃疡。总体而言,局部温热疗法在治疗HPV病毒疣方面的安全性良好。

综上所述,局部温热疗法治疗病毒疣安全有效,尤其对尖锐湿疣效果好,且疗效与性别、年龄、病程无关。

参考文献:

- [1] Gilson R, Nugent D, Werner RN, et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(8): 1644-1653.
- [2] Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review[J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 48(6): 403-409.
- [3] Mu MH, Wang YN, Huang Y, et al. Local hyperthermia cleared multifarious viral warts in a patient with Cushing's syndrome[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4): e12815.
- [4] Friedman PC. Management of Difficult-to-Treat Warts: Traditional and New Approaches[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(3): 379-394.
- [5] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2021, 70(4): 1-187.
- [6] Antaya RJ, del Carmen M, Alonso F, et al. An Open Label Study of an Occlusive Heat Patch in the Treatment of Warts[J]. *J Drugs Dermatol*, 2019, 18(4): 368-373.
- [7] Gao X, Chen H. Hyperthermia on skin immune system and its application in the treatment of human papillomavirus-infected skin diseases[J]. *Front Med*, 2014, 8(1): 1-5.
- [8] 李晓东, 高兴华, 洪玉晓, 等. 温热对HPV感染皮肤LC成熟功能的影响[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24(2): 122-124.
- [9] Wang X, Gao XH, Hong Y, et al. Local hyperthermia decreases the expression of CCL-20 in condyloma acuminatum[J]. *Virol J*, 2010, 7: 301.
- [10] Zhu LL, Gao XH, Qi R, et al. Local hyperthermia could induce antiviral activity by endogenous interferon-dependent pathway in condyloma acuminata[J]. *Antiviral Res*, 2010, 88(2): 187-192.
- [11] Sun YZ, Ren Y, Zhang YJ, et al. DNAJA4 deficiency enhances NF-kappa B-related growth arrest induced by hyperthermia in human keratinocytes[J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 91(3): 256-267.
- [12] Sun YZ, Li JF, Wei ZD, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of condyloma acuminata: mild hyperthermia treatment reveals compromised HPV infectivity of keratinocytes via regulation of metabolism, differentiation and anti-viral responses[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 383-393.
- [13] Yoshihisa Y, Rehman MU, Kondo T, et al. Role of macrophage migration inhibitory factor in heat-induced apoptosis in keratinocytes[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3870-3877.
- [14] Gilson R, Nugent D, Bennett K, et al. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24(47): 1-86.
- [15] 霍玮. 44℃温热治疗尖锐湿疣的临床疗效观察和细胞免疫作用机制探讨[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.
- [16] Wei ZD, Sun YZ, Qi RQ, et al. Giant Condyloma Acuminatum Treated Successfully with Mild Local Hyperthermia: Two Case Reports[J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(2): adv00391.
- [17] Chen JL, Zheng S, Yang Y, et al. Successful treatment of extensive flat warts with local hyperthermia: A case report[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14525.
- [18] Feagan BG, Marabani M, Wu JJ, et al. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(11): 4491-4518.